КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ

Зарипова Ю.А.

ОСНОВЫ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ

Сборник лекций для студентов по направлению подготовки
«Физические и химические науки»

Алматы

СОДЕРЖАНИЕ

Лекция 1. Основные ядерно-физические термины и определения.

Лекция 2. Общие физико-химические свойства радиоактивных соединений.

Лекция 3. Радиоактивность и закон радиоактивного распада.

Лекция 4. Основы ядерных реакций.

Лекция 5. Радиоактивное мечение химических соединений.

Лекция 6. Производство радионуклидов на циклотроне.

Лекция 7. Производство радионуклидов на реакторе.

Лекция 8. Применение медицинских генераторов радионуклидов.

Лекция 9. Контроль качества радиоактивных изотопов.

Лекция 10. Применение радиоактивных изотопов.

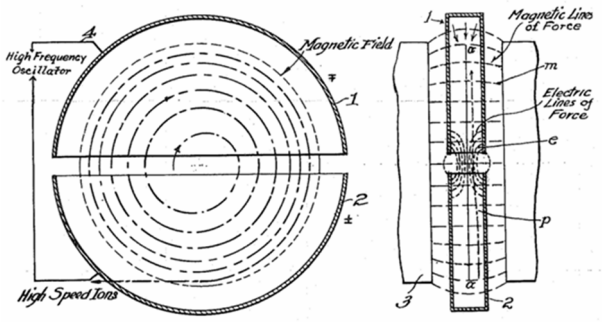
Лекция 11. Радиационная безопасность и обращение с радиоактивными материалами.

Лекция 6. Производство радионуклидов на циклотроне.

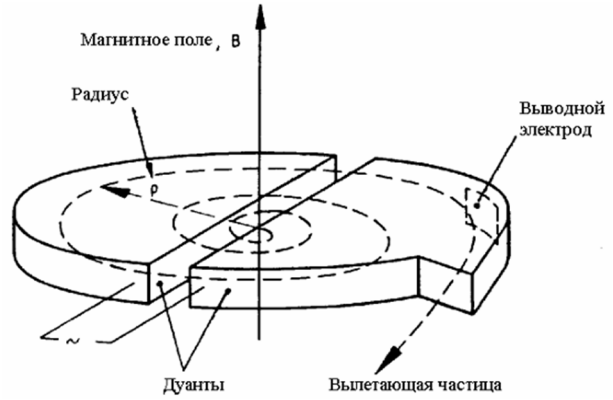
Цель лекции: раскрыть принципы работы ускорителей заряженных частиц и их использование для получения искусственных радионуклидов; показать особенности ядерных реакций, протекающих при облучении мишеней ускоренными частицами, и значение циклотронных установок в производстве радионуклидов для медицины.

Ускорители заряженных частиц, наряду с ядерными реакторами, являются ключевыми установками для получения искусственных радионуклидов. Согласно данным МАГАТЭ, в мире сегодня функционирует свыше 200 ускорителей различных конструкций, применяемых для производства радионуклидов (РН). При взаимодействии ускоренных частиц с веществом мишени происходят ядерные реакции, в результате которых формируются радиоактивные изотопы, обладающие определённым периодом полураспада. После радиохимической обработки выделенный изотоп используется либо для изготовления радиоактивных источников (например, в ампулах), либо в составе радиофармацевтических препаратов (РФП). Таким образом, области применения радионуклидов можно условно разделить на две основные группы: техническую (например, активационный анализ, контроль сварных соединений и др.) и медицинскую. В медицине радионуклиды находят применение как в диагностических целях (I), так и для терапевтического воздействия (II). По оценкам, более половины всей производимой в мире изотопной продукции используется именно в ядерной медицине.

В циклотроне реализуется принцип циклического ускорения заряженных частиц: их движение происходит по спиральной траектории в магнитном поле, а ускорение осуществляется электрическим полем, создаваемым в зазоре между двумя полукруглыми электродами – дуантами. Первые модели циклотрона обеспечивали ускорение протонов до энергий, не превышающих 1 МэВ. Несмотря на сравнительно низкие значения энергии, этого было достаточно для проведения экспериментов по изучению ядерных реакций. Современные циклотроны обладают значительно более высокой мощностью и позволяют придавать заряженным частицам огромные энергии, что открывает возможности для реализации широкого спектра ядерных исследований и реакций.



Между полюсами мощного электромагнита располагается вакуумная камера, внутри которой установлены два полых металлических полуцилиндра - так называемые дуанты. К этим дуантам подводится переменное электрическое напряжение, создающее осциллирующее электрическое поле. Магнитное поле, формируемое электромагнитом, направлено перпендикулярно плоскости, в которой находятся дуанты. Под действием электрического поля частица при каждом прохождении зазора между дуантами получает дополнительное ускорение. В результате её скорость возрастает, и траектория движения принимает форму окружности с постепенно увеличивающимся радиусом.



