|  |  |
| --- | --- |
| Курс:  | Основы радиохимии |
| Модуль 7:  | Методы получения радиоактивных изотопов и их применение в качестве радиофармпрепаратов |

|  |  |
| --- | --- |
| Автор | Макасеев Юрий Николаевич, к.х.н. |
|  |  |
| Рецензенты |  |
|  |  |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Длительность(рекомендуемая) | 2 часа |
|  |  |
| Главная цель | По окончании изучения темы обучаемый будет иметь общие сведения о методах получения радиоактивных изотопов на исследовательских ядерных реакторах и циклотронах, и их применение в качестве радиофармпрепаратов |
|  |  |
| Промежуточные цели | * Иметь общие сведения о способах получения различных изотопов
* Знать основные принципы работы исследовательских ядерных реакторов и циклотронов
* Объяснять особенности получения радиоактивных изотопов для радиофармпрепаратов
* Назвать основные области применения радиофармпрепаратов
 |

7.1 Основные понятия

***Искусственные радиоактивные изотопы*** – изотопы, которые образуются в результате деятельности человека.

Синтез техногенных радиоактивных элементов и радиоактивных изотопов стабильных элементов осуществляется с помощью ***ядерных реакций***.

Способы синтеза искусственных радиоактивных изотопов:

* на атомных реакторах (промышленных, научно-исследовательских, энергетических) при помощи ядерных реакций с нейтронами. Около 80 % радиоизотопов получают на ядерных реакторах;
* на ускорителях заряженных частиц при помощи ядерных реакций с участием других элементарных частиц или ионов;
* на лабораторных изотопных генераторах на базе цепочки генетически связанных радионуклидов;
* раньше существовал синтез при испытаниях ядерного и термоядерного оружия. **Сейчас такие способы запрещены!**

После облучения и образования необходимых радиоактивных изотопов с определенным временем жизни необходимо провести радиохимическое выделение этого элемента. Далее он может быть использован для изготовления радиоактивного препарата.

***Радиоактивный препарат*** – изделие на основе целевого радионуклида, не требующее для применения его по прямому назначению дальнейшей обработки. Важнейшими характеристиками радиоактивного препарата являются:

* физическое состояние и химический состав препарата, в том числе сведения о химических примесях к целевому веществу;
* общая активность целевого радионуклида;
* удельная активность целевого нуклида, выраженная как отношение общей активности к массе элемента, изотопом которого и является целевой радионуклид;
* радиохимическая чистота, то есть сведения о других радионуклидах, присутствующих в препарате.

Так как один и тот же радионуклид можно получить в результате нескольких ядерных реакций, возникает вопрос о выборе наиболее подходящей из них. Оптимальной реакцией является не всегда та, которая протекает с наибольшим теоретическим выходом. Важное значение имеют:

* стоимость и доступность сырья (например, для обеспечения радиохимической чистоты может потребоваться обогащение элемента по одному из его стабильных изотопов);
* физические, химические и механические свойства мишени (в частности, в связи с интенсивным тепловыделением в мишени);
* какие сопутствующие радионуклиды образуются в данной мишени, и как это сказывается на сложности и стоимости радиохимических операций с мишенью, на радиохимической чистоте препарата и на его химическом составе.

***Меченое радиоактивное соединение*** – химический препарат, в молекулах которого часть атомов одного или нескольких элементов замещена радиоактивными изотопами тех же элементов до уровня, превышающего пропорции, существующие в природе.

Основные области применения искусственных радиоактивных изотопов:

* техническая (активационный анализ, просвечивание швов и так далее);
* медицинская, потребляющая более 50 % всей производимой изотопной продукции.

В ядерной медицине радиоактивные изотопы могут быть использованы как в виде собственно радиоактивного источника, так и в составе радиофармацевтических препаратов (РФП).

***Радиофармпрепарат*** – химическое соединение, содержащее в органической или неорганической молекуле радионуклид, предназначенный для радиоизотопной диагностики, терапии, медико-биологических исследований. Необходимость включения радионуклида в химическую структуру, особенно в органические молекулы, создает дополнительные сложности при синтезе РФП.

Радионуклиды и меченные ими соединения широко используются для проведения ***диагностических исследований*** в кардиологии, онкологии, эндокринологии, пульмонологии, урологии, неврологии и других областях медицины.

Как известно, в состав живого организма, помимо 5 основных элементов (кислорода, водорода, углерода, азота и кальция) входят до 70 других элементов (йод, калий, железо, хлор, и др.). Поэтому введение радионуклида, имеющего химические свойства того или иного элемента-органогена, или же введение его в виде подходящего химического соединения, позволяет получать информацию о физиологических процессах и патофизиологических изменениях, происходящих в тех или иных органах.

