



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS DA INFORMAÇÃO E
GESTÃO EM SAÚDE

**OTIMIZAÇÃO BAYESIANA DE ACELERADORES DE PLASMA A LASER
VISANDO A PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS VIA FOTOATIVÇÃO**

BRUNO SILVEIRA NUNES

PORTO ALEGRE - RS

2023

BRUNO SILVEIRA NUNES

**Otimização Bayesiana de aceleradores de plasma a laser visando a produção de
radiofármacos via fotoativação**

Dissertação no Programa de Mestrado Acadêmico
em Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde
da Universidade Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre.

Orientador: Prof. Dr. Mirko Salomón Alva Sán-
chez

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Bonatto

PORTO ALEGRE - RS

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Nunes, Bruno Silveira

Otimização Bayesiana de aceleradores de plasma a laser visando a produção de radiofármacos via fotoativação / Bruno Silveira Nunes – Porto Alegre - RS, 2023.

110f.: il.; 30 cm

Dissertação no Programa de Mestrado Acadêmico em Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Orientador: Prof. Dr. Mirko Salomón Alva Sánchez

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Bonatto

1. Otimização Bayesiana. 2. Aceleração laser-plasma. 3. Simulação *particle-in-cell*. 4. Feixe de elétrons.

BRUNO SILVEIRA NUNES

Otimização Bayesiana de aceleradores de plasma a laser visando a produção de radiofármacos via fotoativação

Dissertação no Programa de Mestrado Acadêmico em Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Área de Concentração: Tecnologias da Informação Inteligente

Data de Aprovação:

28/04/2023

Banca Examinadora:

Viviane Rodrigues Botelho

Avaliador 1

Felipe Barbedo Rizzato

Avaliador 2

Javier Resta López

Avaliador 3

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de expressar minha gratidão à minha família pelo apoio incondicional durante minha jornada. Além disso, gostaria de estender meus agradecimentos aos meus orientadores, cujo auxílio foi fundamental ao longo desses anos de dedicação. Não posso deixar de mencionar que, durante esse tempo, eles também tiveram que suportar minhas conversas diárias e o envio incessante de figurinhas de cachorro pelo WhatsApp. É importante ressaltar que este trabalho não teria sido possível sem o esforço e a orientação deles.

Por fim, agradeço aos recursos de computação fornecidos pelo sistema de HPC SDumont do LNCC (projeto LPA-FARMA) e pelo N8 Centre of Excellence em Pesquisa Intensiva em Computação (N8 CIR), fornecido e financiado pela parceria de pesquisa N8 e pelo EPSRC. Este estudo foi financiado em parte pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil, CAPES.

RESUMO

A crescente utilização de diagnósticos por imagem que utilizam radiofármacos está aumentando a demanda destas substâncias em hospitais e clínicas médicas de todo o planeta. Os radiofármacos são compostos que contêm fármacos e radioisótopos, que são principalmente produzidos em reatores nucleares através da fissão de urânio altamente enriquecido. Esse processo de produção gera grandes quantidades de resíduos radioativos prejudiciais ao meio ambiente, requerendo centenas de anos para se estabilizarem e cessarem seu risco. Uma alternativa moderna e compacta - livre de urânio - que permite a produção *in loco*, é a produção por fotoativação via aceleradores de plasma a laser. Nesse processo, o acelerador gera um feixe de elétrons direcionado a colidir com um alvo sólido, produzindo fótons que podem desencadear a reação fotonuclear. No entanto, obter feixes de elétrons via interação laser-plasma com as propriedades necessárias para atingir o processo de fotoativação é uma tarefa desafiadora. Esta é uma tecnologia complexa e ainda em desenvolvimento, cujos resultados dependem de uma ampla gama de características do laser e do plasma. Neste trabalho, utilizou-se a otimização Bayesiana em simulações PIC em quatro diferentes perfis de densidade de gás H₂ como alvos de um acelerador de plasma a laser, com o intuito de obter um feixe de elétrons apropriado para a produção do radioisótopo ⁹⁹Mo. O laser, com potência pico de 5 TW, opera com altas taxas de repetição no regime automodulado, produzindo pulsos com perfil radial Gaussiano de 15 μm de comprimento longitudinal e 7 μm de raio da cintura. Com a aplicação do algoritmo de otimização Bayesiana, obteve-se um feixe de elétrons com carga superior a 1300 pC e energias medianas e máxima de 16,7 MeV e 87 MeV, respectivamente. Após a interação deste feixe com um alvo de tântalo, haverá fótons com energias suficientes para produzir o radioisótopo ⁹⁹Mo via da fotoativação. O ⁹⁹Mo transmuta-se em ^{99m}Tc, o radioisótopo mais utilizado em procedimentos de medicina nuclear.

Palavras-chave: otimização Bayesiana, aceleração laser-plasma, simulação *particle-in-cell*, feixe de elétrons.

ABSTRACT

The widespread use of imaging diagnostics that employ radiopharmaceuticals is increasing the demand for these substances in hospitals and medical clinics worldwide. Radiopharmaceuticals are compounds that contain drugs and radioisotopes, primarily produced in nuclear reactors through fission of highly enriched uranium. This production process generates large amounts of radioactive waste that are harmful to the environment, taking hundreds of years to stabilize and cease their activity. A modern and compact - uranium-free - alternative that allows on-site production is the use of laser-plasma accelerators to induce nucleus photoactivation. In this process, the accelerator generates an electron beam to collide with a solid target, producing photons that can trigger a photonuclear reaction. However, obtaining electron beams via laser-plasma interaction with the necessary properties to achieve the photoactivation process is a challenging task. This is still an under-development technology, whose results depend on a wide range of laser and plasma quantities. In this work, Bayesian optimization was used in PIC simulations in four different H₂ gas density profiles as targets of a laser-plasma accelerator, in order to obtain an appropriate electron beam for the ⁹⁹Mo radioisotope production. It has been used a 5-TW-peak-power laser that operates at high repetition rates in the self-modulated regime, producing pulses with a Gaussian radial profile of 15 μm of longitudinal length, and 7 μm of waist radius. Bayesian optimization algorithm allowed that an electron beam with a charge exceeding 1300 pC and median and maximum energies of 16.7 MeV and 87 MeV, respectively, was obtained. The interaction of this beam with a tantalum target can potentially provide photons with sufficient energies to produce the ⁹⁹Mo via photoactivation. The ⁹⁹Mo transmutes into ^{99m}Tc, the most widely used radioisotope in nuclear medicine procedures.

Keywords: Bayesian optimization, laser-plasma acceleration, *particle-in-cell* simulation, electron beam.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Produção de radioisótopos por fotoativação.	22
Figura 2 – Representação de uma onda de densidade ocasionada no plasma por um pulso de laser gaussiano. Fonte: Esarey et al. [35].	23
Figura 3 – Representação de um pulso de laser (linha pontilhada), que se propaga para a direita, sendo fragmentado. A linha solida representa o campo de rastro no regime automodulado. Fonte: Figura adaptada de Esarey et al. [35].	25
Figura 4 – Espectro de raios X do tungstênio obtido com o código <i>xpecgen</i> [54].	26
Figura 5 – Seção de choque da rota reacional $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$. Fonte: Tárkkányi et al. [31].	28
Figura 6 – Laço temporal do algoritmo PIC.	29
Figura 7 – Exemplos de duas distribuições Gaussianas bivariadas com média zero [81].	31
Figura 8 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do WNK, cuja matriz de covariância para $\sigma = 1$ consta ilustrada em (b).	32
Figura 9 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do EKQ, cujas matrizes de covariância para $l = 0, 4$ e $l = 4$ constam ilustradas em (b) e (c), respectivamente. $\sigma = 1$ foi mantido constante.	32
Figura 10 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do RKQ, cujas matrizes de covariância para $\alpha = 0, 01$ e $\alpha = 100$ constam ilustradas em (b) e (c), respectivamente. $\sigma = 1$ e $l = 1$ foram mantidos constantes.	33
Figura 11 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do PK, cujas matrizes de covariância para $p = 1$ e $p = 4$ constam ilustradas em (b) e (c), respectivamente. $\sigma = 1$ e $l = 1$ foram mantidos constantes.	33
Figura 12 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do MK, cujas matrizes de covariância para $\nu = 0, 5$ e $\nu = 10, 5$ constam ilustradas em (b) e (c), respectivamente. $\sigma = 1$ e $l = 1$ foram mantidos constantes.	34
Figura 13 – Exemplo da aplicação de processos Gaussianos para o ajuste de um conjunto de dados (pontos em preto). Os pontos foram aleatoriamente distribuídos pela função $f(x) = 0,05x^3 + x \text{ sen}(0,9x) + \epsilon$, onde ϵ é um ruído Gaussiano com pequena amplitude. O painel (a) mostra 40 funções amostrais (EQK) obtidas a partir de distribuições normais multivariadas que cruzam os pontos. No painel (b) é ilustrada a função $f(x)$ em azul, a média das distribuições das funções amostrais μ_* , que é a predição do modelo, em vermelho. A região cinza ilustra $\pm 2\sigma$, dois desvios padrões do valor predito.	35

Figura 14 – Fluxograma do processo de otimização Bayesiana em simulações PIC.	38
Figura 15 – Pontos azuis representam as macropartículas do sistema. Em (a) representação de uma grade com geometria 3D cartesiana. Em (b) representação de uma grade com geometria cilíndrica. Fonte: documentação do código FBPIC [91].	39
Figura 16 – Esquema do caso 1. A região em azul representa o perfil de densidade inicial do gás (antes da ionização) e a linha verde indica a posição focal do pulso de laser.	42
Figura 17 – Função objetivo em cada iteração do algoritmo utilizando o pacote Bayesian Optimization.	43
Figura 18 – Dispersão de F_{obj} em relação a (a) posição focal do laser, (b) razão entre as frequências angulares do plasma e do laser, (c) comprimento do platô, (d) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (e) energia máxima e (f) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (g) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (h), o perfil de gás ótimo obtido pelo pacote Bayesian Optimization.	44
Figura 19 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste <i>t-student</i> (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização realizada com implementação Bayesian Optimization.	45
Figura 20 – Valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo com o pacote Botorch.	46
Figura 21 – Dispersão de F_{obj} em relação a (a) posição focal do laser, (b) razão entre as frequências angulares do plasma e do laser, (c) comprimento do platô, (d) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (e) energia máxima e (f) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (g) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (h), o perfil de gás ótimo obtido pelo pacote Botorch.	47
Figura 22 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste <i>t-student</i> (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização realizada com implementação Botorch.	48
Figura 23 – Evolução temporal da simulação do caso 1 (Botorch) que apresentou o maior valor de função objetivo. Densidade de plasma normalizada pela densidade platô, em escala de cinza, e partículas que formam o feixe acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica sua energia em determinado momento.	49

Figura 24 – Perfil de densidade do gás (antes da ionização). O comprimento horizontal da rampa de subida R_1 e o comprimento horizontal da rampa de descida R_2 constituem as novas duas variáveis do sistema.	51
Figura 25 – Valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo para o caso 2. . . .	52
Figura 26 – Dispersão de F_{obj} a (a) posição focal do laser, (b) razão entre as frequências angulares do plasma e do laser no primeiro platô e comprimentos (c) da primeira rampa, (d) do platô e (e) da última rampa e (f) total do plasma, (g) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (h) energia máxima e (i) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (j) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (k), o perfil de gás ótimo do caso 2.	53
Figura 27 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste <i>t-student</i> (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização do caso 2.	54
Figura 28 – Evolução temporal da simulação do caso 2 que apresentou o maior valor de função objetivo. Densidade de plasma normalizada pela densidade platô, em escala de cinza, e partículas que formam o feixe acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica sua energia em determinado momento.	55
Figura 29 – Sistema físico caso 3: 8 parâmetros de entrada são variados. Esses sistema pode ter um comprimento total de 500 μm , cerca de 57% maior que o comprimento máximo do caso 2 e mais de duas vezes maior que o comprimento máximo do caso 1.	56
Figura 30 – Valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo para o caso 3. . . .	57
Figura 31 – Dispersão de F_{obj} a (a) posição focal do laser, razão entre as frequências angulares do plasma e do laser (b) no primeiro platô e (c) no segundo platô e comprimentos (d) da primeira rampa, (e) do primeiro platô e (f) da rampa central, (g) do segundo platô, (h) da última rampa e (l) total do plasma, (j) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (k) energia máxima e (l) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (m) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (n), o perfil de gás ótimo do caso 3.	59
Figura 32 – Perfis de densidade e posições focais sugeridas ao longo das iterações. . . .	60

Figura 33 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste <i>t-student</i> (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização do caso 3.	60
Figura 34 – Comparação (a) da influência da rampa central no perfil de densidade ótimo do caso 3 no (b) espectro obtido.	61
Figura 35 – Evolução temporal da simulação do caso 3 que apresentou o maior valor de função objetivo. Densidade de plasma normalizada pela densidade platô, em escala de cinza, e partículas que formam o feixe acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica sua energia em determinado momento.	63
Figura 36 – Sistema físico caso 4: 8 parâmetros de entrada são variados.	64
Figura 37 – Valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo para o caso 4.	65
Figura 38 – Dispersão de F_{obj} a (a) posição focal do laser, razão entre as frequências angulares do plasma e do laser (b) no primeiro platô e (c) no segundo platô e comprimentos (d) da primeira rampa, (e) do primeiro platô e (f) da rampa central, (g) do segundo platô, (h) da última rampa e (l) total do plasma, (j) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (k) energia máxima e (l) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (m) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (n), o perfil de gás ótimo do caso 4.	67
Figura 39 – Perfis de densidade e posições focais sugeridas ao longo das iterações.	68
Figura 40 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste <i>t-student</i> (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização do caso 4.	68
Figura 41 – Comparação (a) da influência da segunda rampa de subida no espectro obtido em (b) escala linear e em (c) escala logarítmica.	69
Figura 42 – Evolução temporal da simulação do caso 4 que apresentou o maior valor de função objetivo. Densidade de plasma normalizada pela densidade platô, em escala de cinza, e partículas que formam o feixe acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica sua energia em determinado momento.	71
Figura 43 – Perfis de densidade obtidos (a) para a simulação de maior valor de F_{obj} em cada caso e espectro do feixe de elétrons obtidos a partir de cada perfil (b) em escala logarítmica e (c) em escala linear.	73

Figura 44 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste <i>t-student</i> para os (a) espectros produzidos pelas 60 repetições dos perfis ótimos sem a fixação da semente de números aleatórios na simulação PIC. O diagrama de caixa (b) ilustra o valor da função objetivo dos espectros obtidos em cada uma das 60 repetições.	74
Figura 45 – Comparação da aplicação do algoritmo de otimização Bayesiana entre os pacotes Botorch nos painéis (a) e (b) e Bayesian Optimization nos painéis (c) e (d). O primeiro ponto, que inicializa o algoritmo é o mesmo nas duas otimizações. Os painéis (a) e (c) apresentam as 20 primeiras iterações do algoritmo para cada pacote, indicando os pontos que já foram sugeridos em cada iteração (escala de cor), além do resultado da regressão por processos Gaussianos na iteração 20 (linha pontilhada) e incerteza do ajuste $\pm 2\sigma$ pela região em azul. Para comparação também é apresentado o valor verdadeiro da função $f_1(x)$ pela linha em azul. Os painéis (b) e (d) apresentam a função de aquisição limite de confiança superior na iteração 20 e o próximo ponto a ser calculada a função objetivo.	108
Figura 46 – Valor da (a) função objetivo f_2 calculada com os conjuntos de parâmetros (b) x , (c) y e (d) z sugeridos pelos pacotes Botorch, em azul, e Bayesian Optimization, em laranja, em cada iteração da otimização.	109
Figura 47 – Comparação do (a) valor da função objetivo f_3 calculada com o conjunto de parâmetros (b) x , (c) y , (d) z , (e) w e (f) t sugerido pelos pacotes Botorch, em azul, e Bayesian Optimization, em laranja, em cada iteração.	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidades iniciais fixas do simulações PIC.	40
Tabela 2 – Intervalo de variação dos parâmetros de entrada do perfil caso 1. O intervalo de variação de ω_{p1}/ω implica em uma variação de densidade $0,34 \leq n_1 \leq 2,78 \cdot 10^{20} \text{cm}^{-3}$	42
Tabela 3 – Intervalo de variação dos parâmetros de entrada do perfil caso 2.	51
Tabela 4 – Intervalo de variação dos parâmetros de entrada do perfil caso 3.	56
Tabela 5 – Resultados dos espectros obtidos na análise da influência da rampa central. .	61
Tabela 6 – Intervalo de variação dos parâmetros de entrada do perfil caso 4. O intervalo de variação de ω_{p2}/ω implica em uma variação de densidade máxima no segundo platô $0 \leq n_2 \leq 1,74 \cdot 10^{21} \text{cm}^{-3}$	64
Tabela 7 – Resultados dos espectros obtidos na análise da influência da rampa central. .	69
Tabela 8 – Conjuntos de parâmetros ótimos obtidos em cada otimização.	72
Tabela 9 – Valores de função objetivo, carga selecionada e energia dos espectros ótimos obtidos em cada otimização.	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

^{100}Mo	molibdênio-100
^{99}Mo	molibdênio-99
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	tecnécio-99m
BO	Bayesian Optimization
EQK	<i>exponentiated quadratic kernel</i>
FBPIC	Fourier-Bessel Particle-In-Cell
LNCC	Laboratório Nacional de Computação Científica
LWFA	<i>laser wakefield acceleration</i>
MK	<i>Matérn kernel</i>
PIC	<i>particle-in-cell</i>
PK	<i>periodic kernel</i>
RQK	<i>rational quadratic kernel</i>
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>
SM-LWFA	<i>self-modulated laser wakefield acceleration</i>
TNSA	<i>target normal sheath acceleration</i>
UCB	<i>upper confidence bound</i>
WNK	<i>white noise kernel</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	20
3	JUSTIFICATIVA	21
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
4.1	Processos físicos	22
4.1.1	Acelerador de plasma a laser	22
4.1.2	Fótons de <i>bremsstrahlung</i>	25
4.1.3	Interação fotonuclear	26
4.2	Métodos computacionais	28
4.2.1	Algoritmo <i>particle-in-cell</i>	28
4.2.2	Regressão por Processos Gaussianos e Otimização Bayesiana	29
5	METODOLOGIA	38
5.1	Simulações computacionais	38
5.2	Otimização Bayesiana em simulações PIC	41
6	OTIMIZAÇÃO DE UM PERFIL DE GÁS TRAPEZOIDAL SIMÉTRICO	42
6.1	Resultados e discussão	43
6.1.1	Pacote Bayesian Optimization	43
6.1.2	Pacote Botorch	45
7	OTIMIZAÇÃO DE UM PERFIL DE GÁS TRAPEZOIDAL ASSIMÉ- TRICO	51
7.1	Resultados e discussão	51
8	OTIMIZAÇÃO DE UM PERFIL DE GÁS DE DOIS PLATÔS COM QUEDA DE DENSIDADE	56
8.1	Resultados e discussão	57
9	OTIMIZAÇÃO DE UM PERFIL DE GÁS COM 2 PLATÔS GENERA- LIZADO	64
9.1	Resultados e discussão	64
10	COMPARAÇÃO ENTRE OS PERFIS DE GÁS	72
11	CONCLUSÃO	75

REFERÊNCIAS	76
APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO	89
APÊNDICE B - COMPARAÇÕES DOS PACOTES BO E BOTORCH .	107

1 INTRODUÇÃO

Hospitais, clínicas médicas e centros de saúde realizam diariamente diversos procedimentos de alta complexidade que são resultados dos avanços tecnológicos e científicos desenvolvidos ao longo do século passado [1]. A medicina nuclear foi uma especialidade médica que surgiu devido à adoção de substâncias radioativas em tratamentos e diagnósticos, denominados radiofármacos, os quais são administrados ao paciente via intravenosa ou oral [2].

Os radiofármacos são compostos por radioisótopos ligados a medicamentos [3]. Os medicamentos permitem a fixação dos radioisótopos em órgãos específicos do corpo humano. A emissão de radiação corpuscular e/ou eletromagnética destas substâncias possibilita tanto a obtenção de diagnósticos por imagem do órgão de interesse, quanto o tratamento da doença [4]. Para minimizar a exposição do paciente à radiação ionizante, os radioisótopos utilizados nestes procedimentos devem possuir uma meia-vida curta o suficiente para permitir a aquisição da imagem desejada ou a obtenção do efeito terapêutico desejado, sem submeter o paciente a longos períodos de radiação. Por tanto, nem todos os radioisótopos são apropriados para uso em radiofármacos [5]. Usualmente, radioisótopos que emitem partículas β^+ e/ou raios γ são utilizados para diagnósticos, enquanto os que emitem elétrons Auger e partículas β^- são administrados para fins terapêuticos [6].

Dentre todos os diversos radioisótopos utilizados em medicina nuclear, o tecnécio-99m (^{99m}Tc , meia-vida de 6 h) é o mais utilizado, com mais de trinta milhões de procedimentos por ano em todo o mundo [7]. Ele é rotineiramente administrado para procedimentos de cintilografia de ossos [8], coração [9–11], cérebro [12], mama [13], fígado [14], divertículo de Meckel [15] e imunocintilografia [16]. Quando administrado ao paciente, o radiofármaco de ^{99m}Tc se fixa na estrutura tecidual de interesse e emite raios γ com energia característica de 140 keV [17]. Câmeras gama detectam a radiação emitida em um aparelho de SPECT (do inglês, *single photon emission computed tomography*), gerando a imagem que será utilizada para o diagnóstico [18].

O radioisótopo ^{99m}Tc é principalmente produzido via fissão de urânio altamente enriquecido (^{235}U) em reatores nucleares. Nesses reatores, um alto fluxo de nêutrons, da ordem de 10^{14} n/cm²s, incide em um alvo de urânio [19], dando início ao processo de fissão nuclear que resulta na produção de até 42 diferentes radioisótopos [20], incluindo o ^{99}Mo (meia-vida de 66 h), o qual decai em ^{99m}Tc dentro de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ [21] após ser separado dos demais subprodutos da fissão [22]. Devido a meia-vida do ^{99}Mo , esses geradores podem ser transportados para qualquer lugar do mundo, suprimindo a alta demanda global por ^{99m}Tc .

Apesar da fissão de urânio altamente enriquecido possibilitar uma produção em larga escala do ^{99}Mo , vários problemas estão associados a esse método de produção. O principal é a geração de uma alta quantidade de resíduos radioativos, prejudiciais à natureza, que podem demorar até centenas de anos para decair completamente. Tais resíduos geralmente são realocados e armazenados em grandes e profundos repositórios subterrâneos [23], o que ocasiona problemas de segurança e falta de espaço para armazenamento, devido ao grande tempo que

esses materiais permanecem radioativos. Outro problema decorrente da produção centralizada em reatores nucleares é a consequente necessidade de transportar material altamente radioativo por longas distâncias [24]. Tal necessidade onera o custo final de produção do ^{99}Mo e torna mais complexa a sua logística, ainda mais crítica em países em desenvolvimento [25]. Finalmente, como mencionado por Van Noorden [26], o fechamento de dois reatores em 2009, o reator de Chalk River, no Canadá, e o reator nuclear de alto fluxo de Petten, na Holanda, evidenciou que a cadeia mundial de fornecimento de radioisótopos era frágil, dependendo muito de alguns reatores construídos nas décadas de 1950 e 1960. Como naquela época esses dois reatores eram responsáveis por produzir a maior parte do suprimento mundial de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, seus desligamentos combinados criaram uma escassez desse radioisótopo. Essa crise motivou pesquisas sobre diferentes métodos de produção do radioisótopo ^{99}Mo sem a presença de urânio altamente enriquecido [26].

Além dos problemas mencionados, políticas internacionais de não-proliferação nuclear enfatizam a necessidade de eliminar o uso de urânio altamente enriquecido na produção de radioisótopos médicos [27]. Portanto, desenvolver alternativas aos métodos de produção baseados em urânio, ou seja, rotas de produção sem ^{235}U que utilizem diferentes tecnologias de aceleração e/ou processos físicos, é um passo crucial para encontrar uma solução mais ecológica para atender à crescente demanda por $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Ao longo da última década foram publicados diversos trabalhos sobre produção de radioisótopos livres de urânio. Em uma revisão recente sobre este tema, Nunes et al. [28] mostraram que, na maioria dos artigos avaliados, os autores estudaram a utilização de prótons acelerados por cíclotrons como fonte de partículas incidentes para desencadear reações nucleares livres de urânio.

Um dos possíveis métodos para se produzir o radioisótopo ^{99}Mo sem a presença de urânio altamente enriquecido é a produção por fotoativação. Neste método alternativo, um feixe de elétrons, com energia cinética de algumas dezenas de MeV [29], incide em um alvo de alto número atômico, tipicamente tântalo ou tungstênio. Ao colidirem com o alvo, os elétrons são abruptamente desacelerados, produzindo fótons de *bremsstrahlung* que, por sua vez, são direcionados para alvos que contenham ^{100}Mo . Este isótopo estável, com abundância natural de 10%, ao absorver um fóton de *bremsstrahlung* transmuda-se através da rota reacional $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ [29–31]. Esse método de produção é muito mais limpo, ou seja, gera menos resíduos radioativos prejudiciais à natureza que o método convencional em reatores nucleares, sendo os resíduos principalmente radioisótopos de nióbio [32]. No entanto, a seção de choque dessa reação é pequena, significando que a reação possui uma pequena probabilidade de ocorrer. Além disso, no caso de um alvo de molibdênio natural, a atividade específica é bastante reduzida se comparada com um alvo de ^{100}Mo . Ademais, devido ao curto tempo de meia-vida do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, métodos de separação destes isótopos são difíceis de se implementar [33].

Os feixes de elétrons necessários para o processo de fotoativação devem possuir uma energia superior a 8 MeV, preferencialmente com energia mediana superior a 14 MeV, valor que maximiza a probabilidade da reação ocorrer, pois corresponde à ressonância gigante da reação fotonuclear de interesse. Esses feixes podem ser produzidos utilizando aceleradores de plasma

a laser (*laser wakefield accelerators*, ou LWFA) [34, 35]. Essa tecnologia, que está em desenvolvimento, vem sendo investigada com o intuito de produzir futuros “aceleradores de mesa”, compactos e de custo reduzido em comparação aos aceleradores lineares convencionais, devido à sua capacidade de fornecer gradientes de aceleração da ordem de centenas de GV m^{-1} [35]. As vantagens do uso de LWFA para a geração do ^{99}Mo englobam a sua compacticidade e a possibilidade de produção descentralizada do radioisótopo, que pode ocorrer no local da aplicação (hospital e/ou clínica), eliminando uma complexa logística que deve considerar as meias-vidas dos radiofármacos. Porém, o uso de LWFA para gerar elétrons com as energias necessárias para a fotoativação do molibdênio decorre da necessidade de um laser capaz de gerar potências pico de centenas de TW. Operar em tais regimes implica na obtenção de baixas taxas de repetição, inferiores a kHz, as quais seriam insuficientes para suprir a demanda por ^{99}Mo [33]. A operação no regime automodulado (SM-LWFA, do inglês *self-modulated LWFA*) [36, 37], possibilita a geração de feixes de elétrons capazes de produzir o ^{99}Mo utilizando lasers com potências pico inferiores a 10 TW, disponíveis em sistemas que podem operar com taxas de repetição de até alguns kHz [38]. Nessas faixas de potência e frequência, a produção de ^{99}Mo por LWFA torna-se viável no contexto atual.

A aceleração de elétrons via interações laser-plasma tem potencial para se tornar a tecnologia dominante no desenvolvimento de aceleradores compactos. Particularmente, no contexto dos radioisótopos, podendo impactar positivamente no custo, meio ambiente e na simplificação da logística, haja vista a produção descentralizada.

Todavia, essa é uma tecnologia ainda em desenvolvimento, complexa e com instabilidades, cujos resultados dependem de uma ampla gama de características do laser e do plasma. A utilização do algoritmo de otimização Bayesiana [39] pode ser uma excelente ferramenta para ajustar as quantidades iniciais de um acelerador de plasma a laser. Esse algoritmo é projetado para encontrar valores extremos (máximos e mínimos) de funções cuja forma funcional não é conhecida e com um elevado número de parâmetros de entrada. Ele utiliza o conjunto de dados dos pontos onde são conhecidos os valores desta função para sugerir um novo ponto no qual ela deve ser estimada. Após ser obtido o valor da função neste ponto, o banco de dados é atualizado pela estrutura de repetição.

A técnica de otimização Bayesiana é uma abordagem eficiente para otimizar parâmetros críticos em experimentos envolvendo aceleradores de plasma a laser. Recentemente, ela foi aplicada em dois experimentos distintos, onde o algoritmo foi utilizado para controlar os parâmetros de um acelerador em laboratório [40, 41]. Shaloo et al. [40] utilizaram o algoritmo de otimização para controlar três parâmetros dos perfis de fase espectral e espacial do pulso de laser, além da densidade do plasma e do ponto focal do laser, totalizando cinco diferentes parâmetros. Os autores utilizaram duas funções objetivo diferentes: a primeira sendo a carga total obtida por elétrons com energia superior a 26 MeV e, a segunda, a divergência do feixe de elétrons. Eles afirmam que embora o feixe otimizado pela segunda função tenha uma menor energia média que aquele obtido pela primeira função objetivo, ele seria mais apropriado para determinadas aplicações devido a sua menor divergência. Além disso, J alas et al. [41]

utilizaram o mesmo algoritmo para otimizar seus resultados a partir das quantidades iniciais: mistura nitrogênio-oxigênio, região de hidrogênio, densidade do plasma, energia e posição focal do laser. Neste trabalho utilizaram a função objetivo $F = \sqrt{Q\tilde{E}}/\Delta E$, onde Q , \tilde{E} e ΔE são respectivamente a carga, a mediana e o desvio absoluto médio da energia do feixe de elétrons. Um feixe de elétrons com $Q = 32$ pC, $\tilde{E} = 254$ MeV e $\Delta E = 0,68$ % foi obtido após a otimização da função objetivo. Ademais, um recente estudo demonstrou a utilização de otimização Bayesiana multitarefa [42] em simulações *particle-in-cell* (PIC) [43,44], no qual simulações de alta e de baixa fidelidade foram utilizadas em conjunto para otimizar um acelerador de plasma a laser mais rapidamente, se comparado ao tempo necessário para otimizar as simulações de alta fidelidade [45].

Este trabalho propõe utilizar o algoritmo otimização Bayesiana para determinar os parâmetros iniciais ideais de um acelerador de plasma a laser, visando a obtenção de um feixe de elétrons com as características necessárias para viabilizar a produção do radioisótopo ^{99}Mo via fotoativação. O trabalho está organizado da forma a seguir. Nos capítulos 2 e 3 são apresentados, respectivamente, os objetivos e a justificativa desse trabalho. No capítulo 4, os principais conceitos necessários para o entendimento do trabalho e os algoritmos utilizados são apresentados e discutidos. A metodologia utilizada neste trabalho é apresentada no capítulo 5. Os capítulos 6, 7, 8 e 9 apresentam os resultados e a discussão da otimização Bayesiana de quatro diferentes perfis de gás. O capítulo 10 apresenta uma comparação entre os perfis otimizados. A conclusão é realizada no capítulo 11. Por fim, o capítulo 11 apresenta o artigo publicado ao longo do período do mestrado na íntegra e uma comparação entre os dois diferentes pacotes de otimização Bayesiana.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é aplicar o algoritmo de otimização Bayesiana para otimizar a produção de feixes de elétrons gerados em um acelerador de plasma a laser, com o intuito de gerar feixes para produzir o radioisótopo ^{99}Mo via fotoativação.

Como objetivo específico, pretende-se produzir um feixe de elétrons com energia cinética mediana superior a 15 MeV, visando produzir fótons com 14 MeV. Ademais, busca-se maximizar a carga do feixe acelerado, de modo aumentar a eficiência do processo de fotoativação. Por fim, pretende-se comparar quatro perfis de densidade de gás distintos, com a finalidade de se identificar qual produz feixes mais adequados para a fotoativação do ^{99}Mo .

3 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento das futuras tecnologias de produção de radioisótopos via fotoativação induzida por aceleradores plasma a laser estão fortemente condicionadas a realização de simulações computacionais do tipo *particle-in-cell*. Dada a complexidade desses sistemas, descrições analíticas são difíceis e experimentos-piloto apenas podem ser conduzidos após a obtenção dos resultados advindos das simulações numéricas. Porém, simulações PIC são computacionalmente custosas em tempo e volume de dados, podem requerer meses de execução e dezenas de TB em disco rígido. Torna-se então fundamental estabelecer métodos que permitam analisar os resultados obtidos e prover as condições iniciais corretas para as simulações sucessivas. Nesse contexto, otimização Bayesiana é uma ferramenta interessante para otimizar tais condições iniciais, devido a sua capacidade de maximizar funções custosas de se estimar, com forma funcional desconhecida e elevado número de argumentos.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesse capítulo, são discutidos os processos físicos relacionados à produção de radioisótopos via fotoativação e os algoritmos computacionais utilizados no trabalho.

4.1 Processos físicos

A produção do radioisótopo ^{99}Mo por fotoativação via aceleração de plasma a laser é ilustrada na Figura 1. Quando um feixe de elétrons muito energético (com dezenas de MeV) colide com um alvo sólido de elevado número atômico, as partículas do feixe perdem energia cinética devido às interações Coulombianas com o alvo. Em cada uma dessas interações, fótons de freamento - *bremstrahlung* - são gerados pela conservação de energia envolvida no processo: a energia livre resultante da desaceleração das partículas do feixe é convertida em radiação, fótons. Esses fótons podem então interagir com átomos do próprio alvo de molibdênio, arrancando núcleons, podendo resultar na produção de outros isótopos de molibdênio ou até mesmo outro elemento.

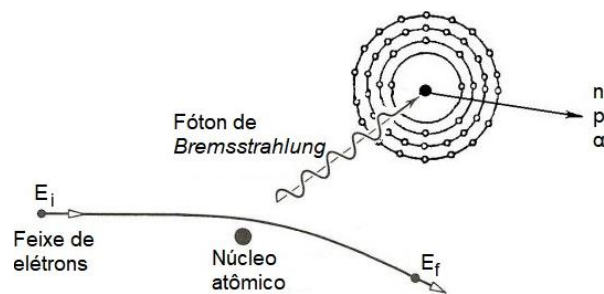


Figura 1 – Produção de radioisótopos por fotoativação.

Na produção de radioisótopos por fotoativação via aceleradores de plasma a laser podem ser observados basicamente quatro processos físicos envolvidos: interação do pulso de laser com um gás, aceleração de um feixe de elétrons pelo campo de rastro de um plasma, produção de fótons de *bremstrahlung* e interação fotonuclear. Cada um desses processos físicos será discutido em detalhe nas subseções que seguem.

4.1.1 Acelerador de plasma a laser

Cerca de 99% de toda matéria do universo, estrelas, nebulosas, e até mesmo grande parte do hidrogênio presente no meio interestelar, está na forma de plasma, um gás eletrificado com átomos dissociados em íons positivos e elétrons negativos [46]. Embora os plasmas sejam globalmente neutros, instabilidades propagadas podem gerar acúmulos ou rarefações de carga localmente, produzindo intensos campos eletromagnéticos [35].

Um dos possíveis métodos para produzir plasmas em laboratório consiste em incidir um pulso laser em um gás. Ao interagir com o gás, fótons do pulso laser podem transferir para os

elétrons do gás uma energia superior ao seu potencial de ligação, tornando-os livres e portanto o meio ionizado. Ademais, além de ionizar o gás, o pulso laser de alta intensidade pode induzir o surgimento de um campo elétrico de grande amplitude, que pode ser utilizado na aceleração de elétrons. A força ponderomotriz do laser perturba localmente o gás de forma a afastar radialmente os elétrons, formando uma região de íons no rastro de propagação do pulso. Isso ocorre porque esses íons possuem uma massa de repouso muitíssimo maior que a dos elétrons, tornando sua dinâmica tão lenta que eles podem ser considerados estáticos na escala de tempo da dinâmica dos elétrons. Essa alta quantidade de íons “fixos” no rastro do pulso laser forma uma grande densidade de carga elétrica positiva que atrai as partículas afastadas. Por sua vez, o alto número de elétrons atraídos para essa região cria uma densidade de carga elétrica negativa, afastando-os novamente. Como resultado, essas partículas realizam uma dinâmica oscilatória radial em torno dos íons fixos centrais. Esse comportamento oscilatório local possui uma frequência angular denominada frequência de plasma ω_p e se reproduz em todo o rastro do pulso laser, causando uma onda de densidade. Como consequência, um campo elétrico também surge no rastro do pulso laser, cuja amplitude depende da densidade de elétrons n_e do plasma. Esses campos de rastro (ou *wakefields*) criados pela propagação do pulso laser podem, dependendo da densidade do plasma, sustentar gradientes de aceleração da ordem de centenas de GV m^{-1} no plasma. Eventualmente, elétrons do próprio plasma podem ser capturados e acelerados pelo campo de rastro em um processo conhecido como autoinjeção [35]. A Figura 2 ilustra essa mecanismo. Nela é mostrado, pela escala de cor, uma onda de densidade no plasma, causada pela propagação de um pulso de laser, que se propaga para a esquerda no eixo $k_p(ct - z)$, induzindo uma onda de densidade no seu rastro. O eixo k_px apresenta um dos dois eixos transversais a propagação do pulso laser.

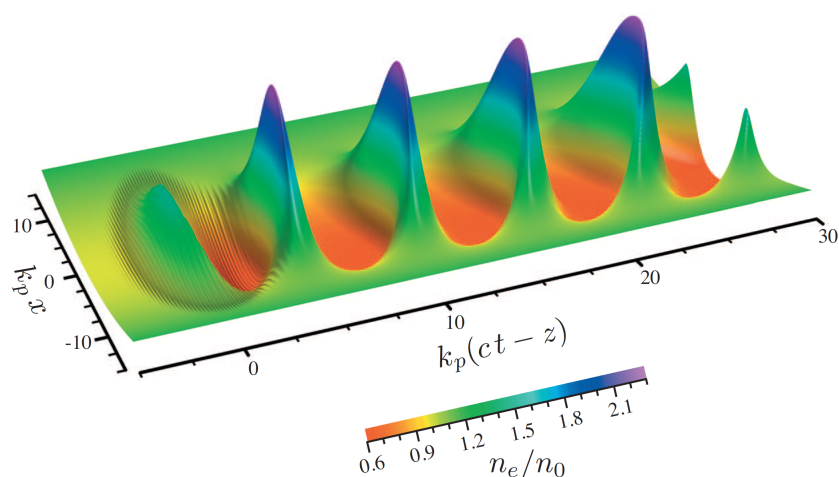


Figura 2 – Representação de uma onda de densidade ocasionada no plasma por um pulso de laser gaussiano. Fonte: Esarey et al. [35].

No acelerador de plasma a laser, o pulso laser é focalizado em um alvo gasoso, que pode ser produzido por um jato de gás de hidrogênio (H_2) que se expande no vácuo. O gás é injetado com alta pressão através de um bico (*nozzle*) com um orifício submilimétrico. Controlando-se

a geometria desse bico e a pressão de injeção do gás é possível modular seu perfil de densidade durante sua expansão no vácuo. Bicos com dimensões específicas, como o de Laval [47, 48], permitem obter jatos supersônicos [49], com perfis de densidades uniformes e transições bem definidas.

Um pulso laser é essencialmente caracterizado por sua frequência angular ω , possuindo associadamente um comprimento de onda $\lambda = 2\pi/\omega$, e por seu comprimento $c\tau$, onde c é a velocidade da luz e τ é o tempo de duração do pulso. Um pulso de laser pode se propagar em um plasma com densidade de elétrons constante n_e menor que a densidade crítica, definida como [35]

$$n_{cr} \equiv \epsilon_0 m_e \left(\frac{\omega}{e} \right)^2, \quad (4.1)$$

onde ϵ_0 é a constante de permissividade do vácuo, m_e é a massa do elétron e e é a carga elementar. Além disso, razão entre a frequência de plasma,

$$\omega_p = e \sqrt{\frac{n_e}{\epsilon_0 m_e}}, \quad (4.2)$$

e a frequência do laser, ω , caracteriza as velocidades de fase (v_f) e de grupo (v_g) do laser,

$$v_f = \frac{c}{\sqrt{1 - (\omega_p/\omega)^2}}, \quad (4.3)$$

$$v_g = c \sqrt{1 - (\omega_p/\omega)^2}. \quad (4.4)$$

Adicionalmente, como a frequência do laser é mantida fixa neste trabalho, uma vez que a razão ω_p/ω seja definida, a mesma pode ser utilizada na obtenção da densidade de elétrons do plasma,

$$n_e = \left(\frac{2\omega_p/\omega\pi c}{\lambda} \right)^2 \left(\frac{\epsilon_0 m_e}{e^2} \right). \quad (4.5)$$

A força ponderomotriz, que produz as ondas no plasma, é seguida por um campo de rastro cujo comprimento é caracterizado pelo seu comprimento de onda $\lambda_p = 2\pi c/\omega_p$. Se a densidade do plasma n_e é tal que $c\tau \lesssim \lambda_p/2 = r_0$, onde r_0 é o raio da cintura de um pulso laser gaussiano, um campo de rastro com cavidades aproximadamente esféricas é gerado. Ademais, se a potência pico do laser P_L ultrapassar a potência crítica,

$$P_c [\text{GW}] = 30 \left(\frac{\tau [\text{fs}]}{\lambda [\mu\text{m}]} \right), \quad (4.6)$$

o regime de bolha é obtido. Tal regime permite a obtenção de feixes de elétrons quase monoenergéticos de alta energia cinética, mas requer pulsos lasers ultracurtos e potências pico superiores a 100 TW [33], obtidas apenas em sistemas mais caros. Uma opção mais acessível é operar no regime automodulado ou SM-LWFA, que pode ser implementado com sistemas lasers compactos, chamados de laser de mesa, capazes de produzir pulsos com potências pico da ordem de alguns TW, com taxas de repetição de até kHz. Nesses sistemas, são produzidos pulsos longos ($c\tau > \lambda_p$), de forma que no comprimento total do pulso cabem vários comprimentos de

onda do plasma, desenvolvendo uma interação ressonante que causa a sua modulação. Para isso, a densidade do plasma deve ser ajustada de tal maneira que a potência do pulso laser exceda a potência crítica para a autofocalização,

$$P_{c_{af}} [\text{GW}] = 17,4 \left(\frac{n_{cr}}{n_e} \right). \quad (4.7)$$

Nesse caso, o pulso laser é progressivamente modulado pela distribuição heterogênea da densidade de plasma, proporcionando sua fragmentação no decorrer da propagação. Os pulsos fragmentados são de alta amplitude, causando intensos campos elétricos no plasma que propiciam a produção feixes de elétrons com energias que variam de zero a dezenas de MeV [50,51]. Um acelerador com estas características está sendo desenvolvido no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) [52]. A Figura 3 ilustra essa interação laser-plasma. Nela, é representado um pulso laser, que se propaga para a direita, sendo modulado pelo plasma.

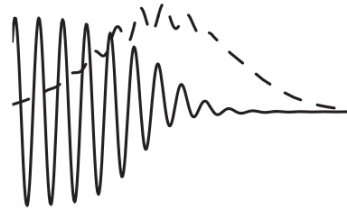


Figura 3 – Representação de um pulso de laser (linha pontilhada), que se propaga para a direita, sendo fragmentado. A linha sólida representa o campo de rastro no regime automodulado. Fonte: Figura adaptada de Esarey et al. [35].

Por fim, um importante parâmetro do laser é a amplitude de pico do potencial vetor normalizado, a_0 , que define a amplitude do pulso de laser e é relacionado com a potência pico do laser por

$$P [\text{GW}] \simeq 21,5 \left(\frac{a_0 r_0}{\lambda} \right)^2, \quad (4.8)$$

se o laser possuir um perfil radial gaussiano. Dessa forma, a amplitude de pico do campo elétrico do laser é dada por

$$E_L [\text{TV m}^{-1}] \simeq 3,21 \frac{a_0}{\lambda [\mu\text{m}]}. \quad (4.9)$$

Além disso, devido a característica senoidal do campo de rastro, resultado da oscilação do plasma, a aceleração dos elétrons se dá apenas no chamado comprimento de defasagem, definido como a distância que uma partícula relativística percorre até sair da fase de aceleração da onda de plasma e entrar em uma fase de desaceleração do campo de rastro.

4.1.2 Fótons de bremsstrahlung

Um famoso fenômeno físico, descoberto por Wilhelm Conrad Roentgen (1845-1923) no século XIX, foram os raios X [53]. Eles são produzidos quando uma partícula eletricamente carregada com energia cinética inicial E_i , que pode variar de dezenas de keV até centenas de MeV, é fortemente desacelerada (e defletida) pela interação Coulombiana ao colidir com um

alvo de elevado número atômico. Como resultado, a partícula tem uma nova energia cinética E_f e raios X com uma energia determinada pela diferença de energia cinética da partícula $\Delta E = E_i - E_f = hc/\lambda$ é emitido, sendo h a constante de Planck.