I. Радиоактивные нуклиды и соединения, меченные ими, находят широкое применение в диагностических исследованиях различных медицинских направлений – кардиологии, онкологии, эндокринологии, пульмонологии, урологии, неврологии и других областях. Известно, что в состав человеческого организма, помимо пяти основных химических элементов – кислорода, водорода, углерода, азота и кальция – входят также десятки других, таких как йод, калий, железо, хлор и многие другие. Благодаря этому введение радионуклида, обладающего свойствами определённого элемента, присутствующего в организме, либо введение его в составе соответствующего химического соединения, позволяет прослеживать распределение вещества и оценивать различные физиологические и патологические процессы в органах и тканях.

Первые опыты по использованию радионуклидов в медицинской диагностике относятся к середине 1920-х годов. Именно тогда Джордж де Хевеши, удостоенный впоследствии Нобелевской премии (1943 г.), провёл эксперименты на лабораторных мышах,

исследуя процессы метаболизма с использованием изотопа висмута-210 (^{210}Bi). В 1927 году Блюмгарт и Вайсс впервые применили радон для оценки гемодинамики у пациентов с сердечной недостаточностью. В наши дни радионуклидные методы диагностики и терапии прочно вошли в повседневную медицинскую практику по всему миру. Для проведения таких исследований используется специально приготовленный радиофармацевтический препарат (РФП), в состав которого входит необходимый радионуклид. РФП, применяемые в диагностических целях, содержат изотопы, испускающие гамма- или позитронное излучение. Эти излучения выступают в роли носителей информации: они выходят за пределы тела пациента и фиксируются внешними приборами – радиометрическими, радиографическими или гамма-сцинтиграфическими системами. Полученные данные позволяют проводить графическую регистрацию или визуализацию физиологических процессов, происходящих в исследуемых органах и тканях.

II. В отличие от диагностических радиофармацевтических препаратов, терапевтические РФП содержат радионуклиды, испускающие α-, β- или γ-излучение. Их основная функция заключается в создании локальной радиационной дозы непосредственно в области патологического очага, что позволяет эффективно воздействовать на поражённые ткани при минимальном облучении здоровых органов. Как правило, химические соединения, входящие в состав таких препаратов, не обладают собственной фармакологической активностью или же применяются в настолько малых количествах, что не вызывают выраженного фармакологического эффекта.

Диагностические радионуклиды, применяемые для проведения исследований *in vivo* (путём внутривенного введения), должны обеспечивать как можно более низкий уровень радиационного воздействия на так называемые критические органы. Не менее важным требованием является выраженная органотропность, то есть способность радионуклида или РФП избирательно накапливаться в определённых органах или тканях, таких как костная система, сердце, почки, головной мозг, лёгкие и другие. Радиотоксичность радионуклидов в значительной степени определяется их ядерно-физическими свойствами: периодом полураспада и энергией (или «жёсткостью») излучения. В связи с этим современное направление развития радионуклидной диагностики ориентировано на сокращение использования долгоживущих изотопов и их замену короткоживущими радиоактивными нуклидами, которые обеспечивают необходимое диагностическое качество при меньшей дозовой нагрузке на пациента. Кроме того, радионуклиды, применяемые для создания диагностических РФП, должны удовлетворять ряду обязательных требований:

· удобная для регистрации величина энергии g-излучения (70-200) кэВ;

· небольшой период полураспада (десятки минут, часы), близкий по продолжительности ко длительности выполнения измерений;

· распад ядра происходит путём изомерного перехода либо путём захвата орбитального электрона (ЭЗ) с испусканием монохроматического излучения;

· отсутствие при распаде сопутствующих g, a, b -излучений.

Основными установками для получения радионуклидов, применяемых в медицине, служат ядерные реакторы и ускорители заряженных частиц. Соответственно, радионуклиды принято условно подразделять на две группы: реакторного и циклотронного происхождения. В последние годы наблюдается тенденция к преимущественному использованию специализированных медицинских сильноточных циклотронов. Это связано с тем, что такие установки позволяют получать радионуклиды, обладающие оптимальными ядерно-физическими характеристиками, наиболее соответствующими требованиям радиофармацевтического производства. На современных циклотронных установках осуществляется ускорение протонов, дейтонов, а также ядер гелия-3 и гелия-4 до энергий порядка 15-30, 8-20, 15-45 и 20-45 МэВ, соответственно. Выбор указанных диапазонов энергий определяется необходимостью достижения оптимального соотношения между выходом целевого изотопа и экономической эффективностью процесса, так как с ростом энергии частиц увеличивается не только выход, но и стоимость производства. Помимо циклотрона, для получения отдельных радиоактивных изотопов могут использоваться и другие типы ускорителей, например линейные ускорители или микротроны.