Первые попытки использования радионуклидов в медицинской диагностике относятся к середине 20-х годов прошлого века, когда Джордж Де Хевеши (получил Нобелевскую премию в 1943 г.) провёл первые эксперименты на мышах по метаболизму с 210Bi. В 1927 г. Блюмгарт и Вайсс применили газ радон для оценки геодинамики у больных с сердечной недостаточностью. В настоящее время радионуклидные методы диагностики и терапии вошли в повседневную медицинскую практику во всём мире.

Радиофармпрепарат диагностического назначения содержит γ- или позитрон-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем, излучение которого проникает за пределы организма и регистрируется внешним измерительным комплексом (радиометрическим, радиографическим, гамма-сцинтиграфическим и тому подобное). Далее может быть проведена графическая регистрация или визуализация процессов, происходящих в исследуемых органах или отдельных участках тела.

Диагностические радионуклиды, используемые для проведения исследований in vivo (внутривенное введение), должны обеспечивать минимальный уровень лучевой нагрузки на так называемые ***критические органы***. Вторым обязательным условием является органотропность (специфическая избирательность) радионуклида или радиофармпрепарата по отношению к исследуемым органам (костные ткани, сердце, почки, головной мозг, лёгкие). Величина радиотоксичности радионуклида в значительной мере зависит от их ядерно-физических характеристик: периода полураспада и «жёсткости» спектра излучения.

Исходя из этого, основная тенденция в современной радионуклидной диагностики состоит, прежде всего, в снижении доли долгоживущих радионуклидов в общем объёме используемых радиофармпрепаратов и в соответствующей их замене на короткоживущие радиоизотопы. Кроме того, применяемые для приготовления диагностических РФП радионуклиды должны отвечать следующим требованиям:

* удобная для регистрации величина энергии γ-излучения (70-200) кэВ;
* небольшой период полураспада (десятки минут, часы), близкий по продолжительности к длительности выполнения измерений;
* распад ядра происходит путём изомерного перехода либо путём захвата орбитального электрона с испусканием монохроматического излучения;
* отсутствие при распаде сопутствующих α-, β-, γ-излучений.

В отличие от диагностических препаратов, радионуклиды (α-, β-, γ-излучатели), входящие в состав радиофармпрепаратов ***терапевтического назначения***, являются инструментом, позволяющим создать локальную дозу непосредственно в органе-мишени и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей. В большинстве случаев химические соединения, входящие в состав радиофармпрепарата, не обладают собственной фармакологической активностью и/или используются в количествах, не вызывающих фармакологического действия.

7.2 Исследовательские ядерные реакторы

7.2.1 Особенности исследовательских ядерных реакторов

***Исследовательский реактор*** – ядерный реактор, предназначенный для проведения фундаментальных и прикладных исследований.

Образующиеся в исследовательских реакторах нейтроны и γ-кванты могут быть как объектом, так и инструментом исследования.

При создании реактора стремятся достичь максимального значения ***плотности потока нейтронов***. Эта величина оптимизируется либо в полости для облучения (***материаловедческий реактор***), либо на выходе (***пучковый реактор***). Некоторые реакторы работают в импульсном или пульсирующем режиме.

Рассмотрим более подробно исследовательский ядерный реактор ИРТ-Т Томского политехнического университета. «ИРТ-Т» расшифровывается как исследовательский реактор на тепловых нейтронах (Томский). Год выпуска 1967.

Реактор Томского политехнического университета – единственный действующий на данный момент вузовский ядерный реактор в России и единственная действующая ядерная установка за Уралом.

На рис. 7.1 приведена схема данного реактора.

ИРТ-Т представляет собой бассейновый реактор, заполненный очищенной водой, которая циркулирует с помощью насоса. Глубина бассейна 7 м. В нижней части находится активная зона, в которой протекает реакция деления:

 .

Активная зона состоит из тепловыделяющих сборок (ТВС), в которой находится 20 ТВЭЛов. В каждом ТВЭЛе содержится по 300 г урана, обогащенного на 90 % по 235U.

Активная зона охлаждается водой, которая также играет роль отражателя и замедлителя. Верхняя защита – 6 м воды. В толще воды наблюдается слабое голубое свечение – излучение Вавилова-Черенкова. Оно вызвано движением электронов, образовавшихся в результате эффекта Комптона, в среде со скоростью, превышающей фазовую скорость света в данной среде.

