

УДК 544.58: 661.12

**ПРИМЕСНЫЕ РАДИОНУКЛИДЫ
В ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{18}F**

**С.А. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, А.В. САВКОВ, канд. физ.-мат. наук Д.И. БРИНКЕВИЧ,
канд. хим. наук, доц. С.Д. БРИНКЕВИЧ
(Белорусский государственный университет, Минск);
Н.В. ВАБИЩЕВИЧ
(Полоцкий государственный университет)**

Исследовано распределение радионуклидов по различным картриджам в процессе производства ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и ^{18}F -холина с использованием циклотрона ИВА Cyclone 18/9 с целью разработки научно обоснованной концепции длительного хранения радиоактивных отходов радиофармпрепаратов для позитронно-эмиссионной томографии. Определен изотопный состав долгоживущих ($t_{1/2} = 10\text{--}312$ сут) радионуклидов. Показано, что срок хранения картриджей QMA должен составлять не менее полугода. Рассмотрены различные механизмы попадания радионуклидов металлов переменной валентности в картриджи при синтезе радиофармпрепаратов на основе ^{18}F .

Ключевые слова: радиофармпрепараты, радионуклиды, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, ^{18}F -холин.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – современный метод медицинской визуализации, позволяющий получать *in vivo* информацию о нарушениях физиологических и биохимических процессов на молекулярном уровне. На базе Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с ноября 2015 г. впервые в Республике Беларусь заработал Республиканский центр позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-центр). Его создание позволило улучшить результаты лечения пациентов с онкопатологией; сократить экономические расходы на проведение лекарственной терапии; увеличить долю финансово-сберегающих операций; исключить необходимость направления пациентов для диагностики и лечения за рубеж.

В ПЭТ-исследованиях в качестве радиоактивной метки используются короткоживущие радиоизотопы с позитронным распадом. Радионуклид [^{18}F] обладает оптимальными ядерно-физическими характеристиками, что сделало его основным радионуклидом для ПЭТ-исследований. Его период полураспада ($t_{1/2} = 110$ мин) позволяет проводить радиохимический синтез сложных меченых соединений, транспортировку радиофармацевтического препарата в медицинские центры, не имеющие своего циклотрона (в пределах 4-5 ч), а также осуществлять длительные протоколы медицинского исследования [1, 2]. Изотоп ^{18}F получают при облучении протонами обогащенной ^{18}O (> 95%) воды по реакции $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$. Протонный пучок и вторичные нейтроны активируют не только воду, но и атомы металлической мишени. Ионы металлов могут проникать в облучаемую воду и вместе с ней попадать в реактор для синтеза радиофармпрепаратов (РФП). Наличие долгоживущих радионуклидов в готовой лекарственной форме крайне нежелательно вследствие увеличения дозовой нагрузки на пациентов [1, 3] и строго регламентируется техническими инструкциями.

В работе исследовалось накопление радионуклидов в картриджах, используемых при производстве ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) и ^{18}F -холина. Анионно-обменный картридж QMA (четвертичное аммониевое основание на полимерной матрице) используется при синтезе как ^{18}F -ФДГ, так и ^{18}F -холина. Он предназначен для извлечения [^{18}F] фторид-иона из облученной воды. Все отрицательно заряженные вещества удерживаются QMA-картриджем. При этом незаряженные соединения и катионы проходят вместе с облученной водой через QMA в емкость сборник/накопитель отработанной облученной воды [^{18}O]- H_2O . Картриджи Al_2O_3 , C_{18} и SCX используются после синтеза ^{18}F -ФДГ для очистки готового лекарственного средства от химических и радиохимических примесей. Первый картридж SCX содержит сильную катионообменную смолу, используемую для удаления положительно заряженного комплекса $\text{K}^+/\text{Kryptofix}^{\text{TM}} 222$, нейтрализации гидроксида натрия и удаления радионуклидов в катионной форме. К этому картриджу присоединяется картридж слабо основного оксида алюминия Al_2O_3 (коммерческого название Alumina B) для удаления остаточных количеств органических и неорганических кислот, а также сорбции непрореагировавшего ^{18}F -фторида. Картридж C_{18} представляет собой мелкодисперсный оксид кремния SiO_2 , модифицированный октадециловым спиртом, содержащим 18 атомов углерода, что позволяет извлекать из водного раствора неполярные соединения, например продукты неполного гидролиза 1-, 3-, 4-, 6-тетра-О-ацетил-2-О- ^{18}F -ФДГ. При синтезе ^{18}F -холина используются картриджи silica, CM и HLB. Первый представляет собой мелкодисперсный оксид кремния SiO_2 и служит в качестве дефлег-