Se um feixe de partículas altamente energéticas, que pode ser obtido por um acelerador de plasma a laser, é incidido em um alvo sólido, as partículas do feixe tem a probabilidade de interagir com os átomos do alvo. Dessa forma, fótons são emitidos em cada interação, formando um espectro contínuo de raios X, denominado *bremsstrahlung* (radiação de freamento). A Figura 4 ilustra o espectro de raios X do elemento tungstênio, sendo as regiões contínuas desse espectro formadas por fótons de *bremsstrahlung*. Na figura, E é a energia dos fótons produzidos e n_γ é o número de fótons produzidos que saem do alvo entorno desta energia.

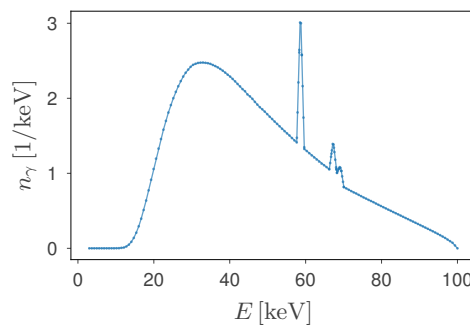


Figura 4 – Espectro de raios X do tungstênio obtido com o código *xpecgen* [54].

Além das regiões contínuas, o espectro ilustrado pela Figura 4 também apresenta picos bem definidos, chamados linhas de emissão, que indicam uma determinada transição eletrônica. Isso ocorre porque há uma probabilidade da partícula incidente arrancar (ou excitar) um ou mais elétrons de diferentes níveis eletrônicos de um dos átomos do alvo. Esse átomo, agora ionizado, volta ao seu estado natural capturando outro elétron e emitindo um fóton com a energia da transição. No caso de ser um elétron de uma camada eletrônica interna, o fóton liberado possui uma energia dentro do espectro de raios X. As energias necessárias para excitar ou ionizar um elétron interno (e, conseqüentemente, a energia do fóton emitido) variam de acordo com o material, de modo que cada elemento químico possui uma combinação única de linhas de emissão no espectro de energia [55].

4.1.3 Interação fotonuclear

Os fótons, ao atravessarem um determinado material, percorrem uma distância que depende da probabilidade ou seção de choque de interação para cada tipo de evento que pode absorver ou espalhar a radiação. No caso de partículas altamente energéticas, como fótons de raios X ou gama, a interação com os núcleos atômicos ocorre através da excitação ou ejeção de núcleons (prótons ou nêutrons) dos átomos do material. Esse fenômeno é denominado interação fotonuclear. Devido à força nuclear forte, que liga os núcleons, é necessária uma grande quantidade

de energia (~ 10 MeV por núcleon) para romper essa ligação. Assim, fótons com energias inferiores à energia mínima da ligação nuclear não são capazes de ejetar um núcleon do átomo.

Em geral, as interações fotonucleares causadas por fótons com energias inferiores a 35 MeV ocorrem devido à ressonância gigante de dipolo [56]. Nessa interação, o campo elétrico de um fóton transfere sua energia para o núcleo do alvo, causando uma instabilidade nos núcleons e excitando o núcleo para um estado de energia mais elevado, no qual há liberação de um núcleon. A ressonância máxima ocorre em energias entre 13 – 18 MeV [57] em elementos pesados.

A rota reacional é o caminho pelo qual uma reação nuclear ocorre. Uma reação nuclear consiste em um processo no qual um núcleo atômico é modificado, seja pela interação com outras partículas nucleares ou pela interação com alguma radiação. Elas resultam na emissão de partículas, como prótons, nêutrons e/ou na emissão de radiação eletromagnética. Para representar as rotas reacionais na produção de radioisótopos, comumente utiliza-se a notação “isótopo alvo”(“partícula incidente”, “partícula ejetada”)“isótopo produzido”.

Dentre as possíveis rotas reacionais (sem o uso de urânio altamente enriquecido) para a produção do radioisótopo ^{99m}Tc destacam-se [58]:

- $^{96}\text{Zr}(\alpha, n)^{99}\text{Mo} \xrightarrow{\beta^-} ^{99m}\text{Tc}$;
- $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo} \xrightarrow{\beta^-} ^{99m}\text{Tc}$;
- $^{\text{nat}}\text{W}(p, n)^{99m}\text{Tc}$
- $^{100}\text{Mo}(p, pn)^{99}\text{Mo} \xrightarrow{\beta^-} ^{99m}\text{Tc}$;
- $^{98}\text{Mo}(n, 2n)^{99m}\text{Tc}$
- $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo} \xrightarrow{\beta^-} ^{99m}\text{Tc}$;
- $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$.

Presente em três destas rotas, o ^{100}Mo é o isótopo de molibdênio com o maior número de nêutrons presente na natureza. Ele possui uma meia-vida de aproximadamente 1×10^{19} anos e uma abundância relativa de cerca de 9,7% em relação aos isótopos naturais: ^{92}Mo (15,1%), ^{94}Mo (9,3%), ^{95}Mo (15,8%), ^{96}Mo (16,5%), ^{97}Mo (9,6%), ^{98}Mo (24%) e ^{100}Mo (9,7%) [59]. Dentre essas 3 rotas, a rota reacional que utiliza uma partícula γ incidente é a mais apropriada para ser utilizada em aceleradores LWFA, pois essas partículas podem ser produzidas pela interação do feixe de elétrons acelerado com um alvo de tungstênio ou tântalo. Para outras rotas, é requerida a aceleração de íons, somente obtidos por outras técnicas, como a TNSA (do inglês, *target normal sheath acceleration*), que requerem lasers de altíssimas potências [60–62]. Ambos mecanismos de aceleração (LWFA e TNSA) vêm sendo estudados para a produção de radioisótopos há alguns anos [63].

A Figura 5 ilustra a seção de choque da rota reacional $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$, ou seja, a probabilidade da reação ocorrer em função da energia do fóton absorvido. A energia mínima necessária para quebrar a ligação da força nuclear forte é aproximadamente 8 MeV. A seção de choque cresce exponencialmente até a ressonância gigante de dipolo, que ocorre em ~ 14 MeV [29–31], significando que fótons com essa energia possuem uma maior probabilidade de produzir os radioisótopos de ^{99}Mo por essa rota reacional. Após esse valor, há uma queda exponencial, de forma que a seção de choque para energias superiores a 20 MeV tende a zero.

Desta forma, é fundamental produzir fótons com energias entre 10 – 18 MeV para que a reação fotonuclear tenha uma maior probabilidade de ocorrer.

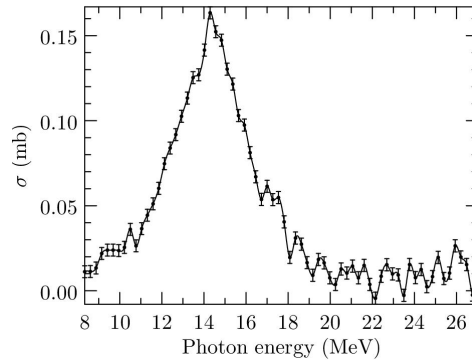


Figura 5 – Seção de choque da rota reacional $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$. Fonte: Tárkkányi et al. [31].

4.2 Métodos computacionais

Simulações computacionais desempenham um papel importante na validação de modelos e na elaboração de experimentos relacionados à física de plasmas. Isso porque plasmas possuem um elevado número de partículas interagentes por longas distâncias, ou seja, a força que atua em uma determinada partícula depende de todas as outras partículas do sistema.

Dada a complexidade envolvida nesses sistemas, métodos numéricos que permitam a sua solução em tempo finito tornam-se importantes. Um método muito utilizado atualmente é o *particle-in-cell* (PIC). Todavia, não basta apenas resolver numericamente o problema, tem-se que pós-processar a vasta quantidade de dados e propor alterações nas simulações. Nessa linha, métodos numéricos que permitam a análise e otimização das simulações realizadas tornam-se também imprescindíveis. O aprendizado de máquina desempenha um papel fundamental nesse contexto.

4.2.1 Algoritmo *particle-in-cell*

Dentre as técnicas computacionais existentes para resolver sistemas físicos que envolvem plasmas, destaca-se o algoritmo PIC [43, 44], que é amplamente utilizado em áreas tais como astrofísica [64], cosmologia [65], física de estado sólido [66] e em física de feixes. Em física de feixes, simulações PIC são uma ferramenta essencial no desenvolvimento de aceleradores de plasma a laser [34, 67].

O algoritmo PIC, cujo laço temporal consta ilustrado na Figura 6, utiliza macropartículas, que representam um conjunto de partículas físicas agrupadas durante toda simulação. Ao invés de se calcular as interações entre cada macropartícula, é introduzida uma grade na qual as grandezas físicas densidade volumétrica de carga ρ e densidade superficial de corrente elétrica \vec{J} são calculadas. Tanto ρ quanto \vec{J} são utilizados nas equações de Maxwell, de modo a se obter o valor médio local do campo elétrico \vec{E} e da densidade de fluxo magnético \vec{B} em cada vértice da grade. Por fim, os valores médios dos campos são utilizados na força de Lorentz

para movimentar as macropartículas próximas a esse mesmo vértice, atualizando-se assim suas posições \vec{x} e velocidades \vec{v} .

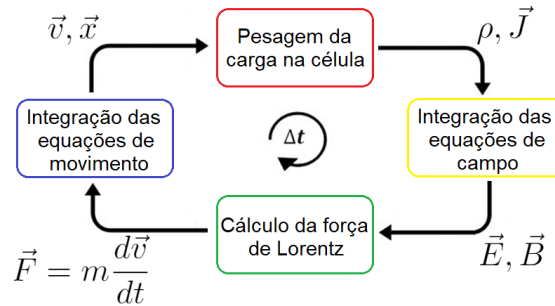


Figura 6 – Laço temporal do algoritmo PIC.

4.2.2 Regressão por Processos Gaussianos e Otimização Bayesiana

Desde o surgimento das redes neurais na década de 1950 [68, 69], muito progresso foi alcançado em aprendizado de máquina, uma subárea da inteligência artificial. Isso foi devido, principalmente aos avanços tecnológicos e alto crescimento de poder computacional alcançado no século XXI.

O aprendizado de máquina é caracterizado pela capacidade de um sistema de aprender a partir do processamento de dados, visando atingir objetivos e tarefas específicas através de adaptação flexível [70]. Exemplos de aplicações de algoritmos de aprendizado incluem mecanismos de busca, sugestões de produtos em lojas virtuais, jogos de tabuleiro (como xadrez, shogi e go) [71], pesquisas relacionadas à área médica [72, 73] e veículos autônomos [74–76], dentro outros. Esses algoritmos podem ser classificados em quatro grupos [77]:

- Algoritmos de classificação: utilizados para identificar e classificar objetos em diferentes grupos. Por exemplo, a partir de uma fotografia de um animal, o algoritmo consegue determinar a espécie do animal.
- Algoritmos de regressão: assim como os algoritmos de regressão amplamente utilizados em matemática e estatística, esses algoritmos podem prever um valor de saída com base em dados conhecidos.
- Algoritmos de agrupamento: utilizados para segregar, ordenar e agrupar um conjunto de dados com base em sua semelhança.
- Algoritmos de reforço: utilizados para treinar agentes de jogos digitais. O agente é exposto a uma série de situações onde ele é recompensado ou punido com base em suas ações e desempenho dentro do jogo. Essas recompensas ou punições são utilizadas para ajustar suas estratégias e melhorar a performance dele ao longo do tempo.

No presente trabalho, pretende-se utilizar algoritmos de regressão na otimização de simulações numéricas. Um exemplo de algoritmo de regressão são os processos Gaussianos. Um

processo Gaussiano multi-dimensional é uma família de vetores aleatórios com N entradas, que tem uma distribuição conjunta Gaussiana [78]. É possível entendê-lo como uma distribuição sobre as possíveis funções amostrais que cruzam um determinado conjunto de dados. Essas funções amostrais são formadas a partir de um conjunto de variáveis aleatórias dadas por uma distribuição normal multivariada. Isso significa que, além do ajuste dos dados, também é obtida uma incerteza associada a esse ajuste [79]. Uma vantagem da utilização de processos Gaussianos em relação a um ajuste polinomial, por exemplo, é que no processo Gaussiano é realizado um ajuste não-paramétrico nos dados.

A curva que ajustará o conjunto de dados deve ser bem comportada, suave e sem saltos. Isso significa dizer que para dois pontos muito próximos do conjunto x_i e x_{i+1} , espera-se que $f(x_i)$ e $f(x_{i+1})$ também sejam próximos, ou seja, $f(x_i)$ e $f(x_{i+1})$ são relacionados. Uma distribuição com essa característica é denominada distribuição normal multivariada, com densidade de probabilidade dada por [80]

$$P(\mathbf{x}) = \frac{e^{-\frac{1}{2}(\mathbf{x}-\boldsymbol{\mu})^T \mathbf{K}^{-1}(\mathbf{x}-\boldsymbol{\mu})}}{(2\pi)^{N/2} |\mathbf{K}|^{1/2}}, \quad (4.10)$$

onde N é número de dimensões, \mathbf{x} são os dados de entrada, $\boldsymbol{\mu}$ é a média da distribuição e \mathbf{K} é a matriz de covariância, que determina como esses dados se relacionam entre si. Uma notação bastante utilizada para representar a distribuição normal multivariada de dimensão N é

$$\mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{K}) \sim \mathcal{N} \left(\begin{pmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \vdots \\ \mu_N \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} K_{11} & K_{12} & \dots & K_{1N} \\ K_{21} & K_{22} & \dots & K_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ K_{N1} & K_{N2} & \dots & K_{NN} \end{pmatrix} \right), \quad (4.11)$$

onde \mathcal{N} representa uma distribuição Gaussiana multivariada.

Seja M os pontos em que se conhece o valor da função $f(\mathbf{x})$, e N_* os pontos onde será realizada a regressão, ou seja, onde o valor de $f(\mathbf{x})$ não é conhecido. Assim, N é o número total de dimensões, ou a quantidade total de pontos do conjunto de dados, onde o valor de $f(\mathbf{x})$ é conhecido ou não $N = M + N_*$. Ao realizar uma regressão em N pontos, é necessário inverter a matriz de covariância \mathbf{K} , cujo tamanho é $N \times N$. Os elementos dessa matriz descrevem como as variáveis x_i e x_j estão relacionadas. Espera-se que quando x_i , x_{i+1} e x_{i+2} são próximos, ou possuam uma grande relação, $K_{i(i+1)}$ e $K_{i(i+2)}$ sejam numericamente similares. Por outro lado, se x_i não estiver relacionado a x_j , K_{ij} tende a zero.

A Figura 7 ilustra como a matriz de covariância \mathbf{K} relaciona duas variáveis x_1 e x_2 , em uma distribuição bivariada. Os painéis (a) e (b) da figura ilustram o caso onde as variáveis são fracamente relacionadas, nesta situação pouco se sabe sobre o valor de x_2 , tendo a informação de valor de x_1 . Por outro lado, os painéis (c) e (d) apresentam um caso onde há uma grande relação entre as variáveis. As variáveis x_1 e x_2 são dadas por distribuições Gaussianas individuais, que se relacionam conforme a matriz de covariância, formando assim uma distribuição normal multivariada. As matrizes de covariância das Figuras 7(a) e 7(b) e Figuras 7(c) e 7(d), são respectivamente, $\mathbf{K} = \begin{pmatrix} 1 & 0,1 \\ 0,1 & 1 \end{pmatrix}$ e $\mathbf{K} = \begin{pmatrix} 1 & 0,9 \\ 0,9 & 1 \end{pmatrix}$.

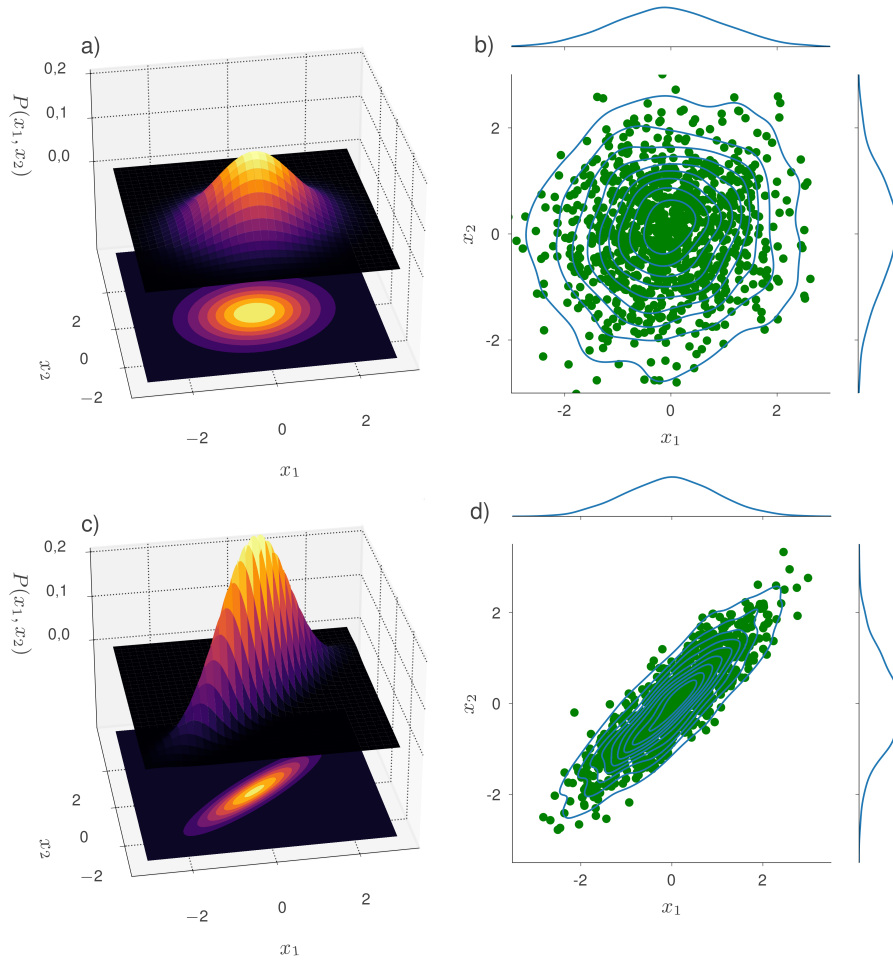


Figura 7 – Exemplos de duas distribuições Gaussianas bivariadas com média zero [81].

Há diversos tipos de funções que podem ser utilizadas na determinação dos elementos da matriz de covariância. Essas funções, denominadas *kernels* [82, 83], são o que determinarão o formato da curva ajustada pelo processo Gaussiano, por isso escolher um *kernel* adequado ao conjunto de dados em questão é de suma importância. São exemplos de *kernels* utilizados na literatura: *white noise kernel* (WNK), *exponentiated quadratic kernel* (EQK), *rational quadratic kernel* (RQK), *periodic kernel* (PK) e *Matérn kernel* (MK):

$$\text{WNK: } K_{ij} = \sigma^2 \delta_{ij}, \quad (4.12)$$

$$\text{EQK: } K_{ij} = \sigma^2 e^{-\frac{\|x_i - x_j\|^2}{2l^2}}, \quad (4.13)$$

$$\text{RQK: } K_{ij} = \sigma^2 \left(1 + \frac{\|x_i - x_j\|^2}{2\alpha l^2} \right)^{-\alpha}, \quad (4.14)$$

$$\text{PK: } K_{ij} = \sigma^2 e^{-\frac{2}{l^2} \sin^2 \pi \frac{|x_i - x_j|}{p}}, \quad (4.15)$$

$$\text{MK: } K_{ij} = \frac{\sigma^2}{\Gamma(\nu) 2^{\nu-1}} \left(\frac{\sqrt{2\nu}}{l} \sqrt{(x_i - x_j)^2} \right)^{\nu} J_{\nu} \left(\frac{\sqrt{2\nu}}{l} \sqrt{(x_i - x_j)^2} \right), \quad (4.16)$$

onde σ^2 é a variância dos dados (ruído), δ_{ij} é a delta de Kronecker, l é a escala de comprimento dos dados, α é uma constante positiva, p é a distância entre as repetições dos dados, ν é uma constante positiva, Γ é a função gama e J_{ν} é a função de Bessel modificada de segundo tipo.

As Figuras 8, 9, 10, 11 e 12 ilustram exemplos dos comportamentos desses *kernels* nos painéis (b) e (c). Além disso, os painéis (a) dessas figuras apresentam duas funções amostrais construídas a partir destes *kernels*. O eixo x representa a indexação de uma distribuição normal multivariada, que foi usada para obter uma amostra (eixo y). Portanto, a altura de cada ponto depende da correlação dos pontos próximos. Quanto mais correlacionadas as distribuições, mais semelhantes serão os pontos amostrais em y .

Como pode ser observado pela Figura 8(b), a matriz de covariância do *white noise kernel* é diagonal (devido a função delta de Kronecker) e por essa razão dois pontos sequenciais x_i e x_{i+1} não possuem qualquer relação, visto que $K_{i(i+1)} = 0$. O parâmetro σ é o desvio padrão da distribuição normal, de forma seu acréscimo implica em uma maior amplitude na distribuição [84], como evidenciado na Figura 8(a).

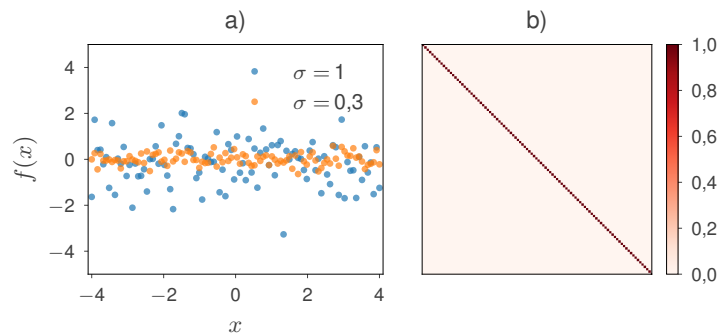


Figura 8 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do WNK, cuja matriz de covariância para $\sigma = 1$ consta ilustrada em (b).

No caso da função *exponentiated quadratic kernel* o parâmetro l está associado à escala de comprimento dos dados. Um valor pequeno de l , em relação ao intervalo de interesse, leva a grande correlação entre pontos próximos, que decai com a distância. Por outro lado, aumentar l prolonga a distância de correlação entre os pontos, como fica claro pelos painéis (b) e (c) da Figura 9.

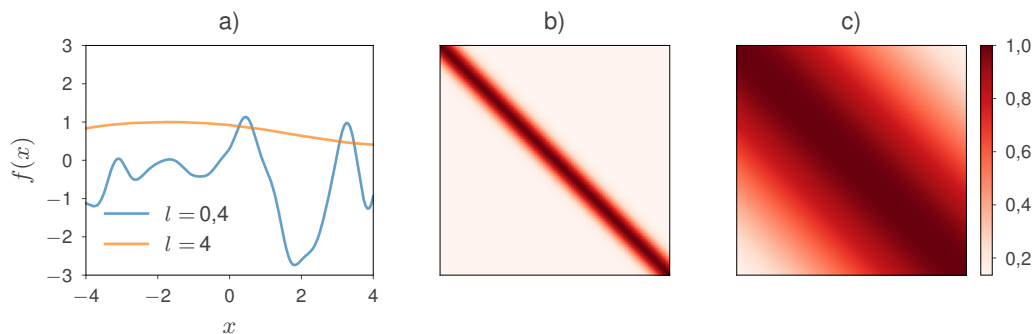


Figura 9 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do EKQ, cujas matrizes de covariância para $l = 0,4$ e $l = 4$ constam ilustradas em (b) e (c), respectivamente. $\sigma = 1$ foi mantido constante.

O RQK, ilustrado na Figura 10 pode ser interpretado como uma soma infinita de EQKs com diferentes escalas de comprimento (l). O parâmetro α determina o peso entre os diferentes valores de l . Quando $\alpha \rightarrow \infty$, o RQK converge para o EQK [84] (observe a semelhança entre os painéis Figura 9(b) e Figura 10(c)). Quanto menor o valor de α , menos suave se torna a curva, como ilustrado no painel (a) da Figura 10.

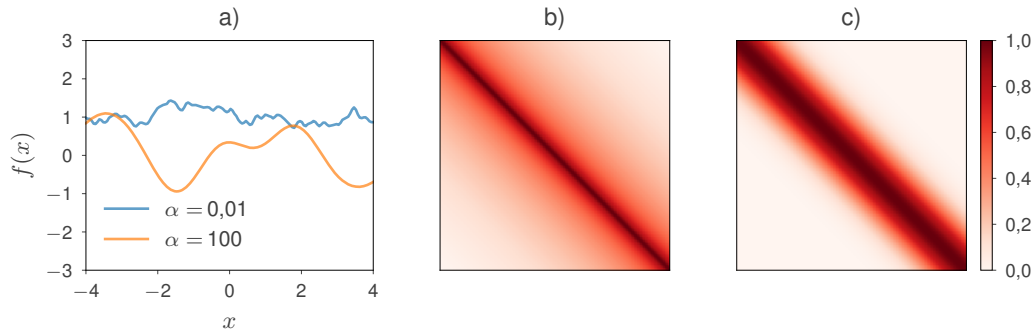


Figura 10 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do RKQ, cujas matrizes de covariância para $\alpha = 0,01$ e $\alpha = 100$ constam ilustradas em (b) e (c), respectivamente. $\sigma = 1$ e $l = 1$ foram mantidos constantes.

Para um conjunto de dados com características senoidais, pode ser utilizado o *periodic kernel*, ilustrado na Figura 11. O parâmetro p está associado ao comprimento de onda da função, ou seja a distância de repetição entre os dados.

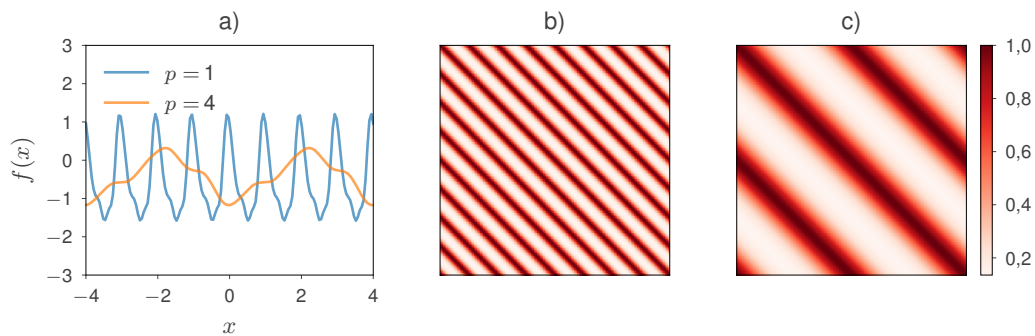


Figura 11 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do PK, cujas matrizes de covariância para $p = 1$ e $p = 4$ constam ilustradas em (b) e (c), respectivamente. $\sigma = 1$ e $l = 1$ foram mantidos constantes.

Outro *kernel* bastante utilizado na literatura é o *Matérn kernel*, ilustrado pela Figura 12. Nos casos em que $\nu = n + 1/2$, sendo n um número inteiro positivo, o MK pode ser escrito como um produto de um polinômio de grau n e uma exponencial e para o caso em que $\nu \rightarrow \infty$ ele converge para o EQK.

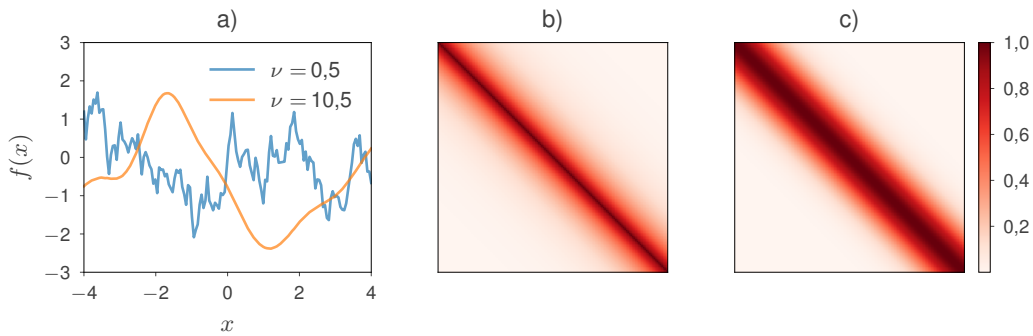


Figura 12 – (a) Exemplos de duas funções amostrais dadas por distribuições normais multivariadas a partir do MK, cujas matrizes de covariância para $\nu = 0,5$ e $\nu = 10,5$ constam ilustradas em (b) e (c), respectivamente. $\sigma = 1$ e $l = 1$ foram mantidos constantes.

Essas são as funções *kernels* mais comuns, porém outras também podem ser utilizadas. Ademais, utilizar tanto o produto de dois diferentes *kernels* quanto combinações lineares entre eles são metodologias aplicadas em diversas situações.

Ao se realizar métodos de regressão tradicionais, considera-se uma única curva que melhor ajusta o conjunto de dados, sendo essa a curva mais simples, com o menor número de parâmetros. No entanto, há infinitas funções que podem ajustar o mesmo conjunto de dados. Através de processos Gaussianos, consegue-se realizar uma predição estatística sobre todas as possíveis funções que ajustam os dados, ao assumir que essas curvas são dadas por uma distribuição normal multivariada. Com essa distribuição sobre as funções, pode-se calcular a média μ_* , como uma função que será entendida como a estimativa da função que melhor ajusta o conjunto de dados. É importante ressaltar que não há um interesse na forma analítica de $\mu_*(x)$, apenas em seu valor numérico em cada ponto do domínio. Além disso, também é determinado o desvio padrão da distribuição, como uma grandeza relacionada ao grau de confiança sobre a predição em um determinado ponto do domínio.

A função de regressão modelada por uma distribuição normal multivariada a partir dos dados de entrada \mathbf{x} é dada por

$$P(\mathbf{f}|\mathbf{x}) = \mathcal{N}(\mathbf{f}|\boldsymbol{\mu}, \mathbf{K}), \quad (4.17)$$

onde $\mathbf{f} = [f(\mathbf{x}_1), f(\mathbf{x}_2), \dots, f(\mathbf{x}_N)]$ e \mathbf{x} são os dados de entrada. No caso onde não há dados $\boldsymbol{\mu} = [\mu_1 = \mu(\mathbf{x}_1) = 0, \dots, \mu_N = \mu(\mathbf{x}_N) = 0]$, pois os dados são normalizados para média zero.

Seja \mathbf{x} os pontos do conjunto de dados, cuja função possui valor $\mathbf{f} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ e seja \mathbf{x}_* os pontos do domínio onde deseja-se estimar a função $\mathbf{f}_* = \mathbf{f}(\mathbf{x}_*)$. Neste caso, a distribuição de probabilidade conjunta de \mathbf{f} e \mathbf{f}_* é dada por

$$\begin{bmatrix} \mathbf{f} \\ \mathbf{f}_* \end{bmatrix} \sim \left[\begin{pmatrix} \boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}) \\ \boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}_*) \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \mathbf{K} & \mathbf{K}_* \\ \mathbf{K}_*^T & \mathbf{K}_{**} \end{pmatrix} \right]. \quad (4.18)$$

onde $\mathbf{K} = k(\mathbf{x}, \mathbf{x})$ é a matriz de covariância que relaciona os dados de entrada com eles mesmos, $\mathbf{K}_* = k(\mathbf{x}, \mathbf{x}_*)$ é a matriz de covariância que relaciona os dados de entrada com os

pontos \mathbf{x}_* , e $\mathbf{K}_{**} = k(\mathbf{x}_*, \mathbf{x}_*)$ é a matriz de covariância que relaciona os pontos \mathbf{x}_* com eles mesmos.

A equação (4.18) descreve a distribuição de probabilidade conjunta $P(\mathbf{f}, \mathbf{f}_* | \mathbf{x}, \mathbf{x}_*)$ sobre \mathbf{f} e \mathbf{f}_* . Porém, para regressões se faz necessário a distribuição de probabilidade condicional $P(\mathbf{f}_* | \mathbf{f}, \mathbf{x}, \mathbf{x}_*)$ somente sobre \mathbf{f}_* . Para isso, utiliza-se o teorema das distribuições marginais e condicionais [85]. Supondo $\boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}) = \boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}_*) = 0$ e aplicando o teorema:

$$P(\mathbf{f}_* | \mathbf{f}, \mathbf{x}, \mathbf{x}_*) \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_*, \boldsymbol{\Sigma}). \quad (4.19)$$

$$\boldsymbol{\mu}_* = \mathbf{K}_*^T \mathbf{K}^{-1} \mathbf{f}, \quad (4.20)$$

$$\boldsymbol{\Sigma} = \mathbf{K}_{**} - \mathbf{K}_*^T \mathbf{K}^{-1} \mathbf{K}_*. \quad (4.21)$$

onde $\boldsymbol{\mu}_*(\mathbf{x})$ é a melhor estimativa para o valor do ajuste em \mathbf{x} e $\boldsymbol{\Sigma}$ é o desvio padrão da predição neste ponto. Em casos mais realistas, o valor da função em determinado ponto possui um pequeno ruído Gaussiano ($\mathbf{y} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \epsilon$, com variância σ_n^2), de forma que as equações (4.20) e (4.21) sofrem pequenas correções, pois \mathbf{K} se torna $\mathbf{K} + \sigma^2 \mathbf{I}$, onde \mathbf{I} é a matriz identidade. Assim, $\boldsymbol{\mu}_*$ e $\boldsymbol{\Sigma}$ são dados por

$$\boldsymbol{\mu}_* = \mathbf{K}_*^T [\mathbf{K} + \sigma_n^2 \mathbf{I}]^{-1} \mathbf{y}, \quad (4.22)$$

$$\boldsymbol{\Sigma} = \mathbf{K}_{**} - \mathbf{K}_*^T [\mathbf{K} + \sigma_n^2 \mathbf{I}]^{-1} \mathbf{K}_*. \quad (4.23)$$

A Figura 13 mostra um exemplo da aplicação de processos Gaussianos para ajustar um conjunto de dados. Nota-se que nas regiões com pontos conhecidos, o valor de $\mu_*(x)$ converge para o valor da função $f(x)$, porém onde há pouca informação sobre comportamento da função, crescem tanto a diferença entre os valores de $\mu_*(x)$ e $f(x)$ quanto a incerteza associada ao ajuste.

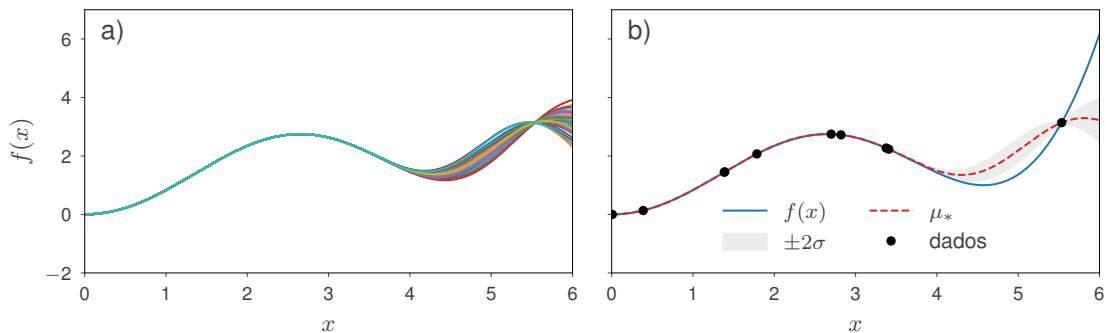


Figura 13 – Exemplo da aplicação de processos Gaussianos para o ajuste de um conjunto de dados (pontos em preto). Os pontos foram aleatoriamente distribuídos pela função $f(x) = 0,05x^3 + x \text{ sen}(0,9x) + \epsilon$, onde ϵ é um ruído Gaussiano com pequena amplitude. O painel (a) mostra 40 funções amostrais (EQK) obtidas a partir de distribuições normais multivariadas que cruzam os pontos. No painel (b) é ilustrada a função $f(x)$ em azul, a média das distribuições das funções amostrais μ_* , que é a predição do modelo, em vermelho. A região cinza ilustra $\pm 2\sigma$, dois desvios padrões do valor predito.

Otimização Bayesiana é um algoritmo para a maximizar funções com forma funcional desconhecida, sendo muito útil quando a função que se deseja otimizar, denominada função objetivo, é custosa de se estimar, com até 20 dimensões (ou variáveis de entrada) [86].

O algoritmo utiliza o conhecimento prévio de um conjunto de dados. A partir de uma regressão realizada nesse conjunto de dados, calcula-se a chamada função de aquisição, cuja posição de seu máximo é o próximo ponto em que a função objetivo será estimada. Após a determinação desse ponto (ou conjunto de parâmetros), é calculado o “valor verdadeiro” da função, que no caso de um experimento físico ou químico, significa realizar o experimento com as condições iniciais (ou conjunto de parâmetros) sugeridas pelo algoritmo. Assim, os dados são atualizados e uma nova regressão é realizada, fechando o laço do algoritmo [39]. São exemplos de funções de aquisição comuns na literatura: função probabilidade de melhoria, função melhoria esperada e função limite de confiança superior. No caso do ajuste ser realizado por processos Gaussianos elas podem ser escritas como:

- Função probabilidade de melhoria

$$x_{i+1} = \operatorname{argmax}_x \Phi \left[\frac{\mu_i(x) - f(x^+) - \epsilon}{\sigma_i(x)} \right], \quad (4.24)$$

onde $\Phi(A)$ é a função distribuição acumulada, ϵ é um pequeno número positivo, x^+ é o ponto onde se estimou o maior valor para a função objetivo até a iteração i , $\mu_i(x)$ e $\sigma_i(x)$ são respectivamente a média e o desvio padrão estimados por processos Gaussianos na iteração i .

- Função melhoria esperada

$$Z = \frac{\mu_i(x) - f(x^+) - \epsilon}{\sigma_i(x)}, \quad (4.25)$$

$$\chi = \begin{cases} (\mu_i(x) - f(x^+) - \epsilon)(\Phi(Z) + \sigma_i(x)\phi(Z)), & \text{se } \sigma_i(x) > 0, \\ 0, & \text{se } \sigma_i(x) = 0, \end{cases} \quad (4.26)$$

$$x_{i+1} = \operatorname{argmax}_x \chi, \quad (4.27)$$

onde $\phi(A)$ é a função densidade de probabilidade.

- Função limite de confiança superior

$$x_{i+1} = \operatorname{argmax}_x \mu_i + \sqrt{\beta_i(x)\sigma_i(x)}, \quad (4.28)$$

$$\beta_i = 2 \log \frac{N(i\pi)^2}{6\delta}, \quad (4.29)$$

onde, β_i é o peso da incerteza do ajuste [87], que depende do número de iterações já realizadas N e de δ , uma constante a ser escolhida pelo usuário no intervalo $0 < \delta \leq 1$.

Em todas essas funções, aquilo que se tem certeza sobre a regressão Gaussiana (os pontos do conjunto de dados e os respectivos valores da função objetivo) é contrabalançado com aquilo

que não se tem certeza ou não se conhece sobre a função (incerteza $\sigma_i(x)$ do ajuste $\mu_i(x)$). Assim, mesmo que o algoritmo esteja próximo do máximo global, caso haja uma região do domínio com pouca informação sobre a função, o algoritmo pode escolher explorar essa região, sugerindo um ponto na mesma, para avaliar se ele realmente está próximo ao máximo da função objetivo.

Para a aplicação do algoritmo de otimização Bayesiana foram utilizados os pacotes em python Bayesian Optimization [88] e Botorch [89]. Por padrão, ambos pacotes utilizam o *Matérn kernel* para realizar a regressão por processos Gaussianos. O Bayesian Optimization permite ao usuário escolher qual função de aquisição ele deseja utilizar entre as três funções anteriormente descritas. Além do Botorch oferecer ao usuário a opção de escolher as três funções de aquisição analíticas anteriormente descritas, o usuário também pode escolher funções de aquisição probabilísticas, a partir de modelos de Monte Carlo. Nesse trabalho foi utilizada a função limite de confiança superior (ou em inglês, *Upper Confidence Bound*, UCB).

A partir de um conjunto de dados, os pacotes sugerem o próximo conjunto de parâmetros no qual função objetivo deve ser estimada. Após ser calculada a nova estimativa da função, com os parâmetros sugeridos, o resultado é inserido no banco de dados, uma nova regressão é realizada e um novo conjunto de parâmetros é sugerido.

5 METODOLOGIA

Neste capítulo, são descritos os procedimentos metodológicos utilizados na aplicação do algoritmo de otimização Bayesiana em simulações *particle-in-cell*. A Figura 14 apresenta o fluxograma da metodologia. Um conjunto de resultados de simulações PIC (com parâmetros aleatórios) forma o banco de dados que inicia o algoritmo. Em cada simulação é obtido um espectro de energia do feixe de elétrons acelerado, a partir do qual é calculado o valor da função objetivo. Com os valores da função objetivo é realizada uma regressão por processos Gaussianos, que possibilita a aplicação do algoritmo de otimização Bayesiana. Em cada iteração da otimização é obtido um novo conjunto de parâmetros de entrada que é utilizado como condição inicial de uma nova simulação PIC. Por fim, o resultado dessa simulação atualiza o banco de dados e o laço se repete.

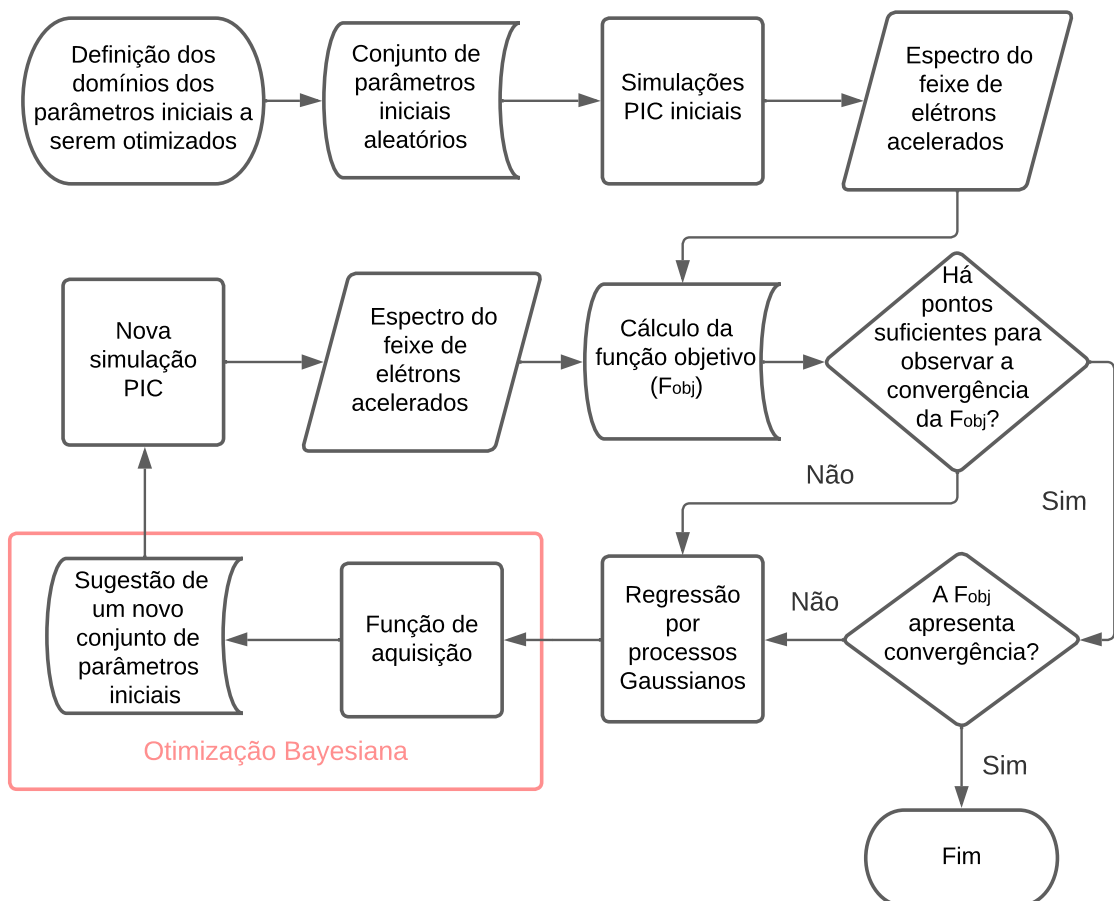


Figura 14 – Fluxograma do processo de otimização Bayesiana em simulações PIC.

Cada uma destas etapas são discutidas nas seguintes seções.