Установка имеет два контура теплоносителя: в первом контуре вода прокачивается сверху вниз, проходит циркуляционные насосы, теплообменники, далее возвращается в бассейн; во втором контуре используется техническая вода, она проходит теплообменники, насосы, далее проходит градирню, где тепло выбрасывается в атмосферу.

1

2

3

3

4

5

6

1 – корпус реактора; 2 – ТВС; 3 – экспериментальные каналы для отвода нейтронов; 4 – теплоноситель (вода); 5,6 – патрубки для ввода и вывода теплоносителя

Рис. 7.1. Схема ИРТ-Т

Через специальные каналы нейтроны выводятся за пределы активной зоны, где полученным нейтронным потоком облучают исследуемые материалы.

Реактор ИРТ-Т имеет следующие экспериментальные устройства для облучения:

* 10 горизонтальных экспериментальных каналов (ГЭК);
* 14 вертикальных (ВЭК), представляющих собой алюминиевые трубки. Два вертикальных канала с внутренним диаметром 32 мм установлены в центре активной зоны реактора. При работе реактора на мощности 6 Мвт в них достигается максимальная плотность потока тепловых нейтронов 1,7·1014 нс/см2. Двенадцать других ВЭК расположены за пределами центральной зоны и имеют диаметр до 55 мм. Средняя величина потока тепловых нейтронов в них составляет (2-5)·1013 нс/см2.

Система управления реактора включает в себя:

1) датчики нейтронов, которые контролируют мощность по нейтронному потоку;

2) органы управления, на выходе (управление стержнями-поглотителями): при введении стержня реакции затухает. Стержни подвешены на тросах.

Основное ***применение*** реакторные радионуклиды находят в радиотерапии поскольку большинство из них являются нейтронно-избыточными и распадаются с испусканием β–-частиц.

В табл. 7.1 приведён перечень основных медицинских радионуклидов, получаемых на ядерном реакторе для целей радиотерапии и диагностики.

Табл. 7.1. Реакторные радионуклиды для ядерной медицины

|  Изотоп |  T1/2 |  Изотоп |  T1/2 |
| --- | --- | --- | --- |
| 32P | 14,3 сут | 131I | 8,0сут |
| 35S | 87,4 сут | 132I | 2,3 ч |
| 45Ca | 162,6 сут | 133Xe | 5,2 сут |
| 47Sc | 3,4 сут | 145Sm | 340 сут |
| 51Cr | 27,7 сут | 153Sm | 46,7 ч |
| 55Fe | 2,7 лет | 153Gd | 241,6 сут |
| 59Fe | 44,5 сут | 165Dy | 2,35 ч |
| 60Co | 5,3 лет | 166Dy/166Ho | 81,5 ч/26,2 ч |
| 75Se | 119,8 сут | 170Tm | 128,6 сут |
| 86Rb | 18,8 сут | 175Yb | 4,2 сут |
| 85Sr | 64,8 сут | 177Lu | 6,71 сут |
| 99Mo/99mTc | 66 ч/6 ч | 186Re | 90,6 ч |
| 103Pd | 16,7 сут | 188W/188Re | 69 сут/16,9 ч |
| 109Pd | 13,7 сут | 191Os/191Ir | 15,4 сут/4,9 с |
| 103Ru | 39,4 сут | 192Ir | 74 сут |
| 115Cd | 53,5 ч | 195mPt | 4 сут |
| 117mSn | 13,6 сут | 198Au | 2,6 сут |
| 125I | 60,1 сут | 199Au | 3,2 сут |

В ИРТ-Т проводят нейтронное ***легирования полупроводникового кремния***. Кремний выращивают в виде монокристалла, из которых изготавливают болванки. Для придания кремнию полупроводниковых свойств его нужно легировать – внести примесь, например, фосфора. Для этого полученные болванки облучают нейтронным потоком, в результате чего в них появляются изотопы фосфора, равномерно распределенные по всему объему:

$+\rightarrow →$.

Получаемый таким образом кремний имеет высокие электрические и физические параметры.

К достоинствам радиоактивного легирования относят равномерность распределения легирующего компонента по заготовке, точность дозирования, относительно большую производительность. На ИРТ-Т имеется возможность облучения крупных слитков диаметром более 10 см.

В совокупности с методами спектрометрии на исследовательских ядерных реакторах можно проводить ***нейтронно-активационный анализ***.

***Нейтронно-активационный анализ*** – это элементный, изотопный анализ образцов. Образец помещают в экспериментальные каналы реактора, где он облучается нейтронами. Образуются радиоактивные изотопы. Далее с помощью γ-спектрометров определяют состав образующихся изотопов, по которому можно определить исходный состав образца до облучения. Разложение пробы при этом не требуется, поэтому этот анализ широко применяется при анализе горных пород. Метод является весьма точным и высокочувствительным – предел обнаружения в среднем 1-100 г/т.