матора при дистилляции фторбромметана $^{18}\text{FBrCH}_2$. При температуре 20–30°C на нем происходит конденсация паров $^{18}\text{FBrCH}_2$ и ацетонитрила, поскольку эти растворители имеют температуру кипения больше 70°C. Картридж HLB (гидрофильный N-винилпирролидон и липофильный дивинилбензол) представляет собой полярный сорбент, который используется для проведения твердофазного алкилирования (алкилирования N,N'-диметиламиноэтанола фторбромметаном $^{18}\text{FBrCH}_2$ на твердом сорбенте). Картридж CM – карбокси-катионит, применяется для выделения активной фармацевтической субстанции [^{18}F]холина и его очистки от N,N'-диметиламиноэтанола и остаточных органических растворителей.

Целью настоящего исследования являлась разработка научно обоснованных правил работы с радиоактивными отходами от производства РФП на основе ^{18}F с использованием циклотрона IBA Cyclone 18/9 и, в частности, изучение распределения радионуклидов по различным картриджам в процессе производства ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина и последующего уточнения предполагаемого времени их хранения до выведения из состава радиоактивных отходов.

Материалы и методы измерений. Нарботка ^{18}F -радионуклида осуществлялась на циклотроне IBA Cyclone 18/9. Данный циклотрон ускоряет отрицательный ион НГ с энергией 18 МэВ, для перезарядки иона пропускает его через углеродную фольгу, которая изымает электроны у высокоэнергетической частицы. Вследствие смены заряда траектория частицы изменяется на зеркальную, что и приводит к выведению протона из зоны ускорения в мишень для производства ^{18}F -нуклида посредством облучения воды, обогащенной по ^{18}O (Центр молекулярных исследований, Тосно, Россия). Мощность дозы γ -излучения контролировалась дозиметром ДКС-АТ1121. Спектрометрические измерения выполнялись с использованием HPGe германиевого детектора: детекторная система GEM40-83/DSPEC jr 2.0; энергетический диапазон 14,5–2911,4 кэВ; разрешение 0,182 кэВ/канал, а также мультисканального гамма-анализатора Mucha (Raytest) с детектором NaI(Tl) Ø3×3. Обработка спектров проводилась с помощью программы ACTIV. Измерения активности осуществлялись на калибраторе дозы Isomed 2010. В связи с высокой активностью измерения картриджей проводились не менее чем через сутки после синтеза.

Экспериментальные результаты и их обсуждение. В таблицах 1 и 2 представлены средние значения активности картриджей, используемых при синтезе ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина, по результатам измерений после 50 производств.

Таблица 1. – Средние значения активности фильтров после производства ^{18}F -фтордезоксиглюкозы

Картридж	Активность (кБк) после синтеза через			Мощность дозы (мкЗв/ч) через 2 сут
	1 сут	2 сут	7 сут	
QMA	293	4	4	1,2
SCX	151	< 1	< 1	< 0,1
Al ₂ O ₃	2030	< 1	< 1	< 0,1
C ₁₈	372	< 1	< 1	< 0,1

Таблица 2. – Средние значения активности фильтров после производства ^{18}F -холина

Картридж	Активность (кБк) после синтеза через			Мощность дозы (мкЗв/ч) через 2 сут
	1 сут	2 сут	7 сут	
QMA	163	6	5	1,8
silica	2530	1	< 1	< 0,1
CM	18	< 1	< 1	< 0,1
HLB	25	< 1	< 1	< 0,1

Измерения периода полураспада ($t_{1/2} = 1,8288$ ч) показали, что основным радионуклидом во всех картриджах является ^{18}F . Большинство картриджей могут быть признаны нерадиоактивными отходами по истечении 2 сут после синтеза, когда мощность дозы γ -излучения падает ниже 1 мкЗв/ч. Особняком стоит анионно-обменный картридж QMA. Активность в нем на вторые сутки падает до 4 кБк и остается на этом уровне после недели хранения (см. таблицу 1). Это указывает на наличие в нем радионуклидов с периодом полураспада свыше 7 сут. Гамма-спектры, измеренные на гамма-анализаторе Mucha (Raytest), также показали наличие долгоживущих радионуклидов, причем не только в QMA (рисунки 1 и 2), но и в SCX (рисунок 3) и Al₂O₃ (рисунок 4). Только в C₁₈ при измерении гамма-анализатором Mucha (Raytest) их обнаружить не удалось.