5.1 Simulações computacionais

Dentre os inúmeros códigos PIC, destaca-se atualmente o FBPIC (Fourier-Bessel Particle-In-Cell) [90]. O FBPIC é um código desenvolvido em Python que adota uma grade cilíndrica,

como ilustrado na Figura 15, ao invés da retangular tradicionalmente utilizada. Essa grade é conveniente em problemas que possuam inicialmente algumas simetrias naturais nesse sistema de coordenadas, tal como o envelope de pulso laser, tornando o processo computacionalmente menos oneroso. O FBPIC adota uma representação cilíndrica espectral que permite que modos distintos do simétrico sejam incluídos. Por esse motivo, o código é considerado *quasi*-3D, haja vista que sistemas *quasi*-simétricos também possam ser adequadamente descritos.

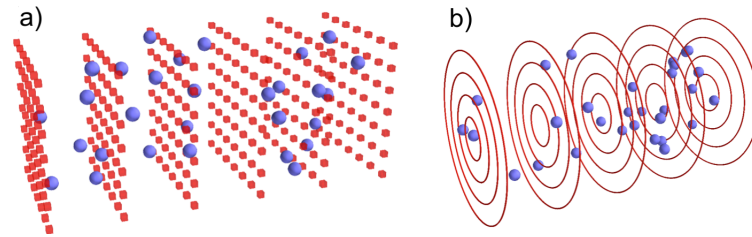


Figura 15 – Pontos azuis representam as macropartículas do sistema. Em (a) representação de uma grade com geometria 3D cartesiana. Em (b) representação de uma grade com geometria cilíndrica. Fonte: documentação do código FBPIC [91].

A janela da simulação do código FBPIC, que acompanha o pulso laser que se move da esquerda para a direita, possui uma velocidade v_w tal que

$$v_w = \frac{c}{2} \left(\sqrt{1 - \frac{\omega_p^2}{\omega^2}} + \sqrt{1 - \frac{1}{5} \frac{\omega_p^2}{\omega^2}} \right), \quad (5.1)$$

esta é uma média aritmética para as velocidades de grupo do laser em plasmas homogêneos. A posição da extremidade direita da janela é dada pela relação $s = t_s v_w$, sendo que o tempo de simulação t_s é dado por $t_s = i \Delta t$, onde i é o número de iterações do algoritmo PIC e Δt é o intervalo de tempo entre cada iteração. Assim, a relação

$$\xi = z - s \quad (5.2)$$

transforma a posição z do referencial do sistema simulado para o referencial da posição da janela de simulação ξ . O comprimento total da janela é de $100 \mu\text{m}$, começando na esquerda em $\xi = -100 \mu\text{m}$ e indo até $\xi = 0 \mu\text{m}$ na direita.

As simulações PIC, realizadas através do código FBPIC, foram realizadas no supercomputador Santos Dumont do Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC). Dados de uma simulação PIC são registrados a cada determinado número de iterações do laço do algoritmo PIC, sendo que uma única simulação pode alcançar dezenas de milhares iterações. Desta forma, dependendo do tempo de registro utilizado, uma única simulação pode facilmente ultrapassar 500 GB em arquivos HDF5. Com objetivo de poupar espaço de disco, durante a otimização Bayesiana apenas 2 arquivos por simulação são registrados. O primeiro arquivo é registrado no tempo inicial da simulação e o segundo, é registrado ao final desta. Além disso, algumas simulações específicas foram executadas novamente com o tempo de registro usual (entre 20 e 100 iterações) para analisar a dinâmica do sistema. No pós-processamento de uma

simulação são gerados cerca de 500 MB em arquivos que incluem diversos vídeos da dinâmica do sistema. Este pós-processamento consiste na execução de um outro programa, que analisa e processa os dados brutos obtidos na simulação PIC, podendo atingir um tempo de execução de alguns dias, dependendo da quantidade de dados da simulação.

A Tabela 1 apresenta as quantidades constantes utilizadas no *script* do código FBPIC, independentemente do sistema físico simulado, definidas a partir de estudos prévios [51].

Tabela 1 – Quantidades iniciais fixas do simulações PIC.

Parâmetro	Valor	Significado
n_{order}	64	Ordem do estêncil para derivadas em z
n_1	ver eq. (4.5)	Densidade de elétrons no platô
λ_0	800 nm	Comprimento de onda do laser
r_0	7 μm	Raio da cintura do pulso laser
$r_{0_{sf}}$	2 μm	Raio da cintura do laser após a auto-focalização
z_0	-50 μm	Posição inicial da centroide do pulso de laser
$c\tau$;	15 μm	Comprimento do pulso laser
P_L ;	5 TW	Potência pico do pulso laser
a_0	1,7432	Amplitude do laser
z_{min}	-100 μm	Começo da janela da simulação em $t = 0$
z_{max}	0 μm	Final da janela da simulação em $t = 0$
r_{max}	20 μm	Comprimento da caixa na direção radial (sistemas das seções 6 e 7)
r_{max}	50 μm	Comprimento da caixa na direção radial (sistemas das seções 8 e 9)
N_z	3750	Número de nodos da grade na direção z
N_r	600	Número de nodos da grade na direção r (sistemas das seções 6 e 7)
N_r	1500	Número de nodos da grade na direção r (sistemas das seções 8 e 9)
N_m	3	Número modos azimutais
p_{nz}	2	Número de macropartículas por célula na direção z
p_{nr}	2	Número de macropartículas por célula na direção r
p_{nr}	12	Número de macropartículas por célula na direção θ
dz	26,6 nm	Tamanho da grade na direção z
dr	33,3 nm	Tamanho da grade na direção r
dt	$8,895 \times 10^{-17}$ s	Intervalo de tempo entre cada iteração

Há um último parâmetro fixado em todas as simulações. Este parâmetro é denominado *random_seed*, que arbitrariamente foi escolhido *random_seed* = 7 e está relacionado com a geração de números pseudoaleatórios do código. No código FBPIC há presença de números aleatórios em duas etapas: 1) na determinação da posição angular das partículas no plasma, no momento em que elas são inicializadas e 2) no processo de ionização do gás. Desta forma, para que uma simulação seja reprodutível, a fixação de uma semente de números aleatórios é fundamental. Caso contrário, resultados finais significativamente diferentes ocorrerão. Na vida real, esses resultados são esperados, pois as diferentes partículas do gás possuem, de fato,

posições e velocidades variadas, de modo que um resultado diferente será obtido a cada disparo do laser. Porém, essa aleatoriedade prejudica muito a otimização do sistema, pois em sua construção, o algoritmo de otimização Bayesiana pressupõe uma função razoavelmente bem comportada, com a presença de ruído. Todavia, a não-fixação de uma semente aleatória pode alterar significativamente o valor da função objetivo para um determinada condição inicial, como será discutido no capítulo 10.

Foram utilizados 4 GPUs NVIDIA V100 de 32 GB para as simulações descritas nos capítulos 6 e 7, que possuem duração de aproximadamente 1,5 h quando apenas os 2 arquivos HDF5 são registrados. Além disso, foram utilizados 8 GPUs NVIDIA V100 de 32 GB para as simulações dos capítulos 8 e 9, visto que estas necessitam uma maior resolução, resultando em cerca de 3,5 h por simulação quando os 2 arquivos são registrados, um registro a cada 50 iterações resultaria em um tempo de aproximadamente 20 h por simulação. Isso porque o registro em disco é a etapa mais onerosa do código.

5.2 Otimização Bayesiana em simulações PIC

Quatro perfis de gás, descritos nos capítulos 6, 7, 8 e 9, foram otimizados. Para aplicar o algoritmo de otimização Bayesiana em cada perfil é necessário relacionar as quantidades iniciais das simulações PIC com o feixe de elétrons produzido em cada simulação. Esta relação é realizada a partir da função objetivo F_{obj} , definida como

$$F_{obj} = \max \sum_i^{N_{bins}} E_i Q_i, \quad E_i > 8 \text{ MeV}, \quad (5.3)$$

onde E_i [MeV], Q_i [nC] e N_{bins} são, respectivamente, a energia, a carga total das partículas com essa energia e o número de *bins* no histograma do espectro de energia do feixe acelerado, que por definição é $N_{bins} = 200$. A escolha da energia de corte de 8 MeV é devido a seção de choque da rota reacional $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ iniciar nesse valor. Isso significa que um elétron com energia menor que essa tem probabilidade zero de produzir um fóton de *bremsstrahlung* com energia maior ou igual a energia mínima necessária para a reação ocorrer.

Para iniciar as otimizações, que utilizam o *Matérn kernel* com $\nu = 2,5$ e função de aquisição limite de confiança superior foram realizadas 10 simulações iniciais aleatórias para a otimização dos perfis descritos nos capítulos 6 e 7, e 20 simulações iniciais aleatórias para as otimizações descritas nos capítulos 8 e 9, devido a maior quantidade de parâmetros de entrada destes sistemas.

Por fim, com o objetivo de se determinar qual o perfil de gás mais apropriado para a produção do radioisótopo ^{99}Mo , o perfil de gás que resultou na maior função objetivo em cada otimização foi simulado 60 vezes, sem a semente de número aleatório fixada, e análises estatísticas a partir dos testes *t-student* e de Tukey [92] foram realizadas.

6 OTIMIZAÇÃO DE UM PERFIL DE GÁS TRAPEZOIDAL SIMÉTRICO

O perfil de gás H_2 trapezoidal simétrico, que por simplicidade será referido a partir deste momento como caso 1, é o mesmo descrito por Maldonado et al. [51] e está ilustrado na Figura 16. Esse perfil, que pode ser interpretado como uma aproximação de primeira ordem de um perfil Gaussiano, pode ser obtido utilizando-se bicos (*nozzles*) submilimétricos [93, 94] e pressões de gás adequadas para produzir fluxos de gás supersônicos.

O sistema simulado consiste em um pulso laser com potência pico $P = 5$ TW com perfil radial Gaussiano de comprimento longitudinal $c\tau = 15$ μm e raio da cintura $r_0 = 7$ μm que incide em um gás de perfil trapezoidal simétrico com densidade máxima n_1 no platô e rampas de subida e descida com comprimentos (horizontais) fixos $R_1 = R_2 = 80$ μm . Três quantidades iniciais do sistema são variadas. Os intervalos de variação dos parâmetros de entrada constam na Tabela 2. Cada combinação de parâmetros iniciais, que definem o sistema físico, resulta em um feixe de elétrons com determinada característica. No contexto deste trabalho, a qualidade do feixe está associada a sua capacidade de produzir fótons de *bremsstrahlung* com energia suficiente para a produção do ^{99}Mo , sendo avaliada mediante seu espectro de energia.

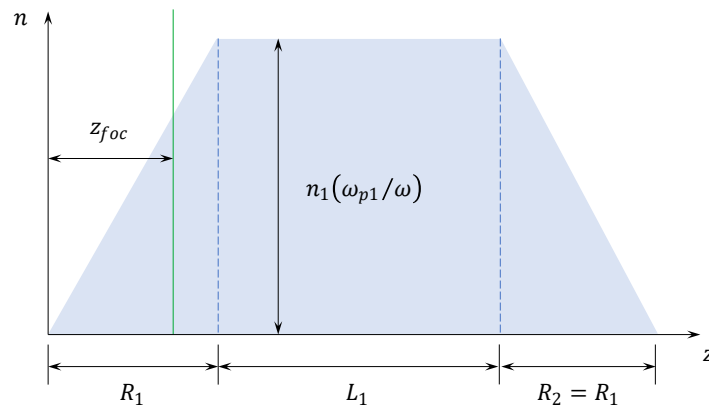


Figura 16 – Esquema do caso 1. A região em azul representa o perfil de densidade inicial do gás (antes da ionização) e a linha verde indica a posição focal do pulso de laser.

Tabela 2 – Intervalo de variação dos parâmetros de entrada do perfil caso 1. O intervalo de variação de ω_{p1}/ω implica em uma variação de densidade $0,34 \leq n_1 \leq 2,78 \cdot 10^{20} \text{cm}^{-3}$.

Parâmetro	Intervalo de variação	Significado
ω_{p1}/ω	$0,15 \leq \omega_{p1}/\omega \leq 0,4$	Razão entre as frequências angulares do plasma e do laser
L_1	$30 \mu\text{m} \leq L_1 \leq 60 \mu\text{m}$	Comprimento de platô
z_{foc}	$30 \mu\text{m} \leq z_{foc} \leq 60 \mu\text{m}$	Posição focal do pulso de laser

6.1 Resultados e discussão

6.1.1 Pacote Bayesian Optimization

A partir função objetivo, definida na equação 5.3, e com as condições apresentadas na seção 6, foram realizadas 400 iterações do algoritmo de otimização Bayesiana. A Figura 17 ilustra as iterações da otimização com a aplicação do pacote Bayesian Optimization. Há uma evidente não-convergência do algoritmo, mesmo após 400 iterações. Lembrando que a partir dos resultados obtidos em cada iteração, novos parâmetros de entrada, que deveriam maximizar a função objetivo, são sugeridos para serem utilizados na iteração seguinte.

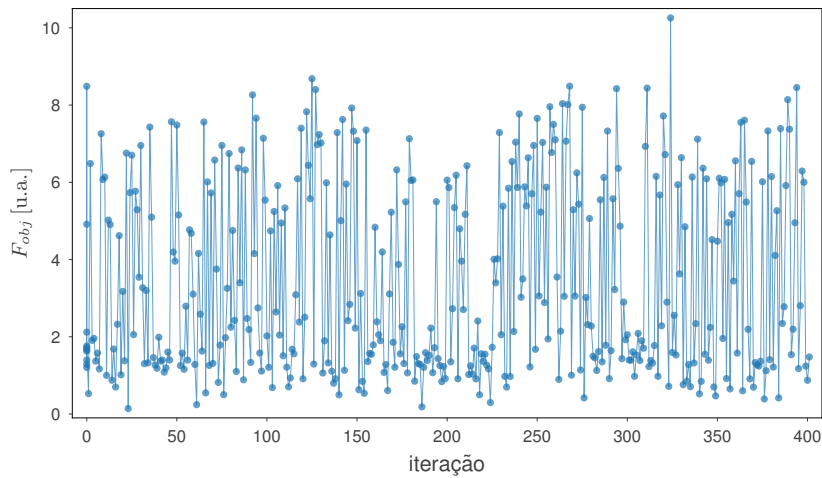


Figura 17 – Função objetivo em cada iteração do algoritmo utilizando o pacote Bayesian Optimization.

As Figuras 18(a), (b) e (c) ilustram a dispersão da função objetivo em relação aos parâmetros de entrada z_{foc} , ω_{p1}/ω e L_1 , respectivamente. O painel (b) evidencia que o parâmetro ω_{p1}/ω apresenta dois comportamentos distintos, o primeiro ocorre no intervalo $0,15 \leq \omega_{p1}/\omega \lesssim 0,23$, onde observa-se que o valor de F_{obj} aumenta conforme o crescimento de ω_{p1}/ω , enquanto que para a região $\omega_{p1}/\omega \gtrsim 0,23$ observa-se o inverso: os valores de F_{obj} diminuem conforme ω_{p1}/ω cresce. Esse resultado indica que deve haver um ponto ótimo, próximo a $\omega_{p1}/\omega \approx 0,23$, que maximiza o valor da função objetivo. Aumentar ω_{p1}/ω significa aumentar a densidade do plasma (ver equação (4.5)), ou seja, o número de elétrons livres, porém a energia máxima do feixe cresce conforme a densidade diminui, como mencionado por Malka et al. [95]. Assim, mesmo que esses feixes tenham uma carga total elevada, devido à maior quantidade de elétrons no plasma, suas partículas não possuem a energia necessária para a reação fotonuclear, justificando resultados com valores baixos de F_{obj} próximos a $\omega_{p1}/\omega \approx 0,4$. Por outro lado, plasmas com densidade baixa, ou seja $\omega_{p1}/\omega \approx 0,15$, proporcionam a obtenção de feixes de partículas com alta energia cinética, porém com pouquíssima carga, desta forma, diminuindo também o valor da função objetivo. Ademais, não há uma correção aparente para os demais parâmetros z_{foc} e L_1 : nota-se valores baixos e altos de F_{obj} em todo intervalo de variação destes parâmetros. A escala de cores indica que o algoritmo avaliou tais parâmetros variando-os em pequenos

intervalos, criando assim pequenos amontoados de pontos em diversas regiões do domínio. Os painéis (a) e (c) indicam que o maior valor de F_{obj} ocorre para $z_{foc} \approx 53 \mu\text{m}$ e $L_1 \approx 53 \mu\text{m}$. A Figura 18(d) apresenta o gráfico de dispersão do valor da função objetivo em relação a mediana da energia do feixe ejetado a partir de 8 MeV, onde destaca-se o ponto isolado com função objetivo $F_{obj} \approx 10,3$ u.a., o melhor resultado obtido para esse sistema. Pode-se observar pelo painel 18(e) que nessa simulação algumas partículas do feixe atingiram uma energia máxima de aproximadamente 70 MeV. Além disso, o painel (f) indica que a carga total selecionada do feixe, que considera apenas partículas com $E \geq 8$ MeV, foi superior a 500 pC. Por fim, as Figuras 18(g) e (h) apresentam, respectivamente, o espectro de elétrons obtido na simulação que apresentou o maior valor de F_{obj} e o perfil de gás ótimo - obtido nessa simulação - com o mapeamento dos painéis que apresentam os parâmetros de entrada na densidade de gás.

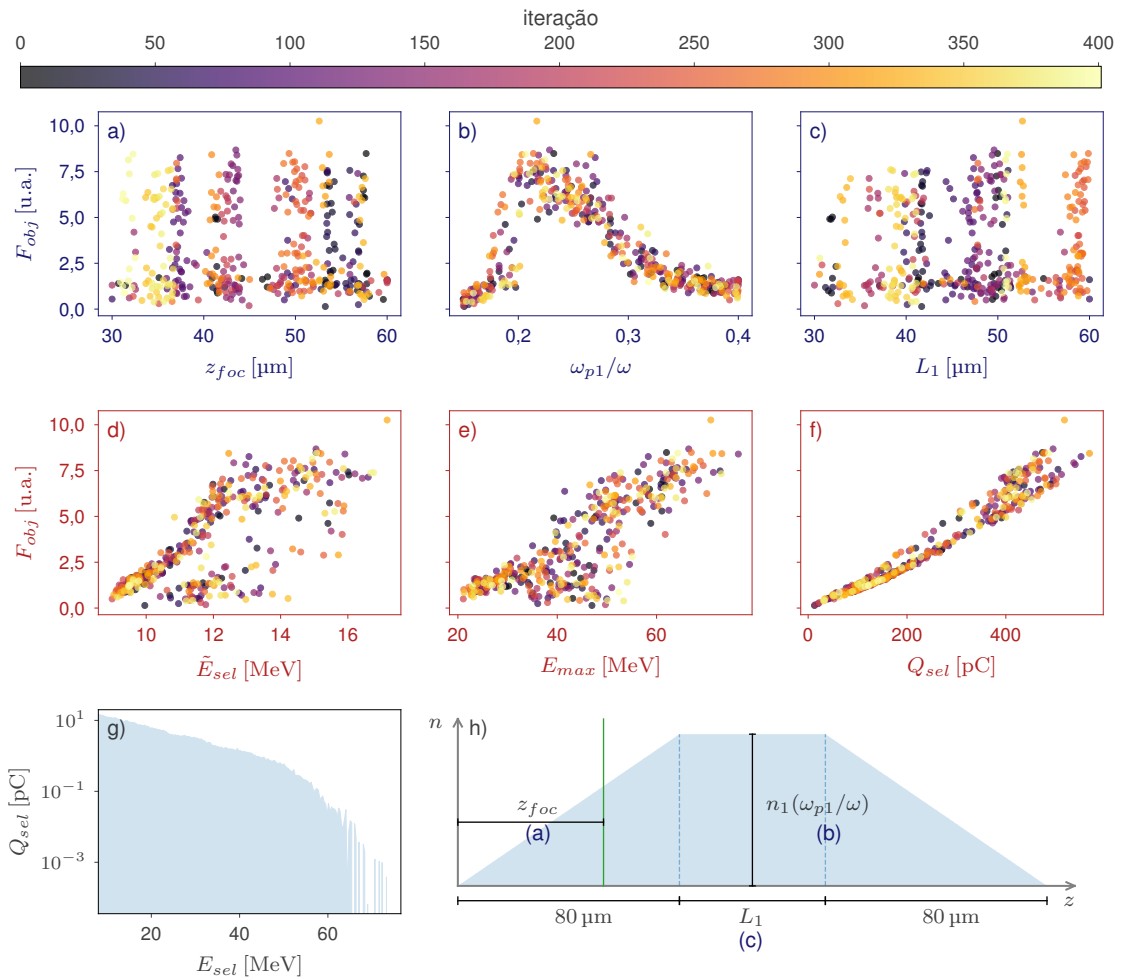


Figura 18 – Dispersão de F_{obj} em relação a (a) posição focal do laser, (b) razão entre as frequências angulares do plasma e do laser, (c) comprimento do platô, (d) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (e) energia máxima e (f) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (g) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (h), o perfil de gás ótimo obtido pelo pacote Bayesian Optimization.

Por fim, a Figura 19(a) ilustra o intervalo de confiança de 95% dos espectros das 40 melhores

e 40 últimas simulações, representadas em azul e vermelho, respectivamente. A grande região em vermelho indica a falta de convergência do algoritmo para um valor específico da função objetivo. No entanto, a figura também mostra que a função objetivo escolhida é adequada, pois os 40 melhores espectros (representados pela região azul) apresentam cargas e energias maiores que os espectros representados pela região em vermelho. Esses resultados foram obtidos através das simulações que alcançaram os 40 maiores valores da função objetivo, representados pelos pontos azul na Figura 19(b), significando que quanto maior o valor desta função, mais apropriado para a produção do radioisótopo ^{99}Mo será o espectro.

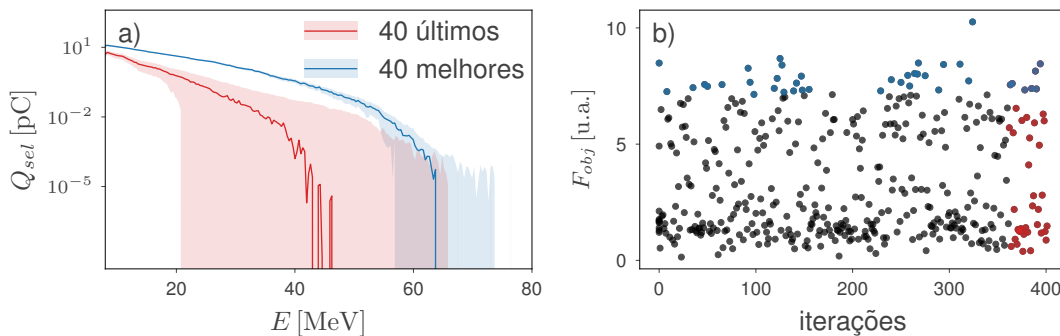


Figura 19 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste *t-student* (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização realizada com implementação Bayesian Optimization.

Efetivamente, as Figuras 17 e 18 indicam que o algoritmo não apresentou convergência para um valor máximo dentro do intervalo de 400 iterações. De fato, observa-se um comportamento quase aleatório nas sugestões do algoritmo para os parâmetros de entrada. Porém, este comportamento de exploração evidenciou a influência dos parâmetros iniciais na função objetivo, deixando claro que o parâmetro ω_{p1}/ω é de fato o mais relevante.

6.1.2 Pacote Botorch

A Figura 20 mostra as iterações da otimização do caso 1 com pacote Botorch. É possível observar uma distribuição de pontos diferente daquela vista na Figura 17. Há uma evidente convergência do algoritmo. Observa-se uma nuvem de pontos em $F_{obj} \approx 7 \pm 1$ u.a., que começa na iteração 1 e vai até aproximadamente a iteração 150. Após essa iteração, há uma grande diminuição na amplitude da nuvem de pontos, que converge para $F_{obj} \approx 8$ u.a.. No entanto, esse não é o valor mais alto obtido através de uma sugestão do pacote Botorch ($F_{obj} \approx 9,6$ u.a., obtido na iteração 135 do algoritmo). Além disso, pela Figura 17 sabe-se que é possível alcançar um valor superior a 10 u.a. com este perfil de gás. A não-convergência ao valor máximo pode ser explicada pela grande influência das pequenas variações dos parâmetros iniciais no valor da função objetivo, como evidenciado nos painéis da Figura 21.

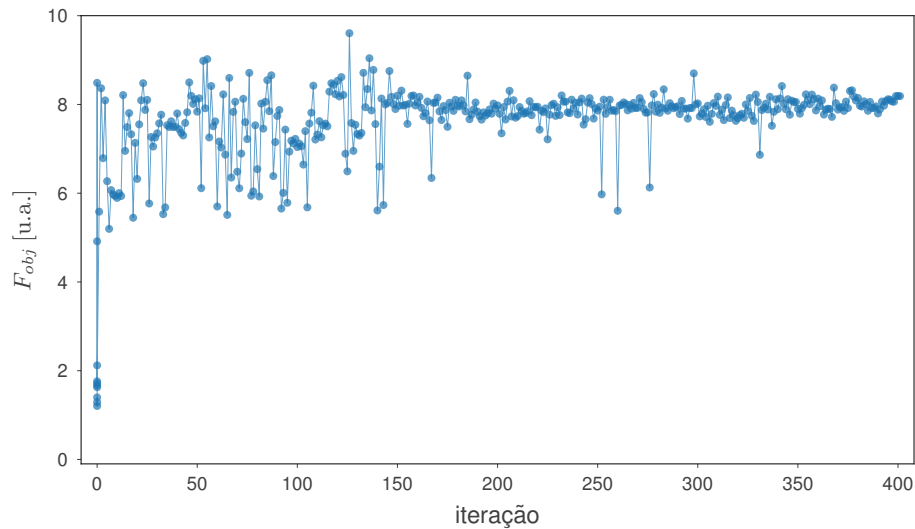


Figura 20 – Valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo com o pacote Botorch.

A Figura 21(a) apresenta as sugestões do algoritmo para a posição focal do laser, onde observa-se uma rápida convergência para $z_{foc} \approx 57 \mu\text{m}$. A Figura 21(b) indica que o algoritmo também convergiu muito rapidamente para um valor de ω_{p1}/ω que tende a maximizar o valor da função objetivo, e como indicado pelo *zoom* deste painel, o algoritmo fez um ajuste fino nesse parâmetro, sugerindo pontos com variação na quarta casa decimal. Esse resultado indica que pacote Botorch encontrou o ponto de máximo dessa variável, pois tanto os pontos à esquerda quanto os pontos à direita da linha vertical de pontos em amarelo apresentam, em sua maioria, valores de função objetivo inferiores a estes. Ademais, a Figura 21(c) mostra claramente a evolução temporal dos valores do parâmetro de entrada L_1 , onde nota-se que as sugestões do algoritmo começam em $L_1 \approx 49 \mu\text{m}$ e conforme as iterações se sucederam, as sugestões para o comprimento de platô diminuíram até convergir para $L_1 \approx 47,5 \mu\text{m}$. Adicionalmente, a Figura 21(d) mostra o gráfico da dispersão do valor da função objetivo em relação a mediana da energia de feixe ejetado a partir de 8 MeV, evidenciando a convergência para um feixe de elétrons com energia mediana $\tilde{E} \approx 14,5 \text{ MeV}$, valor este correspondente à ressonância gigante da rota reacional $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$, como ilustrado pela Figura 5. Além disso, o painel (e) da figura mostra que o algoritmo convergiu para um feixe cuja energia máxima das partículas está no intervalo $64 \text{ MeV} < E_{max} < 70 \text{ MeV}$. Ademais, o painel (f) indica que a carga selecionada dos feixes produzidos nas simulações com os maiores valores de função objetivo é aproximadamente cinco vezes maior que a carga dos feixes com os piores valores de função objetivo. Nota-se que na convergência foram obtidos feixes acelerados com carga total selecionada $450 \text{ pC} < Q_{sel} < 500 \text{ pC}$, sendo que no melhor feixe obtido (ou seja, aquele que apresentou o maior valor de F_{obj} nesta otimização) obteve $Q_{sel} \approx 550 \text{ pC}$. Por fim, as Figuras 21(g) e (h) apresentam, respectivamente, o espectro de elétrons obtido na simulação que apresentou o maior valor de F_{obj} e o perfil de gás ótimo - obtido nessa simulação - com o mapeamento dos painéis que apresentam os parâmetros de entrada na densidade de gás.

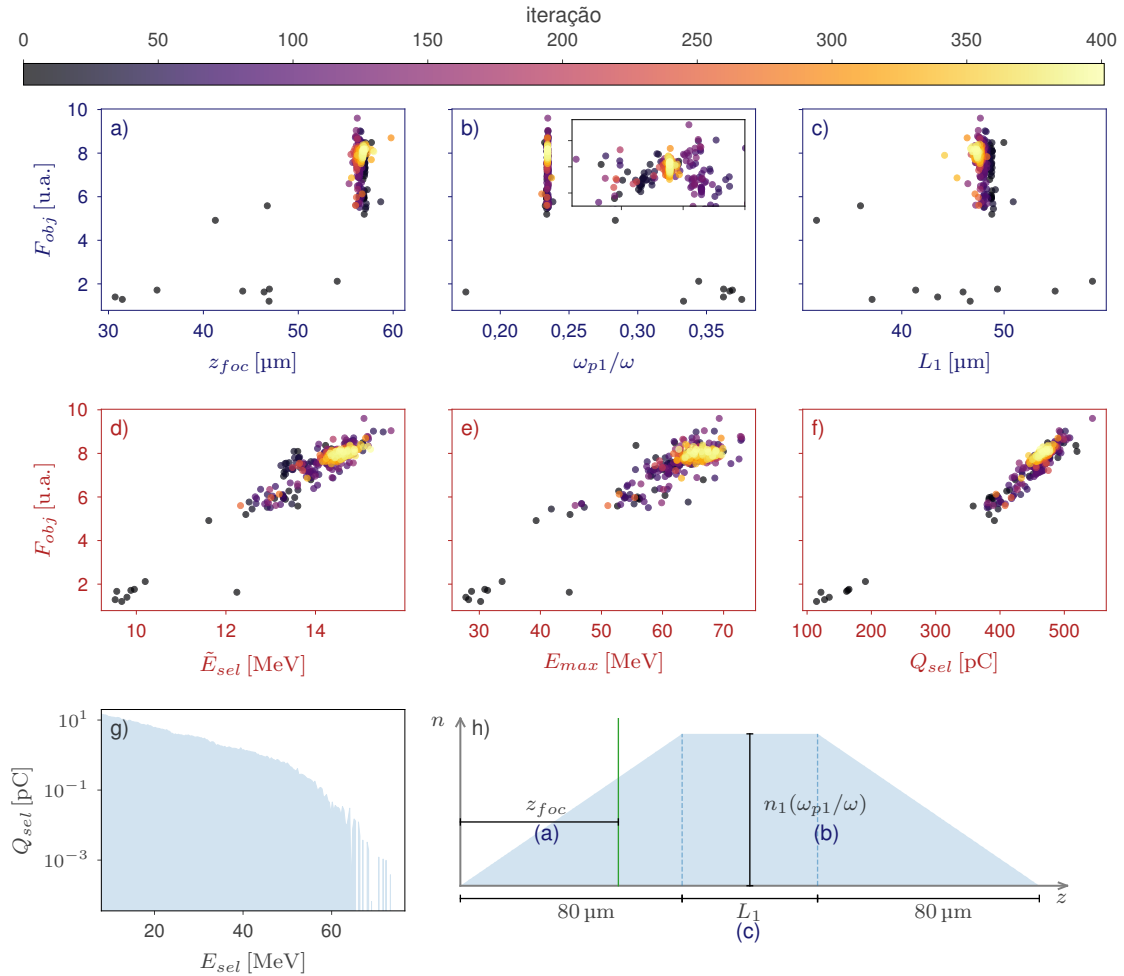


Figura 21 – Dispersão de F_{obj} em relação a (a) posição focal do laser, (b) razão entre as frequências angulares do plasma e do laser, (c) comprimento do platô, (d) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (e) energia máxima e (f) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (g) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (h), o perfil de gás ótimo obtido pelo pacote Botorch.

A Figura 22(a) mostra o intervalo de confiança de 95% dos espectros das 40 melhores e das 40 últimas simulações. Ela evidencia uma grande similaridade entre esses dois grupos, apesar de haver uma diferença considerável no valor da função objetivo entre algumas simulações (aproximadamente 1,6 u.a., o que corresponde a cerca de 17% do valor máximo obtido para essa otimização, $F_{obj} \approx 9.6$ u.a.). Isso ocorre devido a construção desta função, que dá maior peso às partículas mais energéticas.

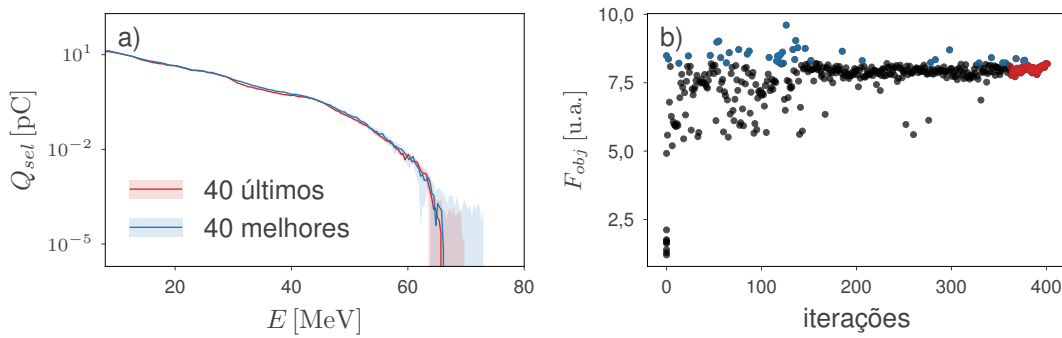


Figura 22 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste *t-student* (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização realizada com implementação Botorch.

A Figura 23 mostra o resultado da melhor simulação, obtido pelo pacote Botorch, apresentando, em uma fração da janela de simulação, a densidade de elétrons em relação a densidade do platô, em escala de cinza, e as partículas que constituem o feixe de elétrons acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica a sua energia naquele instante. Na Figura 23(a), a posição $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde a $z = 80 \mu\text{m}$ (ver equação 5.2), este é o começo do platô do perfil do gás. Observa-se, nesse momento da simulação, alguns pontos em amarelo, que representam o começo da trajetória de algumas das partículas que serão ejetadas do plasma e uma região com ausência de elétrons, que foram afastados devido a alta intensidade do laser, cuja posição focal é $z_{foc} = 53 \mu\text{m}$. Esse afastamento de elétrons cria regiões em forma de bolhas, como ilustrado pela Figura 23(b), onde pela escala de cinza, são visíveis três bolhas. A primeira, da direita para esquerda, em $\xi \approx -39 \mu\text{m}$, a segunda em $\xi \approx -45 \mu\text{m}$ e a terceira, em $\xi \approx -52 \mu\text{m}$. Essas bolhas capturam elétrons ao longo do plasma, num fenômeno conhecido como autoinjeção de elétrons [35, 96], que pode ser observado pelos pontos em amarelo em $\xi > -38 \mu\text{m}$. Estas são as partículas que serão capturadas pelas bolhas, e aceleradas no feixe, a partir da parte de trás de cada bolha, assim como as demais partículas que já possuem altas energias, como indicado pela escala de cor. Além disso, a figura evidencia que as partículas aceleradas na segunda e na terceira bolhas, apresentam um comportamento oscilatório característico das oscilações betatron [97]. Na Figura 23(c), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao meio da rampa de descida do perfil de densidade. Observa-se nesse momento da simulação, que houve uma união entre a segunda e a terceira bola do painel (b), formando um bolha grande com alta quantidade de carga elétrica e partículas com energias superiores a 50 MeV. Esse feixe se propaga por mais 40 μm até começar a ser ejetado no plasma. Nesse processo, o campo de rastro transversal, responsável pela focalização do feixe diminui, de forma que o feixe de elétrons começa a se dispersar. A Figura 23(d) apresenta o feixe já completamente ejetado, com partículas com energia superior a 50 MeV na região $\xi = -50 \mu\text{m}$.

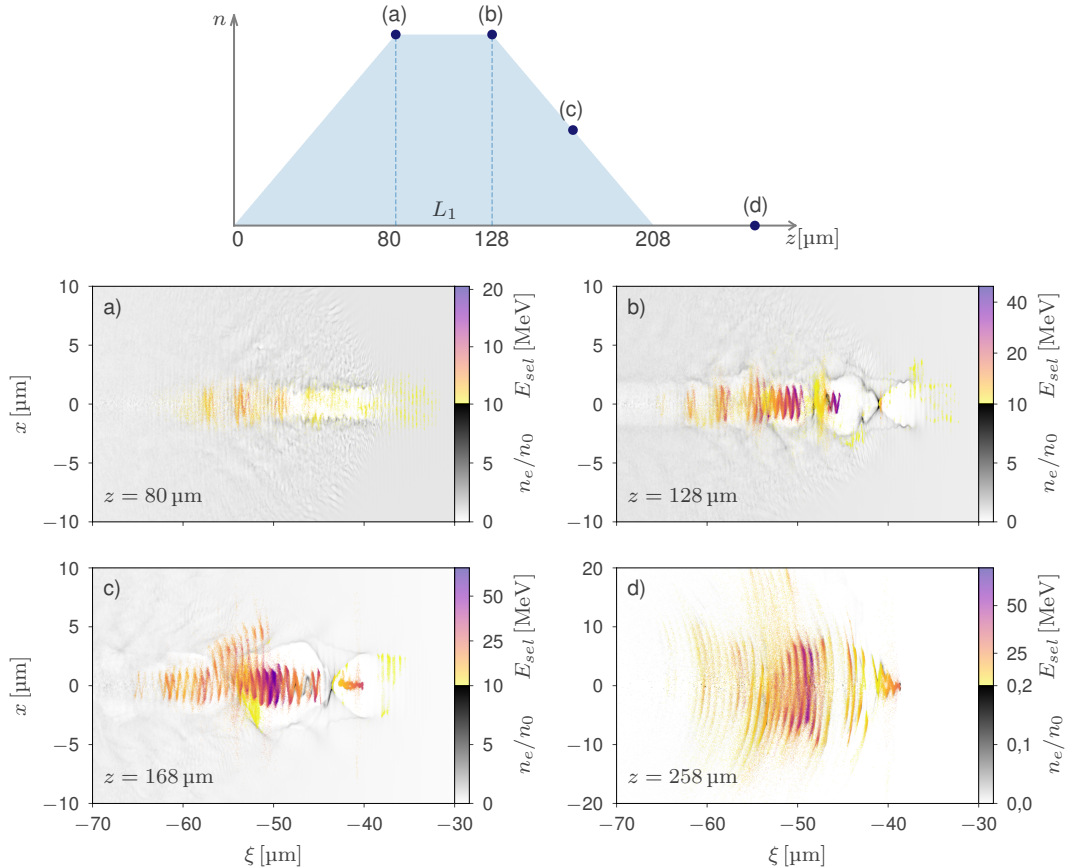


Figura 23 – Evolução temporal da simulação do caso 1 (Botorch) que apresentou o maior valor de função objetivo. Densidade de plasma normalizada pela densidade platô, em escala de cinza, e partículas que formam o feixe acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica sua energia em determinado momento.

Existem vários estudos na literatura que abordam a influência das diferentes regiões de densidade de um plasma na dinâmica desses sistemas. A variação do comprimento de platô e da densidade do plasma alteraram a variação do comprimento de defasagem dos elétrons, o que pode levar a uma maior aceleração dessas partículas. Além disso, cada rampa exerce um papel diferente no processo de aceleração. Aumentar a densidade do plasma, por meio de uma rampa de subida, pode aumentar a energia dos elétrons devido ao efeito combinado de bloqueio de fase e campo de aceleração aprimorado, sem reduzir muito o comprimento de defasagem [98, 99] e possivelmente influenciar na colimação e na emitância do feixe [96]. Por outro lado, a rampa de descida proporciona a autoinjeção de um maior número de elétrons na bolha de aceleração, o que aumenta a carga do feixe [100]. Isso ocorre porque, à medida que o laser se propaga, a diminuição da densidade do plasma aumenta o comprimento de onda do campo de rastro, alterando a posição dos elétrons aprisionados em relação à fase do campo de rastro. Ademais, a diminuição da densidade do plasma reduz a velocidade de fase da onda de plasma [101], o que também influencia no comprimento de defasagem [102]. Levando isso em consideração e a partir dos resultados descritos ao longo deste capítulo, decidiu-se por flexibilizar o sistema, variando os comprimentos das rampas de subida e descida. Tal flexibilização constitui um gás de perfil trapezoidal assimétrico.

Ademais, pelos resultados que evidenciaram que a otimização Bayesiana convergiu para um máximo com a aplicação do pacote Botorch. E que há uma clara não-convergência ao se utilizar o pacote Bayesian Optimization neste problema em específico, decidiu-se por não utilizar o pacote Bayesian Optimization nas demais otimizações realizadas ao longo deste trabalho. De forma que todos resultados apresentados nos demais capítulos foram obtidos pela aplicação do pacote Botorch.

7 OTIMIZAÇÃO DE UM PERFIL DE GÁS TRAPEZOIDAL ASSIMÉTRICO

O perfil de gás H_2 trapezoidal assimétrico, por simplicidade referido como caso 2, é similar ao sistema do capítulo 6, com a exceção de que os comprimentos horizontais das rampas de subida e descida do perfil de densidade do gás são livres, de forma que o sistema possui mais duas novas variáveis de entrada, conforme esquematizado na Figura 24. As cinco quantidades iniciais do sistema variadas e seus intervalos de variação constam na Tabela 3.

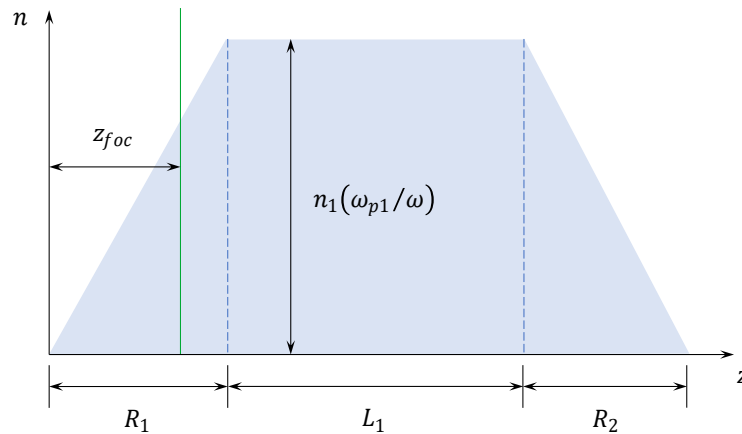


Figura 24 – Perfil de densidade do gás (antes da ionização). O comprimento horizontal da rampa de subida R_1 e o comprimento horizontal da rampa de descida R_2 constituem as novas duas variáveis do sistema.

Tabela 3 – Intervalo de variação dos parâmetros de entrada do perfil caso 2.

Parâmetro	Intervalo de variação	Significado
ω_{p1}/ω	$0,15 \leq \omega_{p1}/\omega \leq 0,4$	Razão entre as frequências angulares do plasma e do laser
R_1	$40 \mu\text{m} \leq R_1 \leq 120 \mu\text{m}$	Comprimento horizontal da rampa de subida
L_1	$30 \mu\text{m} \leq L_1 \leq 60 \mu\text{m}$	Comprimento de platô
R_2	$40 \mu\text{m} \leq R_2 \leq 120 \mu\text{m}$	Comprimento horizontal da rampa de descida
z_{foc}	$30 \mu\text{m} \leq z_{foc} \leq 60 \mu\text{m}$	Posição focal do pulso de laser

7.1 Resultados e discussão

A Figura 25 apresenta o valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo. É possível observar uma maior dificuldade para o algoritmo convergir neste caso, em comparação com o caso anterior (Figura 20), devido à maior complexidade do sistema, que possui cinco variáveis de entrada. A convergência ocorreu próximo a iteração 30, apresentando-se como uma nuvem de pontos em $F_{obj} \approx 8 \pm 1$ u.a.. Também é possível observar que o valor máximo obtido para esse sistema $F_{obj} \approx 11,9$ u.a. ocorreu após a iteração 350.