***Нейтронное окрашивание полудрагоценных камней***. На данный момент месторождения естественных окрашенных топазов практически истощены, а спрос на эти полудрагоценные камни растет.

Поэтому для окрашивания этих кристаллов используется ряд технологий, одна из которых – радиационная. Нейтронное облучение используется для придания топазам различных оттенков синего цвета – от светло-голубого до темно-синего в зависимости от продолжительности облучения.

Это в несколько раз повышает ювелирную ценность топазов. В процессе облучения быстрыми нейтронами в кристалле топаза образуются структурные нарушения, меняющие его оптические свойства. Подкрашенные топазы по оптическим свойствам неотличимы от природных топазов, включая и оптические спектры поглощения.

Важно при этом, чтобы облучаемый камень не содержал микроэлементы, из которых в результате облучения образуются долгоживущие радиоизотопы.

7.2.2 Реакторное получение технеция-99m

Одним из самых распространённых и широко применяющихся в ядерной медицине для диагностики ряда заболеваний человека является радионуклид 99mTс. Он образуется в результате β–-распада материнского изотопа 99Mo.

Технеций-99m применяют для:

* диагностики заболеваний печени, щитовидной железы, почек и надпочечников, селезенки, респираторной системы, головного, спинного мозга и костного мозга, слюнных желез, питательной системы, костей и суставов скелета;
* изучения физиологических функций сердца и кровяной, лимфатической, урологической систем.

Для получения технеция-99 на ядерных реакторах используются две основные схемы:

1. реакция деления урана:

235U(n,f)99Mo;

1. реакция радиационного захвата:

98Mo(n,γ)99Mo.

Сечения этих реакций, соответственно, равны 582,6 и 0,136 барн.

Недостаток первого метода заключается в образовании большого количества неиспользуемых радиоактивных отходов: 50 Ки отходов на 1 Ки 99Mo. Необходимость в последующей переработке и утилизации отходов, наряду с операцией отделения от них урана для повторного использования, приводит к большим экологическим проблемам.

Во втором случае при использовании реакции радиационного захвата (n,γ) отходы практически не образуются. Основная проблема связана с получением невысоких удельных активностей 99Mo. Так, при облучении природного молибдена, содержащего 24,13 % 98Mo, в потоке тепловых нейтронов 1·1014 н/(см2·с) в течении 100 часов, выход 99Mo не превышает 0,35 Ки/г. В тех же условиях на обогащённом 98Mo (степень обогащения более 95 %) расчётная активность 99Mo может быть повышена до (12-15) Ки/г за счёт увеличения резонансной составляющей в нейтронном спектре реактора При этом величина сечения может достигать 0,7 барн и более. На реакторах с потоком нейтронов 5·1015 н/(см2·с) возможна наработка 99Mo с активностью порядка 200 Ки/г.

Несмотря на то, что реакция радиационного захвата не обеспечивает высокой удельной активности 99Mo, её можно достаточно эффективно использовать для последующей наработки из такого сырья высокоактивного технеция-99m:

98Mo(n,γ)99Mo → 66,74ч → 99mTс → 6,05ч → 99Tc.

Себестоимость 99mTс при этом снижается в 5-6 раз по сравнению с реакцией деления урана.

Приведённая реакция характеризует ***генераторную*** схему накопления во времени изотопа 99mTс.

После выгрузки облученного молибдена из реактора из-за высокой удельной активности работы с ним ведут в специальных автоматизированных горячих камерах при помощи манипуляторов.

7.2.3 Генераторы технеция

***Генератор радиоактивных изотопов*** – установка, в которой в результате распада долгоживущего материнского радионуклида образуется дочерний изотоп с меньшим периодом полураспада.

Так как существует различие между химическими свойствами дочернего и родительского нуклидов, то возможно их разделение в генераторной установке и получение продукта с оптимальными характеристиками.

Время накопления максимальной радиоактивности дочернего радионуклида (tmax) в изотопном генераторе, предварительно полностью очищенном от дочернего радионуклида, можно определить из соотношения:

$t\_{max}=\frac{3,323∙T\_{M}∙T\_{Д}}{T\_{M}-T\_{Д}}∙ln\frac{T\_{M}}{T\_{Д}}$*,*

где ТМ и ТД – периоды полураспада соответственно материнского и дочернего радионуклидов.