В сфере применения циклотронных установок принято выделять пять уровней, классифицируемых в зависимости от максимальной энергии ускоряемых протонов. Производственные возможности циклотронов I-IV уровней для получения различных радионуклидов представлены в таблице ниже. К пятому уровню относятся сильноточные ускорители, обеспечивающие энергию протонов выше 200 МэВ. Такие установки, известные также как мезонные фабрики, используются преимущественно для синтеза отдельных, специфических радионуклидов. В большинстве случаев получение этих изотопов на циклотронных установках более низкого уровня оказывается либо технически невозможным, либо экономически нецелесообразным.

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

Процесс получения радиоактивных изотопов включает две основные стадии:

1. облучение мишени потоками ускоренных частиц;
2. радиохимическую обработку облучённого материала с целью выделения целевого радионуклида и приготовления конечного препарата.

Мишень может размещаться как внутри вакуумной камеры ускорителя, так и вне её пределов. Внутреннее размещение мишени позволяет работать при очень высоких токах пучка, вплоть до сотен и тысяч микроампер. Однако у такого подхода есть ограничения: материал мишени должен выдерживать чрезвычайно высокое тепловыделение, достигающее нескольких киловатт на квадратный сантиметр, что существенно ограничивает выбор применяемых веществ. Дополнительные трудности создаёт также необходимость поддержания стабильного вакуума в рабочем объёме ускорителя. Тем не менее, для обеспечения высокой производительности на ряде циклотроных установок применяются именно внутренние мишени. Так, на циклотроне Радиохимического центра в Эмершеме (Великобритания) используется мишень в виде тонкого слоя, нанесённого на медный вращающийся диск-основание. Охлаждение диска обеспечивается циркуляцией воды через его внутренние каналы. Такая конструкция позволяет работать при токах до 750 мкА. Из-за высокой наведённой активности обработка мишеней выполняется при помощи автоматизированных систем, которые обеспечивают их безопасное извлечение из камеры циклотрона и последующую транспортировку в «горячие» камеры для проведения радиохимических процедур.

При использовании внешней мишени облучение осуществляется пучком ускоренных частиц, отклонённым от основной траектории и проходящим через тонкую фольгу. В этом случае рабочие токи значительно ниже и обычно не превышают 100 мкА. Несмотря на

снижение интенсивности облучения, данный метод имеет важное преимущество: значительно расширяется перечень материалов, которые могут использоваться в качестве мишени.

Мишенью могут служить металлы, их соли, порошкообразные вещества и даже газы. Материал наносят на основу, выполняющую конструктивную и теплоотводящую функции, различными способами. Для металлических мишеней применяются механическое закрепление или припаивание пластин, гальваническое осаждение слоя или наплавление. Последний метод подходит также для нанесения солевых соединений. Порошкообразные материалы обычно фиксируют фольгой либо напыляют в вакууме, а газовые мишени облучают в тонкостенных металлических или стеклянных ампулах.

После завершения облучения мишень отделяют от подложки с соблюдением мер радиационной безопасности и направляют на радиохимическую обработку, целью которой является выделение целевого нуклида.

Важнейшими характеристиками радиоактивного препарата, т. е. изделия на основе целевого радионуклида, являются:

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

Сравнение принципов работы ядерного реактора и циклотронной установки показывает, что при производстве радиоизотопов эти два типа источников взаимно дополняют друг друга. Для реакторов характерны ядерные реакции, инициируемые тепловыми нейтронами, наиболее типичной из которых является реакция захвата (n,γ). В результате такого взаимодействия образуется радионуклид, являющийся изотопом исходного (материнского) элемента, который, в свою очередь, выступает стабильным носителем своего радиоактивного аналога. При обычных условиях радионуклид и его стабильная форма находятся в одинаковом химическом состоянии, что делает такие препараты особенно удобными для исследований, связанных с изучением поведения или метаболизма вещества, меченного радиоактивным изотопом.

Одним из главных преимуществ реакторов является возможность создания очень высоких плотностей потока нейтронов до 10^{14} нейтронов/(см²·с) и более. В сочетании с большими сечениями активации для тепловых нейтронов по сравнению с быстрыми

нейтронами, заряженными частицами или фотонами это обеспечивает высокую эффективность образования радионуклидов. Кроме того, значительный объём активной зоны реактора и равномерность распределения нейтронного потока позволяют проводить длительные облучения (в течение недель или месяцев), что особенно важно для накопления изотопов с медленным образованием. Благодаря этим особенностям реакторы отличаются высокой производительностью при получении радионуклидов, а стоимость изотопов, произведённых таким способом, как правило, ниже, чем при использовании ускорителей заряженных частиц.