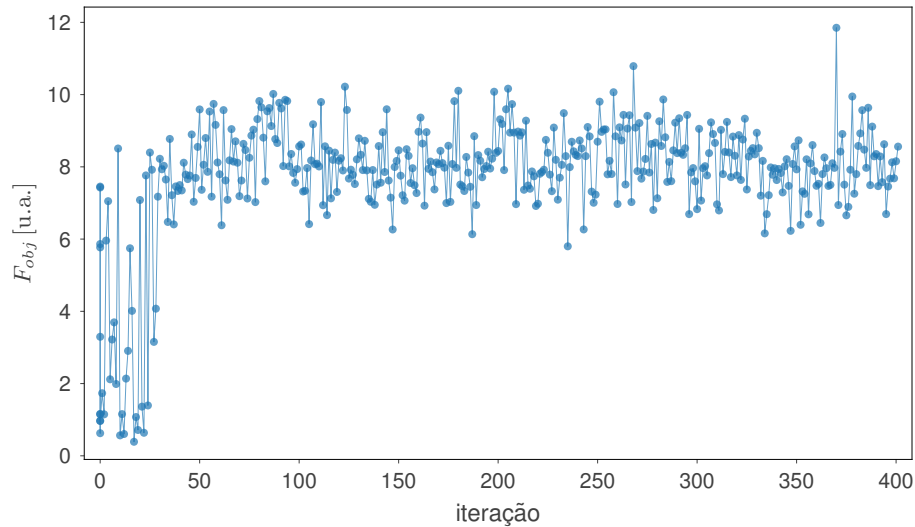


Figura 25 – Valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo para o caso 2.

As Figuras 26(a), (b), (c), (d) e (e) mostram uma maior exploração de parâmetros de entrada, se comparado a seção 6.1.2. Em relação ao caso anterior, houve um aumento significativo na variável z_{foc} , que passou de $56 \mu\text{m} \leq z_{foc} \leq 57 \mu\text{m}$ no caso anterior para $114 \mu\text{m} \leq z_{foc} \leq 117,5 \mu\text{m}$ nesta otimização, como indicado na Figura 26(a). A Figura 26(b) mostra claramente as duas regiões de comportamento distinto do parâmetro ω_{p1}/ω observadas na Figura 18(b), além da convergência para o ponto de máximo, semelhante ao observado na Figura 21(b). Porém, nesta otimização a convergência ocorreu para $\omega_{p1}/\omega \approx 0,21$, valor um pouco menor que o do caso anterior. Ademais, os painéis (c) e (e) da Figura 26 apresentam uma diferença significativa em relação ao perfil do gás anterior: a convergência do algoritmo para um sistema com valores de $R_1 \approx 100 \mu\text{m}$ e $R_2 \approx 62 \mu\text{m}$ determina um perfil de gás na forma de um trapézio assimétrico, de forma que neste novo sistema, em comparação ao caso anterior, o comprimento horizontal da rampa de subida é maior e o comprimento da rampa de descida é menor. Além da diferença nos comprimentos das rampas, o comprimento do platô também variou entre os dois sistemas otimizados. No sistema da seção 6.1.2, obteve-se $47 \mu\text{m} \leq L_1 \leq 48 \mu\text{m}$ na convergência, enquanto que no sistema assimétrico, o perfil convergiu para $L_1 \approx 60 \mu\text{m}$, conforme indicado na Figura 26(d). Desta forma, o perfil de densidade ótimo possui um comprimento total de $L_t \approx 222 \mu\text{m}$ como indicado pela Figura 26(f). Adicionalmente, a Figura 26(g) mostra que o algoritmo convergiu para um sistema com energia mediana (acima de 8 MeV) no intervalo $13 \text{ MeV} < \tilde{E} < 16 \text{ MeV}$. Além disso, a simulação que apresentou o maior valor de função objetivo obteve $\tilde{E} \approx 17 \text{ MeV}$, valor superior ao encontrado na otimização da seção 6.1.2 e próximo ao alcançado na otimização da seção 6.1.1. Ademais, pelo painel (h) da figura, observa-se uma nuvem de pontos entre $60 \text{ MeV} < E_{max} < 75 \text{ MeV}$, indicando que não houve grande aumento no valor da energia máxima das partículas, se comparado ao caso da seção 6.1.2. Porém, como indicado na Figura 26(i), em várias simulações, feixes com carga selecionada acima de 500 pC foram obtidos, sendo que a melhor simulação desse sistema, ou seja, aquela que apresentou o maior valor de F_{obj} , alcançou um feixe de elétrons com energia má-

xima $E_{max} \approx 75$ MeV e carga selecionada $Q_{sel} \approx 600$ pC, que representa um aumento razoável em relação ao sistema anterior. Por fim, as Figuras 26(j) e (k) apresentam, respectivamente, o espectro de elétrons obtido na simulação que apresentou o maior valor de F_{obj} e o perfil de gás ótimo - obtido nessa simulação - com o mapeamento dos painéis que apresentam os parâmetros de entrada na densidade de gás.

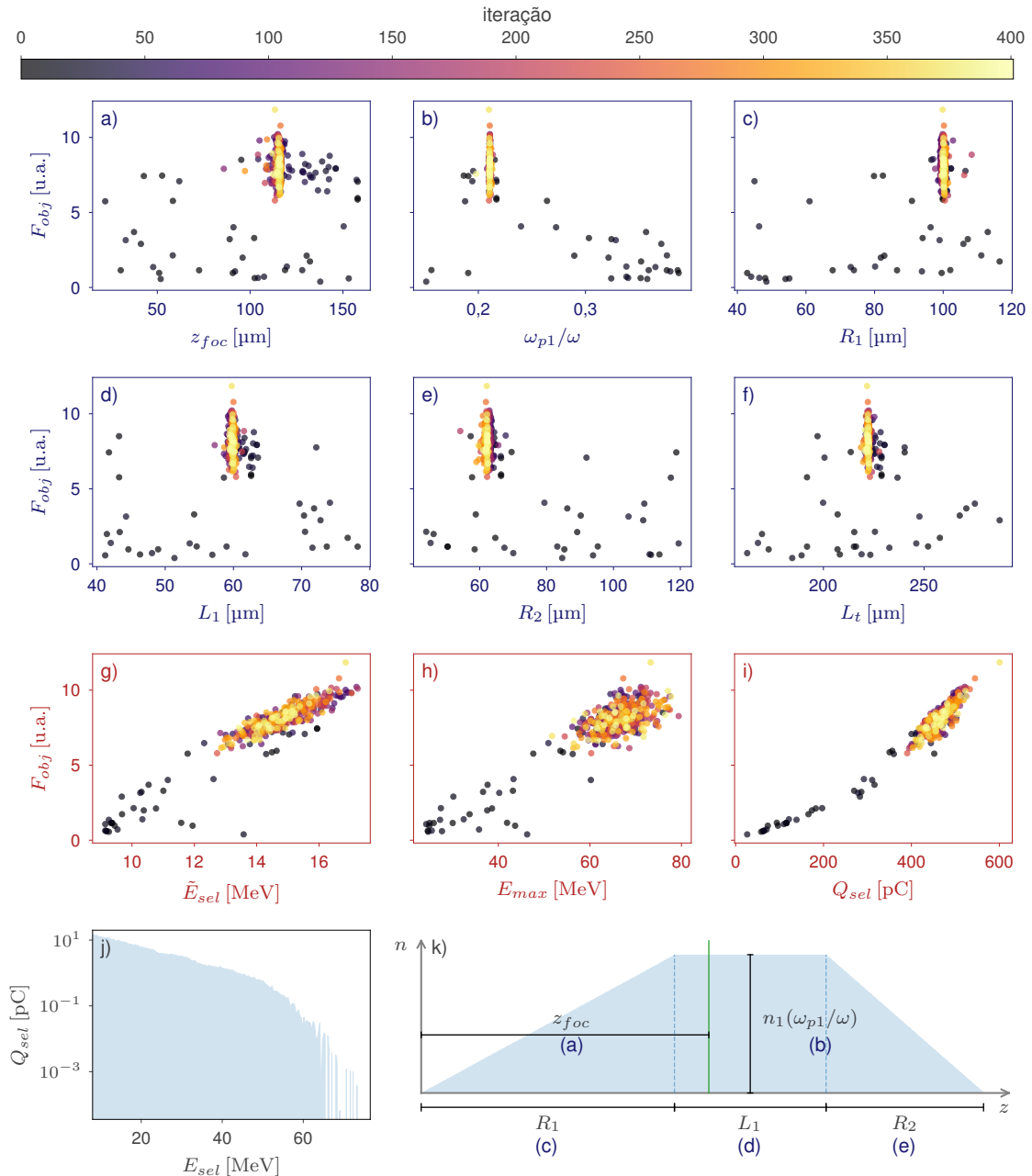


Figura 26 – Dispersão de F_{obj} a (a) posição focal do laser, (b) razão entre as frequências angulares do plasma e do laser no primeiro platô e comprimentos (c) da primeira rampa, (d) do platô e (e) da última rampa e (f) total do plasma, (g) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (h) energia máxima e (i) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (j) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (k), o perfil de gás ótimo do caso 2.

Na Figura 27(a) é possível observar uma maior diferença entre o intervalo de confiança de 95% dos espectros das 40 últimas e 40 melhores simulações em comparação com o caso anterior apresentado, na Figura 22(a). Essa diferença está relacionada à maior amplitude da nuvem de pontos, mostrada na Figura 27(b), que por sua vez está associado à maior dificuldade do algoritmo em convergir devido ao número maior de parâmetros de entrada. Além disso, é possível observar que tanto as 40 melhores quanto as últimas simulações produziram feixes de elétrons com energias máximas pouco superiores às obtidas no caso anterior.

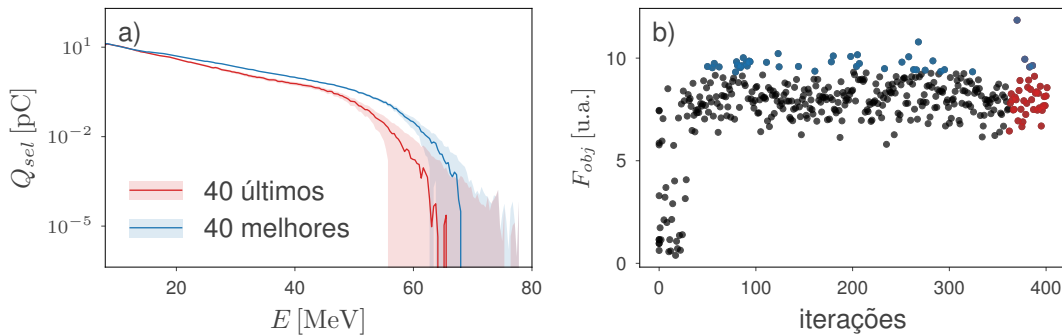


Figura 27 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste *t-student* (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização do caso 2.

Os painéis da Figura 28 ilustram a evolução temporal da melhor simulação do caso 2, apresentando a janela de simulação em diferentes posições do plasma. Em todos os painéis é possível observar a densidade de elétrons normalizada pela densidade do primeiro platô, em escala de cinza, bem como as partículas que compõem o feixe acelerado. A cor das partículas indica sua energia em um determinado momento. Na Figura 35(a), a posição $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao início do platô do perfil de gás. Nessa posição, pode-se notar uma região central com poucos elétrons devido à alta intensidade do laser, cuja posição focal no vácuo é $z_{foc} = 113 \mu\text{m}$, logo após o começo do platô. Além disso, os pontos em amarelo claro indicam o início da trajetória de algumas partículas que serão ejetadas do plasma ao final da simulação. Na Figura 35(b), a posição $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao final platô. É possível perceber, pela escala de cinza, que quatro bolhas foram formadas ao longo do platô e que as bolhas dois e três já começaram a se deformar. Nota-se também que partículas de baixa energia, localizadas em $\xi > -40 \mu\text{m}$ serão capturadas pelas bolhas devido à autoinjeção. Além disso, novamente observa-se que as partículas com maiores energias apresentam uma trajetória oscilatória, devido a oscilação betatron em torno do eixo de propagação do feixe de elétrons acelerados. Na Figura 28(c), a posição $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao meio da rampa de descida da densidade. Nesse momento da simulação, pode-se observar uma maior quantidade de elétrons que serão autoinjetados no feixe. Devido ao alto número de partículas, o feixe apresenta-se contínuo entre $-67 \mu\text{m} \leq \xi \leq -46 \mu\text{m}$, com duas regiões contendo partículas que superam 50 MeV de energia cinética. Além disso, pela escala de cinza, nota-se que houve uma união entre a segunda e a

terceira bolha. Após esse momento, o feixe percorre cerca de $31 \mu\text{m}$ até começar a ser ejetado do plasma. Quando isso ocorre, o campo de rastro transversal, responsável pela focalização do feixe, deixa de existir e as partículas começam a se dissipar, como mostrado na Figura 28(d). Nessa figura, é possível observar o feixe já completamente ejetado, mostrando que o diâmetro da oscilação das partículas dobrou de tamanho em relação ao painel (c).

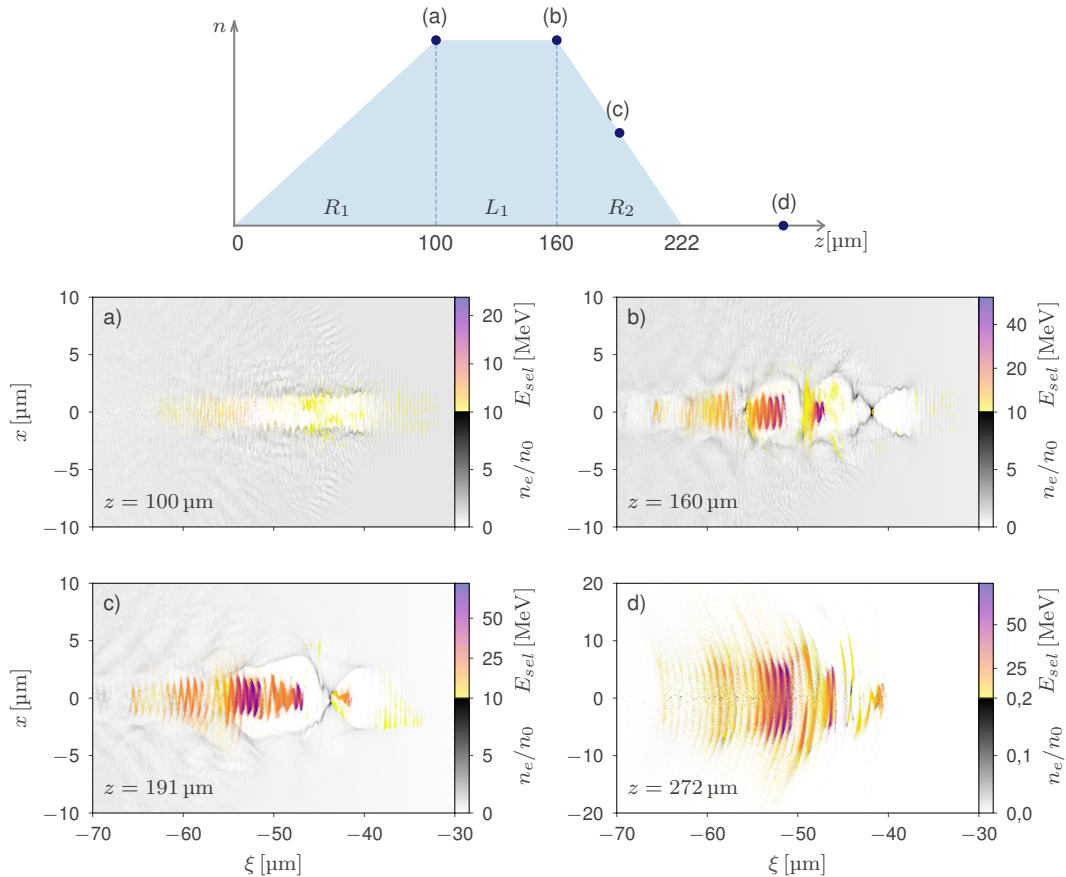


Figura 28 – Evolução temporal da simulação do caso 2 que apresentou o maior valor de função objetivo. Densidade de plasma normalizada pela densidade platô, em escala de cinza, e partículas que formam o feixe acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica sua energia em determinado momento.

Ao se analisar os resultados das melhores simulações obtidas ao longo das iterações do algoritmo de otimização Bayesiana, decidiu-se por tentar aumentar a região de propagação da grande bolha, apresentada na Figura 28(c), adicionando-se um segundo platô no perfil de densidade de plasma, de modo a manter o campo de rastro presente na rampa de descida por um maior comprimento, possibilitando que esse campo continuasse acelerando elétrons. A adição do segundo platô no perfil de densidade constitui um perfil de gás de dois platôs com queda de densidade.

8 OTIMIZAÇÃO DE UM PERFIL DE GÁS DE DOIS PLATÔS COM QUEDA DE DENSIDADE

O terceiro perfil de gás H_2 , referido ao logo do texto como caso 3, está ilustrado na Figura 29. Ele possui duas rampas de descida, com um segundo platô entre elas. A densidade máxima do segundo platô está, por definição, limitada a densidade do primeiro, sendo ela menor ou igual a densidade do primeiro platô. No caso das densidades serem iguais, o sistema caso 3 recai no perfil do capítulo 7. Com a adição do segundo platô e da segunda rampa de descida, um total de 8 parâmetros de entrada, apresentados na Tabela 4, são variados.

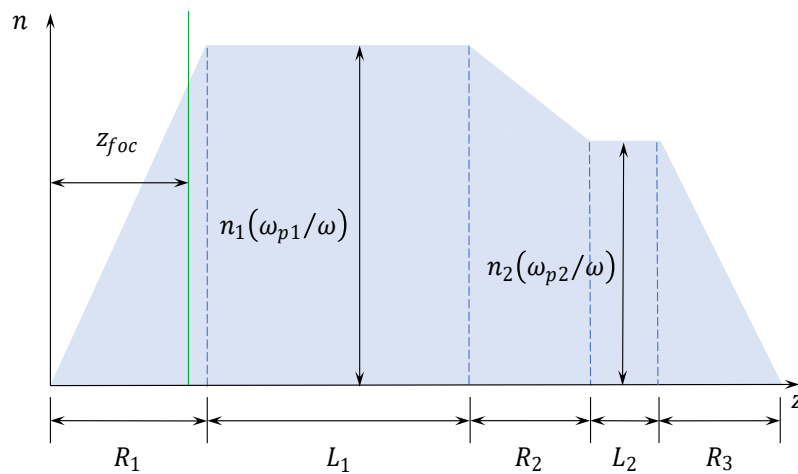


Figura 29 – Sistema físico caso 3: 8 parâmetros de entrada são variados. Esse sistema pode ter um comprimento total de $500 \mu\text{m}$, cerca de 57% maior que o comprimento máximo do caso 2 e mais de duas vezes maior que o comprimento máximo do caso 1.

Tabela 4 – Intervalo de variação dos parâmetros de entrada do perfil caso 3.

Parâmetro	Intervalo de variação	Significado
ω_{p1}/ω	$0,15 \leq \omega_{p1}/\omega \leq 0,4$	Razão entre as frequências angulares do plasma e do laser
R_1	$10 \mu\text{m} \leq R_1 \leq 120 \mu\text{m}$	Comprimento horizontal da rampa de subida
L_1	$0 \mu\text{m} \leq L_1 \leq 80 \mu\text{m}$	Comprimento do primeiro platô
R_2	$10 \mu\text{m} \leq R_2 \leq 120 \mu\text{m}$	Comprimento horizontal da rampa entre platôs
L_2	$0 \mu\text{m} \leq L_2 \leq 60 \mu\text{m}$	Comprimento do segundo platô
ω_{p2}/ω	$0 \leq \omega_{p2}/\omega \leq \omega_{p1}/\omega$	Razão entre as frequências angulares do plasma e do laser no segundo platô. Por definição, a densidade do segundo platô deve ser menor ou igual a densidade do primeiro
R_3	$0 \mu\text{m} \leq R_3 \leq 120 \mu\text{m}$	Comprimento horizontal da última rampa
z_{foc}	$5 \mu\text{m} \leq z_{foc} \leq 200 \mu\text{m}$	Posição focal do pulso de laser

8.1 Resultados e discussão

Pela Figura 30, observa-se uma demora muito maior na convergência do algoritmo em comparação com os casos anteriores. A convergência ocorreu perto da iteração 100, se apresentando como uma nuvem de pontos em $F_{obj} \approx 15,5 \pm 1,8$ u.a. entre as iterações 100 e 400. Novamente, o aumento da demora da convergência deve-se ao crescimento da complexidade do sistema. Ademais, é evidente um grande aumento dos valores da função objetivo nas melhores simulações, que alcançaram $F_{obj} \approx 20$ u.a. em algumas simulações.

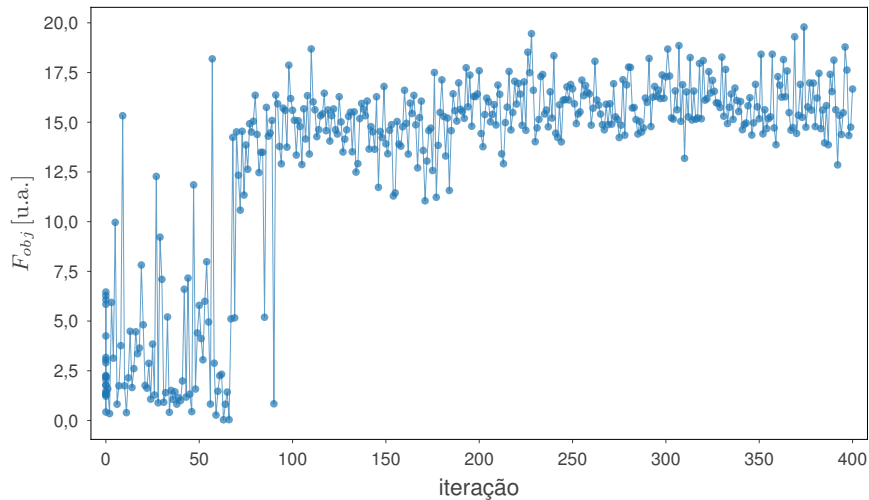


Figura 30 – Valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo para o caso 3.

A Figura 31(a) mostra que a posição focal variou de $z_{foc} > 65 \mu\text{m}$ para $z_{foc} \approx 55 \mu\text{m}$, nas últimas iterações, sendo que o valor desse parâmetro na melhor simulação foi $z_{foc} \approx 58 \mu\text{m}$, aproximadamente metade do valor do caso anterior. Observa-se pelas Figuras 31(b), (c) que o algoritmo convergiu rapidamente para os valores ótimos dos parâmetros ω_{p1}/ω e ω_{p2}/ω , sugerindo variações na quarta casa decimal. A simulação que apresentou o maior valor de função objetivo ocorreu com $\omega_{p1}/\omega = 0,216$ e $\omega_{p2}/\omega = 0,208$, isto representa uma pequena variação no valor da densidade dos dois platôs, significando uma pequena variação de densidade na rampa central e um perfil quase trapezoidal. As Figuras 31(d), (e), (f), (g) e (h) apresentam os demais parâmetros de entrada R_1 , L_1 , R_2 , L_2 e R_3 , respectivamente. O comprimento da primeira rampa, R_1 , cresceu ao longo das iterações, passando de $R_1 < 85 \mu\text{m}$ para $R_1 \approx 96 \mu\text{m}$, sendo que na melhor simulação, $R_1 \approx 94 \mu\text{m}$. Isso significa que o laser foi focalizado pouco depois do meio da primeira rampa. O parâmetro L_1 também cresceu ao longo das iterações, variando de $L_1 \approx 60 \mu\text{m}$ para $L_1 \approx 66$ nas últimas iterações (e na simulação com maior valor de F_{obj}). A Figura 31(f) indica uma rápida convergência para $95 \mu\text{m} \leq R_2 \leq 105 \mu\text{m}$, mas sem um apresentar comportamento bem definido nas sugestões nesse intervalo. Como pode ser observado na Figura 31(g), o comprimento do segundo platô L_2 diminuiu de $L_2 \approx 35 \mu\text{m}$, por volta da iteração 200, para $L_2 \approx 29 \mu\text{m}$ últimas iterações, sendo $L_2 \approx 31 \mu\text{m}$ o valor na melhor simulação. A Figura 31(h) mostra que a variável R_3 convergiu no intervalo $80 \mu\text{m} \leq$

$R_3 \leq 100 \mu\text{m}$. Porém, sem uma clara variação ordenada nas sugestões do algoritmo. O valor na melhor simulação foi $R_3 = 94,1$. Por fim, esses resultados implicaram que o algoritmo de otimização convergiu para um perfil de densidade de tamanho total $380 \mu\text{m} \leq L_t \leq 390 \mu\text{m}$, como indicado pela Figura 31(i).

Adicionalmente, a Figura 31 evidencia uma grande exploração dos parâmetros iniciais, como indicado pelos pontos mais escuros. Nota-se, pelo painel (j) que não houve aumento nos valores da mediana da energia em relação ao caso 2, pois novamente as melhores simulações alcançaram $\tilde{E} \approx 14 \text{ MeV}$, mesmo que os valores da função objetivo quase dobraram. Esse painel indica que a melhor simulação apresentou uma energia mediana $\tilde{E} = 14,6 \text{ MeV}$, sendo que em algumas simulações esse valor superou 15 MeV . Por outro lado, a Figura 31(k) apresenta uma grande diferença no valor da energia máxima, em relação ao caso anterior, com energias variando no intervalo $70 \text{ MeV} \leq E_{max} \leq 120 \text{ MeV}$ nas melhores simulações, sendo que a simulação com maior valor de F_{obj} alcançou $E_{max} \approx 81,4 \text{ MeV}$. Outra diferença significativa está na carga selecionada que, como apresentada pela Figura 31(l), variou entre $800 \text{ pC} \leq Q_{sel} \leq 1150 \text{ pC}$. A melhor simulação obteve $Q_{sel} \approx 1000 \text{ pC}$, esse aumento da carga selecionada é o principal fator para o crescimento dos valores da função objetivo. Ele se deve ao tamanho total do perfil de gás que, como indicado na Figura 31(i), aumentou mais de 75% em relação ao comprimento total do perfil ótimo do caso 2. Por fim, as Figuras 31(m) e (n) apresentam, respectivamente, o espectro de elétrons obtido na simulação que apresentou o maior valor de F_{obj} e o perfil de gás ótimo - obtido nessa simulação - com o mapeamento dos painéis que apresentam os parâmetros de entrada na densidade de gás.

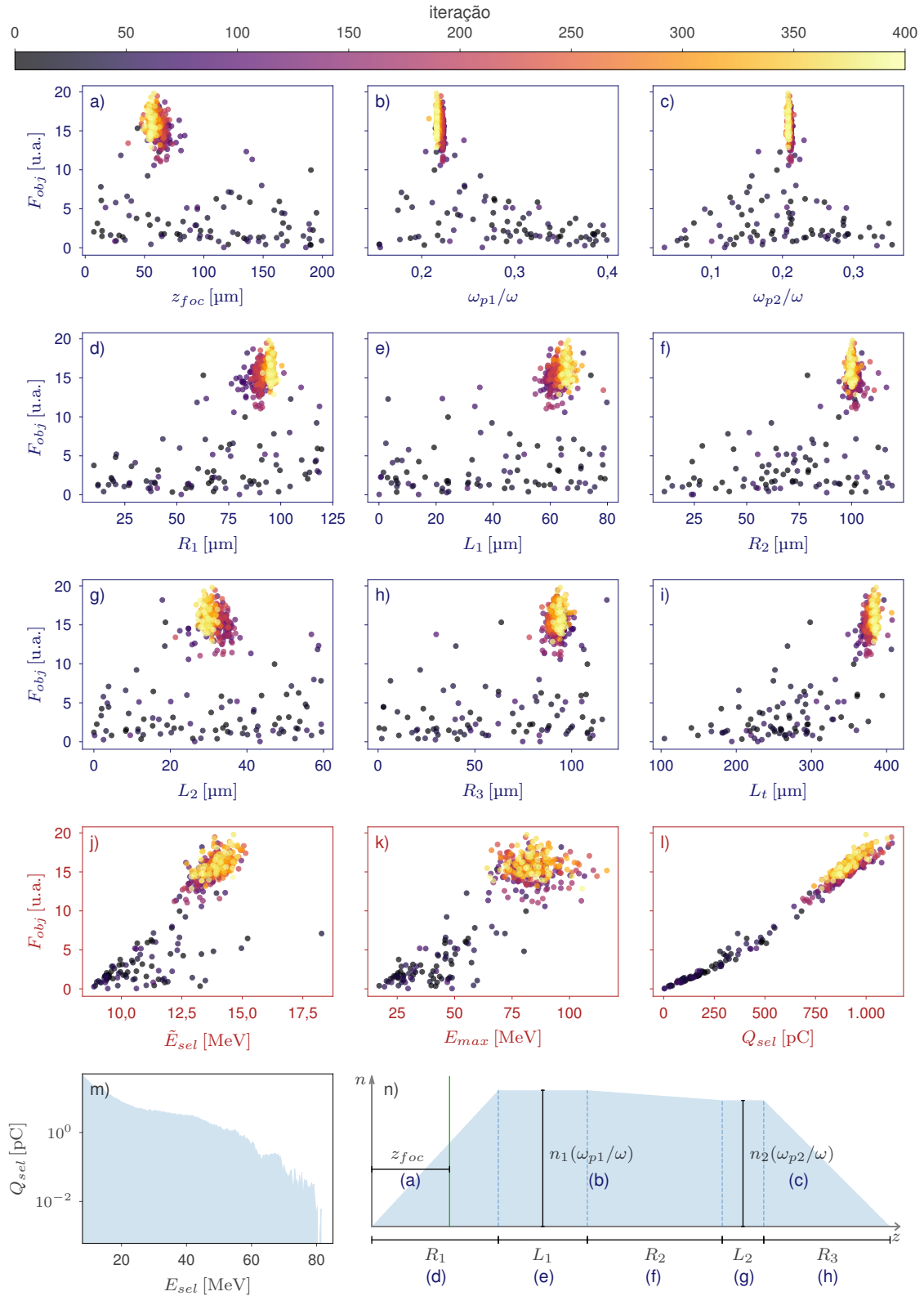


Figura 31 – Dispersão de F_{obj} a) posição focal do laser, razão entre as frequências angulares do plasma e do laser (b) no primeiro platô e (c) no segundo platô e comprimentos (d) da primeira rampa, (e) do primeiro platô e (f) da rampa central, (g) do segundo platô, (h) da última rampa e (l) total do plasma, (j) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (k) energia máxima e (l) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (m) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (n), o perfil de gás ótimo do caso 3.

A Figura 32 ilustra os diversos perfis de gás, em vermelho, e as posições focais do laser, em verde, explorados pelo algoritmo de otimização Bayesiana ao longo das iterações. Além disso, a escala de cores indica o valor de função objetivo obtido por um determinado perfil. Nota-se que o perfil ótimo apresenta uma forma quase trapezoidal, com o comprimento da primeira rampa similar ao do caso 2. Porém, com a adição de um segundo platô e de uma rampa central, há um grande crescimento no tamanho total do perfil do gás.

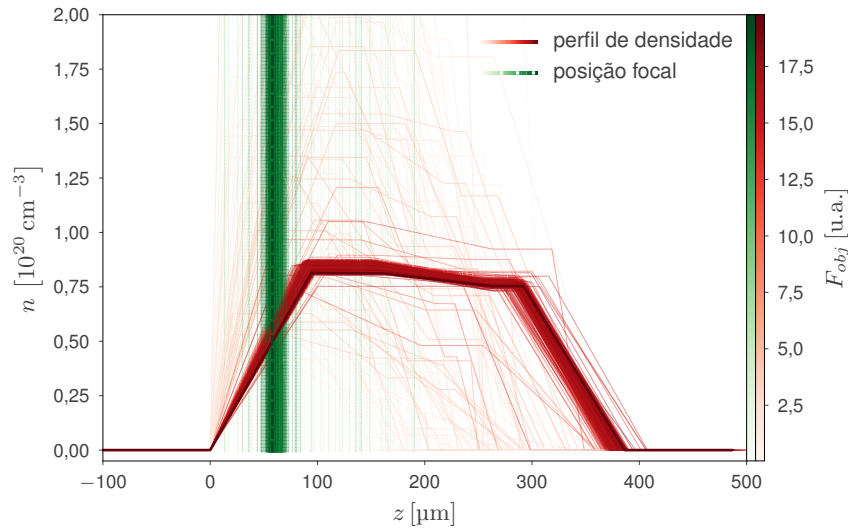


Figura 32 – Perfis de densidade e posições focais sugeridas ao longo das iterações.

A Figura 33(a) apresenta uma melhora considerável nos espectros, em relação ao caso anterior, com as medianas dos dois grupos de espectros, indicadas pelas linhas em vermelho e azul, alcançando energias máximas superiores a 80 MeV e em alguns casos, chegando próximo a 100 MeV. Observa-se no painel (a) que no intervalo $8 \text{ MeV} \leq E \leq 50 \text{ MeV}$ a curva azul está pouco acima da vermelha, significando que há uma maior carga nos 40 melhores feixes, compensando o fato de algumas das 40 últimas simulações possuírem uma energia máxima maior, como indicado pela região em vermelho.

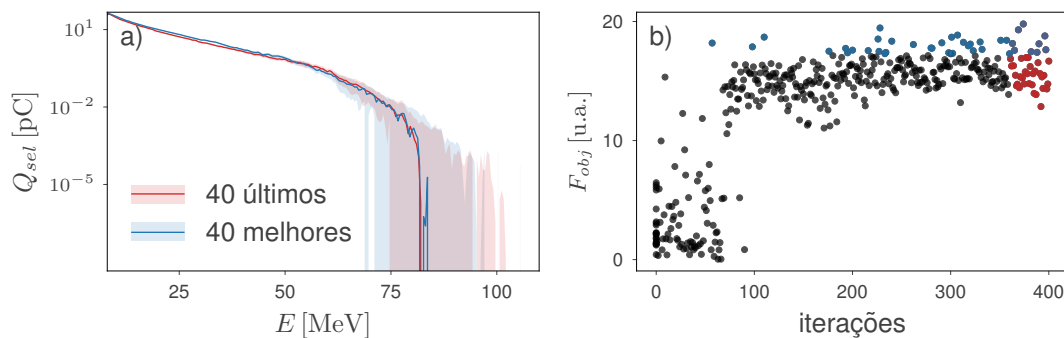


Figura 33 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste *t-student* (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização do caso 3.

A Figura 34 apresenta a influência da rampa central no espectro ótimo. A partir do perfil que resultou no maior valor de função objetivo foram construídos dois outros perfis trapezoidais, um deles com a densidade do primeiro platô, denominado “trapézio de cima” e ilustrado pela linha vermelha e outro com a densidade do segundo platô, denominado “trapézio de baixo” e ilustrado pela linha azul. A Tabela 5 apresenta os resultados obtidos pela análise dos espectros apresentados na Figura 34(b). Observa-se valores de função objetivo muito próximos nos espectros obtidos pelos perfis trapezoidais. O perfil de menor densidade produziu um feixe com uma maior energia máxima ($E_{max} = 81$ MeV), porém, com uma menor carga selecionada ($Q_{sel} = 989$ pC) que o trapézio de maior densidade. Por outro lado, o perfil ótimo do caso 3 efetivamente apresentou características dos outros dois, com uma carga selecionada maior que ambos e uma energia máxima pouco maior que o perfil de menor densidade. De forma que, em comparação ao perfil trapezoidal de menor densidade, o espectro produzido possui uma carga selecionada 8% maior. O que pode ser pouco, levando-se em consideração a dificuldade experimental de se produzir um perfil de gás com uma rampa central entre dois platôs em laboratório.

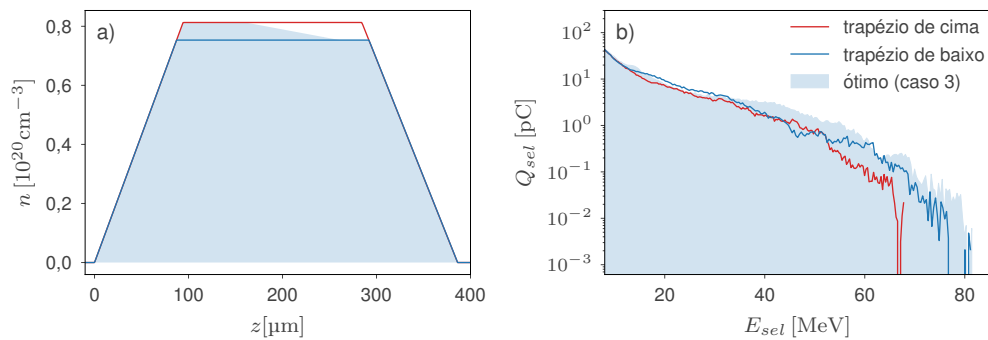


Figura 34 – Comparação (a) da influência da rampa central no perfil de densidade ótimo do caso 3 no (b) espectro obtido.

Tabela 5 – Resultados dos espectros obtidos na análise da influência da rampa central.

Perfil	F_{obj} [u.a.]	\bar{E}_{sel} [MeV]	E_{max} [MeV]	Q_{sel} [pC]
trapézio de cima	17,7	14,0	68,8	988,9
trapézio de baixo	17,1	15,0	81,1	919,2
ótimo (caso 3)	19,8	14,6	81,4	999,4

Os painéis da Figura 35 ilustram a evolução temporal da melhor simulação do caso 3, exibindo a janela de simulação em diferentes posições do plasma. Em todos os painéis, a densidade de elétrons normalizada pela densidade do primeiro platô é mostrada em escala de cinza, juntamente com as partículas que compõem o feixe acelerado. A cor das partículas indica sua energia em um determinado momento. Na Figura 35(a), a posição $\xi = -50$ μm corresponde ao início do primeiro platô do perfil de gás. Nessa posição, é possível observar, pela escala de cinza, uma região central com poucos elétrons devido à grande intensidade do laser, que está bem focalizado nesse momento da simulação. Adicionalmente, é possível notar muitos pontos

em amarelo claro, que correspondem ao início da trajetória das partículas que serão ejetadas do plasma ao final da simulação. Na Figura 35(b), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao meio do primeiro platô do perfil do gás. Neste momento, já estão formadas três bolhas bem definidas. É possível observar partículas em amarelo à direita da primeira bolha que serão autoinjetadas, aumentando a carga do feixe. Ademais, é evidente que as partículas de maior energia neste momento da simulação se originam da quarta bolha, localizada entre $-60 \mu\text{m}$ e $-50 \mu\text{m}$. Na Figura 35(c), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao final do primeiro platô. A figura evidencia o aumento no número de partículas da terceira bolha em comparação ao painel (b). Além disso, a escala de cor indica que as partículas da segunda bolha, localizada entre $-50 \mu\text{m}$ e $-40 \mu\text{m}$, são as mais energéticas, atingindo mais de 40 MeV neste momento da simulação. Na Figura 35(d), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao meio da rampa central. Nesse momento da simulação, a primeira bolha continua autoinjetando elétrons e acelerando muito os elétrons capturados, que estão bastante colimados. Nota-se também que a segunda bolha continua acelerando os elétrons que já possuem energias superiores a 40 MeV, e a alta quantidade de partículas da terceira bolha continuam ganhando energia. Na Figura 35(e), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao início do segundo platô. Devido ao grande número de elétrons capturados pela autoinjeção, houve uma fusão da segunda e terceira bolhas, formando uma estrutura com alta carga. Adicionalmente, esse painel mostra claramente que as bolhas realizam um movimento retardado em relação ao referencial da janela, dando a impressão que elétrons acelerados se movem da extremidade esquerda da bolha para a direita, passando de uma bolha para outra, porém eles de fato não apresentam um movimento relativo a janela no eixo ξ . Na Figura 35(f), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao final do segundo platô, que é caracterizado por uma grande bolha entre $-55 \mu\text{m}$ e $-45 \mu\text{m}$, união das duas primeiras bolhas. No painel anterior, a segunda bolha estava sendo deformada. Além disso, há duas regiões com partículas em roxo, que correspondem a energias próximas de 75 MeV. A primeira região está localizada no centro da grande bolha, formada pela união das duas primeiras bolhas, enquanto que a segunda região está em $\xi \approx -55 \mu\text{m}$ e contém partículas de alta energia oriundas da terceira bolha. Na Figura 35(g), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao meio da última rampa do perfil de densidade. Neste ponto, a grande bolha, existente no painel anterior, desapareceu e as partículas começaram a divergir devido à grande diminuição do valor do campo de rastro transversal, que é responsável por focalizá-las. Observa-se que houve pouco aumento no valor da energia máxima das partículas entre os painéis (f) e (g). Finalmente, em 35(h), o laser atravessou completamente o perfil do gás e o feixe acelerado foi ejetado. Observa-se uma divergência considerável no feixe, resultado do desaparecimento da bolha do painel (f).

Por construção, o caso 3 possui uma restrição na densidade do segundo platô, que deve ser menor ou igual ao do primeiro, de forma que a parametrização da variável ω_{p2}/ω está de alguma forma relacionada com a variável ω_{p1}/ω . Para eliminar esta relação, decidiu-se eliminar essa restrição, permitindo que a densidade do segundo platô possa assumir qualquer valor no intervalo $0 \leq \omega_{p2}/\omega \leq 1$. Essa generalização do caso 3 será o último perfil de gás otimizado neste trabalho.

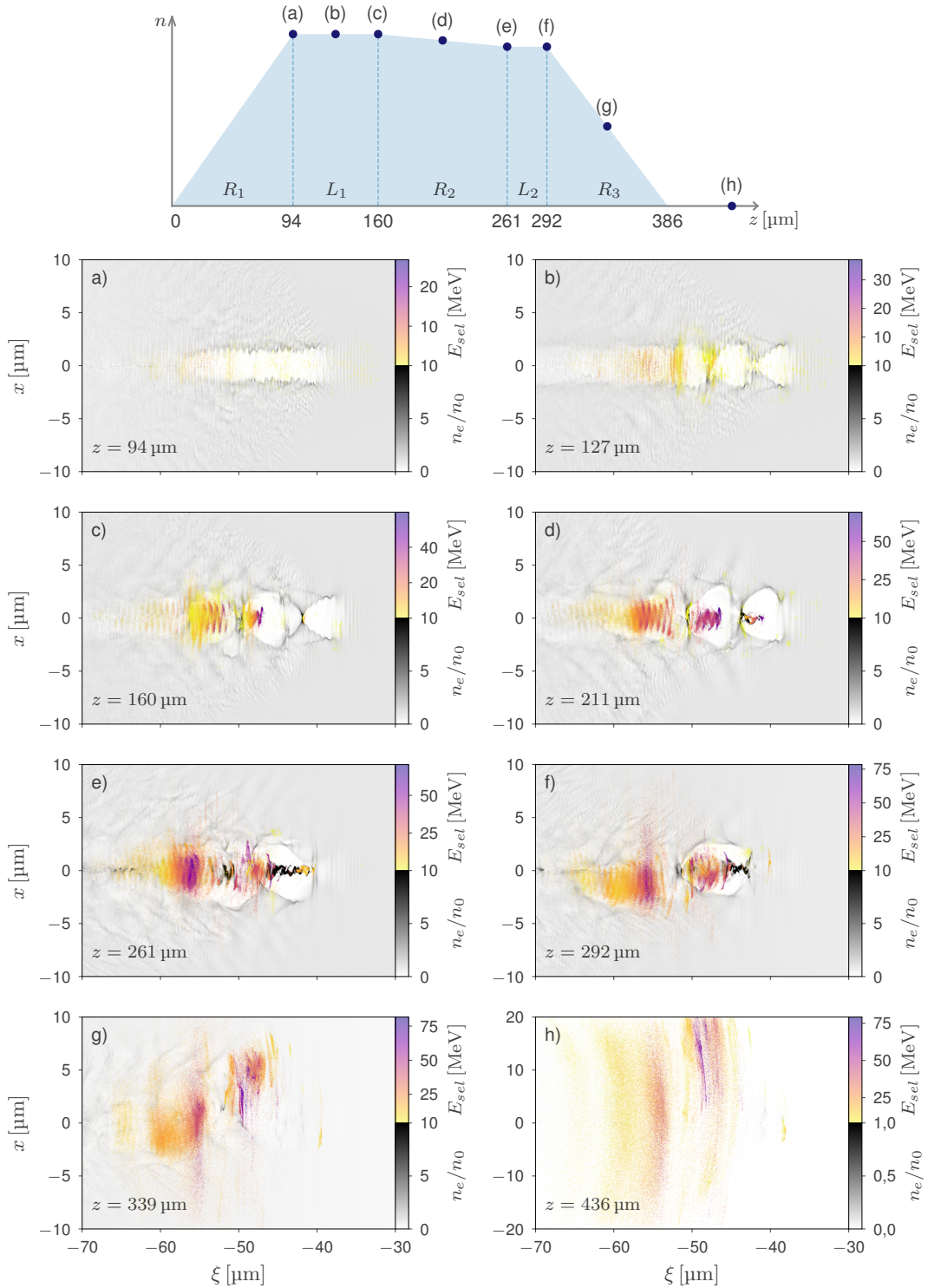


Figura 35 – Evolução temporal da simulação do caso 3 que apresentou o maior valor de função objetivo. Densidade de plasma normalizada pela densidade platô, em escala de cinza, e partículas que formam o feixe acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica sua energia em determinado momento.