Одна из проблем, стоящих на пути широкого использования радиофармпрепаратов на основе технеция-99m, связана с необходимостью их быстрой доставки потребителю, так как период полураспада целевого нуклида составляет всего около 6 часов. Проблема может быть решена путём поставки не дочернего нуклида 99mTс, а материнского 99Mo, период полураспада которого значительно больше (66,7 часа). Иными словами, целесообразной является поставка в отдалённые регионы не радиофармпрепаратов на основе технеция-99m, а генераторов технеция-99m. Необходимый же радиофармпрепарат вырабатывается непосредственно в радиологической лаборатории потребителя.

Известно три основных способа отделения дочернего изотопа 99mTc от материнского 99Mo:

1. хроматографический;
2. сорбционный;
3. экстракционный.

Экстракционные генераторы представляют собой стационарные установки большой мощности, способные удовлетворять потребность в радиофармпрепаратах целого региона страны. На основе же хроматографического и сорбционного методов разработаны мобильные переносные генераторы небольшой мощности, предназначенные для обеспечения препаратом одного-двух медицинских учреждений.

***Сорбционные генераторы технеция***. На ядерном реакторе при ТПУ разработана технология и начато производство малогабаритных переносных сорбционных генераторов технеция-99m для поставки пользователям по всему Сибирскому региону. Для облучения мишеней, содержащих обогащенный молибден-98, задействован центральный канал реактора с потоком нейтронов 1,7·1014 н/(см·с). Плановый объём производства составляет 1000 генераторов в год.

***Экстракционные генераторы технеция***. Работы по получению технеция-99m на реакторе ИРТ-Т проводятся с 1985 года. Здесь были созданы первые отечественные экстракционные генераторы технеция-99m с полным дистанционным управлением. В отличие от известных мировых аналогов, они имеют полное дистанционное управление на всех стадиях получения препарата и могут быть загружены облучённым соединением молибдена-99 в любом его агрегатном состоянии.

Традиционная технологическая схема экстракционного получения 99mTc включает следующие основные операции:

* растворение облучённой мишени 99Mo в растворе KOH либо NaOH;
* экстракция 99mTc органическим экстрагентом;
* дистилляция экстрагента и растворение сухого остатка, содержащего 99mTc, в физиологическом растворе.

Принцип действия экстракционного генератора проиллюстрирован на рис. 7.2.

Щелочной раствор 99Mo

Экстрагент

Давление

1

2

3

1 – экстрактор с мешалкой; 2, 3 – испаритель

Рис. 7.2. Схема экстракционного генератора 99mTc

Установка состоит из экстрактора (1) с мешалкой, куда подаётся исходный щелочной раствор 99Mo и экстрагент. После перемешивания смеси и отслоения органической фазы, производят её отбор в испаритель (2) с помощью заборной трубки, конец которой расположен над границей раздела фаз. Экстрагент отгоняют в испаритель (3).

За счёт оригинальных технических решений в генераторах предусмотрен цикл многократной экстракции одним и тем же малым объёмом экстрагента, что повышает эффективность и одновременно способствует уменьшению габаритов установки. Производительность генератора составляет в среднем (15-20) Ки в неделю, что достаточно для удовлетворения потребностей города с населением 500 тыс. человек.

Генератор технеция-99m прошёл контрольные испытания Минздрава РФ и в настоящее время задействован для ежедневного обеспечения стерильным препаратом технеция-99m радиологических лабораторий г. Томска и соседних регионов. Генераторы данного типа были поставлены из Томска для Радиевого института (С. Петербург), РНЦ «Курчатовский институт» и так далее.

Полученный с помощью экстракционного генератора препарат ***«Натрия пертехнетат, 99mTc»*** имеет следующие характеристики:

состав:

- технеций-99m без носителя, ГБк 0,74-2,96

- натрия хлорид, мг 8,7- 9,3

- воды для инъекций, мл до 1

- радиохимическая чистота, %, не хуже 99,0

- содержание метилэтилкетона, %, не более 0,05

- pH 5,0-7,0

радионуклидные примеси:

- 99Mo, %, не более 2∙10–3;

- остальные радионуклиды, %, не более 1∙10–4.

7.3 Ускорители заряженных частиц

7.3.1 Линейные ускорители

***Ускоритель заряженных частиц*** – устройство для получения заряженных частиц (элементарных частиц, ионов) высоких энергий.

В основе работы ускорителя заложено взаимодействие заряженных частиц с электрическим и магнитным полями. Конструктивно ускорители подразделяются на две большие группы:

* линейные ускорители – ускорители, в которых пучок частиц однократно проходит ускоряющие промежутки;
* циклические ускорители, в которых пучки движутся по замкнутым кривым, многократно проходя ускоряющие промежутки.