В произведенных радиофармпрепаратах (более 250 партий ^{18}F -ФДГ и 30 партий ^{18}F -холина) концентраций долгоживущих радионуклидов, превышающих референтные значения, задаваемые гигиеническим нормативом Республики Беларусь «Критерии оценки радиационного воздействия», обнаружено не было.

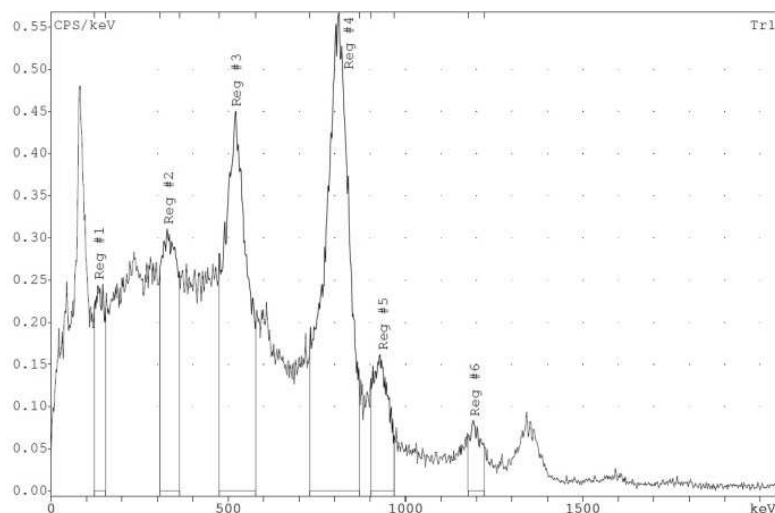


Рисунок 1. – Гамма-спектр QMA, измеренный на гамма-анализаторе Mucha (Raytest) через 18 сут после синтеза ^{18}F -ФДГ

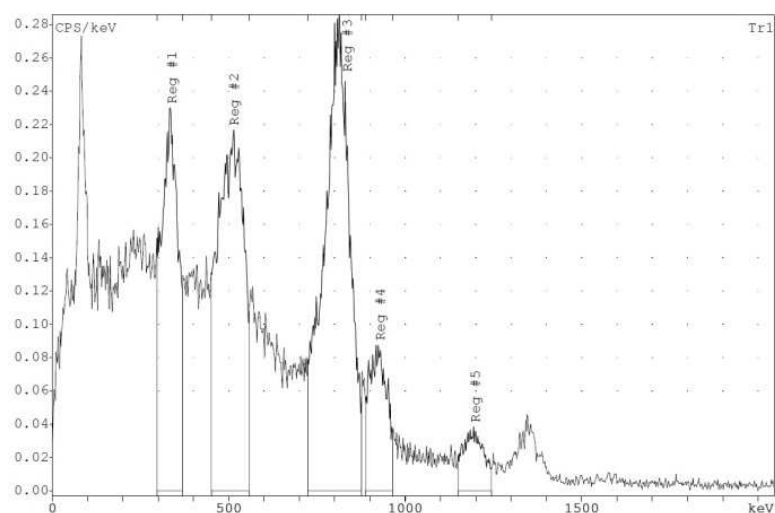


Рисунок 2. – Гамма-спектр QMA, измеренный на гамма-анализаторе Mucha (Raytest) через 15 сут после синтеза ^{18}F -холина