9 OTIMIZAÇÃO DE UM PERFIL DE GÁS COM 2 PLATÔS GENERALIZADO

Por fim, o quarto e último perfil de gás H_2 , referido como caso 4, está ilustrado na Figura 36. Ele é similar ao terceiro, porém sem a restrição do segundo platô possuir uma densidade menor que o primeiro, podendo tanto possuir duas rampas de descida quanto duas rampas de subida. Novamente, um total de 8 parâmetros de entrada, apresentados na Tabela 4, são variados.

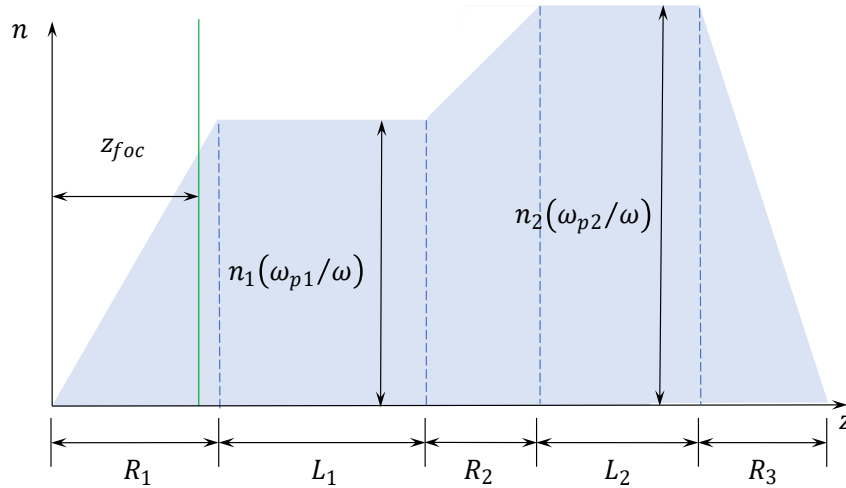


Figura 36 – Sistema físico caso 4: 8 parâmetros de entrada são variados.

Tabela 6 – Intervalo de variação dos parâmetros de entrada do perfil caso 4. O intervalo de variação de ω_{p2}/ω implica em uma variação de densidade máxima no segundo platô $0 \leq n_2 \leq 1,74 \cdot 10^{21} \text{cm}^{-3}$.

Parâmetro	Intervalo de variação	Significado
ω_{p1}/ω	$0,15 \leq \omega_{p1}/\omega \leq 0,4$	Razão entre as frequências angulares do plasma e do laser
R_1	$10 \mu\text{m} \leq R_1 \leq 120 \mu\text{m}$	Comprimento horizontal da rampa de subida
L_1	$0 \mu\text{m} \leq L_1 \leq 80 \mu\text{m}$	Comprimento do primeiro platô
R_2	$10 \mu\text{m} \leq R_2 \leq 120 \mu\text{m}$	Comprimento horizontal da rampa entre platôs
L_2	$0 \mu\text{m} \leq L_2 \leq 60 \mu\text{m}$	Comprimento do segundo platô
ω_{p2}/ω	$0 \leq \omega_{p2}/\omega \leq 1$	Razão entre as frequências angulares do plasma e do laser no segundo platô
R_3	$0 \mu\text{m} \leq R_3 \leq 120 \mu\text{m}$	Comprimento horizontal da última rampa
z_{foc}	$5 \mu\text{m} \leq z_{foc} \leq 200 \mu\text{m}$	Posição focal do pulso de laser

9.1 Resultados e discussão

Diferentemente das otimizações anteriores, o caso 4 foi otimizado até a iteração 200, devido tanto ao custo computacional e o tempo de execução de cada simulação quanto a convergência observada na Figura 37, onde observa-se uma convergência, após a iteração 70, caracterizada por uma nuvem de pontos em $F_{obj} \approx 23 \pm 1,2$ u.a.. A iteração 142 apresentou o maior valor de função objetivo $F_{obj} = 26,1$, valor este que é muito superior a todos os casos anteriores.

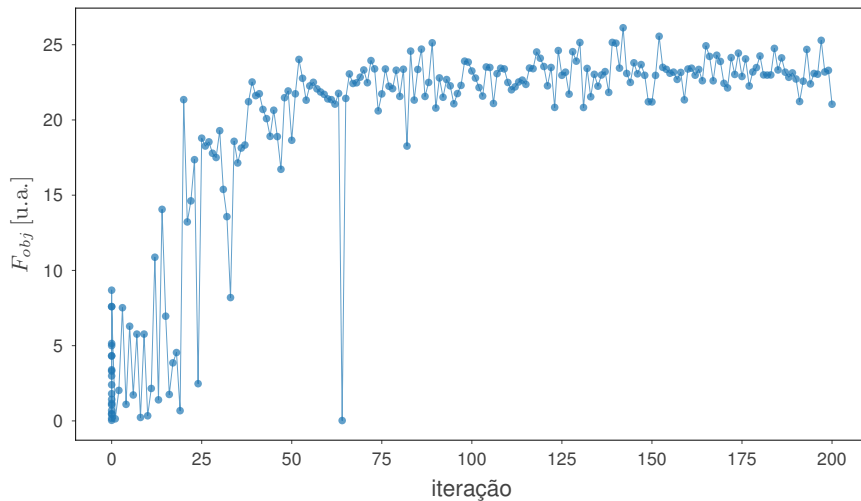


Figura 37 – Valor da função objetivo em cada iteração do algoritmo para o caso 4.

A escala de cor dos pontos da Figura 38(a) indica que a posição focal do laser apresenta uma evolução temporal bem evidente, passando de $z_{foc} \approx 120 \mu\text{m}$, nas primeiras iterações, para $z_{foc} \approx 112 \mu\text{m}$ na convergência (e na melhor simulação). Ademais, a grande diferença entre os casos 3 e 4 está relacionada principalmente com os parâmetros de entrada ω_{p1}/ω e ω_{p2}/ω , visto que a otimização convergiu para um perfil onde $\omega_{p2}/\omega > \omega_{p1}/\omega$, significando que o segundo platô possui uma densidade de gás maior que o primeiro. A Figura 38(b) mostra que as sugestões do algoritmo para o parâmetro ω_{p1}/ω variaram de $\omega_{p1}/\omega < 0,175$ para $\omega_{p1}/\omega \approx 0,18$ ao longo das iterações, sendo que na melhor simulação obteve-se $\omega_{p1}/\omega \approx 0,179$. De fato, este valor representa a menor densidade de gás no primeiro platô entre todos os casos. Ademais, como pode-se observar na Figura 38(c), após aproximadamente a iteração 50, todas as sugestões do algoritmo de otimização sugeriram pontos entre $0,2 \leq \omega_{p2}/\omega \leq 0,204$, sendo $\omega_{p2}/\omega \approx 0,203$ o valor na melhor simulação. Adicionalmente, a Figura 38(d) indica que o comprimento horizontal ótimo da primeira rampa do perfil de gás é $R_1 \approx 102,3 \mu\text{m}$, significando uma focalização no primeiro platô, visto que na convergência $z_{foc} \approx 112 \mu\text{m}$. Este comprimento da primeira rampa é pouco maior que o do caso 3 ($R_1 \approx 91,2 \mu\text{m}$), porém naquele caso a focalização ocorre pouco após o centro da primeira rampa ($z_{foc} \approx 57,8 \mu\text{m}$). Além disso, o comprimento do primeiro platô ótimo do caso 4, indicado pela Figura 38(e) é $L_1 \approx 58,4 \mu\text{m}$, valor similar ao do caso 3. De fato, essa figura evidencia um comportamento bem definido nas sugestões do algoritmo ao longo das iterações para esse parâmetro, que por volta da iteração 50 estava em $L_1 \approx 60 \mu\text{m}$ e com o passar das iterações convergiu no intervalo $58 \mu\text{m} \leq L_1 \leq 59 \mu\text{m}$. O comprimento da rampa central R_2 , indicado pela Figura 38(f) aumentou cerca de 18% em relação ao caso anterior. Na convergência, as sugestões do algoritmo ficaram no intervalo $117 \mu\text{m} \leq R_2 \leq 119 \mu\text{m}$, sendo o valor ótimo $R_2 \approx 118,2 \mu\text{m}$. Isso significa que a rampa central é, na verdade, uma segunda rampa de subida com um comprimento horizontal maior que a primeira, porém com uma inclinação muito menor, visto que $n_e \propto \omega_p/\omega^2$ (ver equação 4.5). A Figura 38(g) indica que as sugestões para o comprimento do segundo platô variam entre

$39 \mu\text{m} \leq L_2 \leq 42 \mu\text{m}$ na convergência, sendo o valor ótimo $L_2 \approx 40 \mu\text{m}$, que representa um aumento de 33% em relação ao caso 3. O último parâmetro de entrada, R_3 , apresentado na Figura 38(h) convergiu no intervalo $42 \mu\text{m} \leq R_3 \leq 45 \mu\text{m}$, sendo o valor ótimo $R_3 = 43,7 \mu\text{m}$, que representa uma diminuição de cerca de 54% em relação ao caso anterior, e significando uma queda de densidade abrupta. Por fim, o comprimento horizontal total do perfil de gás ótimo, apresentado na Figura 38(i) é $L_t \approx 362,7 \mu\text{m}$, pouco menor que no caso anterior.

A Figura 38(j) mostra que a otimização do caso 4 convergiu para um perfil de gás que produziu um feixe de elétrons com uma mediana de energia no intervalo $15,7 \text{ MeV} \leq \tilde{E} \leq 17,5 \text{ MeV}$ e, além disso, na melhor simulação obteve-se $\tilde{E} \approx 16,7 \text{ MeV}$. Isso representa um grande crescimento em relação aos casos anteriores, cuja mediana de energia do feixe, na convergência, era inferior 15 MeV, nos casos 1 e 3, e inferior a 16 MeV, no caso 2. Porém, em relação a energia máxima das partículas, não houve grande diferença em relação ao caso 3, visto que, como indicado pela Figura 38(k), a otimização convergiu para um feixe cuja as energias máximas estão no intervalo $80 \text{ MeV} \leq E_{max} \leq 100 \text{ MeV}$. Na simulação com o maior valor de F_{obj} obteve-se $E_{max} \approx 87 \text{ MeV}$, o que representa um acréscimo de 7% em relação a energia máxima da melhor simulação do caso 3. Ademais, a carga selecionada do feixe é o principal fator para o grande aumento no valor de F_{obj} , que passou de $F_{obj} = 19,8 \text{ u.a.}$ no caso 3 para $F_{obj} = 26,1 \text{ u.a.}$ no caso 4. Como indicado na Figura 38(l), os feixes acelerados, na convergência, apresentaram carga selecionada no intervalo $1100 \text{ pC} \leq Q_{sel} \leq 1350 \text{ pC}$, sendo que na melhor simulação foi acelerado um feixe com $Q_{sel} \approx 1305 \text{ pC}$, representando um crescimento de 30% em relação ao caso anterior. Por fim, as Figuras 38(m) e (n) apresentam, respectivamente, o espectro de elétrons obtido na simulação que apresentou o maior valor de F_{obj} e o perfil de gás ótimo - obtido nessa simulação - com o mapeamento dos painéis que apresentam os parâmetros de entrada na densidade de gás.

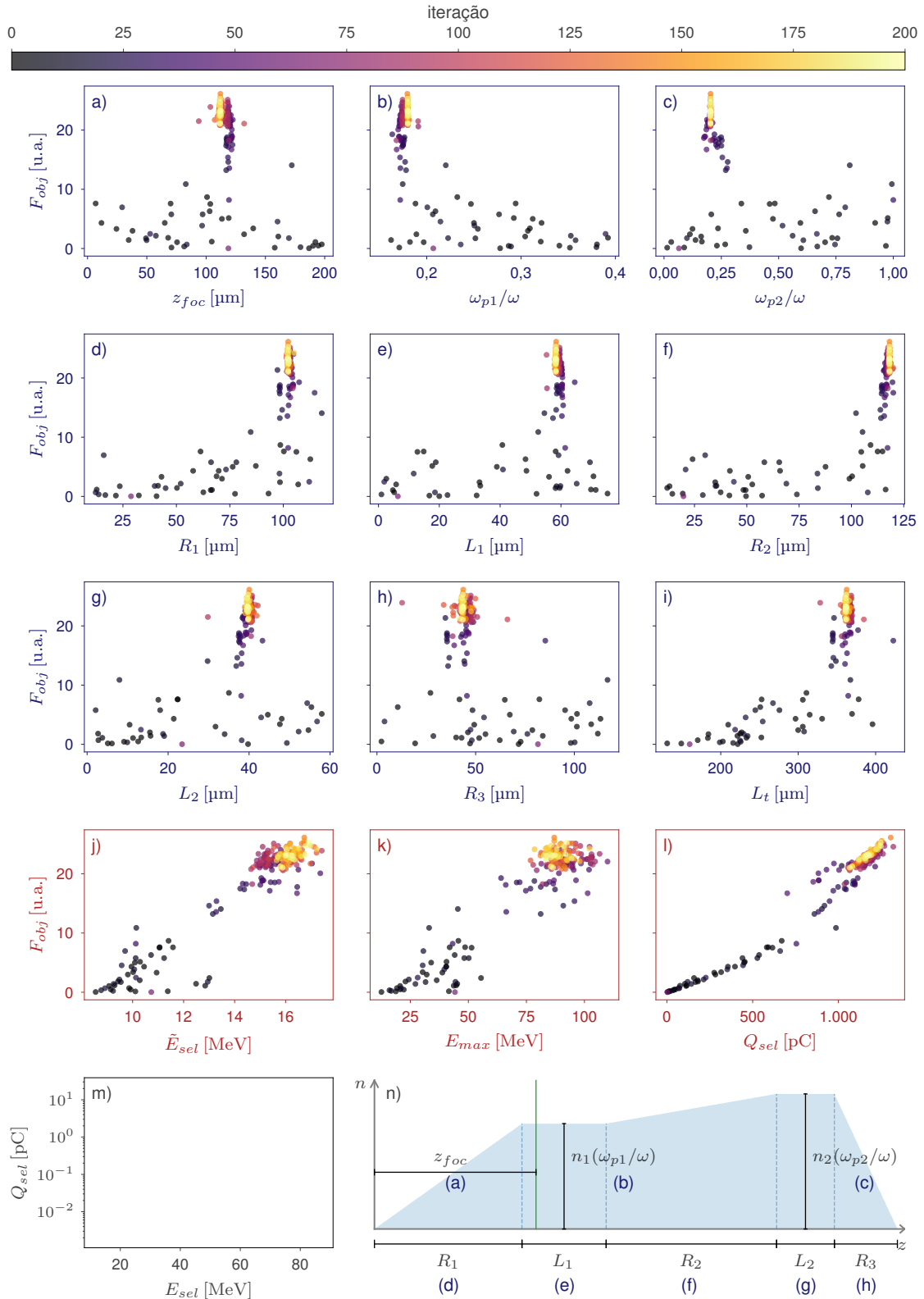


Figura 38 – Dispersão de F_{obj} a (a) posição focal do laser, razão entre as frequências angulares do plasma e do laser (b) no primeiro platô e (c) no segundo platô e comprimentos (d) da primeira rampa, (e) do primeiro platô e (f) da rampa central, (g) do segundo platô, (h) da última rampa e (i) total do plasma, (j) mediana da energia (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV), (k) energia máxima e (l) carga selecionada (considerando apenas partículas com $E \geq 8$ MeV). A escala de cor indica as iterações do algoritmo. Em (m) é apresentado o melhor espectro de elétrons acelerado e em (n), o perfil de gás ótimo do caso 4.

Similar ao caso anterior, a Figura 39 apresenta os perfis de gás, em vermelho, e as posições focais do laser, em verde, explorados pelo algoritmo de otimização Bayesiana ao longo das iterações do caso 4. Observa-se que o algoritmo explorou muito mais perfis de gás com duas rampas de subida de densidade.

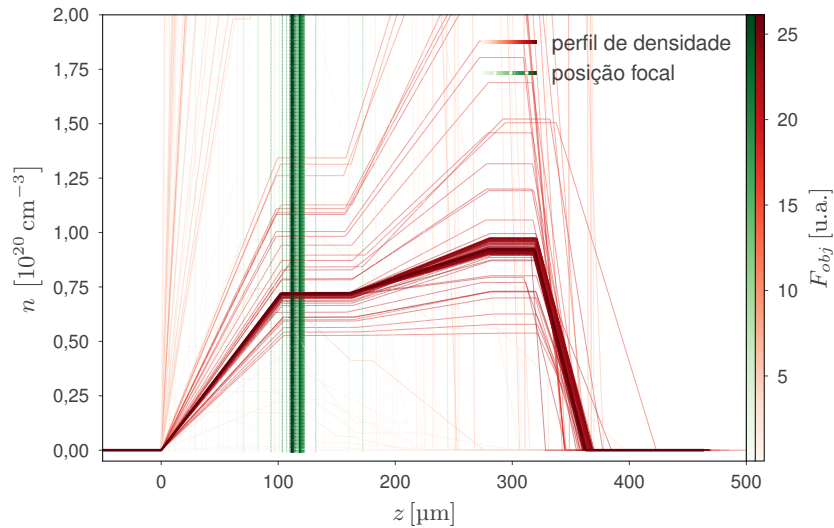


Figura 39 – Perfis de densidade e posições focais sugeridas ao longo das iterações.

A Figura 40(a) apresenta uma característica diferente nos espectros obtidos no pelas 40 melhores e últimas simulações em relação aos casos anteriores. Primeiro, observa-se que a carga dos espectros pouco diminui entre 8 MeV e 20 MeV, indicando feixes com altas cargas nessa região. O mesmo pode ser observado entre $40 \text{ MeV} \leq E \leq 75 \text{ MeV}$, onde novamente a Figura 40(a) indica valores de carga muito similares em todo intervalo. A Figura 40(a) também mostra que todas essas simulações alcançaram altas energias máximas e que não há grande diferença entre os espectros obtidos pelos dois grupos de simulações, pois como fica claro pela Figura 40(b), todos eles possuem valores de função objetivo muito próximos.

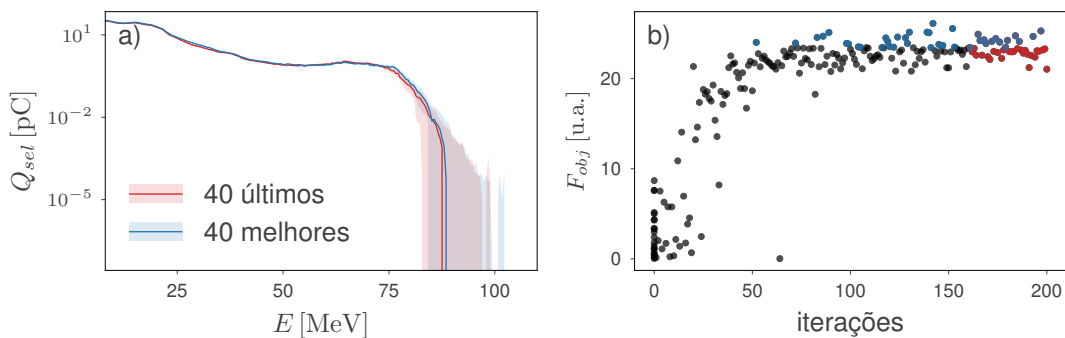


Figura 40 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste *t-student* (a) dos espectros das 40 melhores e últimas simulações. As simulações de cada grupo estão indicadas pelos pontos coloridos em (b), que apresenta o valor da função objetivo em cada iteração da otimização do caso 4.

A Figura 41 apresenta uma análise sobre a influência das duas rampas de subida do perfil do gás no espectro obtido. A partir do perfil de gás que resultou no maior valor de F_{obj} obtido durante a otimização do caso 4, foram gerados outros dois perfis ilustrados em 41(a). O primeiro deles é um perfil trapezoidal assimétrico, em azul, e o outro, em vermelho, apresenta duas rampas de subida com diferentes inclinações, porém, sem o primeiro platô. Como pode ser observado nas Figuras 41(b), em escala linear, e em 41(c), em escala logarítmica, os dois perfis de gás que apresentam duas rampas de subida obtiveram pacotes de elétrons quase-monoenergéticos (*quasimonoenergetic bunches*) [51]. O perfil ótimo apresentou dois pacotes quase-monoenergéticos em energias próximas a 20 MeV e um entre 60 MeV e 80 MeV, enquanto que o perfil 2 subidas, 1 platô apresentou um pacote quase-monoenergético em 60 MeV. Esse resultado indica que a existência de duas rampas de subida no perfil do gás pode ser um fator muito relevante para a produção de pacotes de elétrons quase-monoenergéticos. Porém, uma análise mais detalhada sobre o assunto é necessária. A Tabela 7 apresenta os valores da análise dos espectros. Observa-se valores muito próximos de carga selecionada entre os perfis 2 subidas, 1 platô e trapézio. Além disso, fica claro que o valor de função objetivo obtido no perfil ótimo é principalmente devido a maior carga selecionada deste espectro.

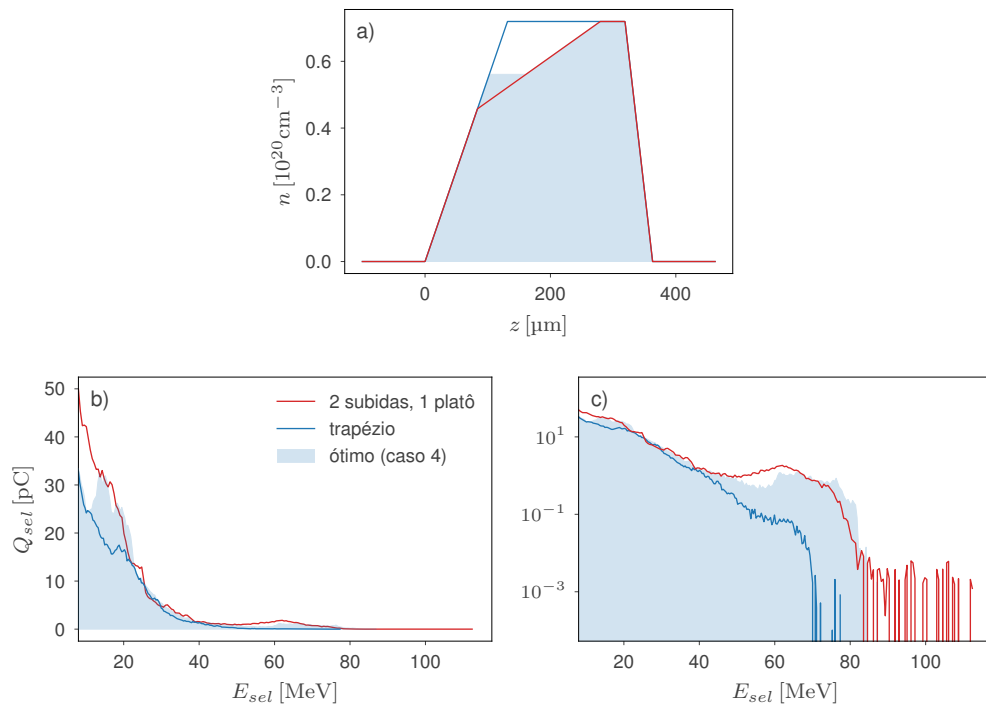


Figura 41 – Comparação (a) da influência da segunda rampa de subida no espectro obtido em (b) escala linear e em (c) escala logarítmica.

Tabela 7 – Resultados dos espectros obtidos na análise da influência da rampa central.

Perfil	F_{obj} [u.a.]	\tilde{E}_{sel} [MeV]	E_{max} [MeV]	Q_{sel} [pC]
2 subidas, 1 platô	21,7	15,9	112,4	1126,9
trapézio	19,7	16,4	77,3	1101
ótimo (caso 4)	26,1	16,7	87	1305

Os painéis da Figura 42 ilustram a evolução temporal da melhor simulação do caso 4, exibindo a janela de simulação em diferentes posições do plasma. Em todos os painéis, a densidade de elétrons normalizada pela densidade do primeiro platô é mostrada em escala de cinza, juntamente com as partículas que compõem o feixe acelerado. A cor das partículas indica sua energia em um determinado momento. Na Figura 42(a), a posição $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao início do primeiro platô do perfil de gás. Nessa posição, é possível observar, pela escala de cinza, a formação de uma região central com poucos elétrons devido à grande intensidade do laser, cujo ponto focal no vácuo é $z_{foc} = 112 \mu\text{m}$. Além disso, é possível notar alguns pontos em amarelo claro, correspondentes ao início da trajetória das partículas que serão ejetadas do plasma. Na Figura 42(b), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao meio do primeiro platô do perfil do gás. Neste momento, as estruturas das bolhas começam a se formar ao longo da região central do plasma. É notável o aumento do número de partículas em amarelo, o que indica o crescimento gradual da carga do feixe que está sendo formado. Na Figura 42(c), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao final do primeiro platô. Nesse momento, as bolhas já foram formadas e é possível visualizar tanto as partículas que serão injetadas no feixe e estão localizadas antes da primeira bolha (em $\xi > -40 \mu\text{m}$), quanto as partículas que já estão sendo aceleradas na terceira e quarta bolhas. Na Figura 42(d), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao meio da rampa central, que representa um crescimento na densidade do plasma, em relação ao painel anterior. Nesse momento da simulação, as bolhas continuam bem definidas, e a primeira bolha continua a autoinjetar elétrons, acelerando os elétrons capturados que estão altamente colimados e ganhando energia cinética. Além disso, a segunda bolha, que já contém uma grande quantidade de partículas, continua a acelerar os elétrons, que agora apresentam energias superiores a 50 MeV. Um grande número de partículas são capturadas entre a terceira e quarta bolha formando um feixe contínuo de elétrons de carga elevada. Na Figura 42(e), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao início do segundo platô. Nesse painel, é possível observar o grande número de partículas autoinjetadas pela primeira bolha, que são capturadas durante a propagação das bolhas no plasma. Além disso, é evidente a alta colimação e carga das partículas aceleradas por essa bolha. É notável, também, que o maior número de partículas com energias superiores a 70 MeV é proveniente da segunda bolha, e que a grande quantidade de partículas da terceira e da quarta bolha seguem ganhando energia. Na Figura 42(f), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao final do segundo platô, que é caracterizado pela grande quantidade de partículas muito energéticas entre $-65 \mu\text{m} < \xi < -40 \mu\text{m}$. Além disso, observa-se um grande aumento no número de partículas no feixe, de forma que, em relação aos primeiros painéis, parece que todo o feixe acelerado se une. Além disso, ocorrem deformações nas estruturas das bolhas. Na Figura 42(g), $\xi = -50 \mu\text{m}$ corresponde ao meio da última rampa do perfil de densidade, que possui metade do comprimento horizontal da última rampa do caso 3. Nesse ponto, é possível observar a presença de duas grandes bolhas na escala de cinza e um feixe contínuo altamente carregado e energético na região $-68 \mu\text{m} < \xi < -40 \mu\text{m}$. Esse feixe atravessa a metade final da última rampa em poucos microns e é ejetado do plasma sem que sua focalização seja tão prejudicada quanto no caso anterior. A Figura 42(h) apresenta o feixe já ejetado, com as partículas mais energéticas na posição $\xi = -50 \mu\text{m}$, provenientes da segunda

bolha, como indicado pelos painéis anteriores.

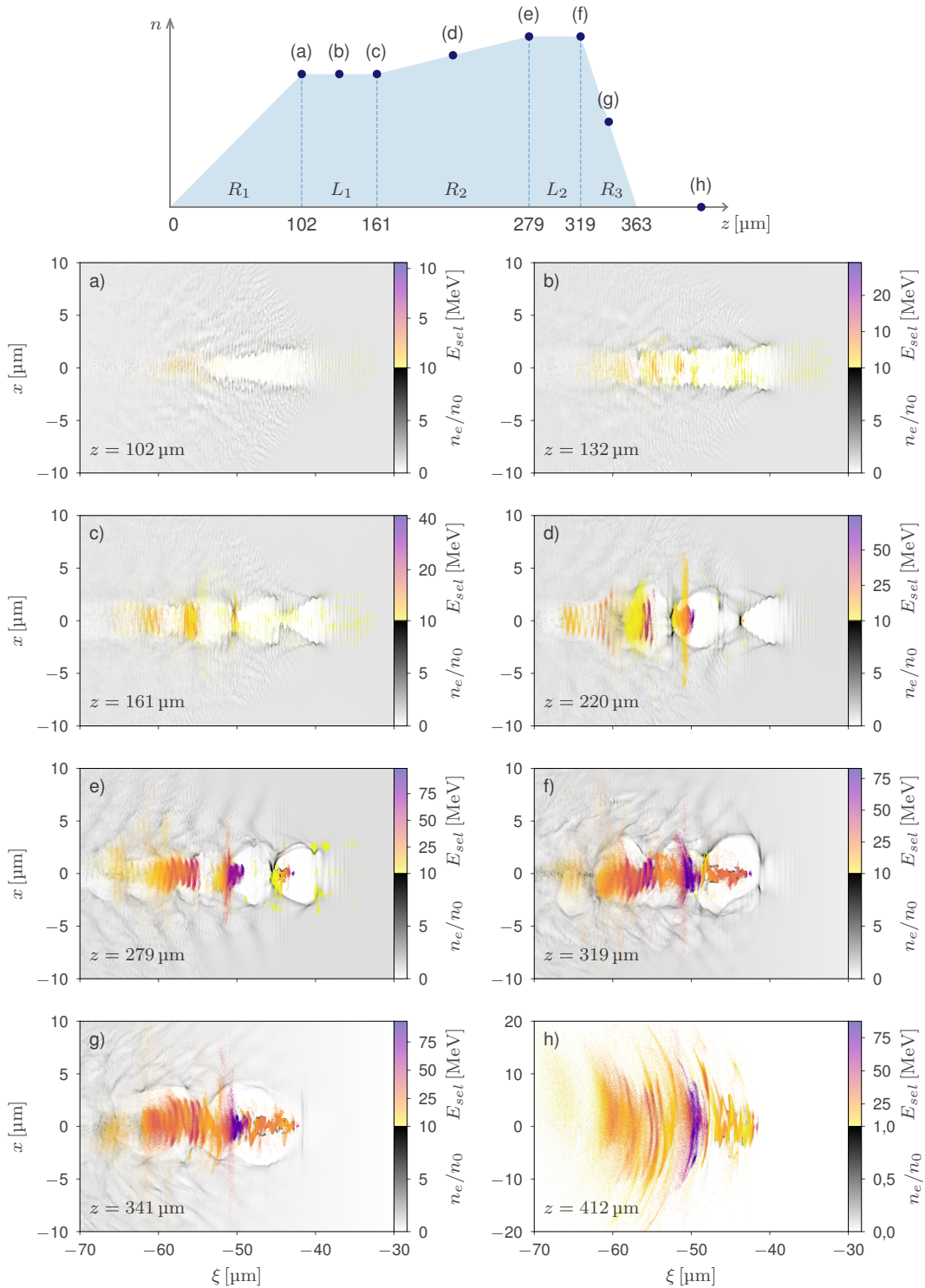


Figura 42 – Evolução temporal da simulação do caso 4 que apresentou o maior valor de função objetivo. Densidade de plasma normalizada pela densidade platô, em escala de cinza, e partículas que formam o feixe acelerado no final da simulação. A escala de cor das partículas indica sua energia em determinado momento.

10 COMPARAÇÃO ENTRE OS PERFIS DE GÁS

A Tabela 8 apresenta os resultados ótimos obtidos por otimização Bayesiana para os quatro perfis de gás, que estão apresentados na Figura 43. Observa-se pela Figura 43(a) que o perfil de gás caso 1 (Botorch), em laranja, possui a maior densidade dentre todos os casos otimizados. Além, disso a densidade obtida pelo código Bayesian Optimization para o caso 1 é semelhante às obtidas nas otimizações dos caso 2 e 3. Observa-se também, que o caso 4 apresentou uma densidade no primeiro platô inferior aos outros. Essa densidade cresce na rampa central até um valor próximo da densidade do segundo platô do caso 3. Os espectros de elétrons obtidos por cada perfil estão apresentados no painel (b), em escala logarítmica, e no painel (c), em escala linear. Observa-se uma grande semelhança no espectro obtido nas duas otimizações do caso 1 e na otimização do caso 2, mesmo que esse último possua uma maior carga selecionada que ambas otimizações do caso 1. Por outro lado, o feixe acelerado obtido pela otimização do caso 3 apresenta um espectro muito melhor que aqueles obtidos nos dois primeiros casos, com quase o dobro de carga e cerca de 10 MeV de energia máxima a mais que ambos, justificando o grande aumento no valor da função objetivo. Porém, o perfil ótimo do caso 4 é definitivamente muito superior aos demais, não apenas por apresentar uma carga selecionada 30% que a do caso 3, mas principalmente destacando-se pela presença de três pacotes de elétrons quase-monoenergéticos (*quasimonoenergetic bunches*) [51], dois deles, evidenciados na Figura 43(c), com cargas entre $20 \text{ pC} \leq Q \leq 30 \text{ pC}$, centrados em 15 MeV e 20 MeV, respectivamente, e um terceiro, visível na Figura 43(b), com uma carga constante de aproximadamente 1 pC entre $60 \text{ MeV} \leq E \leq 75 \text{ MeV}$. Esses pacotes de elétrons quase-monoenergéticos proporcionaram o grande crescimento no valor da função objetivo no caso 4 e, como mencionando anteriormente, provavelmente são gerados pela adição de uma segunda rampa de subida na densidade.

Tabela 8 – Conjuntos de parâmetros ótimos obtidos em cada otimização.

Perfil	ω_{p1}/ω	R_1 [μm]	L_1 [μm]	R_2 [μm]	L_2 [μm]	R_3 [μm]	ω_{p2}/ω	z_{foc} [μm]
Caso 1 (BO)	0,217	80	52,7	80	—	—	—	52,6
Caso 1	0,235	80	47,7	80	—	—	—	56,2
Caso 2	0,210	99,8	59,8	62,1	—	—	—	113,4
Caso 3	0,216	94,2	66,3	100,5	30,9	94,1	0,208	57,9
Caso 4	0,179	102,3	58,4	118,2	40,1	43,7	0,203	112,1

Tabela 9 – Valores de função objetivo, carga selecionada e energia dos espectros ótimos obtidos em cada otimização.

Perfil	F_{obj} [u.a.]	Q_{sel} [pC]	\tilde{E} [MeV]	E_{max} [MeV]
Caso 1 (BO)	10,3	519	17,2	71
Caso 1	9,6	544	15,1	69
Caso 2	11,9	601	16,9	73
Caso 3	19,8	999	14,6	81
Caso 4	26,1	1305	16,7	87

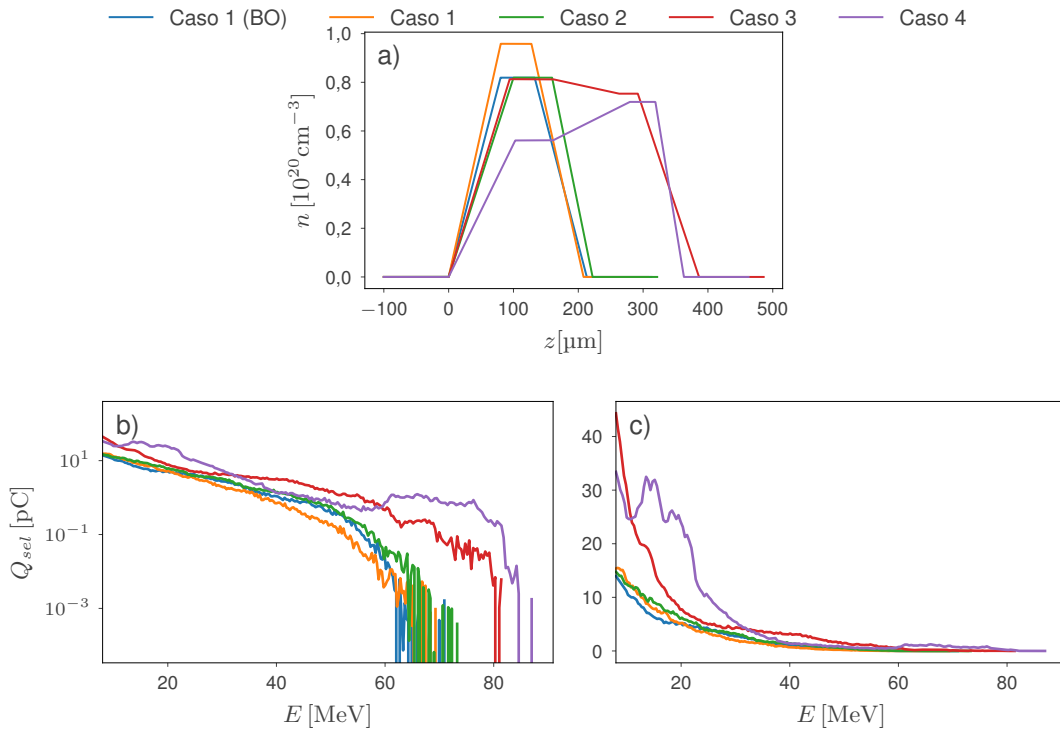


Figura 43 – Perfis de densidade obtidos (a) para a simulação de maior valor de F_{obj} em cada caso e espectro do feixe de elétrons obtidos a partir de cada perfil (b) em escala logarítmica e (c) em escala linear.

Os perfis ótimos de cada caso foram simulados 60 vezes, sem a semente de números aleatórios do código FBPIC fixa. Dessa forma, duas simulações com a mesma condição inicial podem resultar em feixes acelerados diferentes, o que leva a diferentes espectros de elétrons e, conseqüentemente, a uma variação no valor da função objetivo. A Figura 44(a) apresenta os intervalos de confiança de 95% dos espectros obtidos a partir dessas 60 repetições dos perfis ótimos. Além disso, a Figura 44(b) apresenta o diagrama de caixa dos valores da função objetivo obtidos nessas repetições.

Pela análise do espectro na Figura 44(a) e pelo diagrama de caixa na Figura 44(b), é evidente que a otimização Bayesiana do caso 1 com o pacote Botorch, em laranja, resultou no pior resultado de todos. No entanto, a otimização do caso 1 com o pacote Bayesian Optimization, em azul, e a otimização do caso 2, em verde, produziram resultados ligeiramente melhores que a do caso 1 (Botorch). Além disso, embora a Figura 44(b) mostre que a mediana das 60 repetições do caso 1 (BO) seja levemente superior que a mediana do caso 2, o teste de Tukey mostra que não há diferença estatística entre as 60 repetições desses dois casos. Por outro lado, o caso 3 apresentou valores de função objetivo superiores aos primeiros, produzindo feixe de elétrons com mais carga e energias máximas entre 80 MeV e 100 MeV. Por fim, as 60 repetições do caso 4 mostraram-se muito superior as demais, produzindo espectros que apresentam pacotes quase-monoenergéticos, responsáveis por aumentar consideravelmente o valor da função objetivo, como fica claro pela Figura 44(b).

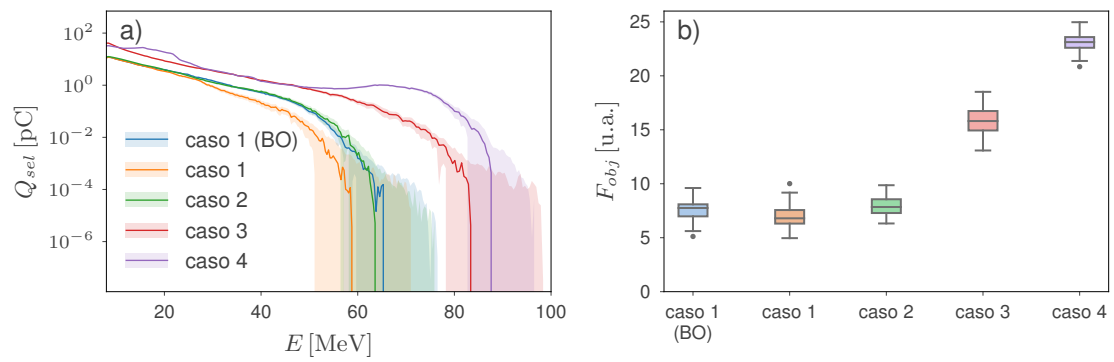


Figura 44 – Intervalo de confiança de 95% obtido pelo teste *t-student* para os (a) espectros produzidos pelas 60 repetições dos perfis ótimos sem a fixação da semente de números aleatórios na simulação PIC. O diagrama de caixa (b) ilustra o valor da função objetivo dos espectros obtidos em cada uma das 60 repetições.

11 CONCLUSÃO

O algoritmo de otimização Bayesiana foi aplicado em simulações *particle-in-cell* para otimizar o espectro de elétrons acelerados em um acelerador de plasma a laser, operando no regime automodulado. O objetivo da otimização era obter um feixe de elétrons capaz de gerar fótons com energia suficiente para produzir o radioisótopo ^{99}Mo pela rota reacional $^{99}\text{Mo}(\gamma, n)^{100}\text{Mo}$.

Foram otimizados quatro diferentes perfis de densidade do gás H_2 . O primeiro perfil de densidade, denominado caso 1, possui um formato trapezoidal simétrico com três parâmetros de entrada. Com a aplicação do algoritmo, o caso 1 convergiu para um feixe de elétrons com 544 pC de carga, 15,1 MeV de mediana de energia e 59 MeV de energia máxima, considerando apenas as partículas com energias superiores a 8 MeV. O segundo perfil de densidade otimizado, denominado caso 2, possui dois graus de liberdade a mais que o anterior, totalizando cinco parâmetros de entrada que permitem a formação de um perfil de densidade trapezoidal assimétrico. No entanto, o espectro ótimo encontrado pela aplicação da otimização Bayesiana não apresentou diferenças significativas em relação ao perfil anterior. O feixe resultante apresentou 601 pC de carga, 16,9 MeV de mediana de energia e 73 MeV de energia máxima. Isso sugere que a complexidade experimental envolvida na obtenção de um perfil assimétrico não é compensada por uma melhoria significativa no feixe acelerado.

Por outro lado, a otimização dos dois últimos perfis de densidade de gás, denominados caso 3 e caso 4, respectivamente, apresentaram grandes melhorias no espectro de elétrons ejetado. O perfil ótimo do caso 3 possui dois platôs com uma queda de densidade suave entre eles. A melhoria no espectro obtido por esse perfil se deve principalmente ao maior comprimento total do perfil de gás, o que possibilita uma maior quantidade de partículas aceleradas, de forma que a carga total selecionada do feixe quase dobrou, atingindo quase 1000 pC, porém, apresentando uma mediana de energia de 14,6 MeV, valor pouco menor que o caso anterior, e 81 MeV de energia máxima, que representa um aumento de aproximadamente 11% em relação ao caso 2. Ademais, o perfil de densidade ótimo do caso 4, que possui os mesmos dois platôs que o caso 3, porém com uma rampa crescente de densidade entre eles, apresentou os melhores resultados, produzindo um feixe de elétrons com 1305 pC de carga selecionada, 30% a mais que o caso 3, 16,7 MeV de mediana de energia e uma energia máxima de 87 MeV. A razão para o crescimento substancial da carga selecionada do feixe acelerado parece estar associada com a rampa de subida de densidade entre os platôs. Os resultados indicam que esta rampa proporciona a obtenção de feixes de elétrons quase monoenergéticos próximos a 20 MeV, porém, é necessário uma maior análise acerca deste fenômeno observado.

Como um futuro estudo, pretende-se utilizar os espectros ótimos obtidos pelos quatro perfis no código TOPAS [103] - este é um código de simulação de Monte Carlo - para realizar simulações de produção e atividade do radioisótopo ^{99}Mo .

REFERÊNCIAS

- [1] CARLSON, Sten. A Glance At The History Of Nuclear Medicine. Acta Oncologica. [S. l.]: Informa UK Limited, jan. 1995. DOI 10.3109/02841869509127236. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/02841869509127236>.
- [2] SCHNEIDER, Peter; BIKO, Johannes; HÄNSCHEID, Heribert; HILLIGER, Stephan; KOUTSAMPELAS, Christos; KRANZFELDER, Michael; LADNER, Stephan; REINERS, Christoph. The route of administration (oral vs intravenous) does not influence dose or outcome in Graves' disease and unifocal autonomy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, 10 mar. 2005. DOI 10.1007/s00259-005-1769-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1769-0>.
- [3] YEONG, Chai-Hong; CHENG, Mu-hua; NG, Kwan-Hoong. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. Journal of Zhejiang University SCIENCE B. [S. l.]: Zhejiang University Press, out. 2014. DOI 10.1631/jzus.b1400131. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1400131>.
- [4] ELISA CRESTONI, M. Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering. [S. l.]: Elsevier, 2018. DOI 10.1016/b978-0-12-409547-2.14205-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14205-2>.
- [5] QAIM, Syed M. Therapeutic radionuclides and nuclear data. Radiochimica Acta. [S. l.]: Walter de Gruyter GmbH, 1 abr. 2001. DOI 10.1524/ract.2001.89.4-5.297. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1524/ract.2001.89.4-5.297>.
- [6] Radioisotopes in Medicine. Disponível em: <https://world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>. Acessado em: abril, 2022.
- [7] The Supply of Medical Isotopes. [S. l.]: OECD, 2019. DOI 10.1787/9b326195-en. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1787/9b326195-en>.
- [8] SUBRAMANIAN, G.; MCAFEE, J. G. A New Complex of^{99m}Tc for Skeletal Imaging. Radiology. [S. l.]: Radiological Society of North America (RSNA), abr. 1971. DOI 10.1148/99.1.192. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1148/99.1.192>.
- [9] BOSCHI, Alessandra; UCCELLI, Licia; MARVELLI, Lorenza; CITTANTI, Corrado; GIGANTI, Melchiorre; MARTINI, Petra. Technetium-99m Radiopharmaceuticals for Ideal Myocardial Perfusion Imaging: Lost and Found Opportunities. Molecules. [S. l.]: MDPI AG, 10 fev. 2022. DOI 10.3390/molecules27041188. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27041188>.