При облучении мишеней тяжёлыми заряжёнными частицами нередко образуются радионуклиды, которые не являются изотопами исходного (материнского) элемента. В таких случаях при последующем выделении целевого нуклида из мишенного материала он, как правило, не имеет стабильного носителя - изотопов того же элемента, за исключением возможных следовых примесей. Примером может служить получение радиофтора при облучении воды ионами гелия-3. В реакции $^{16}O(^{3}He,p)^{18}F$ образуется изотоп фтора-18. Если в исходной воде отсутствуют стабильные соединения фтора, то после облучения в образце будут присутствовать только радиоактивные атомы фтора, без стабильного изотопного носителя.

Связь между массой радионуклида g [г] и его активностью C [Ки] выражается формулой: $g = 0{,}884 \cdot 10^{-13}\ CAT_{½}$, где A - атомная масса радионуклида в относительных единицах; $T_{½}$ - период его полураспада в секундах. Отсюда, например, 1 мКи ^{18}F ($T_{½}$ = 112 мин) имеет массу всего $1 \cdot 10^{-11}$ г.

В ряде случаев выбор циклотронного метода получения радионуклидов определяется практическими соображениями. Например, реакции типа *(d,p)*, которые обычно характеризуются высоким выходом, по сути аналогичны реакциям *(n,γ)*, происходящим при облучении в реакторе тепловыми нейтронами. Тем не менее, циклотроны оказываются предпочтительными при производстве короткоживущих радиоизотопов, поскольку позволяют значительно упростить и ускорить доставку полученного продукта к потребителю, что критично при малых периодах полураспада. В то же время массовое производство радионуклидов с использованием быстрых или замедленных нейтронов на циклотронных установках экономически невыгодно, хотя в отдельных случаях такие реакции успешно применяются.

Следует отметить, что в последние годы наблюдается существенный рост количества циклотронов, предназначенных специально для промышленного производства медицинских изотопов, что отражает общую тенденцию развития радиофармацевтической индустрии.

Ускорители сверхвысоких энергий применются преимущественно для синтеза новых тяжёлых элементов. Однако их использование для массового производства радиоизотопов в целом считается малоэффективным. Это связано с рядом факторов: низкими токами пучка, малыми сечениями реакций, а также образованием большого количества побочных радионуклидов, что значительно усложняет последующие радиохимические процессы разделения. Тем не менее, в этой области предпринимаются интересные попытки расширения возможностей ускорительной техники. Так, было предложено использовать линейный ускоритель, выполняющий роль инжектора для протонного синхротрона, в качестве источника изотопов. В таких условиях облучения создаётся поток, эквивалентный постоянному току порядка 180 мкА при начальной энергии протонов около 200 МэВ. Применение составных (многослойных) мишеней позволяет получать сразу несколько радионуклидов: каждый из них образуется в оптимальных условиях на своём участке трека протона. Практические эксперименты подтвердили эффективность этого подхода при производстве таких изотопов, как ^{123}I, ^{127}Xe и ^{52}Fe, а также ряда перспективных, ранее почти не используемых радионуклидов - ^{97}Ru, ^{82}Sr и ^{179}Ta, обладающих интересными ядерно-физическими и прикладными свойствами.

Контрольные вопросы:

1. Какую роль играют ускорители заряженных частиц в производстве искусственных радионуклидов?
2. В чём заключается принцип действия циклотронной установки?
3. Чем отличаются радионуклиды реакторного происхождения от радионуклидов, получаемых на ускорителях?
4. Почему ускорители особенно эффективны для получения короткоживущих радионуклидов?
5. Какие физико-химические параметры определяют пригодность радионуклида для медицинской диагностики?
6. Почему ускорители сверхвысоких энергий редко используются для массового производства радионуклидов?

Список использованных источников:

1. Gopal S. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. – Springer International Publishing, 2018. – 428 p.
2. Борисенко А. Ядерная медицина. Том 1. – Алматы: ИЯФ, 2006. – 200 с.

3. Cherry S., Sorenson J., Phelps M. Physics in Nuclear Medicine. – Elsevier Inc., 2012. – 523 p.

4. Денисов Е. И. Производство радиоактивных изотопов для медицинского применения: учебное пособие. – Издательство Уральского университета, 2017. – 94 с.

5. Калмыков С.Н., и др. Основы радиохимии и радиоэкологии. – М.: МГУ. – 134 с. https://teach-in.ru/course/fundamentals-of-radiochemistry-and-radioecology-kalmykov

6. Бадун Г.А. Производство изотопов и ядерная медицинаю – М.: МГУ. – 102 с. https://teach-in.ru/file/synopsis/pdf/isotope-and-medicine-M.pdf