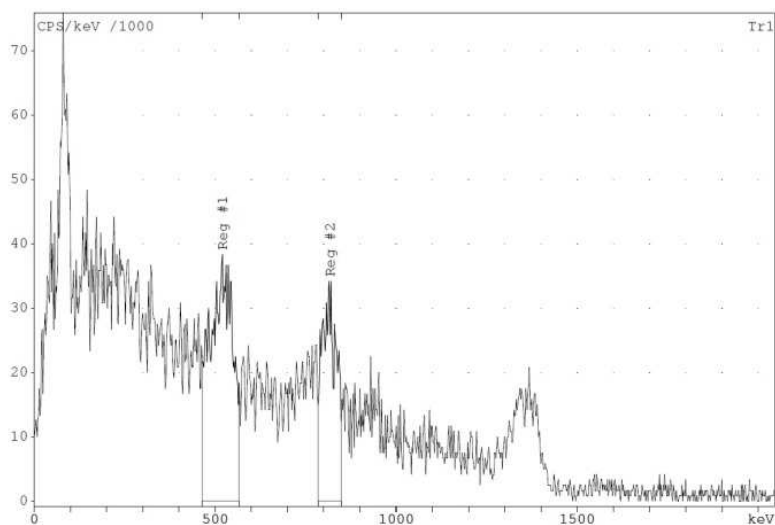


Рисунок 3. – Гамма-спектр SCX, измеренный на гамма-анализаторе Mucha (Raytest) через 15 сут после синтеза ^{18}F -ФДГ

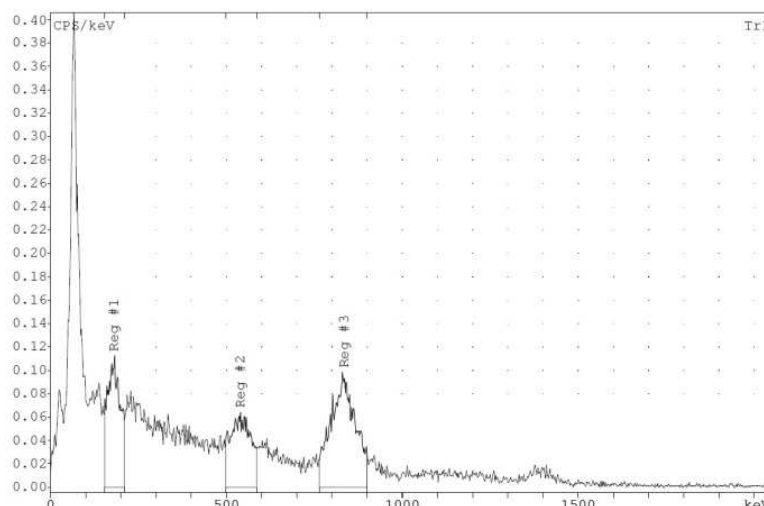


Рисунок 4. – Гамма-спектр Al₂O₃, измеренный на гамма-анализаторе Mucha (Raytest) через 15 сут после синтеза ¹⁸F-ФДГ

Отметим, что γ -спектры картриджа QMA после синтеза холина и ФДГ существенно не различались. Это указывает на то, что нежелательные долгоживущие радионуклиды генерируются не в процессе синтеза, а попадают в зону синтеза из циклотрона вместе с облученной водой. В гамма-спектрах QMA наблюдались 8 широких полос: ~ 90 , 132–140, 330–344, 504–536, 780–842, 914–956, 1190–1222 и ~ 1380 кэВ. Полосы ~ 90 и ~ 1380 кэВ обусловлены естественным фоновым излучением (предположительно, комптоновское рассеяние, ⁴⁰K). Они наблюдались во всех образцах и их интенсивность изменялась от измерения к измерению. В спектрах картриджа SCX наблюдались 3 полосы: 504–532, 780–840 и 914–956 кэВ, обусловленные циклотронными радионуклидами. Интенсивность последней была мала, и полоса (914–956 кэВ) исчезала на 9–11 сут после синтеза. В спектре Al₂O₃ видны только 2 полосы: слабая 504–530 и 780–840 кэВ, интенсивность которых практически не изменялась в течение месяца после синтеза.

Более детальные исследования радионуклидного состава проводились с использованием HPGe германиевого детектора. Наблюдавшиеся примесные радионуклиды представлены в таблице 3. Вид (γ или β) и энергия излучения, период полураспада взяты из [4, 5]. Кроме того в спектрах присутствовало от 3 до 9 (в зависимости от образца) неидентифицированных превышающих фон пика: 1445,82; 1580,92; 1585,03; 1810,51; 1847,32; 2085,66; 2178,86; 2190,33; 2389,45 кэВ. Их форма и энергетическое положение не позволили связать их с известными табличными изотопами. Для неидентифицированных радионуклидов активность оценивалась на несколько порядков величины ниже, чем для идентифицированных изотопов, и не вносила существенного вклада в полную активность.