- [10] DE KLERK, John M. H.; VAN RIJK, Peter P.; VAN DONGEN, Alice J.; DEENSTRA, Marco; BÀNKI, Johan H. Z.; VAN HET SCHIP, Alfred D. Can technetium 99m bisdiethylphosphinoethanebis-t butylisocyanide (99mTc-DEPIC) be used for routine radionuclide ventriculography? *European Journal of Nuclear Medicine*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, maio 1991. DOI 10.1007/bf02285458. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02285458>.
- [11] POPESCU, H.I.; LESSEM, J.; ERJAVEC, M.; FÜGER, G.F. In vivo labelling of RBC with 99mTc for blood pool imaging using different stannous radiopharmaceuticals. *European Journal of Nuclear Medicine*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, jul. 1984. DOI 10.1007/bf00276457. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00276457>.
- [12] LUDWIG, Catherine; CHICHERIO, Christian; TERRANEO, Luc; MAGISTRETTI, Pierre; DE RIBAUPIERRE, Anik; SLOSMAN, Daniel. Functional imaging studies of cognition using 99mTc-HMPAO SPECT: empirical validation using the n-back working memory paradigm. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, 11 dez. 2007. DOI 10.1007/s00259-007-0635-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-007-0635-7>.
- [13] SEOK, Ju Won; CHOI, Yoo Shin; CHONG, SeMin; KWON, Gui Young; CHUNG, Yun Jae; KIM, Beom Gyu; PARK, Sung Jun. Sentinel lymph node identification with radiopharmaceuticals in patients with breast cancer: a comparison of 99mTc-tin colloid and 99mTc-phytate efficiency. *Breast Cancer Research and Treatment*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, 9 jun. 2010. DOI 10.1007/s10549-010-0973-1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-0973-1>.
- [14] CHAKRABORTY, D.; SUNIL, H. V.; MITTAL, B. S.; BHATTACHARYA, A.; SINGH, B.; CHAWLA, Y. Role of Tc99m sulfur colloid scintigraphy in differentiating non-cirrhotic portal fibrosis from cirrhosis liver. *Indian journal of nuclear medicine*. 2010; 25,4:139-42.
- [15] DIAMOND, R. H.; ROTHSTEIN, R. D.; ALAVI, A. The role of cimetidine-enhanced technetium-99m-pertechnetate imaging for visualizing Meckel's diverticulum. *J Nucl Med*. 1991; 32(7):1422-4.
- [16] WILLKOMM, P.; BENDER, H.; BANGARD, M.; DECKER, P.; GRÜNWARD, F.; BIER-SACK, H. J. FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J Nucl Med*. 2000; 41(10):1657-63.
- [17] HOEDL, Seth A.; UPDEGRAFF, W. Derek. The Production of Medical Isotopes without Nuclear Reactors or Uranium Enrichment. *Science & Global Security*. [S. l.]: Informa UK Limited, 4 maio 2015. DOI 10.1080/08929882.2015.1037123. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/08929882.2015.1037123>.

- [18] MALLARD, J R; MYERS, M J. Clinical Applications of a Gamma Camera. *Physics in Medicine and Biology*. [S. l.]: IOP Publishing, 1 jun. 1963. DOI 10.1088/0031-9155/8/2/305. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/8/2/305>.
- [19] The Applications of Research Reactors: Report of an Advisory Group Meeting Held in Vienna, 4-7 October 1999. Vienna: IAEA, 2001.
- [20] BIBLER, N. E.; COLEMAN, C. J.; KINARD, W. F. Relative yields of U-235 fission products measured in a high level radioactive sludge at Savannah River Site. Westinghouse Savannah River Company. 1992. Disponível em: <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc1194158/>.
- [21] ZOLLE, I. Performance and Quality Control of the 99Mo/99mTc Generator. *Technetium-99m Pharmaceuticals*. [S. l.]: Springer Berlin Heidelberg, [s. d.]. DOI 10.1007/978-3-540-33990-8_5. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-33990-8_5.
- [22] BARNES, R.K.; BOYD, R.E. The chromatographic extraction and purification of 99Mo from uranium solutions by use of a silver impregnated alumina stationary phase. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. [S. l.]: Elsevier BV, jun. 1982. DOI 10.1016/0020-708x(82)90055-2. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0020-708X\(82\)90055-2](http://dx.doi.org/10.1016/0020-708X(82)90055-2).
- [23] Storage and Disposal of Radioactive Waste. Disponível em: <https://world-nuclear.org/information-library/nuclear-fuel-cycle/nuclear-waste/storage-and-disposal-of-radioactive-waste.aspx>. Acessado em: abril, 2022.
- [24] CHO, W-K. Radiation risk assessment for the transport of radioisotopes using KRI-BGM B(U) type container. International Atomic Energy Agency: IAEA, In: Proceedings of IRPA12: 12. Congress of the International Radiation Protection Association: Strengthening Radiation Protection Worldwide - Highlights, Global Perspective and Future Trends 2010.
- [25] EJEH, JohnEnyi; ADEPOJU, AdewaleOluwaseun; ADEDAPO, KayodeSolomon; ONIMODE, YetundeAjoke. Avoidable challenges of a nuclear medicine facility in a developing nation. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. [S. l.]: Medknow, 2013. DOI 10.4103/0972-3919.121962. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/0972-3919.121962>.
- [26] VAN NOORDEN, Richard. Radioisotopes: The medical testing crisis. *Nature*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, dez. 2013. DOI 10.1038/504202a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/504202a>.
- [27] National Research Council (US) Committee on Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium. *Medical Isotope Production without Highly Enriched Uranium*. Washington D.C.: National Academies Press, 2009.

- [28] NUNES, Bruno Silveira; RODRIGUES, Enio Rodrigo Fernandes; FRUSCALSO, Jonathan Alexander Prestes; NUNES, Roger Pizzato; BONATTO, Alexandre; ALVA-SÁNCHEZ, Mirko Salomón. Highly Enriched Uranium-Free Medical Radioisotope Production Methods: An Integrative Review. *Applied Sciences*. [S. l.]: MDPI AG, 8 dez. 2022. DOI 10.3390/app122412569. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/app122412569>.
- [29] Harahsheh, Talal Bader (2017). Production of Mo-99/Tc-99m via Photoneutron Reaction using Natural Molybdenum. Master's thesis, Texas A & M University. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1969.1/161485>.
- [30] CHEMERISOV, Sergey; TKAC, Peter; JONAH, C.; MICKLICH, Bradley; MAKARASHVILI, Vakhtang; VANDEGRIFT, G.; DALE, Gregory; WOLOSHUN, K.; HOLLOWAY, M.; ROMERO, F.; DALMAS, D.; HARVEY, James. Development Activities in Support of Accelerator Production of ⁹⁹Mo Production through the γ, n reaction on ¹⁰⁰Mo. *Transactions of the American Nuclear Society*. 2012; 107:68-71.
- [31] TÁRKÁNYI, F. T.; IGNATYUK, A. V.; HERMANNE, A.; CAPOTE, R.; CARLSON, B. V.; ENGLE, J. W.; KELLETT, M. A.; KIBEDI, T.; KIM, G. N.; KONDEV, F. G.; HUSSAIN, M.; LEBEDA, O.; LUCA, A.; NAGAI, Y.; NAIK, H.; NICHOLS, A. L.; NORTIER, F. M.; SURYANARAYANA, S. V.; TAKÁCS, S.; VERPELLI, M. Recommended nuclear data for medical radioisotope production: diagnostic gamma emitters. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, 3 out. 2018. DOI 10.1007/s10967-018-6142-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10967-018-6142-4>.
- [32] SABEL'NIKOV, A. V.; MASLOV, O. D.; MOLOKANOVA, L. G.; GUSTOVA, M. V.; DMITRIEV, S. N. Preparation of ⁹⁹Mo and ^{99m}Tc by ¹⁰⁰Mo(γ, n) photonuclear reaction on an electron accelerator, MT-25 microtron. *Radiochemistry*. [S. l.]: Pleiades Publishing Ltd, mar. 2006. DOI 10.1134/s1066362206020172. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1134/S1066362206020172>.
- [33] VIEIRA, Nilson Dias; MALDONADO, Edison Puig; BONATTO, Alexandre; NUNES, Roger Pizzato; BANERJEE, Sudeep; GENEZINI, Frederico Antonio; MORALES, Mauricio; ZUFFI, Armando V. F.; SAMAD, Ricardo Elgul. Laser wakefield electron accelerator: possible use for radioisotope production. 2021 SB-Foton International Optics and Photonics Conference (SBFoton IOPC). [S. l.]: IEEE, 31 maio 2021. DOI 10.1109/sbfotoniopc50774.2021.9461976. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/SBFotonIOPC50774.2021.9461976>.
- [34] TAJIMA, T.; DAWSON, J. M. Laser Electron Accelerator. *Physical Review Letters*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 23 jul. 1979. DOI 10.1103/physrevlett.43.267. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.43.267>.

- [35] ESAREY, E.; SCHROEDER, C. B.; LEEMANS, W. P. Physics of laser-driven plasma-based electron accelerators. *Reviews of Modern Physics*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 27 ago. 2009. DOI 10.1103/revmodphys.81.1229. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/RevModPhys.81.1229>.
- [36] KRALL, J.; TING, A.; ESAREY, E.; SPRANGLE, P. Enhanced acceleration in a self-modulated-laser wake-field accelerator. *Physical Review E*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 1 set. 1993. DOI 10.1103/physreve.48.2157. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.48.2157>.
- [37] FISHER, D. L.; TAJIMA, T. Enhanced Raman forward scattering. *Physical Review E*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 1 fev. 1996. DOI 10.1103/physreve.53.1844. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.53.1844>.
- [38] ROVIGE, L.; HUIJTS, J.; ANDRIYASH, I.; VERNIER, A.; TOMKUS, V.; GIRDAUSKAS, V.; RACIUKAITIS, G.; DUDUTIS, J.; STANKEVIC, V.; GECYS, P.; OUILLE, M.; CHENG, Z.; LOPEZ-MARTENS, R.; FAURE, J. Demonstration of stable long-term operation of a kilohertz laser-plasma accelerator. *Physical Review Accelerators and Beams*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 14 set. 2020. DOI 10.1103/physrevaccelbeams.23.093401. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevAccelBeams.23.093401>.
- [39] BROCHU, Eric; CORA, Vlad M.; DE FREITAS, Nando. A Tutorial on Bayesian Optimization of Expensive Cost Functions, with Application to Active User Modeling and Hierarchical Reinforcement Learning. 2010. DOI 10.48550/ARXIV.1012.2599. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1012.2599>.
- [40] SHALLOO, R. J.; DANN, S. J. D.; GRUSE, J.-N.; UNDERWOOD, C. I. D.; ANTOINE, A. F.; ARRAN, C.; BACKHOUSE, M.; BAIRD, C. D.; BALCAZAR, M. D.; BOURGEOIS, N.; CARDARELLI, J. A.; HATFIELD, P.; KANG, J.; KRUSHEL-NICK, K.; MANGLES, S. P. D.; MURPHY, C. D.; LU, N.; OSTERHOFF, J.; PÖDER, K.; ... STREETER, M. J. V. Automation and control of laser wakefield accelerators using Bayesian optimization. *Nature Communications*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, 11 dez. 2020. DOI 10.1038/s41467-020-20245-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20245-6>.
- [41] JALAS, Sören; KIRCHEN, Manuel; MESSNER, Philipp; WINKLER, Paul; HÜBNER, Lars; DIRKWINKEL, Julian; SCHNEPP, Matthias; LEHE, Remi; MAIER, Andreas R. Bayesian Optimization of a Laser-Plasma Accelerator. *Physical Review Letters*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 11 mar. 2021. DOI 10.1103/physrevlett.126.104801. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.126.104801>.

- [42] SWERSKY, Kevin; SNOEK, Jasper; ADAMS, Ryan P. Multi-Task Bayesian Optimization em Advances in Neural Information Processing Systems. Curran Associates, Inc., v. 26, 2013. Disponível em: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2013/file/f33ba15effa5c10e873bf3842afb46a6-Paper.pdf>.
- [43] BIRDSALL, C. K.; LANGDON, A. B. Plasma physics via computer simulation-IOP, Adam Hilger. 1991.
- [44] HOCKNEY, R. W.; EASTWOOD, J. W. Computer Simulation Using Particles. Taylor & Francis Group, New York, 1988.
- [45] POUSA, A. Ferran; JALAS, S.; KIRCHEN, M.; DE LA OSSA, A. Martinez; THÉVENET, M.; HUDSON, S.; LARSON, J.; HUEBL, A.; VAY, J. -L.; LEHE, R. Bayesian optimization of laser-plasma accelerators assisted by reduced physical models. 2022. DOI 10.48550/ARXIV.2212.12551. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2212.12551>.
- [46] CHEN, Francis F. Introduction to Plasma Physics and Controlled Fusion. [S. l.]: Springer International Publishing, 2016. DOI 10.1007/978-3-319-22309-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-22309-4>.
- [47] FOELSCH, KUNO. The Analytical Design of an Axially Symmetric Laval Nozzle for a Parallel and Uniform Jet. Journal of the Aeronautical Sciences. [S. l.]: American Institute of Aeronautics and Astronautics (AIAA), mar. 1949. DOI 10.2514/8.11758. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2514/8.11758>.
- [48] CHIOMENTO, Bruno Britto; ZUFFI, Armando V. F.; JUNIOR, Nilson Dias Vieira; TABACOW, Fabio B. D.; MALDONADO, Edson P.; SAMAD, Ricardo Elgul. Development of dielectric de Laval nozzles for laser electron acceleration by ultrashort pulses micromachining. 2021 SBFoton International Optics and Photonics Conference (SBFoton IOPC). [S. l.]: IEEE, 31 maio 2021. DOI 10.1109/sbfotoniopc50774.2021.9461928. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/SBFotonIOPC50774.2021.9461928>.
- [49] SCHMID, K.; VEISZ, L. Supersonic gas jets for laser-plasma experiments. Review of Scientific Instruments. [S. l.]: AIP Publishing, maio 2012. DOI 10.1063/1.4719915. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4719915>.
- [50] ROVIGE, L.; HUIJTS, J.; ANDRIYASH, I. A.; VERNIER, A.; OUILLE, M.; CHENG, Z.; ASAI, T.; FUKUDA, Y.; TOMKUS, V.; GIRDAUSKAS, V.; RACIUKAITIS, G.; DUDUTIS, J.; STANKEVIC, V.; GECYS, P.; LOPEZ-MARTENS, R.; FAURE, J. Optimization and stabilization of a kilohertz laser-plasma accelerator. Physics of Plasmas. [S. l.]: AIP Publishing, mar. 2021. DOI 10.1063/5.0040926. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/5.0040926>.

- [51] MALDONADO, E. P.; SAMAD, R. E.; BONATTO, A.; NUNES, R. P.; BANERJEE, S.; VIEIRA, N. D., Jr. Study of quasimonoenergetic electron bunch generation in self-modulated laser wakefield acceleration using TW or sub-TW ultrashort laser pulses. *AIP Advances*. [S. l.]: AIP Publishing, 1 jun. 2021. DOI 10.1063/5.0052831. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/5.0052831>.
- [52] BONATTO, Alexandre; MALDONADO, Edison; NUNES, Roger; SAMAD, Ricardo; TABACOW, Fabio; VIEIRA, Nilson; ZUFFI, Armando. On the Development of a Low Peak-Power, High Repetition-Rate Laser Plasma Accelerator at IPEN. *Proceedings of the 12th International Particle Accelerator Conference*, vol. IPAC2021, p. Brazil, 2021. DOI 10.18429/JACOW-IPAC2021-TUPAB141. Disponível em: <https://jacow.org/ipac2021/doi/JACoW-IPAC2021-TUPAB141.html>.
- [53] MANES, George I. *The Discovery of X-Ray*. Isis. [S. l.]: University of Chicago Press, set. 1956. DOI 10.1086/348503. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1086/348503>.
- [54] HERNÁNDEZ, Guillermo; FERNÁNDEZ, Francisco. xpecgen: A program to calculate x-ray spectra generated in tungsten anodes. *The Journal of Open Source Software*. [S. l.]: The Open Journal, 9 nov. 2016. DOI 10.21105/joss.00062. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21105/joss.00062>.
- [55] RICHTMYER, F.K.; KENNARD, E.H.; LAURITSEN, T. *Introduction to Modern Physics*. 5. ed. McGraw-Hill Book Company, 1995.
- [56] SNOVER, K A. Giant Resonances in Excited Nuclei. *Annual Review of Nuclear and Particle Science*. [S. l.]: Annual Reviews, dez. 1986. DOI 10.1146/annurev.ns.36.120186.002553. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ns.36.120186.002553>.
- [57] PETWAL, V. C.; SENECHA, V. K.; SUBBAIAH, K. V.; SONI, H. C.; KOTAIAH, S. Optimization studies of photo-neutron production in high-Z metallic targets using high energy electron beam for ADS and transmutation. *Pramana*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, fev. 2007. DOI 10.1007/s12043-007-0027-3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12043-007-0027-3>.
- [58] BOSCHI, Alessandra; UCCELLI, Licia; MARTINI, Petra. A Picture of Modern Tc-99m Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging. *Applied Sciences*. [S. l.]: MDPI AG, 21 jun. 2019. DOI 10.3390/app9122526. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/app9122526>.
- [59] LOBOK, M G; BRANTOV, A V; BYCHENKOV, V Yu. Laser-based photonuclear production of medical isotopes and nuclear waste transmutation. *Plasma Physics and Controlled Fusion*. [S. l.]: IOP Publishing, 18 mar. 2022. DOI 10.1088/1361-6587/ac53f0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6587/ac53f0>.

- [60] MĂGUREANU, A.; DINCĂ, L.; JALBĂ, C.; ANDREI, R. F.; BURDUCEA, I.; GHITĂ, D. G.; NASTASA, V.; GUGIU, M.; ASAVEI, T.; BUDRIGĂ, O.; TICOȘ, D.; CRĂCIUN, V.; DIACONESCU, B.; TICOȘ, C. M. Target Characteristics Used in Laser-Plasma Acceleration of Protons Based on the TNSA Mechanism. *Frontiers in Physics*. [S. l.]: Frontiers Media SA, 1 mar. 2022. DOI 10.3389/fphy.2022.727718. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphy.2022.727718>.
- [61] SNAVELY, R. A.; KEY, M. H.; HATCHETT, S. P.; COWAN, T. E.; ROTH, M.; PHILLIPS, T. W.; STOYER, M. A.; HENRY, E. A.; SANGSTER, T. C.; SINGH, M. S.; WILKS, S. C.; MACKINNON, A.; OFFENBERGER, A.; PENNINGTON, D. M.; YASUIKE, K.; LANGDON, A. B.; LASINSKI, B. F.; JOHNSON, J.; PERRY, M. D.; CAMPBELL, E. M. Intense High-Energy Proton Beams from Petawatt-Laser Irradiation of Solids. *Physical Review Letters*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 2 out. 2000. DOI 10.1103/physrevlett.85.2945. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.85.2945>.
- [62] HATCHETT, Stephen P.; BROWN, Curtis G.; COWAN, Thomas E.; HENRY, Eugene A.; JOHNSON, Joy S.; KEY, Michael H.; KOCH, Jeffrey A.; LANGDON, A. Bruce; LASINSKI, Barbara F.; LEE, Richard W.; MACKINNON, Andrew J.; PENNINGTON, Deanna M.; PERRY, Michael D.; PHILLIPS, Thomas W.; ROTH, Markus; SANGSTER, T. Craig; SINGH, Mike S.; SNAVELY, Richard A.; STOYER, Mark A.; ... YASUIKE, Kazuhito. Electron, photon, and ion beams from the relativistic interaction of Petawatt laser pulses with solid targets. *Physics of Plasmas*. [S. l.]: AIP Publishing, maio 2000. DOI 10.1063/1.874030. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/1.874030>.
- [63] SUN, Zhanliang. Review: Production of nuclear medicine radioisotopes with ultra-intense lasers. *AIP Advances*. [S. l.]: AIP Publishing, 1 abr. 2021. DOI 10.1063/5.0042796. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/5.0042796>.
- [64] RICHERS, Sherwood; WILLCOX, Don E.; FORD, Nicole M.; MYERS, Andrew. Particle-in-cell simulation of the neutrino fast flavor instability. *Physical Review D*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 20 abr. 2021. DOI 10.1103/physrevd.103.083013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevD.103.083013>.
- [65] MYERS, Andrew; COLELLA, Phillip; VAN STRAALEN, Brian. The Convergence of Particle-in-Cell Schemes for Cosmological Dark Matter Simulations. *arXiv*, 2015. DOI 10.48550/ARXIV.1503.05969. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1503.05969>.
- [66] NGUYEN, Vinh Phu; DE VAUCORBEIL, Alban; NGUYEN-THANH, Chi; MANDAL, Tushar Kandal. A generalized particle in cell method for explicit solid dynamics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. [S. l.]: Elsevier BV, nov. 2020. DOI 10.1016/j.cma.2020.113308. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cma.2020.113308>.

- [67] CHEN, Pisin; DAWSON, J. M.; HUFA spectral, quasi-cylindrical and dispersion-free Particle-In-Cell algorithm, Computer Physics Communications, Robert W.; KATSOULEAS, T. Acceleration of Electrons by the Interaction of a Bunched Electron Beam with a Plasma. *Physical Review Letters*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 18 fev. 1985. DOI 10.1103/physrevlett.54.693. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.54.693>.
- [68] TURING, A. M. I.—COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE. *Mind*. [S. l.]: Oxford University Press (OUP), 1 out. 1950. DOI 10.1093/mind/lix.236.433. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/mind/LIX.236.433>.
- [69] ROSENBLATT, F. The Perceptron: A Perceiving and Recognizing Automaton, Report 85-60-1, Cornell Aeronautical Laboratory, Buffalo, New York, 1957.
- [70] KAPLAN, Andreas; HAENLEIN, Michael. Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. *Business Horizons*. [S. l.]: Elsevier BV, jan. 2019. DOI 10.1016/j.bushor.2018.08.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bushor.2018.08.004>.
- [71] SILVER, David; HUBERT, Thomas; SCHRITTWIESER, Julian; ANTONOGLU, Ioannis; LAI, Matthew; GUEZ, Arthur; LANCTOT, Marc; SIFRE, Laurent; KUMARAN, Dharshan; GRAEPEL, Thore; LILICRAP, Timothy; SIMONYAN, Karen; HASSABIS, Demis. Mastering Chess and Shogi by Self-Play with a General Reinforcement Learning Algorithm. 2017. DOI 10.48550/ARXIV.1712.01815. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1712.01815>.
- [72] BHARDWAJ, Rohan; NAMBIAR, Ankita R.; DUTTA, Debojyoti. A Study of Machine Learning in Healthcare. 2017 IEEE 41st Annual Computer Software and Applications Conference (COMPSAC). [S. l.]: IEEE, jul. 2017. DOI 10.1109/compsac.2017.164. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/COMPSAC.2017.164>.
- [73] ABREU, Pedro Henriques; SANTOS, Miriam Seoane; ABREU, Miguel Henriques; ANDRADE, Bruno; SILVA, Daniel Castro. Predicting Breast Cancer Recurrence Using Machine Learning Techniques. *ACM Computing Surveys*. [S. l.]: Association for Computing Machinery (ACM), 12 out. 2016. DOI 10.1145/2988544. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1145/2988544>.
- [74] CHAOCHENG LI; JUN WANG; XIAONIAN WANG; YIHUAN ZHANG. A model based path planning algorithm for self-driving cars in dynamic environment. 2015 Chinese Automation Congress (CAC). [S. l.]: IEEE, nov. 2015. DOI 10.1109/cac.2015.7382666. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/CAC.2015.7382666>.
- [75] MEMON, Qudsia; AHMED, Muzamil; ALI, Shahzeb; MEMON, Azam Rafique; SHAH, Wajiha. Self-driving and driver relaxing vehicle. 2016 2nd

- International Conference on Robotics and Artificial Intelligence (ICRAI). [S. l.]: IEEE, nov. 2016. DOI 10.1109/icrai.2016.7791248. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/ICRAI.2016.7791248>.
- [76] FATHY, Mahmoud; ASHRAF, Nada; ISMAIL, Omar; FOUAD, Sarah; SHAHEEN, Lobna; HAMDY, Alaa. Design and implementation of self-driving car. *Procedia Computer Science*. [S. l.]: Elsevier BV, 2020. DOI 10.1016/j.procs.2020.07.026. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.procs.2020.07.026>.
- [77] Types of Artificial Intelligence Algorithms You Should Know [A Complete Guide]. Disponível em: <https://www.upgrad.com/blog/types-of-artificial-intelligence-algorithms/>. Acessado em: abril, 2022.
- [78] CABRAL, Bruno Rodrigues. *Processos Gaussianos para Aprendizado Supervisionado*. Orientador: Sacht, Leonardo Koller. TCC (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Matemática. Florianópolis, SC, 2021. Acessado em: março, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/224907>
- [79] de FREITAS, N. Machine learning - Introduction to Gaussian processes - YouTube, 2013. [Online]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=4vGiHC35j9s&t=1424s>. Acessado em: abril, 2022.
- [80] DO, C. B. *The Multivariate Gaussian Distribution*, 2008. Disponível em: <https://cs229.stanford.edu/section/gaussians.pdf>. Acessado em: abril, 2022.
- [81] WANG, Jie. *An Intuitive Tutorial to Gaussian Processes Regression*. 2020. DOI 10.48550/ARXIV.2009.10862. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2009.10862>.
- [82] RASMUSSEN, C. E.; WILLIAMS, C. K. I. *Gaussian Processes for Machine Learning*, the MIT Press. 2006; ISBN 026218253X. Massachusetts Institute of Technology. Disponível em: <https://gaussianprocess.org/gpml/>
- [83] DUVENAUD, David. *Automatic model construction with Gaussian processes*. Apollo - University of Cambridge Repository, 8 abr. 2015. DOI 10.17863/CAM.14087. Disponível em: <https://www.repository.cam.ac.uk/handle/1810/247281>.
- [84] Gaussian processes (3/3) - exploring kernels Disponível em: <https://peterroelants.github.io/posts/gaussian-process-kernels/>. Acessado em: março, 2022.
- [85] DAI, F. *Machine Learning Cheat Sheet: Classical equations and diagrams in machine learning*. 2017. Disponível em: <https://raw.githubusercontent.com/soulmachine/machine-learning-cheat-sheet/master/machine-learning-cheat-sheet.pdf>. Acessado em: abril, 2022.

- [86] FRAZIER, Peter I. A Tutorial on Bayesian Optimization. 2018. DOI 10.48550/ARXIV.1807.02811. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1807.02811>.
- [87] SRINIVAS, Niranjana; KRAUSE, Andreas; KAKADE, Sham M.; SEEGER, Matthias. Gaussian Process Optimization in the Bandit Setting: No Regret and Experimental Design. arXiv, 2009. DOI 10.48550/ARXIV.0912.3995. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/0912.3995>.
- [88] NOGUEIRA, F. Bayesian Optimization: Open source constrained global optimization tool for Python, 2014. Disponível em: <https://github.com/fmfn/BayesianOptimization..>
- [89] BALANDAT, Maximilian; KARRER, Brian; JIANG, Daniel R.; DAULTON, Samuel; LETHAM, Benjamin; WILSON, Andrew Gordon; BAKSHY, Eytan. BoTorch: A Framework for Efficient Monte-Carlo Bayesian Optimization. arXiv, 2019. DOI 10.48550/ARXIV.1910.06403. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1910.06403>.
- [90] LEHE, Rémi; KIRCHEN, Manuel; ANDRIYASH, Igor A.; GODFREY, Brendan B.; VAY, Jean-Luc. A spectral, quasi-cylindrical and dispersion-free Particle-In-Cell algorithm. Computer Physics Communications. [S. l.]: Elsevier BV, jun. 2016. DOI 10.1016/j.cpc.2016.02.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpc.2016.02.007>.
- [91] FBPIC algorithm & features. Disponível em: https://fbpic.github.io/overview/pic_algorithm.html. Acessado em: abril, 2022.
- [92] TUKEY, John W. Comparing Individual Means in the Analysis of Variance. Biometrics. [S. l.]: JSTOR, jun. 1949. DOI 10.2307/3001913. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2307/3001913>.
- [93] COUPERUS, J.P.; KÖHLER, A.; WOLTERINK, T.A.W.; JOCHMANN, A.; ZARINI, O.; BASTIAENS, H.M.J.; BOLLER, K.J.; IRMAN, A.; SCHRAMM, U. Tomographic characterisation of gas-jet targets for laser wakefield acceleration. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. [S. l.]: Elsevier BV, set. 2016. DOI 10.1016/j.nima.2016.02.099. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2016.02.099>.
- [94] SCHMID, K.; VEISZ, L. Supersonic gas jets for laser-plasma experiments. Review of Scientific Instruments. [S. l.]: AIP Publishing, maio 2012. DOI 10.1063/1.4719915. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4719915>.
- [95] MALKA, V.; FAURE, J.; MARQUÈS, J. R.; AMIRANOFF, F.; ROUSSEAU, J. P.; RANC, S.; CHAMBARET, J. P.; NAJMUDIN, Z.; WALTON, B.; MORA, P.; SOLODOV, A. Characterization of electron beams produced by ultrashort (30 fs) laser pulses. Physics of Plasmas. [S. l.]: AIP Publishing, jun. 2001. DOI 10.1063/1.1374584. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/1.1374584>.

- [96] YU, Q.; GU, Y. J.; LI, X. F.; HUANG, S.; KONG, Q.; KAWATA, S. Electron self-injection into the phase of a wake excited by a driver laser in a nonuniform density target. *Physics of Plasmas*. [S. l.]: AIP Publishing, jul. 2015. DOI 10.1063/1.4926589. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4926589>.
- [97] KISELEV, S.; PUKHOV, A.; KOSTYUKOV, I. X-ray Generation in Strongly Non-linear Plasma Waves. *Physical Review Letters*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 23 set. 2004. DOI 10.1103/physrevlett.93.135004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.93.135004>.
- [98] ANICULAESEI, Constantin; PATHAK, Vishwa Bandhu; KIM, Hyung Taek; OH, Kyung Hwan; YOO, Byung Ju; BRUNETTI, Enrico; JANG, Yong Ha; HOJBOTA, Calin Ioan; SHIN, Jung Hun; JEON, Jong Ho; CHO, Seongha; CHO, Myung Hoon; SUNG, Jae Hee; LEE, Seong Ku; HEGELICH, Björn Manuel; NAM, Chang Hee. Electron energy increase in a laser wakefield accelerator using up-ramp plasma density profiles. *Scientific Reports*. [S. l.]: Springer Science and Business Media LLC, 2 ago. 2019. DOI 10.1038/s41598-019-47677-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47677-5>.
- [99] KIM, Jaehoon; KIM, Geun Ju; YOO, Seung Hoon. Energy Enhancement Using an Upward Density Ramp in Laser Wakefield Acceleration. *Journal of the Korean Physical Society*. [S. l.]: Korean Physical Society, 15 nov. 2011. DOI 10.3938/jkps.59.3166. Disponível em: <https://doi.org/10.3938/jkps.59.3166>.
- [100] ZHANG, Zhijun; LIU, Jiansheng; WANG, Wentao; LI, Wentao; YU, Changhai; TIAN, Ye; QI, Rong; WANG, Cheng; QIN, Zhiyong; FANG, Ming; LIU, Jiaqi; NAKAJIMA, Kazuhisa; LI, Ruxin; XU, Zhizhan. Generation of high quality electron beams from a quasi-phase-stable cascaded laser wakefield accelerator with density-tailored plasma segments. *New Journal of Physics*. [S. l.]: IOP Publishing, 7 out. 2015. DOI 10.1088/1367-2630/17/10/103011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/1367-2630/17/10/103011>.
- [101] FUBIANI, G.; ESAREY, E.; SCHROEDER, C. B.; LEEMANS, W. P. Improvement of electron beam quality in optical injection schemes using negative plasma density gradients. *Physical Review E*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 6 fev. 2006. DOI 10.1103/physreve.73.026402. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.73.026402>.
- [102] BENEDETTI, C.; ROSSI, F.; SCHROEDER, C. B.; ESAREY, E.; LEEMANS, W. P. Pulse evolution and plasma-wave phase velocity in channel-guided laser-plasma accelerators. *Physical Review E*. [S. l.]: American Physical Society (APS), 31 ago. 2015. DOI 10.1103/physreve.92.023109. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.92.023109>.

- [103] PERL, J.; SHIN, J.; SCHÜMANN, J.; FADDEGON, B.; PAGANETTI, H. TOPAS: An innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications. *Medical Physics*. [S. l.]: Wiley, 19 out. 2012. DOI 10.1118/1.4758060. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4758060>.

APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO

“Highly Enriched Uranium-Free Medical Radioisotope Production Methods: An Integrative Review”

Uma revisão integrativa sobre métodos de produção de radioisótopos livres urânio altamente enriquecido, motivada por essa dissertação, foi publicada no decorrer do mestrado na revista *Applied Sciences* (fator de impacto: 2.838 (2021)). O artigo, na íntegra encontra-se aqui anexado.

Autores: Bruno Silveira Nunes^{1,2}, Enio Rodrigo Fernandes Rodrigues², Jonathan Alexander Prestes Fruscalso², Roger Pizzato Nunes^{2,3}, Alexandre Bonatto^{1,2} e Mirko Salomón Alva-Sánchez^{1,2}.

¹ Graduate Program in Information Technology and Healthcare Management, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre 90050-170, RS, Brazil

² Beam Physics Group, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre 90050-170, RS, Brazil

³ Electrical Engineering Department, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre 90035-190, RS, Brazil

Review

Highly Enriched Uranium-Free Medical Radioisotope Production Methods: An Integrative Review

Bruno Silveira Nunes ^{1,2,*} , Enio Rodrigo Fernandes Rodrigues ² , Jonathan Alexander Prestes Fruscalso ² , Roger Pizzato Nunes ^{2,3} , Alexandre Bonatto ^{1,2}  and Mirko Salomón Alva-Sánchez ^{1,2} 

¹ Graduate Program in Information Technology and Healthcare Management, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre 90050-170, RS, Brazil

² Beam Physics Group, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre 90050-170, RS, Brazil

³ Electrical Engineering Department, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre 90035-190, RS, Brazil

* Correspondence: bruno.nunes@ufcspa.edu.br

Abstract: The ever-growing need for radiopharmaceuticals, i.e., compounds containing pharmaceutical drugs and radioisotopes used for medical diagnostic imaging (SPECT/PET scan) and treating neoplasms, is significantly leading to an increased demand for such substances in hospitals and clinics worldwide. Currently, most large-scale productions of radioisotopes required for radiopharmaceuticals are carried out in research reactors, via the fission of highly enriched uranium. However, because large amounts of radioactive waste are produced as byproducts in this process, new greener methods are needed for radioisotope production. This work presents an integrative literature review and summarizes enriched uranium-free methods for radioisotope production, accomplished through the adoption of new reaction routes, distinct acceleration technologies, or by using other physical processes. This review considered forty-eight studies published from 2010 to 2021 on three established virtual databases. Among these selected works, a cyclotron is the most adopted HEU-free method for radioisotope production, and ⁴⁴Sc, ⁶⁸Ga, and ^{99m}Tc are the medical radioisotopes most often reported as produced by using the investigated HEU-free production methods.

Keywords: radioisotope production; nuclear medicine; radiopharmaceuticals; radionuclide



Citation: Nunes, B.S.; Rodrigues, E.R.F.; Fruscalso, J.A.P.; Nunes, R.P.; Bonatto, A.; Alva-Sánchez, M.S. Highly Enriched Uranium-Free Medical Radioisotope Production Methods: An Integrative Review. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 12569. <https://doi.org/10.3390/app122412569>

Academic Editor: Qi-Huang Zheng

Received: 15 October 2022

Accepted: 6 December 2022

Published: 8 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Hospitals, clinics, and health centers make daily use of a wide range of highly complex diagnoses and treatments resulting from technological advances achieved in the last decades, with nuclear medicine being an area that benefits from such advances. In nuclear medicine, radiopharmaceuticals, which are compounds containing radionuclides (or radioisotopes) bound to pharmaceutical drugs [1], are administered to patients via intravenous or oral injections. Depending on their properties, these organic molecules allow the radionuclides to be fixed in specific human body organs. The radioisotope corpuscular and/or the electromagnetic radiation it emits in this organ is used for imaging or treatment purposes [2]. Radionuclides emitting either β^+ particles and/or γ -rays are usually employed in diagnoses. On the other hand, Auger electrons and β^- -emitter radioisotopes are administered in therapy [3]. Medical radioisotopes must have half-lives long enough to allow image acquisition or therapeutic effects, but their half-lives must be short enough to minimize the patient's exposure to ionizing radiation [4]. In this sense, not all radioisotopes are appropriate to be used in radiopharmaceuticals.

Some examples of medical radioisotopes are the ^{99m}Tc (half-life of approximately 6 h), ¹⁸F (half-life of 1.83 h), and ⁶⁴Cu (half-life of 12.7 h). Moreover, ^{99m}Tc, the most used radioisotope in nuclear medicine, is a γ -ray-emitter radioisotope; its emitted radiation is detected through a gamma camera in a SPECT (single photon emission tomography)

equipment, enabling internal imaging of the patient for diagnostic purposes [5]. Routine clinical applications of ^{99m}Tc include bone scintigraphy [6], myocardial perfusion [7], ventriculography [8], brain [9], sentinel node [10], immunoscintigraphy [11], blood-pool labeling [12], sulfur colloid [13], and Meckel's diverticulum [14] scan procedures. On the other hand, ^{18}F is a β^+ -emitter radioisotope applied in positron emission tomography (PET) for the early detection and diagnosis of Hodgkin lymphoma [15], and colorectal, head and neck, lung, cervical, and ovarian cancers [16]. Finally, ^{64}Cu is a β^- (39 %) and β^+ (61 %) emitter used for both PET imaging [17–19] and cancer therapy [20].

Currently, most of the radioisotope demand is met by two production methods: the fission of highly enriched uranium (HEU) in research reactors, or the acceleration of electrically charged particles (usually protons) in cyclotrons, toward gaseous, liquid, or solid targets, depending on the radioisotope to be produced [21]. Cyclotrons are most often utilized to produce short-life, neutron-deficient, β^+ -emitter radioisotopes, which are mainly used for PET scans. Because of their short half-lives, these radioisotopes need to be used right after production. Hence, they are mostly produced in medical cyclotrons and are immediately utilized in the same sites in which these facilities are installed [22]. On the other hand, long-lived β^- and γ -ray-emitter radioisotopes, generally applied to internal radiotherapy and SPECT scans, respectively, are primarily produced in research reactors. In addition to enabling large-scale production, research reactors also offer logistic advantages. Because most of the radioisotopes produced in these facilities have longer half-lives, if compared to those typically produced in cyclotrons [22], they can be widely distributed before being used. However, as it will be soon discussed, this comes at the cost of transporting highly radioactive material over long distances.

In a research reactor, a flux of up to 10^{14} neutrons/cm²s hits an HEU target [23], starting the uranium fission. This process produces over forty distinct radioisotopes [24], including the ^{99}Mo (half-life of 66 h), which later decays to ^{99m}Tc in a $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator. Due to the molybdenum's large half-life, this generator can be transported all over the world to support the worldwide medical demand of ^{99m}Tc . Despite the significant advantages of the radioisotope production scale, multiple substantial concerns are associated with the fission of HEU in research reactors. The first (and most dangerous) one is the generation of large amounts of environmentally hazardous radioactive waste, which can take from decades to hundreds of years to decay. Dealing with radioactive waste often requires relocating and storing it in a deep-underground repository [25], which leads to storage space/safety problems since the waste can be active for hundreds of years. Another issue caused by having most of the radioisotope production centralized in research reactors is the consequent need of transporting highly radioactive material over long distances [26]. Although this activity has been safely and efficiently conducted for several decades [27], there are issues associated with it, such as the higher production costs and logistics complexities, which are even more critical for developing countries [28]. Finally, as mentioned by (Van Noorden, R. 2013) [29], the shutdown of two research reactors in 2009, the Chalk River reactor (in Canada) and the Petten high flux nuclear reactor (in the Netherlands), made it clear that the world's radioisotope supply chain was fragile, as it greatly relied on a few research reactors built in the 1950s and 1960s. In those times, these two reactors were responsible for producing most of the world's supply of ^{99m}Tc ; thus, the shutdowns created a shortage of this radioisotope. This crisis motivated the research into ^{99}Mo production in cyclotrons via proton irradiation, and in linear accelerators via the bremsstrahlung γ -ray reaction route $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ [29].

In addition to the aforementioned issues associated with using research reactors, international nuclear non-proliferation policies emphasize the need of eliminating the use of HEU for medical radioisotope production [30]. Hence, developing alternatives to the HEU-based production methods, i.e., HEU-free production routes through different acceleration technologies and/or physical processes, is a crucial step toward finding a greener solution to meet the ever-growing demand for medical radioisotopes. In order to contribute to this relevant topic, this integrative review [31] aims to identify and synthesize

the recently reported HEU-free medical-radioisotope production methods, as well as the medical radioisotopes produced by using such methods.

This review is organized as follows. Section 2 presents an overview of the method adopted for the literature review and describes the process used to analyze the results. In Section 3, the results obtained are presented and discussed. Finally, in Section 4, the conclusions and future directions are presented.

2. Materials and Methods

This study aims to identify which radioisotopes used in medicine have recently received interest from the scientific community and the methodologies used in their production. Thus, this research has two guiding questions: “What alternative, HEU-free methods have been recently used to produce medical radioisotopes?” and “What medical radioisotopes can be produced by these alternative technologies?”.

The literature review was performed in January 2022 on the databases Virtual Health Library (VHL) [32], Science Direct [33], and Scopus [34], with the following search strings: “radiopharmaceutical production” OR “radioisotope production”. The search filters used were the following: peer-reviewed papers; English-written; available electronically; and published from 2010 to 2021. By using these filters, 91 papers were selected on VHL, 604 on Science Direct, and 294 on Scopus, resulting in 989 papers. After removing duplicate papers, this number was reduced to 927 unique papers. After a preliminary analysis, it was observed that, rather than reporting their own experimental radioisotope production, many of these publications only cited the productions from other works (eventually comparing them to their own simulation results) or estimated radioisotope reaction cross-sections, without informing the production itself. Since filtering this situation is non-trivial, once it involves context awareness, the 927 selected papers were manually analyzed. From this analysis, papers that did not report their own experimental radioisotope production, or did not present explicit radioisotope activity—in units of Bq or Ci—thick target yields, or saturation yields (which could be used to calculate the activity), were excluded. Using this methodology, from the 927 papers, 48 were selected [35–82], and their data are presented in Tables A1–A4, in chronological order. In particular, in Tables A2–A4, experimental results are reported with the same precision (number of decimal digits) informed by their respective authors. Moreover, quantities calculated from these results were rounded according to the number of significant digits.

With regard to the amount of radioisotope produced, all data collected from these papers were converted to activities at the end of the bombardment in order to present all results in the same physical unit. Each selected article presented the information differently, because the production technology used was not the same, or because different types of measurements were conducted.

Most of the selected studies utilizing cyclotron accelerators presented their production results in one of three ways: thick target yield, saturation yield, or activity at the end of the bombardment. In order to compare the production with studies that utilized other accelerator technologies or physical processes, all measurements or calculated results presented in these papers were converted to activities at the end of the bombardment, by using Equations (1) and (2) [83]:

$$A_{\text{EOB}} = \frac{\text{TTY}i}{\lambda}(1 - e^{-\lambda t}), \quad (1)$$

$$A_{\text{EOB}} = \text{SY}i(1 - e^{-\lambda t}), \quad (2)$$

where A_{EOB} is the activity at the end of the bombardment [MBq], t is the irradiation time [h], TTY is the thick target yield [MBq/Ah], λ is the decay constant of the produced radioisotope [h^{-1}], i is the beam current [A], and SY is the saturation yield [MBq/A].