***Линейный ускоритель*** создан для работы с заряженными частицами: ионами и электронами. На рис. 7.3 приведена схема линейного ускорителя. Ионы испускаются из источника (4) вдоль ускоряющих трубчатых электродов (1-3). К электродам подводится синхронизированный электрический ток. Он синхронизируется таким образом, чтобы в зазорах между электродами возникал потенциал в момент прохождения в этих зазорах заряженной частицы. Разность потенциалов создает электрическое поле, направленное параллельно направлению движения частицы и ускоряющая ее.

4

5

3

2

1

1-3 – ускоряющие трубчатые электроды, 4 – источник ионов, 5 – генератор

Рис. 7.3. Схема линейного ускорителя

Линейные ускорители используются для электронного анализа поверхностных слоев, стерилизации медицинских приборов, исследования поверхности материала, получения трековых мембран, испытания приборов на стойкость к радиоактивному излучению.

7.3.2 Циклотроны

***Циклотрон*** – резонансный циклический ускоритель тяжелых заряженных частиц, в котором частицы двигаются в постоянном и однородном магнитном поле, а для их ускорения используется высокочастотное электрическое поле неизменной частоты. На циклотронах можно ускорять такие частицы, как протоны, α-частицы, нейтроны, дейтроны, ионы.

На рис. 7.4 приведена схематичная конструкция циклотрона.

1

2

3

4

В

1 – линейный ускоритель; 2 – полые дуанты; 3 – отклонитель частиц; 4 – поток частиц

Рис. 7.4. Конструкция циклотрона

Поток заряженных частиц попадает в пространство между двумя дуантами, захватывается электрическим полем и начинает двигаться вдоль направления поля. Когда он попадает во внутреннее пространство дуанта, на него начинает действовать магнитное поле, отклоняющее его в обратном направлении. Между дуантами поток снова захватывается электрическим полем, ускоряется и входит в пространство дуанта, где снова отклоняется, совершая, таким образом, спиральные движения. Достигая определенной энергии, частицы вылетают с орбиты и через отклонитель выводятся на мишень.

В последнее время для получения радионуклидов медицинского назначения преимущество отдаётся специализированным медицинским сильноточным циклотронам, что объясняется возможностью получения на них радионуклидов с оптимальными ядерно-физическими свойствами, наиболее близко отвечающими требованиям радиофармацевтики.

На них ускоряют протоны, дейтроны и гелионы-3 и -4 до энергий (15-30), (8-20), (15-45) и (20-45) МэВ соответственно. Выбор этих интервалов энергии определяется, в первую очередь, компромиссом между увеличением выхода целевого радиоизотопа и увеличением стоимости производства с возрастанием энергии частиц. Для производства радиоизотопов также иногда используются линейные ускорители и микротроны.

Условно в этой области использования циклотронов различают 5 уровней в зависимости от максимальной энергии ускоряемых протонов. Возможности циклотронов I-IV уровней для производства радионуклидов показаны в табл. 7.2.

Табл. 7.2. Производство радионуклидов на циклотронах I-IV уровней

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Циклотрон | Энергия протонов, МэВ | Ядерные реакции | Основные производимые радионуклиды |
| Уровень I | ≤ 10 | (p,n), (p,α) | 11C, 13N, 15O, 18F |
| Уровень II | ≤ 20 | (p,n), (p,α) | 11C, 13N, 15O, 18F, 67Ga,103Pd, 109Cd, 111In,123I, 124I, 186Re |
| Уровень III | ≤ 45 | (p,pn), (p,2n), (p,3n) и др. | 22Na, 38K, 57Co, 67Ga, 68Ge,73Se, 75-77Br, 81Rb (81Kr),111In, 123I, 201Tl, 225Ac |
| Уровень IV | ≤ 200 | (p,4n), (p,5n) и др. | 22Na, 28Mg, 52Fe 67Cu,72Se (72As), 81Rb (81Kr),82Sr (82Rb), 103Pd, 109Cd, 117mSn, 123I, 149Tb, 201Tl |

Ускорители 5-го уровня – сильноточные ускорители с энергией протонов более 200 МэВ («мезонные фабрики») используются для производства отдельных радионуклидов. Как правило, производство этих радионуклидов на циклотронах меньшего уровня невозможно или неэффективно.

Большая часть циклотронных радионуклидов, перечисленных в табл. 7.2, находят применение в медицинской диагностике, где в наибольшей степени имеют значение отсутствие носителя и специфические свойства нуклидов, такие, как химическая природа соответствующего элемента, период полураспада, энергия частиц и γ-квантов. Все это иллюстрирует общее правило, что ***циклотроны целесообразно использовать для получения не просто излучателей, а радиопрепаратов с определенными характеристиками***.