Ключевыми радионуклидами по определению [6] являются изотопы, дающие наиболее существенный вклад в полную активность. Они должны рассматриваться как референтные для дальнейших оценок. Ключевыми нуклидами для всех картриджей являются ⁵⁶Co, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁵⁴Mn, ⁵¹Cr. Для картриджа QMA, помимо перечисленных выше, в качестве ключевого может рассматриваться также ⁷Be, который отсутствует в гамма-спектрах других картриджей. Ключевые радионуклиды имеют относительно большие (по сравнению с ¹⁸F) периоды полураспада (от 1 месяца до 300 сут), поэтому их активность уменьшится в 1000 раз после 3–6 лет хранения (примерно 10 периодов полураспада). Это означает, что срок хранения картриджей QMA должен составлять не менее 5–6 месяцев. Большинство радиоизотопов из таблицы 3 (например, ⁵⁶Co, ⁵⁸Co, ⁵²Mn, ⁵⁴Mn, ⁶⁴Cu, ⁶⁵Zn и т.д.), в том числе и ключевых, являются β -излучателями. Они определяют дополнительную радиационную нагрузку на пациентов и изменение критериев отнесения указанных твердых отходов к радиоактивным отходам (РАО). Согласно п. 17 СНИП «Требования к обеспечению радиационной безопасности персонала и населения при обращении с радиоактивными отходами» β -излучающие радионуклиды с удельной активностью 100 Бк/г относятся к твердым РАО.

Примесные радиоизотопы попадают в зону синтеза с облученной водой из циклотрона. Облучаемая вода находится в металлической (титано-ниобиевый сплав) мишени, которая имеет тонкое окно из сплава Navar толщиной 50 мкм для ввода протонного пучка. Сплав Navar содержит кобальт (42%), хром (19,5%), железо (18,1%), никель (13,7%), вольфрам (2,7%), молибден (2,2%), марганец (1,6%), углерод (0,2%). С облучаемой водой, протонным пучком и вторичными нейтронами контактирует не только окно из сплава Navar, но и тело мишени из ниобиевого сплава, в состав которого кроме ниобия входят молиб-

ден, титан и вольфрам. В работе [7] при измерении γ -спектров компонентов мишени, облученных на циклотроне IBA Cyclone 18/9 в течение 2 месячного производственного цикла, в Navag-фольге были обнаружены радиоизотопы ^{51}Cr , ^{52}Mn , ^{54}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co . Эти же радиоизотопы были идентифицированы нами в γ -спектрах картриджей после синтеза ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -метилхолина (таблица 3) и также являются ключевыми изотопами в нашем случае. Ключевыми радионуклидами для облученного титанового окна являются: ^{46}Sc , ^{48}V , ^{54}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co [8], что существенным образом отличается от нашего случая. Ни ^{46}Sc , ни ^{48}V нами обнаружено не было.

Таким образом, можно с большой долей уверенности утверждать, что основной вклад в активность картриджей для синтеза ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина вносят радионуклиды из Navag-окна. Остальные детали циклотрона менее значимы. Следует отметить, что при расфокусировке протонного пучка (например, из-за проблем со стриппером) существенная его доля попадает мимо Navag-окна в тело мишени. Это приводит к существенному росту (до 4–5 раз) концентрации долгоживущих примесных радионуклидов не только в облученной воде, но и в картриджах (особенно в QMA).