Some authors performed experimental activity measurements hours after the end of the bombardment. In those cases, the A_{EOB} was estimated with Equation (3) using the measurement activity A_{T} , the time after irradiation T [h], and the decay constant λ .

$$A_{EOB} = \frac{A_T}{e^{-\lambda T}} \tag{3}$$

3. Results and Discussion

Table A1 and Figure 1a show that 81.3% of the selected papers describe the use of cyclotrons for radioisotope production. The reason behind this large number is that cyclotron is a well-established technology. The use of hospital cyclotrons to produce radioisotopes began in the 1950s [84], over 70 years ago, and the largest medical centers in the world already have cyclotrons. Globally, there are more than 1500 cyclotrons [85]. Protons are usually the types of particles accelerated in cyclotrons, justifying their large appearance numbers (34), as indicated in Table A1 and Figure 1b. In addition to cyclotrons, research reactors (without the presence of enriched uranium), linear particle accelerators (LINACS), plasma focus devices, and tandetrans have also been used for radioisotope production in the selected papers. These four production technologies add up to only 18.7% of the papers, as shown in Figure 1a.

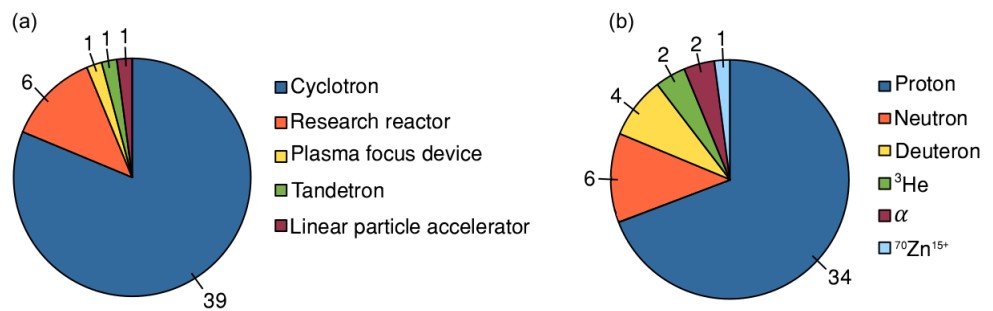


Figure 1. Number of papers that utilized (a) the determined production technology and (b) accelerated particles to produce the intended radioisotope.

Figure 2 shows that 53 unique radioisotopes were produced in the selected papers; the most cited medical radioisotopes were ⁴⁴Sc, ⁶⁶Ga, ^{99m}Tc, ⁶⁸Ga, ⁹⁹Mo, and ⁸⁹Zr. Together, they appear in 25% of the selected papers.

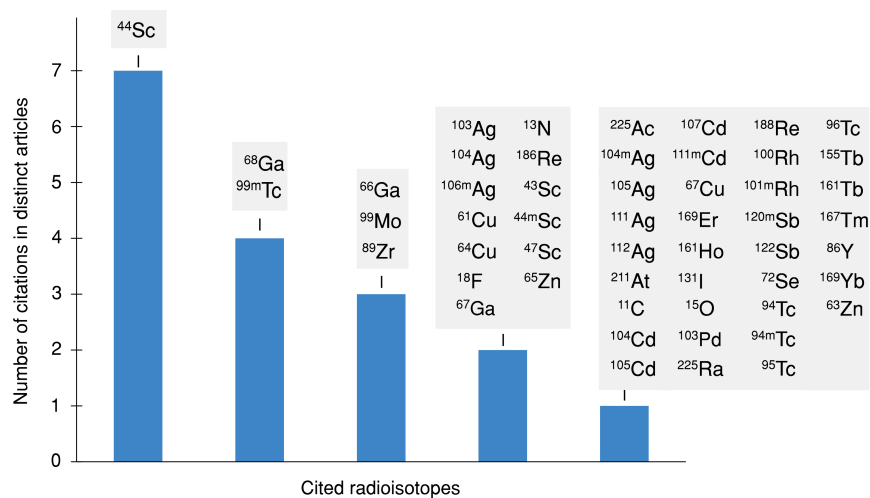


Figure 2. Number of papers that cited the production of each radioisotope.

As shown in Figure 2, the most cited (7 distant citations) radioisotope is the β^+ -emitter radioisotope ⁴⁴Sc. Its half-life is often described to be 3.97 h, but a recent study reported a half-life of 4.04 h [86]. This radioisotope was investigated for PET imaging [87] and might

be a suitable alternative to ^{68}Ga (with a half-life of 1.13 h) due to its half-life, almost four times greater than ^{68}Ga , which allows the synthesis of a variety of radiotracers with longer pharmacokinetic profiles [88]. Additionally, ^{44}Sc has been proposed as a matching pair of ^{47}Sc (with a half-life of 80.4 h, a β^- -emitter that has been proposed for radioimmunotherapy [89]) for PET imaging, dosimetry estimation, and the assessment of radionuclide therapeutic responses [89–91]. Currently, there are two main routes for ^{44}Sc production, i.e., via $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generators, but due to difficulties in the production of the parent isotope (^{44}Ti), in the chemical separation, and the purification process, the applicability of this generator is very limited, making its clinical implementation difficult [92]. Cyclotron production is the other main source of the ^{44}Sc radioisotope. In the selected papers, the production occurred via irradiation on ^{44}Ca , ^{42}Ca , or $^{\text{nat}}\text{Ca}$ targets through $^{44}\text{Ca}(\text{p},\text{n})^{44}\text{Sc}$, $^{44}\text{Ca}(\text{d},2\text{n})^{44}\text{Sc}$, $^{42}\text{Ca}(\alpha, \text{np}+\text{pn})^{44}\text{Sc}$, and $^{\text{nat}}\text{Ca}(\text{p},\text{n})^{44}\text{Sc}$ reaction routes, as indicated in Table A1.

With three distinct citations, ^{99}Mo is a β^- -emitter radioisotope without direct application in medicine. However, ^{99}Mo decays into $^{99\text{m}}\text{Tc}$, the most used radioisotope for SPECT imaging, as mentioned in Section 1. It makes ^{99}Mo and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ the most relevant pair of radioisotopes in nuclear medicine, justifying a total of seven distinct paper citations (four papers cited $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and three cited ^{99}Mo).

Figure 2 also shows that two radioisotopes of gallium, namely ^{68}Ga and ^{66}Ga , had seven citations combined. Moreover, ^{66}Ga (with a half-life of 9.49 h) is a β^+ -emitter used in PET. Its long half-life makes it possible to perform next-day PET imaging, improving the image contrast [93]. ^{66}Ga has been tested for studies of slow dynamic processes, such as lymphatic transport [94], and imaging of tumor angiogenesis using monoclonal antibodies [95]. Moreover, there have been reports of the use of ^{66}Ga in a ^{66}Ga -labeled somatostatin as an imaging agent for receptor-positive tumors [96] and in preclinical imaging of the GRPR expression in prostate cancer [97]. Table A1 shows that, in the papers found in our review, ^{66}Ga was produced in cyclotrons via irradiation on zinc targets through the $^{\text{nat}}\text{Zn}(\text{p},\text{x})^{66}\text{Ga}$ and $^{66}\text{Zn}(\text{p},\text{n})^{66}\text{Ga}$ reaction routes. Moreover, as used in positron emission tomography, ^{68}Ga is a β^+ -emitter radioisotope applied in the diagnostics of prostate cancer [98] and neuroendocrine neoplasms [99]. It is also produced in cyclotrons via irradiation on zinc targets through the $^{\text{nat}}\text{Zn}(\text{p},\text{x})^{68}\text{Ga}$ and $^{68}\text{Zn}(\text{p},\text{n})^{68}\text{Ga}$ reaction routes, as shown in Table A1. Another possibility to produce this radioisotope is by a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator [100,101], which can consistently supply ^{68}Ga for more than a year due to the ^{68}Ge half-life of 271 days.

The last radioisotope with three citations in distinct papers is ^{89}Zr (half-life of 78.4 h), a β^+ -emitter, which is an effective imaging tool for antibody or immune-based PET, referred to as “immuno-PET” [102], which represents by far the widest field of the ^{89}Zr medical application. However, there are studies on ^{89}Zr -labeled nanoparticles (NPs) with promising results in tumor detection, drug monitoring, inflammation imaging, tumor-associated macrophages and sentinel lymph mapping [103]. Table A2 shows that the three papers produced ^{89}Zr in a cyclotron via irradiation on yttrium targets through the $^{89}\text{Y}(\text{p},\text{n})^{89}\text{Zr}$ reaction route.

As shown in Tables A2–A4, there is a wide range of A_{EOB} values, spanning multiple orders of magnitudes (from a few Bq to 10^{14} Bq). This extreme variation is a consequence of the distinct production routes, technologies, irradiation times, and electric currents or neutron fluxes used for producing each radioisotope reported in these tables. As indicated in Table A2 n° 32, for the ^{44}Sc production, the activity obtained with a natural target is two orders of magnitude lower than the one obtained with an enriched target. If compared to an equivalent enriched target, a natural target will contain only a fraction of the isotopes available for a given radioisotope production route. Hence, a much lower yield is expected for the natural material, if compared to the enriched target.

4. Conclusions and Future Directions

An integrative review of alternative methods for radioisotope production was carried out. Papers containing experimental production results, published from 2010 to 2021,

were considered. A total of 48 papers were selected and analyzed. Among these works, cyclotrons were the most adopted particle accelerator technologies for radioisotope production, followed by HEU-free research reactors. Combined, these two methods were adopted in nearly 94% of the papers evaluated in this review.

Regarding the radioisotopes, the most-cited one was ^{44}Sc , with seven distinct citations, followed by ^{68}Ga and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ with four citations, and ^{66}Ga , ^{99}Mo , and ^{89}Zr with three citations each. All of these radioisotopes are applied in PET (^{44}Sc , ^{68}Ga , ^{66}Ga , ^{89}Zr), or SPECT (^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$) diagnoses.

It is clear that new compact, environmentally safe, and cost-effective technologies for producing radioisotopes are needed, and that there is interest from the scientific community in developing new, HEU-free production routes that mitigate the generation of radioactive waste. Moreover, new, decentralized production methods could minimize possible future problems similar to the shortage crisis of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators in 2009. As shown in this review, HEU-free medical-radioisotope production methods have been adopted and reported in the last decade. However, more research in this area is crucial for attaining greener and high-yield radioisotope production methods, capable of competing with the current uranium-based standard production techniques.

A possible alternative would be producing radioisotopes via reaction routes triggered by bremsstrahlung γ -rays, obtained, for example, from the deceleration of high-energy electron beams. Depending on the target material, it is possible to estimate the energy range required for the photons to trigger photonuclear reactions capable of producing the radioisotope of interest. Moreover, as in this process, the radioisotope of interest is a product of the reaction, rather than a byproduct, as in the case of nuclear fission, the adoption of this process would mitigate the radioactive waste. Despite being reported in the literature as a possible scheme for producing radioisotopes [104,105], such as, for example, the ^{99}Mo (which decays to $^{99\text{m}}\text{Tc}$) [105,106], no experimental works were found among the papers selected for this review according to the aforementioned criteria.

The high-energy electron beams required to generate bremsstrahlung photons capable of producing radioisotopes via photonuclear reactions might be soon attainable by using laser wakefield accelerators (LWFAs) [107,108]. In this scheme, under the proper conditions, an intense laser pulse propagating in plasma drives a high-amplitude wakefield on its trail, which can be used as a compact accelerating structure for the plasma electrons (self-injection), or for an externally injected electron beam. LWFAs are capable of producing eight GeV electron beams at the exit of a 20 cm-long plasma capillary [109]. Moreover, stable long-term kHz operations of LWFAs have recently been reported [110]. In addition to the low amount of radioactive waste produced via bremsstrahlung γ -rays reaction routes, the compactness of this technology could allow for local radioisotope production, mitigating the aforementioned transportation problems associated with other technologies that require centralized production.

Despite the LWFA being a promising technology [111], recent studies [106,112,113] indicate that, even if high-energy, high-repetition-rate laser systems are adopted, due to the low yield provided by the photon activation process, very long irradiation times would still be required to produce a given radioisotope in quantities that could supply typical daily doses for medical applications. Hence, laser technology development, as well as further studies on LWFA optimization for radioisotope production—by using, for example, artificial intelligence algorithms [114,115]—may enable the development of greener, non-centralized radioisotope production processes.

Another possible laser-based radioisotope production method is the target normal sheath acceleration (TNSA) [112,116,117], in which an ultra-intense–ultra-short laser pulse interacts with a solid target. A fraction of the laser's electromagnetic field is transferred to the target, creating plasma and heating electrons to relativistic temperatures. The electrons expand and exit the target, forming a charge separation localized next to its surface. This process generates a strong electrostatic field, perpendicular to the target surface, capable of accelerating ions from the target to several MeVs [118,119]. This ion

irradiation can be used to produce radioisotopes via (p,x) and (d,x) reaction routes. The first experimental TNSA production of ^{99m}Tc through the $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$ reaction route occurred in 2013 [120]. In the experiment, a 1 mm thick aluminum target was illuminated by a 50 J, 1 ps, 5×10^{20} W/cm² laser pulse. For a single shot, a production of 8.25 kBq of ^{99m}Tc was estimated. Moreover, simulation results with the 3D PIC simulation code Mandor [121] show that a 10 J, 100 fs laser might produce 1.93 kBq of ^{99m}Tc in a single shot through the same reaction route, $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$. Hence, in principle, it should be possible to produce 300 GBq of ^{99m}Tc after 6 h of continuous 10 kHz laser irradiation on a highly enriched ^{100}Mo target [122].

Despite the encouraging progress in both experimental and theoretical research studies on laser-based radioisotope production, there are still many improvements to be made before laser-driven radioisotope production facilities become viable for medical applications.

Author Contributions: Conceptualization, R.P.N., A.B. and M.S.A.-S.; methodology, B.S.N., E.R.F.R. and J.A.P.F.; writing—original draft preparation, B.S.N.; writing—reviewing and editing, B.S.N., A.B., M.S.A.-S. and R.P.N.; supervision, R.P.N., A.B. and M.S.A.-S.; project administration, M.S.A.-S. All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES) (grant 88887.620985/2021-00), and by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) (grant 21/2551-0002027-0).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: The authors thank Sílvia César Cazella and Cláudia de Souza Libânio from the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSA) for inspiring us to write this review.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

SPECT	single photon emission tomography
PET	positron emission tomography
HEU	highly enriched uranium
VHL	virtual health library
A_{EOB}	activity at the end of the bombardment
TTY	thick target yield
SY	saturation yield
LINACS	linear particle accelerators
NPs	nanoparticles
LWFA	laser wakefield accelerator
TNSA	target normal sheath acceleration

Appendix A

Table A1. Intended radioisotope production summary.

n ^o	Intended Radioisotope	Half-Life [h]	Decay	Daughter Isotope	Technology	Accelerated Particle	Production Route	Reference
1	⁶⁴ Cu	12.7	β^- (39%)	⁶⁴ Zn	Cyclotron	Proton	⁶⁴ Ni(p,n) ⁶⁴ Cu	Thisgaard et al. [35]
	^{120m} Sb	138.2	β^+ (61%)	¹²⁰ Sn			^{nat} Sn(p,x) ^{120m} Sb	
	¹²² Sb	65.4	β^-	¹²² Te			^{nat} Sn(p,x) ¹²² Sb	
2	¹⁸ F	1.83	β^+	¹⁸ O	Cyclotron	Proton	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	Roeda et al. [36]
3	¹³¹ I	192.5	β^-	¹³¹ Xe	Research reactor	Neutron	¹³⁰ Te(n, γ) ¹³¹ Te \rightarrow ¹³¹ I	Achoribo et al. [37]
4	^{94m} Tc	0.867	β^+	⁹⁴ Mo	Cyclotron	Proton	⁹⁴ Mo(p,n) ^{94m} Tc	Hoehr et al. [38]
5	⁹⁹ Mo	66.0	β^-	^{99m} Tc	Cyclotron	Proton	²³² Th(p,f) ⁹⁹ Mo	Abbas et al. [39]
6	¹³ N	0.166	β^+	¹³ C	Plasma focus device	Deuteron	¹³ C(d,n) ¹³ N	Shirani et al. [40]
7	¹⁶¹ Ho	2.48	Ec	¹⁶¹ Dy	Cyclotron	Proton	^{nat} Dy(p,xn) ¹⁶¹ Ho	Tárkányi et al. [41]
8	⁶⁷ Ga	78.3	Ec	⁶⁷ Zn	Cyclotron	Proton	⁶⁸ Zn(p,2n) ⁶⁷ Ga	Martins et al. [42]
9	¹⁶⁹ Er	225.4	β^-	¹⁶⁹ Tm	Research reactor	Neutron	¹⁶⁸ Er(n, γ) ¹⁶⁹ Er	Chakravarty et al. [43]
10	^{99m} Tc	6.01	γ	⁹⁹ Tc	Cyclotron	Proton	¹⁰⁰ Mo(p,2n) ^{99m} Tc	Bénard et al. [44]
11	⁴⁴ Sc	4.04	β^+	⁴⁴ Ca	Cyclotron	Proton	⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc	Hoehr et al. [45]
12	⁶³ Zn	0.641	β^+	⁶³ Cu	Cyclotron	Proton	⁶³ Cu(p,n) ⁶³ Zn	DeGrado et al. [46]
13	¹⁰³ Ag	1.10	β^+	¹⁰³ Pd	Cyclotron	³ He	^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹⁰³ Ag	Al-Abyad et al. [47]
	¹⁰⁴ Ag	1.16	β^+	¹⁰⁴ Pd			^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹⁰⁴ Ag	
	¹⁰⁵ Ag	991.0	β^+	¹⁰⁵ Pd			^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹⁰⁵ Ag	
	^{106m} Ag	198.7	β^+	¹⁰⁶ Cd			^{nat} Pd(³ He,pxn) ^{106m} Ag	
	¹¹¹ Ag	178.8	β^-	¹¹¹ Cd			^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹¹¹ Ag	
	¹¹² Ag	3.13	β^-	¹¹² Cd			^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹¹² Ag	
	¹⁰⁴ Cd	0.962	β^+	¹⁰⁴ Ag			^{nat} Pd(³ He,xn) ¹⁰⁴ Cd	
	¹⁰⁵ Cd	0.925	β^+	¹⁰⁵ Ag			^{nat} Pd(³ He,xn) ¹⁰⁵ Cd	
	¹⁰⁷ Cd	6.50	β^+	^{107m} Ag			^{nat} Pd(³ He,xn) ¹⁰⁷ Cd	
^{111m} Cd	0.808	β^+	¹¹¹ Cd	^{nat} Pd(³ He,xn) ^{111m} Cd				
14	²¹¹ At	7.21	α	²⁰⁷ Bi	Cyclotron	Proton	²⁰⁹ Bi(α ,2n) ²¹¹ At	Martin et al. [48]
15	⁸⁹ Zr	78.4	β^+	⁸⁹ Y	Cyclotron	Proton	⁸⁹ Y(p,n) ⁸⁹ Zr	Siikanen et al. [49]
16	⁴⁴ Sc	4.04	β^+	⁴⁴ Ca	Cyclotron	Proton	⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc	Valdovinos et al. [50]
17	^{99m} Tc	6.01	γ	⁹⁹ Tc	Cyclotron	Proton	¹⁰⁰ Mo(p,2n) ^{99m} Tc	Schaffer et al. [51]
18	⁸⁶ Y	14.7	β^+	⁸⁶ Sr	Cyclotron	Proton	^{nat} Sr(p,n) ⁸⁶ Y	Oehlke et al. [52]
	⁸⁹ Zr	78.4	β^+	⁸⁹ Y			⁸⁹ Y(p,n) ⁸⁹ Zr	
	⁶⁸ Ga	1.13	β^+	⁶⁸ Zn			^{nat} Zn(p,x) ⁶⁸ Ga	
19	¹⁶⁹ Yb	1024	Ec	¹⁶⁹ Tm	Research reactor	Neutron	^{nat} Yb ₂ O ₃ (n, γ) ¹⁶⁹ Yb	Saxena et al. [53]
20	¹¹ C	0.339	β^+	¹¹ B	Cyclotron	Proton	¹⁴ N(p, α) ¹¹ C	Moon et al. [54]
21	⁴⁴ Sc	4.04	β^+	⁴⁴ Ca	Cyclotron	Proton	⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc	van der Meulen et al. [55]
22	⁴⁴ Sc	4.04	β^+	⁴⁴ Ca	Cyclotron	Deuteron	⁴⁴ Ca(d,2n) ⁴⁴ Sc	Duchemin et al. [56]
	^{44m} Sc	58.6	γ	⁴⁴ Sc			⁴⁴ Ca(d,2n) ^{44m} Sc	
23	⁶¹ Cu	3.33	β^+	⁶¹ Ni	Cyclotron	Proton	^{nat} Zn(p, α) ⁶¹ Cu	Asad et al. [57]
							⁶⁴ Zn(p, α) ⁶¹ Cu	

Table A1. Cont.

n°	Intended Radioisotope	Half-Life [h]	Decay	Daughter Isotope	Technology	Accelerated Particle	Production Route	Reference
24	¹⁶¹ Tb	165.6	β^-	¹⁶¹ Dy	Research reactor	Neutron	¹⁶⁰ Gd(n, γ) ¹⁶¹ Gd \rightarrow ¹⁶¹ Tb	Aziz et al. [58]
25	¹⁸⁶ Re	89.0	β^-	¹⁸⁶ Os	Cyclotron	Proton	natW(p,n) ¹⁸⁶ Re	Kakavand et al. [59]
26	⁴³ Sc	3.89	β^+	⁴³ Ca	Cyclotron	α	natCa(α ,p) ⁴³ Sc	Szkliniarz et al. [60]
	⁴⁴ Sc	4.04	β^+	⁴⁴ Ca			⁴⁰ Ca(α ,p) ⁴³ Sc	
	^{44m} Sc	58.6	γ	⁴⁴ Sc			⁴² Ca(α ,np+pn) ⁴⁴ Sc ⁴² Ca(α ,np+pn) ^{44m} Sc	
27	⁶⁶ Ga	9.49	β^+	⁶⁶ Zn	Tandatron	Proton	natZn(p,x) ⁶⁶ Ga	Fraile et al. [61]
	⁶⁸ Ga	1.13	β^+	⁶⁸ Zn			natZn(p,x) ⁶⁸ Ga	
28	⁶⁶ Ga	9.49	β^+	⁶⁶ Zn	Cyclotron	Proton	⁶⁶ Zn(p,n) ⁶⁶ Ga	Cho et al. [62]
29	⁶¹ Cu	3.33	β^+	⁶¹ Ni	Cyclotron	Proton	natZn(p, α) ⁶¹ Cu	do Carmo et al. [63]
	⁶⁶ Ga	9.49	β^+	⁶⁶ Zn			natZn(p,x) ⁶⁶ Ga	
	⁶⁷ Ga	78.2	Ec	⁶⁷ Zn			natZn(p,x) ⁶⁷ Ga	
	⁶⁸ Ga	1.13	β^+	⁶⁸ Zn			natZn(p,n) ⁶⁸ Ga	
	⁶⁵ Zn	5857	β^+	⁶⁵ Cu			natZn(p,pn) ⁶⁵ Zn	
30	⁴⁷ Sc	80.4	β^-	⁴⁷ Ti	Cyclotron	Proton	natCa(p,2n) ⁶⁴ Cu	Misiak et al. [64]
31	⁶⁴ Cu	12.7	β^- (39%) β^+ (61%)	⁶⁴ Zn	Cyclotron	Proton	⁶⁴ Ni(p,n) ⁶⁴ Cu	Xie et al. [65]
32	⁴³ Sc	3.89	β^+	⁴³ Ca	Cyclotron	Deuteron	⁴² Ca(d,n) ⁴³ Sc	Sitarz et al. [66]
	⁴⁴ Sc	4.04	β^+	⁴⁴ Ca		Proton	⁴³ Ca(p,n) ⁴³ Sc natCa(p,n) ⁴⁴ Sc ⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc	
	⁴⁷ Sc	80.4	β^-	⁴⁷ Ti		⁴⁸ Ca(p,2n) ⁴⁷ Sc ⁴⁸ Ti(p,2p) ⁴⁷ Sc		
33	¹⁰⁰ Rh	20.8	β^+	¹⁰⁰ Ru	Cyclotron	³ He	¹⁰³ Rh(³ He,x) ¹⁰⁰ Rh	Ali et al. [67]
	^{101m} Rh	104.2	Ec (94%) γ (6%)	¹⁰¹ Ru ¹⁰¹ Rh			¹⁰³ Rh(³ He, α +n) ^{101m} Rh	
	¹⁰³ Ag	1.10	β^+	¹⁰³ Pd			¹⁰³ Rh(³ He,3n) ¹⁰³ Ag	
	^{104m} Ag	0.558	β^+	¹⁰⁴ Pd			¹⁰³ Rh(³ He,2n) ^{104m} Ag	
	¹⁰⁴ Ag	1.15	β^+	¹⁰⁴ Pd			¹⁰³ Rh(³ He,2n) ¹⁰⁴ Ag	
	¹⁰³ Pd	407.8	Ec	¹⁰³ Rh			¹⁰³ Rh(³ He,n) ¹⁰³ Pd	
34	⁶⁵ Zn	5857	Ec	⁶⁵ Cu	Research reactor	Neutron	⁶⁴ Zn(n, γ) ⁶⁵ Zn	Karimi et al. [68]
35	^{106m} Ag	19.2	β^+	¹⁰⁶ Pd	Cyclotron	α	natAg(α ,x) ^{106m} Ag	Ditrói et al. [69]
36	¹⁵ O	0.034	β^+	¹⁵ N	Cyclotron	Deuteron	¹⁵ N(d,n) ¹⁵ O	Iguchi et al. [70]
37	⁷² Se	201.6	Ec	⁷² As	Linear particle accelerator	Proton	⁷⁵ As(p,4n) ⁷² Se	DeGraffenreid et al. [71]
38	¹⁸⁶ Re	89.2	β^-	¹⁸⁶ Os	Research reactor	Neutron	¹⁸⁵ Re(n, γ) ¹⁸⁶ Re	Pourhabib et al. [72]
	¹⁸⁸ Re	17.0	β^-	¹⁸⁸ Os			¹⁸⁷ Re(n, γ) ¹⁸⁸ Re	
39	⁶⁷ Cu	61.8	β^+	⁶⁷ Zn	Cyclotron	⁷⁰ Zn ¹⁵⁺	H ₂ (⁷⁰ Zn ¹⁵⁺ , α +p) ⁶⁷ Cu	Souliotis et al. [73]
40	²²⁵ Ac	240.0	α	²²¹ Fr	Cyclotron	Proton	²³² Th(p,x) ²²⁵ Ac	Robertson et al. [74]
	²²⁵ Ra	357.6	β^-	²²⁵ Ac			²³² Th(n,x) ²²⁵ Ra	
41	⁹⁴ Tc	4.89	β^+	⁹⁴ Mo	Cyclotron	Proton	natMo(p,x) ⁹⁴ Tc	Ahmed et al. [75]
	⁹⁵ Tc	20.0	β^+	⁹⁵ Mo			natMo(p,x) ⁹⁵ Tc	
	^{95m} Tc	1464	β^+	⁹⁵ Mo			natMo(p,x) ^{95m} Tc	
	⁹⁶ Tc	102.7	β^+	⁹⁶ Mo			natMo(p,x) ⁹⁶ Tc	
	^{99m} Tc	6.01	γ	⁹⁹ Tc			natMo(p,x) ^{99m} Tc	
	⁹⁹ Mo	66.0	β^-	^{99m} Tc			natMo(p,x) ⁹⁹ Mo	

Table A1. Cont.

n°	Intended Radioisotope	Half-Life [h]	Decay	Daughter Isotope	Technology	Accelerated Particle	Production Route	Reference
42	⁴⁴ Sc	4.04	β^+	⁴⁴ Ca	Cyclotron	Proton	⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc	Alnahwi et al. [76]
43	^{99m} Tc ⁹⁹ Mo	6.01 66.0	γ β^-	⁹⁹ Tc ^{99m} Tc	Cyclotron	Proton	^{nat} Mo(p,x) ^{99m} Tc ⁹⁸ Mo(p,x) ⁹⁹ Mo	Kambali et al. [77]
44	⁴⁴ Sc	4.04	β^+	⁴⁴ Ca	Cyclotron	Proton	⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc	van der Meulen et al. [78]
45	¹³ N ¹⁸ F	0.165 1.82	β^+ β^+	¹³ C ¹⁸ O	Cyclotron	Proton	¹⁶ O(p, α) ¹³ N ¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	Abel et al. [79]
46	¹⁶⁷ Tm	222.0	Ec	¹⁶⁷ Er	Cyclotron	Proton	^{nat} Er(p,x) ¹⁶⁷ Tm	Heinke et al. [80]
47	¹⁵⁵ Tb	127.7	Ec	¹⁵⁵ Gd	Cyclotron	Proton	¹⁵⁵ Gd(p,n) ¹⁵⁵ Tb ¹⁵⁶ Gd(p,2n) ¹⁵⁵ Tb	Favaretto et al. [81]
48	⁸⁹ Zr	78.4	β^+	⁸⁹ Y	Cyclotron	Proton	⁸⁹ Y(p,n) ⁸⁹ Zr	Cisterino et al. [82]

Table A2. Cyclotron produced radioisotopes.

n°	Production Route	Kinetic Energy [MeV]	Current [μ A]	Irradiation Time [h]	A _{EOB} [kBq]	Reference
1	⁶⁴ Ni(p,n) ⁶⁴ Cu ^{nat} Sn(p,x) ^{120m} Sb ^{nat} Sn(p,x) ¹²² Sb	16.1	121 150	1.26	8.2×10^6 3.71×10^4 3.30×10^4	Thisgaard et al. [35]
2	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	18	20	0.5	2.96×10^7	Roeda et al. [36]
4	⁹⁴ Mo(p,n) ^{94m} Tc	13	5	1	1.1×10^5	Hoehr et al. [38]
5	²³² Th(p,f) ⁹⁹ Mo	29.5 26.5	1	1	3.7×10^3 3.4×10^3	Abbas et al. [39]
7	^{nat} Dy(p,xn) ¹⁶¹ Ho	36	61	1.18	1.89×10^6	Tárkányi et al. [41]
8	⁶⁸ Zn(p,2n) ⁶⁷ Ga	26	10	1	3.9×10^5	Martins et al. [42]
10	¹⁰⁰ Mo(p,2n) ^{99m} Tc	18	240	6.9	3.48×10^8	Bénard et al. [44]
11	⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc	13	7.6	1	5.5×10^3	Hoehr et al. [45]
12	⁶³ Cu(p,n) ⁶³ Zn	14	20	1	1.84×10^6	DeGrado et al. [46]
13	^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹⁰³ Ag ^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹⁰⁴ Ag ^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹⁰⁵ Ag ^{nat} Pd(³ He,pxn) ^{106m} Ag ^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹¹¹ Ag ^{nat} Pd(³ He,pxn) ¹¹² Ag ^{nat} Pd(³ He,xn) ¹⁰⁴ Cd ^{nat} Pd(³ He,xn) ¹⁰⁵ Cd ^{nat} Pd(³ He,xn) ¹⁰⁷ Cd ^{nat} Pd(³ He,xn) ^{111m} Cd	27	0.150	1	5.3×10^2 6.83×10^3 30 35.9 26.9 102 1.48×10^3 5.95×10^3 690 466	Al-Abyad et al. [47]
14	²⁰⁹ Bi(α ,2n) ²¹¹ At	27.8 25.3	0.327 0.192	4	3.91×10^4 7.91×10^3	Martin et al. [48]
15	⁸⁹ Y(p,n) ⁸⁹ Zr	12.8	45	3	6.3×10^6	Siikanen et al. [49]
16	⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc	15.6	25	1	4.11×10^6	Valdovinos et al. [50]
17	¹⁰⁰ Mo(p,2n) ^{99m} Tc	16.5	130	6	1.74×10^8	Schaffer et al. [51]
18	^{nat} Sr(p,n) ⁸⁶ Y ⁸⁹ Y(p,n) ⁸⁹ Zr ^{nat} Zn(p,x) ⁶⁸ Ga	13	4.5 7	1	7.4×10^3 3.2×10^4 4.8×10^5	Oehlke et al. [52]
20	¹⁴ N(p, α) ¹¹ C	13	60	0.5	8.66×10^7	Moon et al. [54]

Table A2. Cont.

n°	Production Route	Kinetic Energy [MeV]	Current [μ A]	Irradiation Time [h]	A_{EOB} [kBq]	Reference
21	$^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$	11	50	1.5	1.9×10^6	van der Meulen et al. [55]
22	$^{44}\text{Ca}(d,2n)^{44}\text{Sc}$	30	0.054	0.5	7.5×10^4	Duchemin et al. [56]
	$^{44}\text{Ca}(d,2n)^{44m}\text{Sc}$				1.9×10^3	
23	$^{\text{nat}}\text{Zn}(p,\alpha)^{61}\text{Cu}$	11.7	20	0.5	1.4×10^5	Asad et al. [57]
	$^{64}\text{Zn}(p,\alpha)^{61}\text{Cu}$				6.2×10^5	
25	$^{\text{nat}}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$	15	20	5	5.19×10^4	Kakavand et al. [59]
26	$^{\text{nat}}\text{Ca}(\alpha,p)^{43}\text{Sc}$	20	0.050	1.5	5.5×10^3	Szkliniarz et al. [60]
	$^{40}\text{Ca}(\alpha,p)^{43}\text{Sc}$				5.8×10^3	
	$^{42}\text{Ca}(\alpha,np+pn)^{44}\text{Sc}$				2.1×10^3	
	$^{42}\text{Ca}(\alpha,np+pn)^{44m}\text{Sc}$				250	
28	$^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$	14.2 8	5	0.083	508 195	Cho et al. [62]
29	$^{\text{nat}}\text{Zn}(p,\alpha)^{61}\text{Cu}$	16.9	30	0.75	2.72×10^5	do Carmo et al. [63]
	$^{\text{nat}}\text{Zn}(p,x)^{66}\text{Ga}$				3.45×10^5	
	$^{\text{nat}}\text{Zn}(p,x)^{67}\text{Ga}$				2.24×10^4	
	$^{\text{nat}}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$				2.21×10^6	
	$^{\text{nat}}\text{Zn}(p,pn)^{65}\text{Zn}$				225	
30	$^{\text{nat}}\text{Ca}(p,2n)^{47}\text{Sc}$	20.5	0.03	5	21.1	Misiak et al. [64]
31	$^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	12.5	20	5-7	7.40×10^6	Xie et al. [65]
	$^{42}\text{Ca}(d,n)^{43}\text{Sc}$	6.8			1.29×10^5	
32	$^{43}\text{Ca}(p,n)^{43}\text{Sc}$	15.2	1	4	9.1×10^5	Sitarz et al. [66]
	$^{\text{nat}}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$				5.0×10^4	
	$^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$				2.24×10^6	
	$^{48}\text{Ca}(p,2n)^{47}\text{Sc}$				4.2×10^5	
	$^{48}\text{Ti}(p,2p)^{47}\text{Sc}$				28	
33	$^{103}\text{Rh}(^3\text{He},x)^{100}\text{Rh}$	27	0.1	1	118	Ali et al. [67]
	$^{103}\text{Rh}(^3\text{He},\alpha+n)^{101m}\text{Rh}$				30	
	$^{103}\text{Rh}(^3\text{He},3n)^{103}\text{Ag}$				2.88×10^4	
	$^{103}\text{Rh}(^3\text{He},2n)^{104m}\text{Ag}$				1.13×10^4	
	$^{103}\text{Rh}(^3\text{He},2n)^{104}\text{Ag}$				8.87×10^3	
	$^{103}\text{Rh}(^3\text{He},n)^{103}\text{Pd}$				270	
35	$^{\text{nat}}\text{Ag}(\alpha,x)^{106m}\text{Ag}$	37.6	2	1	238	Ditró et al. [69]
36	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	3.5	40	0.017	2.22×10^6	Iguchi et al. [70]
39	$\text{H}_2(^{70}\text{Zn}^{15+},\alpha+p)^{67}\text{Cu}$	15	0.008	6.5	1.6	Souliotis et al. [73]
40	$^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$	480	72	36.5	5.24×10^5	Robertson et al. [74]
	$^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ra}$				8.6×10^4	
41	$^{\text{nat}}\text{Mo}(p,x)^{94}\text{Tc}$	26	0.065	5	2.00×10^4	Ahmed et al. [75]
	$^{\text{nat}}\text{Mo}(p,x)^{95}\text{Tc}$				1.55×10^4	
	$^{\text{nat}}\text{Mo}(p,x)^{95m}\text{Tc}$				86.9	
	$^{\text{nat}}\text{Mo}(p,x)^{96}\text{Tc}$				2.42×10^3	
	$^{\text{nat}}\text{Mo}(p,x)^{99m}\text{Tc}$				7.14×10^4	
	$^{\text{nat}}\text{Mo}(p,x)^{99}\text{Mo}$				3.19×10^3	
42	$^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$	13	35	1.5	1.44×10^8	Alnahwi et al. [76]
43	$^{\text{nat}}\text{Mo}(n,x)^{99m}\text{Tc}$	11	20	0.083	39	Kambali et al. [77]
	$^{98}\text{Mo}(n,x)^{99}\text{Mo}$				33	
44	$^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$	18	18.4	5.75	3.21×10^6	van der Meulen et al. [78]
45	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	16	5.6–34	3.3	9.25×10^6	Abel et al. [79]
	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$				2.15×10^5	

Table A2. Cont.

n°	Production Route	Kinetic Energy [MeV]	Current [μ A]	Irradiation Time [h]	A _{EOB} [kBq]	Reference
46	^{nat} Er(p,x) ¹⁶⁷ Tm	22.8	50	8	2.61×10^5	Heinke et al. [80]
47	¹⁵⁵ Gd(p,n) ¹⁵⁵ Tb	10	50	8	2.0×10^5	Favaretto et al. [81]
	¹⁵⁶ Gd(p,2n) ¹⁵⁵ Tb	23			1.7×10^6	
48	⁸⁹ Y(p,x) ⁸⁹ Zr	12	50	5	3.45×10^6	Cisterino et al. [82]

Table A3. Research reactor-produced radioisotopes.

n°	Production Route	Target Mass [mg]	Neutron Flux [n/cm ² s]	Irradiation Time [h]	A _{EOB} [kBq]	Reference
3	¹³⁰ Te(n, γ) ¹³¹ Te \rightarrow ¹³¹ I	5000	1.0×10^{12}	4	400	Achoribo et al. [37]
9	¹⁶⁸ Er(n, γ) ¹⁶⁹ Er	10	8.0×10^{13}	504	3.88×10^6	Chakravarty et al. [43]
19	^{nat} Yb ₂ O ₃ (n, γ) ¹⁶⁹ Yb	5	5.0×10^{13}	168	5.84×10^5	Saxena et al. [53]
24	¹⁶⁰ Gd(n, γ) ¹⁶¹ Gd \rightarrow ¹⁶¹ Tb	100	1.0×10^{14}	108	3.92×10^6	Aziz et al. [58]
34	⁶⁴ Zn(n, γ) ⁶⁵ Zn	1000	4.5×10^{13}	0.5	6.16×10^3	Karimi et al. [68]
38	¹⁸⁵ Re(n, γ) ¹⁸⁶ Re	1	3.0×10^{13}	96	2.13×10^6	Pourhabib et al. [72]
	¹⁸⁷ Re(n, γ) ¹⁸⁸ Re				4.55×10^6	

Table A4. Other technologies produced radioisotopes.

n°	Technology	Production Route	Kinetic Energy [MeV]	Current [μ A]	Irradiation Time [h]	A _{EOB} [kBq]	Reference
6	Plasma focus device	¹² C(d,n) ¹³ N	0.33	not applicable	0.097	0.014	Shirani et al. [40]
27	Tandetron	^{nat} Zn(p,n) ⁶⁶ Ga ^{nat} Zn(p,n) ⁶⁸ Ga	9	6.3×10^{-3}	0.106	$\frac{8.5}{99}$	Fraile et al. [61]
37	Linear particle accelerator	⁷⁵ As(p,4n) ⁷² Se	49.5	163.5	68.9	1.38×10^7	DeGraffenreid et al. [71]

References

- Yeong, C.H.; Cheng, M.H.; Ng, K.H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: Current and future prospects. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **2014**, *15*, 845–863. [CrossRef]
- Crestoni, M.E. Radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018. [CrossRef]
- Radioisotopes in Medicine. Available online: <https://world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx> (accessed on 23 August 2022).
- Qaim, S.M. Therapeutic radionuclides and nuclear data. *Radiochim. Acta* **2001**, *89*, 297–304. [CrossRef]
- Mallard, J.R.; Myers, M.J. Clinical Applications of a Gamma Camera. *Phys. Med. Biol.* **1963**, *8*, 183–192. [CrossRef] [PubMed]
- Subramanian, G.; McAfee, J.G. A New Complex of ^{99m}Tc for Skeletal Imaging. *Radiology* **1971**, *99*, 192–196. [CrossRef] [PubMed]
- Bisi, G.; Sciagrà, R.; Santoro, G.M.; Cerisano, G.; Vella, A.; Zeraushek, F.; Fazzini, P.F. Myocardial scintigraphy with Tc-99m-teboroxime: Its feasibility and the evaluation of its diagnostic reliability. A comparison with thallium-201 and coronary angiography. *G Ital. Cardiol.* **1992**, *22*, 795–805.
- De Klerk, J.M.; van Rijk, P.P.; van Dongen, A.J.; Deenstra, M.; Bänki, J.H.; van het Schup, A.D. Can technetium 99 m bisdiethylphosphinoethanebis-t butylisocyanide (^{99m}Tc-DEPIC) be used for routine radionuclide ventriculography? *Eur. J. Nucl. Med.* **1991**, *18*, 317–320. [CrossRef]
- Ludwing, C.; Chicherio, C.; Terraneo, L.; Magistretti, P.; de Ribaupierre, A.; Slosman, D. Functional imaging studies of cognition using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT: Empirical validation using the n-back working memory paradigm. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2008**, *35*, 695–703. [CrossRef]