Процесс производства радиоизотопов на ускорителях состоит из двух основных операций:

1) облучения мишени;

2) приготовления из нее конечного радиоактивного препарата.

Мишень может помещаться внутрь вакуумной камеры ускорителя или находится вне ее.

***Внутренняя мишень*** может представлять собой тонкое покрытие, наносимое на медный диск-основу, который в процессе облучения вращается. Охлаждение основы осуществляется циркулирующей через нее водой.

При помещении мишени внутрь вакуумной камеры ускорителя облучать мишень можно при весьма высоких токах – сотни и тысячи микроампер. Это обеспечивает высокую производительность процесса.

Недостатком внутренней мишени является ограниченность материалов, которые могли бы выдержать очень высокое удельное тепловыделение (до нескольких кВт/см2 и больше). При этом возникают дополнительные проблемы, связанные с поддержанием вакуума.

Также высокая наведенная активность мишени заставляет пользоваться автоматическими устройствами для ввода и, главное, вывода мишени из камеры циклотрона с последующей транспортировкой мишени в горячую камеру для радиохимической обработки.

Для ***внешней мишени*** облучение производится отклоненным пучком, прошедшим через фольгу, при значительно меньших токах (не выше 100 мкА). Однако в этом случае круг веществ, служащих мишенью, значительно расширяется. Мишенью могут служить металлы, соли, порошкообразные вещества, газы. На основу, выполняющую монтажную и теплоотводящую роль, мишень наносится различными способами. Для металлов это механическое крепление или припаивание металлической пластины, гальваническое покрытие основы или наплавление на нее.

Последний способ применяется и для солевой мишени. Порошкообразные вещества фиксируют в основе с помощью фольги, иногда применяют напыление в вакууме. Газы облучают в тонкостенных стеклянных или металлических трубках.

После облучения мишень отделяют от основы в условиях обеспечения радиационной защиты и подвергают радиохимической обработке для выделения целевого нуклида. Наиболее распространенными операциями по выделению являются соосаждения, возгонка, ионообменное разделение, экстракция и электроосаждение.

Циклотроны большой мощности могут быть использованы для синтеза тяжелых ядер новых элементов периодической таблицы: с атома срываются электроны в ионизационной камере, затем он запускается в циклотрон, где разгоняется до больших энергий, затем разогнанные ядра сталкивают друг с другом и пытаются зафиксировать получение тяжелых ядер новых элементов.

При ускорении ионов аргона имеющие энергию до 40 МэВ возможно применение ускорителя при производстве ***трековых мембран***. Пленку полимера облучают этими ионами и они, проходя через нее, разрушают молекулы, которых касаются. Полученные микроканалы в пленке называются треками и имеют размеры, сопоставимые с размерами молекул.

Такие мембранные могут быть использованы для высокоэффективной очистки воды от примесей: молекулы воды могут пройти через треки в мембране, но вирусы и микроорганизмы, имеющие намного большие размеры, пройти не могут.

На циклотроне также можно получать потоки нейтронов при облучении бериллиевой мишени:

 .

Так как нейтроны являются относительно тяжелыми частицами, то они очень эффективно разрушают органические ткани. Это используют в терапии онкологических заболеваний, когда сфокусированный поток нейтронов направляют на клетки опухоли.

***Радиофармпрепарат на основе изотопа 199Tl***. С химической точки зрения таллий действует как аналог калия. Ранее в целях диагностики широко применяли изотоп таллия-201, который можно получить, облучая стабильные изотопы таллия по реакциям:

203Tl (p, 3n) 201Pb → 9,4ч → 201Tl,

205Tl(p, 5n) 201Pb → 9,4ч → 201Tl ,

на ускорителях протонов большой энергии – более 30 МэВ. Методики его получения достаточно сложны и включают до 10 радиохимических операций. При этом образуется большое количество радиотоксичных отходов.

В Томске с 1985 г. исследовалась возможность использования для радионуклидной диагностики вместо 201Tl его короткоживущего аналога – 199Tl (T1/2= 7,4 часа). Этот изотоп образуется при облучении золотой мишени α-частицами с энергией 22-27 МэВ на сравнительно небольших циклотронах:

197Au(α,2n)199Tl.

Для снижения выхода других изотопов таллия (200Tl по реакции (α,n) и 198Tl по реакции (α,3n) энергия альфа-частиц должна составлять величину (27-28) МэВ.

Мишень представляет собой тонкую фольгу толщиной от 30 до 500 мкм, поэтому при облучении необходимо обеспечить эффективный теплосъем. Достигается это за счет охлаждения обратной поверхности мишени дистиллированной водой, и вращения мишени в процессе облучения.

Чтобы извлечь радиоактивный изотоп с поверхности мишени, используют метод возгонки (сублимации) в токе воздуха или кислорода с последующей конденсацией: таллий окисляется, переходит в газообразное состояние и уносится с током газа.

Сублимационная установка для выделения таллия из мишеней показана на рис. 7.5. Облучённую мишень (11) помещают на дно предварительно прогретой до заданной температуры камеры (позиция I). Над ней устанавливают охлаждаемый водой конденсор. По окончании сублимации конденсор с осаждаемым на нём таллием переносят в ёмкость для смыва (7) (позиция II), куда из шприца (5) через вентиль (6), установленный в положение «Р», подают физиологический раствор и осуществляют смыв конденсата таллия. Обратным ходом поршня полученный раствор переводят в шприц и затем через вентиль (положение «О») переводят во флакон-сборник (8). При этом вытесняемый воздух выходит через иглу (10). Полученный раствор хлорида таллия 199Tl стерилизуется в паровом автоклаве.

Оптимальная температура процесса сублимации составляет (650-700) °С, время извлечения (15-20) минут.

позиция

**I**

**II**

P

З

O

1

2

3

4

11

5

7

6

8

9

10

1 – сублимационная камера из кварцевого стекла; 2 – нагревающий электроэлемент; 3 – конденсор; 4 – уплотняющее кольцо; 5 – шприц с физиологическим раствором (0,9% раствор NaCl); 6 – двухходовой вентиль; 7 – ёмкость для смыва конденсата; 8 – флакон-сборнику; 9-10 – иглы; 11 – облученная мишень

Рис. 7.5. Схема установки для сублимационного выделения таллия-199

После проверки качества препарата «Таллия хлорид, 199Tl» его поставляют в медицинское учреждение. Одним из определяющих факторов качества является содержание в полученном продукте примеси таллия-200, которое не должно превышать 1,5% на время приготовления.

Данный препарат хорошо себя зарекомендовал при медицинской диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Препарат вводится в кровь пациента и распространяется по органам. С помощью детекторов можно получить картину распределения препарата по сердечной мышце. Затемненные области означают плохое кровоснабжение.

7.3.3 Бетатроны

Отдельно выделяют ***бетатроны*** – ускорители с безэлектродным ускорением заряженных частиц.

На рис. 7.6 приведена схематичная конструкция бетатрона. Внутри бетатрона находится тороидальная камера под вакуумом, который держится на протяжении нескольких лет. Размер мишени составляет 1,5 мм, материал – тантал. Камеры покрывают специальным серебром для того, чтобы электроны, которые в процессе ускорения выпадают, заряжали бы стекло и создавали бы неоднородность.

2

1

3

Впрыск e–

40 кэВ

1 – магнитопроводы; 2 – обмотки; 3 – тороидальная камера

Рис. 7.6. Конструкция бетатрона

Поток частиц предварительно разгоняется до 40 кэВ и затем запускается на круговую орбиту. В тороидальной камере магнитное поле вызывает два явления:

1) изменяется магнитный поток синусоидальной ЭДС, которая сообщает электронам дополнительную энергию;

2) вызванная магнитным полем радиальная сила, перпендикулярная скорости электронов, заставляет их двигаться по круговой орбите. Электроны ускоряются, когда напряженность магнитного поля возрастает от нуля до максимального значения, то есть за ¼ периода и совершает насколько сотен тысяч оборотов по кругу. Электроны приобретают энергию от 3 до 10 МэВ. Сбрасывание электронов с обитали совершается путем включения дополнительной обмотки магнита. При попадании электронов на мишень они тормозятся, теряют энергию на излучение в виде жестких рентгеновских лучей.

Чем больше частота, тем выше мощность излучения. Установка может работать беспрерывно не более 45 минут, затем она должна простаивать 15 минут перед следующим запуском.

Бетатроны применяются в медицине для облучения пораженных тканей, так как узкосфокусированный поток электронов позволяет обработать только маленькую поверхность большого организма. Также бетатроны используют для электросварки в космосе, дефектоскопии, рентгенографии, радиографии.

Маломощные ускорители (с энергией 3 МэВ) совместно с линейкой детекторов (дорожка из детекторов ионизирующего излучения, последовательно фиксирующих проходящий через объект луч и выдающих картину всего, что находится внутри) применяется в качестве системы контроля на таможне.