10. Seok J.W.; Choi, Y.S.; Chong, S.; Kwon, G.Y.; Chung, Y.J.; Kum, B.G.; Park, S.J. Sentinel lymph node identification with radiopharmaceuticals in patients with breast cancer: A comparison of ^{99m}Tc -tin colloid and ^{99m}Tc -phytate efficiency. *Breast Cancer Res. Treat.* **2010**, *122*, 453–457. [CrossRef]
11. Willkomm P.; Bender H.; Bangard, M.; Decker, P.; Grünwald, F.; Biersack, H.J. FDG PET and immunoscintigraphy with ^{99m}Tc -labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J. Nucl. Med.* **2000**, *41*, 1657–1663.
12. Popescu, H.I.; Lessem, J.; Erjavec, M.; Föger, G.F. In vivo labelling of RBC with ^{99m}Tc for blood pool imaging using different stannous radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.* **1984**, *9*, 295–299. [CrossRef] [PubMed]
13. Chakraborty, D.; Sunil, H.V.; Mittal, B.R.; Bhattacharya, A.; Singh, B.; Chawla, Y. Role of Tc99m sulfur colloid scintigraphy in differentiating non-cirrhotic portal fibrosis from cirrhosis liver. *Indian J. Nucl. Med.* **2010**, *25*, 139–142. [CrossRef] [PubMed]
14. Diamond, R.H.; Rothstein, R.D.; Alavi, A. The role of cimetidine-enhanced technetium-99m-pertechnetate imaging for visualizing Meckel's diverticulum. *J. Nucl. Med.* **1991**, *32*, 1422–1424. [PubMed]
15. Kanoun, S.; Rossi, C.; Casasnovas, O. [18F]FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Current Usefulness and Perspectives. *Cancers* **2018**, *10*, 145. [CrossRef]
16. Almuhaideb, A.; Papatthasiou, N.; Bomanji, J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann. Saudi Med.* **2011**, *31*, 3–13. [CrossRef] [PubMed]
17. Reed, E.; Lutsenko, S.; Bandmann, O. Animal models of Wilson disease. *J. Neurochem.* **2018**, *146*, 356–373. [CrossRef]
18. Hancock, C.N.; Stockwin, L.H.; Han, B.; Divelbuss, R.D.; Jun, J.H.; Malhotra, S.V.; Hollingshead, M.G.; Newton, D.L. A copper chelate of thiosemicarbazone NSC 689534 induces oxidative/ER stress and inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *50*, 110–121. [CrossRef]
19. Parry, J.J.; Andrews, R.; Rogers, B.E. MicroPET imaging of breast cancer using radiolabeled bombesin analogs targeting the gastrin-releasing peptide receptor. *Breast Cancer Res. Treat.* **2007**, *101*, 175–183. [CrossRef]
20. Lewis, S.J.; Laforest, R.; Buettner, T.L.; Song, S.-K.; Fujibayashi, Y.; Connett, J.M.; Welch, M.J. Copper-64-diacetyl-bis(N⁴-methylthiosemicarbazone): An agent for radiotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 1206–1211. pnas.98.3.1206. [CrossRef]
21. Radioisotope Production for Nuclear Medicine. Available online: https://www.radioactivity.eu.com/site/pages/Radioisotope_Production.htm (accessed on 23 August 2022).
22. Qaim, S.M. Comparison of reactor and cyclotron production of medically important radioisotopes, with special reference to $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, $^{64,67}\text{Cu}$ and ^{103}Pd . In *Utilization Related Design Features of Research Reactors: A Compendium*; International Atomic Energy Agency (IAEA): Vienna, Austria, 2007; pp. 135–143.
23. International Atomic Energy Agency. The Applications of Research Reactors. Report of An Advisory Group Meeting, Vienna. 2001; p. 71. Available online: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:32048858 (accessed on 25 August 2022).
24. Bibler, N.E.; Coleman, C.J.; Kinard, W.F. Relative Yields of U-235 Fission Products Measured in a High Level Radioactive Sludge at Savannah River Site. Westinghouse Savannah River Company. 1992. Available online: <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc1194158> (accessed on 25 August 2022).
25. Storage and Disposal of Radioactive Waste. Available online: <https://world-nuclear.org/information-library/nuclear-fuel-cycle/nuclear-waste/storage-and-disposal-of-radioactive-waste.aspx> (accessed on 23 August 2022).
26. Cho, W.-K. Radiation risk assessment for the transport of radioisotopes using KRI-BGM B(U) type container. In *IRPA12: 12. Congress of the International Radiation Protection Association: Strengthening Radiation Protection Worldwide, Highlights, Global Perspective and Future Trends*; International Atomic Energy Agency (IAEA): Vienna, Austria, 2010.
27. United States Environmental Protection Agency. Transportation of Radioactive Material. Available online: <https://www.epa.gov/radtown/transportation-radioactive-material> (accessed on 7 November 2022).
28. Adedapo, K.S.; Onimode, Y.A.; Ejeh, J.E.; Adepoju, A.O. Avoidable challenges of a nuclear medicine facility in a developing nation. *Indian J. Nucl. Med.* **2013**, *28*, 195–199. [CrossRef]
29. Van Noorden, R. Radioisotopes: The medical testing crisis. *Nature* **2013**, *504*, 202–204. [CrossRef]
30. National Research Council (US) Committee on Medical Isotope Production without Highly Enriched Uranium. *Medical Isotope Production without Highly Enriched Uranium*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2009.
31. Whittemore, R.; Knafl, K. The integrative review: updated methodology. *J. Adv. Nurs.* **2005**, *52*, 546–553. [CrossRef] [PubMed]
32. Available online: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=en> (accessed on 25 August 2022).
33. Available online: <https://www.sciencedirect.com/search> (accessed on 25 August 2022).
34. Available online: <https://www.scopus.com/> (accessed on 25 August 2022).
35. Thisgaard, H.; Jensen, M.; Elema, D.R. Medium to large scale radioisotope production for targeted radiotherapy using a small PET cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* **2011**, *69*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
36. Roeda, D.; Kuhnast, B.; Damont, A.; Dollé, F. Synthesis of fluorine-18-labeled TSPO ligands for imaging neuroinflammation with Positron Emission Tomography. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *134*, 107–114. [CrossRef]
37. Elom Achoribo, A.S.; Akaho, E.H.; Nyarko, B.J.; Osae Shiloh, K.D.; Odame Duodu, G.; Gibrilla, A. Feasibility study for production of I-131 radioisotope using MNSR research reactor. *Appl. Radiat. Isot.* **2012**, *70*, 76–80. [CrossRef]
38. Hoehr, C.; Morley, T.; Buckley, K.; Trinczek, M.; Hanemaayer, V.; Schaffer, P.; Ruth, T.; Bénard, F. Radiometals from liquid targets: ^{94m}Tc production using a standard water target on a 13 MeV cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* **2012**, *70*, 2308–2312. [CrossRef]

39. Abbas, K.; Holzwarth, U.; Simonelli, F.; Kozempel, J.; Cydzik, I.; Bulgheroni, A.; Cotogno, G.; Apostolidis, C.; Bruchertseifer, F.; Morgenstern, A. Feasibility of ^{99}Mo production by proton-induced fission of ^{232}Th . *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B Nucl. Instrum. Meth. B* **2012**, *278*, 20–25. [CrossRef]
40. Shirani, B.; Abbasi, F.; Nikbakht, M. Production of ^{13}N by $^{12}\text{C}(\text{d},\text{n})^{13}\text{N}$ reaction in a medium energy plasma focus. *Appl. Radiat. Isot.* **2013**, *74*, 86–90. [CrossRef]
41. Tárkányi, F.; Ditroi, F.; Hermanne, A.; Takács, S.; Ignatyuk, A. Investigation of production routes for the ^{161}Ho Auger-electron emitting radiolanthanide, a candidate for therapy. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2013**, *298*, 277–286. [CrossRef]
42. Martins, P.d.A.; Osso Junior, J.A. Thermal diffusion of ^{67}Ga from irradiated Zn targets. *Appl. Radiat. Isot.* **2013**, *82*, 279–282. Available online: <http://repositorio.ipen.br/handle/123456789/4005> (accessed on 25 August 2022). [CrossRef]
43. Chakravarty, R.; Chakraborty, S.; Chirayil, V.; Dash, A. Reactor production and electrochemical purification of ^{169}Er : A potential step forward for its utilization in in vivo therapeutic applications. *Nucl. Med. Biol.* **2014**, *41*, 163–170. [CrossRef]
44. Bénard, F.; Buckley, K.R.; Ruth, T.J.; Zeisler, S.K.; Klug, J.; Hanemaayer, V.; Vuckovic, M.; Hou, X.; Celler, A.; Appiah, J.P.; et al. Implementation of Multi-Curie Production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ by Conventional Medical Cyclotrons. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55*, 1017–1022. [CrossRef] [PubMed]
45. Hoehr, C.; Oehlke, E.; Benard, F.; Lee, C.J.; Hou, X.; Badesso, B.; Ferguson, S.; Miao, Q.; Yang, H.; Buckley, K.; et al. $^{44\text{g}}\text{Sc}$ production using a water target on a 13 MeV cyclotron. *Nucl. Med. Biol.* **2014**, *41*, 401–406. [CrossRef] [PubMed]
46. DeGrado, T.R.; Pandey, M.K.; Byrne, J.F.; Engelbrecht, H.P.; Jiang, H.; Packard, A.B.; Thomas, K.A.; Jacobson, M.S.; Curran, G.L.; Lowe, V.J. Preparation and preliminary evaluation of ^{63}Zn -zinc citrate as a novel PET imaging biomarker for zinc. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55*, 1348–1354. [CrossRef] [PubMed]
47. Al-Abyad, M.; Tárkányi, F.; Ditrói, F.; Takács, S. Excitation function of ^3He -particle induced nuclear reactions on natural palladium. *Appl. Radiat. Isot.* **2014**, *94*, 191–199. [CrossRef]
48. Martin, T.M.; Bhakta, V.; Al-Harbi, A.; Hackemack, M.; Tabacaru, G.; Tribble, R.; Shankar, S.; Akabani, G. Preliminary production of ^{211}At at the Texas A&M University Cyclotron Institute. *Health Phys.* **2014**, *107*, 1–9. [CrossRef]
49. Siikanen, J.; Tran, T.A.; Olsson, T.G.; Strand, S.-E.; Sandell, A. A solid target system with remote handling of irradiated targets for PET cyclotrons. *Appl. Radiat. Isot.* **2014**, *94*, 294–301. [CrossRef]
50. Valdovinos, H.F.; Hernandez, R.; Barnhart, T.E.; Graves, S.; Cai, W.; Nickles, R.J. Separation of cyclotron-produced ^{44}Sc from a natural calcium target using a dipentyl pentylphosphonate functionalized extraction resin. *Appl. Radiat. Isot.* **2015**, *95*, 23–29. [CrossRef] [PubMed]
51. Schaffer, P.; Benard, F.; Bernstein, A.; Buckley, K.; Celler, A.; Cockburn, N.; Corsaut, J.; Dodd, M.; Economou, C.; Eriksson, T.; et al. Direct Production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ via $^{100}\text{Mo}(\text{p},2\text{n})$ on Small Medical Cyclotrons. *Physics Procedia* **2015**, *66*, 383–395. [CrossRef]
52. Oehlke E.; Hoehr, C.; Hou, X.; Hanemaayer, V.; Zeisler, S.; Adam, M.J.; Ruth, T.J.; Celler, A.; Buckley, K.; Benard, F.; et al. Production of Y-86 and other radiometals for research purposes using a solution target system. *Nucl. Med. Biol.* **2015**, *42*, 842–849. [CrossRef]
53. Saxena, S.K.; Kumar, Y.; Jagadeesan, K.C.; Nuwad, J.; Bamankar, Y.R.; Dash, A. Studies on the development of ^{169}Yb -brachytherapy seeds: New generation brachytherapy sources for the management of cancer. *Appl. Radiat. Isot.* **2015**, *101*, 75–82. [CrossRef]
54. Moon, B.; Lee, H.; Lee, W.; Hur, M.G.; Yang, S.; Lee, B.; Kim, S. Development of additive [^{11}C]CO $_2$ target system in the KOTRON-13 cyclotron and its application for [^{11}C]radiopharmaceutical production. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B Nucl. Instrum. Meth. B* **2015**, *356*, 1–7. [CrossRef]
55. Van der Meulen, N.P.; Bunka, M.; Domnanich, K.A.; Müller, C.; Haller, S.; Vermeulen, C.; Türler, A.; Schibli, R. Cyclotron production of ^{44}Sc : From bench to bedside. *Nucl. Med. Biol.* **2015**, *42*, 745–751. [CrossRef] [PubMed]
56. Duchemin, C.; Guertin, A.; Haddad, F.; Michel, N.; Métivier, V. Production of scandium-44m and scandium-44g with deuterons on calcium-44: Cross section measurements and production yield calculations. *Phys. Med. Biol.* **2015**, *60*, 6847–6864. [CrossRef]
57. Asad, A.H.; Smith, S.V.; Morandea, L.M.; Chan, S.; Jeffery, C.M.; Price, R.I. Production of ^{61}Cu by the $^{\text{nat}}\text{Zn}(\text{p},\alpha)$ reaction: Improved separation and specific activity determination by titration with three chelators. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2015**, *307*, 899–906. [CrossRef]
58. Aziz, A.; Artha, W. Radiochemical Separation of ^{161}Tb from Gd/Tb Matrix Using Ln Resin Column. *Indones. J. Chem.* **2016**, *16*. [CrossRef]
59. Kakavand, T.; Mirzaii, M.; Khaleghi, M.; Eslami, M. Optimization of sedimentation of tungsten on copper substrate for production of $^{168\text{g}}\text{Re}$ via $^{168}\text{W}(\text{p},\text{n})$ nuclear reaction: Feasibility of using high current, long irradiation. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B* **2016**, *366*, 224–226. [CrossRef]
60. Szkliniarz, K.; Sitarz, M.; Walczak, R.; Jastrzebski, J.; Bilewicz, A.; Choinski, J.; Jakubowski, A.; Majkowska, A.; Stolarz, A.; Trzcinska, A.; et al. Production of medical Sc radioisotopes with an alpha particle beam. *Appl. Radiat. Isot.* **2016**, *118*, 182–189. [CrossRef]
61. Fraile, L.; Lopez Herraiz, J.; Udías, J.; Cal-Gonzalez, J.; García Corzo, P.M.; España, S.; Herranz, E.; Pérez-Liva, M.; Picado, E.; Vicente, E.; et al. Experimental validation of gallium production and isotope-dependent positron range correction in PET. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B Nucl. Instrum. Methods A* **2016**, *814*, 110–116. [CrossRef]
62. Cho, J.; Wang, M.; Gonzalez-Lepera, C.; Mawlawi, O.; Cho, S.H. Development of bimetallic (Zn@Au) nanoparticles as potential PET-imageable radiosensitizers. *Med. Phys.* **2016**, *43*. [CrossRef]

63. Do Carmo, S.J.C.; Alves, V.H.P.; Alves, F.; Abrunhosa, A.J. Fast and cost-effective cyclotron production of ^{61}Cu using a $^{\text{nat}}\text{Zn}$ liquid target: An opportunity for radiopharmaceutical production and R&D. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 14556–14560. [CrossRef]
64. Misiak, R.; Walczak, R.; Waś, B.; Bartyzel, M.; Mietelski, J.W.; Bilewicz, A. ^{47}Sc production development by cyclotron irradiation of ^{48}Ca . *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2017**, *313*, 429–434. [CrossRef]
65. Xie, Q.; Zhu, H.; Wang, F.; Meng, X.; Ren, Q.; Xia, C.; Yang, Z. Establishing Reliable Cu-64 Production Process: From Target Plating to Molecular Specific Tumor Micro-PET Imaging. *Molecules* **2017**, *22*, 641. [CrossRef] [PubMed]
66. Sitarz, M.; Szkliniarz, K.; Jastrzębski, J.; Choński, J.; Guertin, A.; Haddad, F.; Jakubowski, A.; Kapinos, K.; Kisieliński, M.; et al. Production of Sc medical radioisotopes with proton and deuteron beams. *Appl. Radiat. Isot.* **2018**, *142*, 104–112. [CrossRef] [PubMed]
67. Ali, B.M.; Al-Abyad, M.; Kandil, S.; Solieman, A.H.M.; Ditrói, F. Excitation functions of ^3He -particle-induced nuclear reactions on ^{103}Rh : Experimental and theoretical investigations. *Eur. Phys. J. Plus* **2018**, *133*, 9. [CrossRef]
68. Karimi, Z.; Sadeghi, M.; Rostampour, M. Assessment and estimation of ^{65}Zn production yield via neutron induced reaction on $^{\text{nat}}\text{ZnO}$ and $^{\text{nat}}\text{ZnONPs}$. *Appl. Radiat. Isot.* **2018**, *141*, 118–121. [CrossRef] [PubMed]
69. Ditrói, F.; Takács, S.; Haba, H.; Komori, Y.; Aikawa, M.; Saito, M.; Murata, T. Investigation of alpha particle induced reactions on natural silver in the 40–50 MeV energy range. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. Mater. Atoms* **2018**, *436*, 119–129. [CrossRef]
70. Iguchi, S.; Moriguchi, T.; Yamazaki, M.; Hori, Y.; Koshino, K.; Toyoda, K.; Teuho, J.; Shimochi, S.; Terakawa, Y.; Fukuda, T.; et al. System evaluation of automated production and inhalation of ^{15}O -labeled gaseous radiopharmaceuticals for the rapid ^{15}O -oxygen PET examinations. *EJNMMI Phys.* **2018**, *5*, 37. [CrossRef]
71. Degraffenreid, A.; Medvedev, D.; Phelps, T.; Gott, M.; Smith, S.; Jurisson, S.; Cutler, C. Cross-section measurements and production of ^{72}Se with medium to high energy protons using arsenic containing targets. *Radiochim. Acta.* **2019**, *107*, 279–287. [CrossRef]
72. Pourhabib, Z.; Ranjbar, H.; Bahrami Samani, A.; Shokri, A.A. Experimental and theoretical study of rhenium radioisotopes production for manufacturing of new compositional radiopharmaceuticals. *Appl. Radiat. Isot.* **2019**, *145*, 176–179. [CrossRef]
73. Souliotis, G.A.; Rodrigues, M.R.D.; Wang, K.; Iacob, V.E.; Nica, N.; Roeder, B.; Tabacaru, G.; Yu, M.; Zanotti-Fregonara, P.; Bonasera, A. A novel approach to medical radioisotope production using inverse kinematics: A successful production test of the theranostic radionuclide ^{67}Cu . *Appl. Radiat. Isot.* **2019**, *149*, 89–95. [CrossRef]
74. Robertson, A.K.H.; Lobbezoo, A.; Moskven, L.; Schaffer, P.; Hoehr, C. Design of a Thorium Metal Target for ^{225}Ac Production at TRIUMF. *Instruments* **2019**, *3*, 18. [CrossRef]
75. Ahmed, A.A.; Wrońska, A.; Magiera, A.; Bartyzel, M.; Mietelski, J.W.; Misiak, R.; Waś, B. Reexamination of Proton-induced Reactions on $^{\text{nat}}\text{Mo}$ at 19–26 MeV and Study of Target Yield of Resultant Radionuclides. *Acta Phys. Pol. B* **2019**, *50*, 1583. [CrossRef]
76. Alnahwi, A.H.; Samia Ait-Mohand, S.T.; Beaudoin, J.-F.; Guérin, B. Automated radiosynthesis of ^{68}Ga for large-scale routine production using ^{68}Zn pressed target. *Appl. Radiat. Isot.* **2020**, *156*, 109014. [CrossRef] [PubMed]
77. Kambali, I.; Rajiman, P.; Marlina, K.; Huda, N.; Listiawadi, F.D.; Astarina, H.; Ismuha, R.R.; Heranudin, S. Hari Spectral analysis of proton-irradiated natural MoO_3 relevant for technetium-99 m radionuclide production. *J. Math. Fundam. Sci.* **2020**, *52*, 222–231. [CrossRef]
78. van der Meulen, N.P.; Hasler, R.; Talip, Z.; Grundler, P.V.; Favaretto, C.; Umbricht, C.A.; Müller, C.; Dellepiane, G.; Carzaniga, T.S.; Braccini, S. Developments toward the Implementation of ^{44}Sc Production at a Medical Cyclotron. *Molecules* **2020**, *25*, 4706. [CrossRef] [PubMed]
79. Abel, E.P.; Domnanich, K.; Kalman, C.; Walker, W.; Engle, J.W.; Barnhart, T.E.; Severin, G. Durability test of a flowing-water target for isotope harvesting. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. Mater. Atoms* **2020**, *478*, 34–45. [CrossRef]
80. Heinke, R.; Chevally, E.; Chrysalidis, K.; Cocolios, T.E.; Duchemin, C.; Fedosseev, V.N.; Hurier, S.; Lambert, L.; Leenders, B.; Marsh, B.A.; et al. Efficient Production of High Specific Activity Thulium-167 at Paul Scherrer Institute and CERN-MEDICIS. *Front. Med.* **2021**, *8*, 712374. [CrossRef] [PubMed]
81. Favaretto, C.; Talip, Z.; Borgna, F.; Grundler, P.V.; Dellepiane, G.; Sommerhalder, A.; Zhang, H.; Schibli, R.; Braccini, S.; Müller, C.; et al. Cyclotron production and radiochemical purification of terbium-155 for SPECT imaging. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2021**, *6*, 37. [CrossRef]
82. Cisternino, S.; Cazzola, E.; Skliarova, H.; Amico, J.; Malachini, M.; Gorgoni, G.; Anselmi-Tamburini, U.; Esposito, J. Target manufacturing by Spark Plasma Sintering for efficient ^{89}Zr production. *Nucl. Med. Biol.* **2021**, *104*, 38–46. [CrossRef]
83. Krasnov, N.N. Thick target yield. *The International Appl. Radiat. Isot.* **1974**, *25*, 223–227. [CrossRef]
84. Brady, F.; Clark, J.C.; Luthra, S. Building on a 50-year legacy of the MRC Cyclotron Unit: The Hammersmith radiochemistry pioneering journey. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 903–926. [CrossRef]
85. Peeva, A. Cyclotrons—What Are They and Where Can You Find Them. Available online: <https://www.iaea.org/newscenter/news/cyclotrons-what-are-they-and-where-can-you-find-them> (accessed on 25 August 2022).
86. García-Toraño, E.; Pryrés, V.; Roteta, M.; Sánchez-Cabezudo, A.I.; Romero, E.; Ortega, A.M. Standardisation and precise determination of the half-life of ^{44}Sc . *Appl. Radiat. Isot.* **2016**, *109*, 314–318. [CrossRef] [PubMed]
87. Roesch, F. Scandium-44: benefits of a long-lived PET radionuclide available from the $(44)\text{Ti}/(44)\text{Sc}$ generator system. *Curr. Radiopharm.* **2012**, *5*, 187–201. [CrossRef] [PubMed]

88. Rosar, F.; Buchholz, H.G.; Michels, S.; Hoffmann, M.A.; Piel, M.; Waldmann, C.M.; Rösch, F.; Reuss, S.; Schreckenberger, M. Image quality analysis of ^{44}Sc on two preclinical PET scanners: A comparison to ^{68}Ga . *EJNMMI Phys.* **2020**, *16*, 1–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Kolsky, K.L.; Joshi, V.; Mausner, L.F.; Srivastava, S.C. Radiochemical purification of no-carrier-added scandium-47 for radioimmunotherapy. *Appl. Radiat. Isot.* **1998**, *49*, 1541–1549. [[CrossRef](#)]
90. Müller, C.; Bunka, M.; Haller, S.; Köster, U.; Groehn, V.; Bernhardt, P.; van der Meuler, N.P.; Türler, A.; Schibli, R. Promising Prospects for ^{44}Sc -/ ^{47}Sc -Based Theragnostics: Application of ^{47}Sc for Radionuclide Tumor Therapy in Mice. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55*, 1658–1664. [[CrossRef](#)]
91. Koumariou, E.; Loktionova, N.S.; Fellner, M.; Roesch, F.; Thews, O.; Paelak, D.; Archumandritis, S.C.; Mikolajczak, R. ^{44}Sc -DOTA-BN[2-14] NH_2 in comparison to ^{68}Ga -DOTA-BN[2-14] NH_2 in pre-clinical investigation. Is ^{44}Sc a potential radionuclide for PET?. *Appl. Radiat. Isot.* **2012**, *70*, 2669–2676. [[CrossRef](#)]
92. Radchenko, V.; Engle, J.W.; Medvedev, D.G.; Maassen, J.M.; Naranjo, C.M.; Unc, G.A.; Meyer, C.A.L.; Mastren, T.; Brugh, M.; Mausner, L.; et al. Proton-induced production and radiochemical isolation of ^{44}Ti from scandium metal targets for ^{44}Ti / ^{44}Sc generator development. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *50*, 25–32. [[CrossRef](#)]
93. Oroujeni, M.; Xu, T.; Gagnon, K.; Rinne, S.S.; Weis, J.; Garousi, J.; Andersson, K.G.; Löfblom, J.; Orlova, A.; Tolmachev, V. The Use of a Non-Conventional Long-Lived Gallium Radioisotope ^{66}Ga Improves Imaging Contrast of EGFR Expression in Malignant Tumours Using DFO-ZEGFR:2377 Affibody Molecule. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 292. [[CrossRef](#)]
94. Goethals, P.; Coene, M.; Slegers, G.; Agon, P.; Deman, J.; Schelstraete, K. Cyclotron production of carrier-free ^{66}Ga as a positron emitting label of albumin colloids for clinical use. *Eur. J. Nucl. Med.* **1988**, *14*, 152–154. [[CrossRef](#)]
95. Engle, J.W.; Hong, H.; Zhang, Y.; Valdovinos, H.F.; Myklejord, D.V.; Barnhart, T.E.; Theuer, C.P.; Nickles, R.J.; Cai, W. Positron emission tomography imaging of tumor angiogenesis with a ^{66}Ga -labeled monoclonal antibody. *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 1441–1448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Ugur, Ö.; Kothari, P.J.; Finn, R.D.; Zanzonico, P.; Ruan, S.; Guenther, I.; Maecke, H.R.; Larson, S.M. Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29*, 147–157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Rinne, S.S.; Gagnon, K.; Abouzayed, A.; Tolnachev, V.; Orlova, A. ^{66}Ga -PET-Imaging of GRPR-expression in prostate cancer: Production and characterization of [^{66}Ga]Ga-NOTA-PEG2-RM26. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 3631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Afshar-Oromieh, A.; Babich, J.W.; Kratochwil, C.; Giesel, F.L.; Eisenhu, M.; Kopka, K.; Haberkorn, U. The rise of PSMA ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57*, 79S–89S. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Graham, M.M.; Gu, X.; Ginader, T.; Breheny, P.; Sunderland, J.J. ^{68}Ga -DOTATOC Imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis. *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 1452–1458. [[CrossRef](#)]
100. Ehrhardt, G.J.; Welcj, M.J. A new germanium-63/gallium-68 generator. *J. Nucl. Med.* **1978**, *19*, 925–929.
101. Breeman, W.A.; Verbruggen, A.M. The $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator has highpotential, but when can we use ^{68}Ga -labeled tracers in clinical routine? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2007**, *34*, 978–981. [[CrossRef](#)]
102. Nayak, T.K.; Brechbiel, M.W. Radioimmunoimaging with longer-lived positron-emitting radionuclides: Potentials and challenges. *Bioconjug. Chem.* **2009**, *20*, 825–841. [[CrossRef](#)]
103. Yoon, J.K.; Park, B.N.; Ryu, E.K.; An, Y.S.; Lee, S.J. Current perspectives on ^{89}Zr -PET imaging. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 4309. [[CrossRef](#)]
104. Hovhannisyann, G.H.; Bakhshiyann, T.M.; Balabekyan, A.R.; Kerobyan, I.A. Production of ^{47}Sc in photonuclear reactions on ^{nat}Ti targets at the bremsstrahlung endpoint energy of 30 and 40 MeV. *Appl. Radiat. Isot.* **2022**, *182*, 110138. [[CrossRef](#)]
105. Sabel'nikov, A.V.; Maslov, O.D.; Molokanova, L.G.; Gustova, M.V.; Dmitriev, S.N. Preparation of ^{99}Mo and ^{99m}Tc by $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)$ photonuclear reaction on an electron accelerator, MT-25 microtron. *Radiochemistry* **2006**, *48*, 191–194. [[CrossRef](#)]
106. Vieira, N.D.; Maldonado, E.P.; Bonatto, A.; Nunes, R.P.; Banerjee, S.; Genezini, F.A.; Moralles, M.; Zuffi, A.V.F.; Samad, R.E. Laser wakefield electron accelerator: Possible use for radioisotope production. In Proceedings of the 2021 SBFoton International Optics and Photonics Conference (SBFoton IOPC), Sao Carlos, Brazil, 31 May–2 June 2021; pp. 1–6. [[CrossRef](#)]
107. Tajima, T.; Dawson, J.M. Laser electron accelerator. *Phys. Rev. Lett.* **1979**, *43*, 267. [[CrossRef](#)]
108. Esarey, E.; Schroeder, C.B.; Leemans, W.P. Physics of laser-driven plasma-based electron accelerator. *Rev. Mod. Phys.* **2009**, *81*, 1229–1285. <https://doi/10.1103/RevModPhys.81.1229>. [[CrossRef](#)]
109. Gonsalves, A.J.; Nakamura, K.; Daniels, J.; Benedetti, C.; Pieronek, C.; de Raadt, T.C.H.; Steinke, S.; Bin, J.H.; Bulanov, S.S.; van Tilborg, J.; et al. Petawatt Laser Guiding and Electron Beam Acceleration to 8 GeV in a Laser-Heated Capillary Discharge Waveguide. *Phys. Rev. Lett.* **2019**, *122*, 084801. <https://10.1103/PhysRevLett.122.084801> [[CrossRef](#)]
110. Rovige, L.; Huijts, J.; Andriyash, I.; Vernier, A.; Tomkus, V.; Girdauskas, V.; Raciukaitis, G.; Dudutis, J.; Stankevicius, V.; Gecys, P.; et al. Demonstration of stable long-term operation of a kilohertz laser-plasma accelerator. *Phys. Rev. Accel. Beams* **2020**, *23*, 093401. <https://10.1103/PhysRevAccelBeams.23.093401>. [[CrossRef](#)]
111. Tajima, T. Laser acceleration and its future. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2010**, *86*, 147–157. [[CrossRef](#)]
112. Sun, Z. Review: Production of nuclear medicine radioisotopes with ultra-intense lasers. *AIP Adv.* **2021**, *11*, 040701. [[CrossRef](#)]
113. Lobok, M.G.; Brantov, A.V.; Bychenkov, V.Y. Laser-based photonuclear production of medical isotopes and nuclear waste transmutation. *Plasma Phys. Control. Fusion* **2022**, *64*, 054002. [[CrossRef](#)]

114. Shaloo, R.J.; Dann, S.J.D.; Gruse, J.-N.; Underwood, C.I.D.; Antoine, A.F.; Arran, C.; Backhouse, M.; Baird, C.D.; Balcazar, M.D.; Bourgeois, N.; et al. Automation and control of laser wakefield accelerators using Bayesian optimization. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 6355. [[CrossRef](#)]
115. J alas, S.; Kirchen, M.; Messner, P.; Winkler, P.; Hübner, L.; Dirkwinkel, J.; Schnepf, M.; Lehe, R.; Maier, A.R. Bayesian Optimization of a Laser-Plasma Accelerator. *Phys. Rev. Lett.* **2021**, *126*, 104801. [[CrossRef](#)]
116. Snavelly, R.A.; Key, M.H.; Hatchett, S.P.; Cowan, T.E.; Roth, M.; Phillips, T.W.; Stoyer, M.A.; Henry, E.A.; Sangster, T.C.; Singh, M.S.; et al. Intense High-Energy Proton Beams from Petawatt-Laser Irradiation of Solids. *Phys. Rev. Lett.* **2000**, *85*, 2945. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Hatchett, S.P.; Brown, C.G.; Cowan, T.E.; Henry, E.A.; Johnson, J.S.; Key, M.H.; Koch, J.A.; Langdon, A.B.; Lasinski, B.F.; Lee, R.W.; et al. Electron, photon, and ion beams from the relativistic interaction of Petawatt laser pulses with solid targets. *Phys. Plasmas* **2000**, *7*, 2076–2082. [[CrossRef](#)]
118. Afshari, M.; Hornung, J.; Kleinschmidt, A.; Neumayer, P.; Bertini, D.; Bagnoud, V. Proton acceleration via the TNSA mechanism using a smoothed laser focus. *AIP Adv.* **2020**, *10*, 035023. [[CrossRef](#)]
119. Perego, C.; Batani, D.; Zani, A.; Passoni, M. Target normal sheath acceleration analytical modeling, comparative study and developments. *Rev. Sci. Instrum.* **2012**, *83*, 02B502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Clarke, R.; Dorkings, S.; Neely, D.; Musgrave, I. The production of patient dose level ^{99m}Tc medical radioisotope using laser-driven proton beams. In Proceedings of the Laser Acceleration of Electrons, Protons, and Ions II; and Medical Applications of Laser-Generated Beams of Particles II, and Harnessing Relativistic Plasma Waves III International Society for Optics and Photonics, Prague, Czech Republic, 15–18 April 2013; Volume 8779, p. 87791C.
121. Romanov, D.V.; Bychenkov, V.Y.; Rozmus, W.; Capjack, C.E.; Fedosejevs, R. Self-organization of a plasma due to 3D evolution of the Weibel instability. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *93*, 215004. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Bychenkov, V.Y.; Brantov, A.V.; Mourou, G. Tc-99m production with ultrashort intense laser pulses. *Laser Part. Beams* **2014**, *32*, 605–611. [[CrossRef](#)]

APÊNDICE B - COMPARAÇÕES DOS PACOTES BO E BOTORCH

Para uma melhor compreensão do funcionamento do algoritmo de otimização, além de comparar os pacotes Bayesian Optimization e Botorch, foram realizadas as maximizações de três funções-teste.

Otimização da primeira função teste

Seja a primeira função-teste

$$f_1(x) = 0,05x^3 + x \text{ sen}(0,9x)$$

e considerando sua maximização

$$F_{obj} = \max f_1(x), \quad -4 \leq x \leq 4.$$

Nesse intervalo, a função possui um máximo global no ponto $x \approx 2,653$, sendo o valor desse máximo $f_1(x) \approx f_1(2,653) \approx 2,745$. Cada ponto dessa função $f_1(x)$ representa o resultado de determinado experimento sujeito a condição inicial x . O primeiro valor de x , ou seja, “primeiro ponto experimental” é obtido aleatoriamente dentro do intervalo onde a função está definida. Esse ponto dará início ao algoritmo de otimização Bayesiana.

Os painéis (a) e (b) da Figura 45 apresentam, respectivamente, a iteração 20 da otimização Bayesiana com o pacote Botorch e a função de aquisição nessa iteração. Os painéis (c) e (d) apresentam mesmos os resultados, obtidos pelo pacote Bayesian Optimization. Observa-se no painel (a) que o Botorch explorou vários pontos do domínio, adquirindo informações sobre o comportamento da função em diversas regiões, de forma que o ajuste realizado μ , indicado pela linha pontilhada, corresponde muito bem ao valor verdadeiro da função, indicado em azul. Ademais, a escala de cor dos pontos indica que as últimas sugestões ocorreram bem próximas a região do maior valor da função e, além disso, nota-se pelo painel (b) que a sugestão do próximo ponto a ser explorado, indicado pela estrela, também está próxima da região do máximo da função, indicando que a otimização convergiu para o máximo após explorar um total de 11 pontos (desconsiderando os pontos em amarelo), ao longo de todo domínio. Ao comprar-se os pontos explorados, indicados no painel (a) com a curva da função de aquisição $U(x)$ no painel (b), observa-se que há um decréscimo no valor da função $U(x)$ nesses pontos. Além disso, o valor da função cresce em uma região próxima deles, devido à incerteza do ajuste, indicado no painel (a) pela região em azul. Conforme as interações se sucedem, essa incerteza se torna mais significativa, aumentando o valor da função de aquisição nas regiões com maior incerteza. Por fim, no painel (c) observa-se que o pacote Bayesian Optimization realizou uma menor exploração do domínio da função, apresentando uma convergência mais rápida, se comparado ao painel (a). Como consequência, houve uma maior incerteza e diferença entre o ajuste μ e o valor verdadeiro da função no intervalo $-4 \leq x \leq 1$. Ambos os painéis (b) e (d) evidenciam

uma grande diferença entre as curvas da função de aquisição obtidas pelos dois pacotes no intervalo $-4 \leq x \leq 1$.

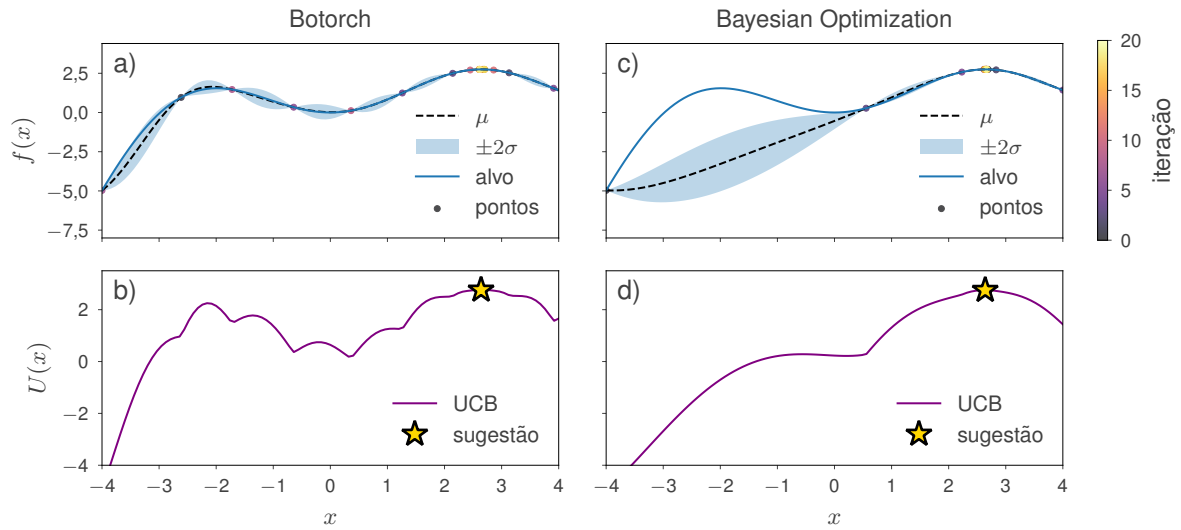


Figura 45 – Comparação da aplicação do algoritmo de otimização Bayesiana entre os pacotes Botorch nos painéis (a) e (b) e Bayesian Optimization nos painéis (c) e (d). O primeiro ponto, que inicializa o algoritmo é o mesmo nas duas otimizações. Os painéis (a) e (c) apresentam as 20 primeiras iterações do algoritmo para cada pacote, indicando os pontos que já foram sugeridos em cada iteração (escala de cor), além do resultado da regressão por processos Gaussianos na iteração 20 (linha pontilhada) e incerteza do ajuste $\pm 2\sigma$ pela região em azul. Para comparação também é apresentado o valor verdadeiro da função $f_1(x)$ pela linha em azul. Os painéis (b) e (d) apresentam a função de aquisição limite de confiança superior na iteração 20 e o próximo ponto a ser calculada a função objetivo.

Otimização da segunda função-teste

Seja a função

$$f_2(x, y, z) = [\cos(x) + 2]^2 \cos^2(y) \cos(z),$$

e sua maximização

$$F_{obj} = \max f_2(x, y, z), \quad -2 \leq x, y, z \leq 2.$$

Nesse intervalo, a função $f_2(x, y, z)$ possui um máximo global no ponto $(0, 0, 0)$, sendo o valor desse máximo $f_2(0, 0, 0) = 9$. Para iniciar a otimização dessa função, devido ao maior número de variáveis foram gerados 10 pontos iniciais aleatórios, que representam o conjunto de dados inicializado na iteração zero. Os resultados das otimizações obtidas por cada pacote estão apresentados na Figura 46. Pela figura, observa-se que ambos os pacotes rapidamente convergiram para o máximo da função, o painel (a) indica que aproximadamente 15 iterações foram o bastante para que o pacote Botorch, em azul, e o pacote Bayesian Optimization, em laranja, convergissem. Além disso, os painéis (b), (c) e (d) indicam uma maior exploração do Bayesian Optimization, que em pelo menos 5 ocasiões, para cada parâmetro, explorou regiões

próximas aos limites dos domínios ($x, y, z = \pm 2$), pontos esses que nunca foram sugeridos pelo Botorch até a iteração 50. Como fica evidenciado pela Figura 46(a), o Botorch apresentou uma convergência mais suave.

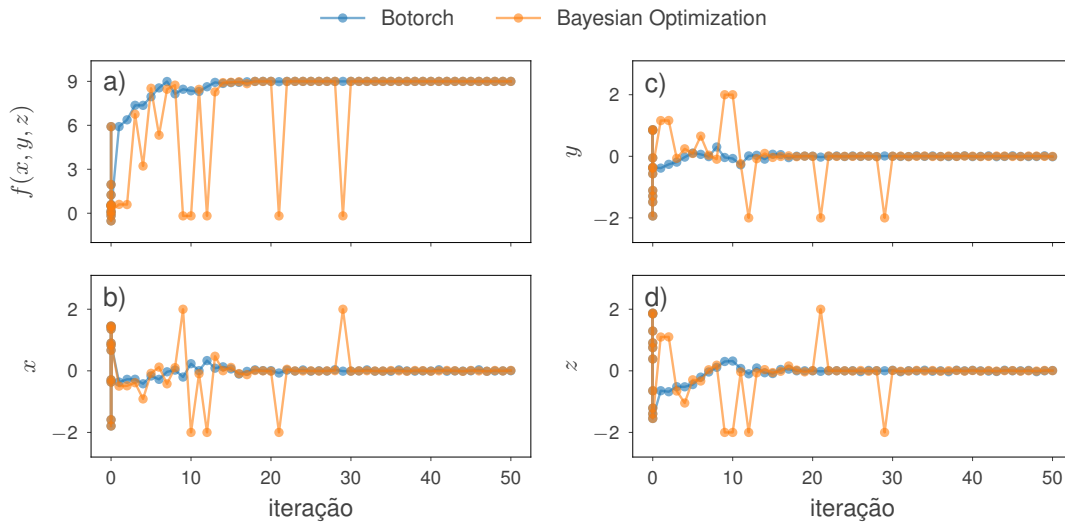


Figura 46 – Valor da (a) função objetivo f_2 calculada com os conjuntos de parâmetros (b) x , (c) y e (d) z sugeridos pelos pacotes Botorch, em azul, e Bayesian Optimization, em laranja, em cada iteração da otimização.

Otimização da terceira função-teste

Por fim, seja a função

$$f_3(x, y, z, w, t) = [\cos(x) + 2]^2 \cos^2(y) \cos(z) + w^2 - t^3,$$

e sua maximização

$$F_{obj} = \max f_3(x, y, z, w, t), \quad -2 \leq x, y, z, w, t \leq 2.$$

Nesse intervalo, a função possui dois máximos nos pontos $(0, 0, 0, \pm 2, -2)$, sendo os valores desses máximos $f_3(0, 0, 0, \pm 2, -2) = 21$. Novamente, 10 pontos iniciais aleatórios foram utilizados para inicializar a otimização. A Figura 47 apresenta os resultados das otimizações obtidas por cada pacote. Fica evidenciado, pela Figura 47(a), uma maior dificuldade de ambos pacotes em convergir ao máximo da função, se comparado com os dois casos anteriores. Essa dificuldade é devida à maior complexidade dessa função em relação as anteriores. Observa-se que, pouco antes da iteração 40, ambos pacotes sugeriram pontos que resultaram em valores próximos ao máximo da função. Porém, enquanto o Botorch continuou sugerindo um conjunto de pontos que continuaram resultando em valores altos, até eventualmente convergir para o máximo pouco depois da iteração 40, o Bayesian Optimization continuou explorando pontos que resultaram em valores muito abaixo do máximo da função, sendo que a convergência ao máximo ocorreu apenas após a iteração 80. Ademais, nota-se pelo painel (e) que, enquanto o

Botorch convergiu para um dos dois valores de w que resultam no máximo ($w = 2$), o Bayesian Optimization apresentou uma comportamento diferente, alternando entre os dois valores possíveis que maximizam a função ($w = \pm 2$). Esses resultados indicam que tanto a capacidade quanto a velocidade de convergência dos pacotes dependem da complexidade da função sendo otimizada e que o pacote Botorch parece convergir para um máximo mais rapidamente, com uma menor exploração.

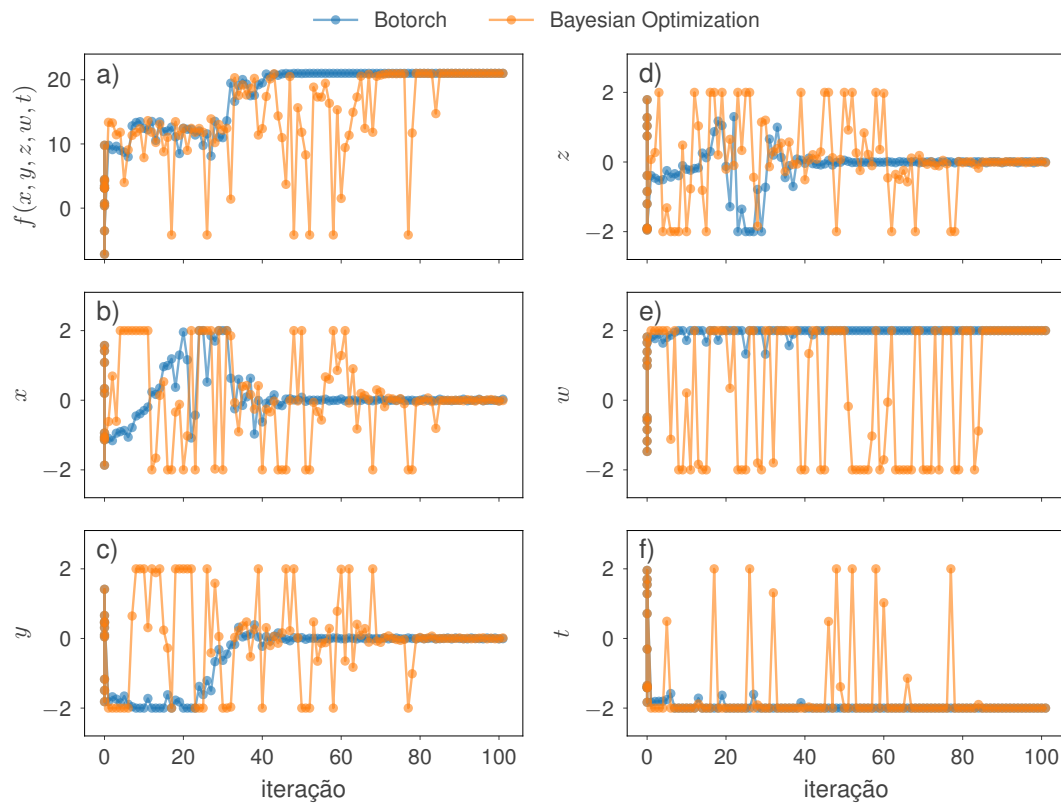


Figura 47 – Comparação do (a) valor da função objetivo f_3 calculada com o conjunto de parâmetros (b) x , (c) y , (d) z , (e) w e (f) t sugerido pelos pacotes Botorch, em azul, e Bayesian Optimization, em laranja, em cada iteração.