Таблица 3. – Примесные радионуклиды и их основные характеристики

Изотоп	Возможная реакция получения	Тип и энергия излучения изотопа (кэВ) [4, 5]	Период полураспада	Примечание
^{51}Cr	$^{50}\text{Cr} + n = ^{51}\text{Cr}$ $^{50}\text{V} + p = ^{51}\text{Cr}$ $^{51}\text{V} + p = ^{51}\text{Cr} + n$ $^{54}\text{Fe} + n = ^{51}\text{Cr} + \alpha$	γ , 320,08 КЗ	27,7 сут	Во всех картриджах
^{52}Mn	$^{52}\text{Cr} + p = ^{52}\text{Mn} + n$	β^+ , 2630 γ , 744,23; 935,54; 1333,65; 1434,07	5,59 сут	Во всех картриджах
^{54}Mn	$^{53}\text{Cr} + p = ^{54}\text{Mn}$ $^{54}\text{Cr} + p = ^{54}\text{Mn} + n$ $^{58}\text{Ni} + n = ^{54}\text{Mn} + p + \alpha$	β^+ γ , 834,85	312,3 сут	Во всех картриджах
^{56}Mn	$^{55}\text{Mn} + n = ^{56}\text{Mn}$	γ , 846,75; 1810,72; 2113,05 β , 700 (20%); 860 (50%), 1050 (30%)	2,6 ч	Во всех картриджах, низкоинтенсивный
^{56}Co	$^{56}\text{Fe} + p = ^{56}\text{Co} + n$	β^+ , 195; 318; 977; 1500 γ , 846,77; 1238,28; 2598,45; 1771,35; 3612	77,27 сут	Во всех картриджах
^{57}Co	$^{56}\text{Fe} + p = ^{57}\text{Co}$ $^{57}\text{Fe} + p = ^{57}\text{Co} + n$ $^{58}\text{Ni} + n = ^{57}\text{Co} + d$	γ , 122,06; 136,47 КЗ	271,77 сут	Во всех картриджах
^{58}Co	$^{57}\text{Fe} + p = ^{58}\text{Co}$ $^{58}\text{Fe} + p = ^{58}\text{Co} + n$ $^{58}\text{Ni} + n = ^{58}\text{Co} + p$ $^{59}\text{Co} + n = ^{58}\text{Co} + 2n$	β^+ , 472(14,5%) КЗ (85,5%) γ , 810,76; 863,96; 1674,73	70,92 сут	Во всех картриджах
^{64}Cu	$^{63}\text{Cu} + n = ^{64}\text{Cu}$	β^+ , 656(19%), β^- , 573(38%), КЗ (43%) γ , 1345,77	0.541 сут	QMA низкоинтенсивный
^{65}Zn	$^{65}\text{Cu} + p = ^{65}\text{Zn} + n$ $^{64}\text{Zn} + n = ^{65}\text{Zn}$	β^+ , 325(1,5%) КЗ(98,5%) γ , 344,95; 770,60; 1115,55	244,26 сут	QMA
^{92}Nb	$^{95}\text{Mo} + p = ^{92}\text{Nb} + \alpha$	γ , 934,46; 912,73; 1847,27 β^+	10,15 сут	QMA низкоинтенсивный
^{95}Nb	$^{98}\text{Mo} + p = ^{95}\text{Nb} + \alpha$	γ , 204,12; 561,67; 765,8 β^- , 160	34,975 сут	QMA
^7Be	$^7\text{Li} + p = ^7\text{Be} + n$ $^6\text{Li} + d = ^7\text{Be} + n$ $^{10}\text{B} + p = ^7\text{Be} + \alpha$	γ , 477,60 КЗ	53,22 сут	QMA

Примечание. – КЗ – захват электрона с К-оболочки (К-захват).

Кроме ^{51}Cr , ^{52}Mn , ^{54}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co в наших экспериментах наблюдались также следующие радиоизотопы с низкой активностью ^{64}Cu , ^{65}Zn , ^{92}Nb , ^{95}Nb и ^7Be . Отметим, что радионуклид ^{65}Zn (интенсивная полоса 1115,5 кэВ) авторами [6] был обнаружен в спектрах титанового окна и деталей стриппера (обдирочной фольги) циклотрона IBA Cyclone 18/9; в γ -спектрах Navag-фольги он не был выявлен. Инте-

ресно, что в картриджах через неделю после синтеза были обнаружены относительно короткоживущий изотоп ^{64}Cu ($t_{1/2} = 0,541$ сут). Фотоядерная реакция $^{65}\text{Cu}(\gamma, n)^{64}\text{Cu}$ маловероятна, поскольку ее пороговая энергия превышает 10 МэВ [5, 9]. Образование указанного изотопа из ^{65}Zn невозможно, так как последний испытывает позитронный распад или захват орбитального электрона с переходом в ^{65}Cu . Вероятнее всего, изотоп ^{64}Cu образуется при облучении в циклотроне по реакции $^{63}\text{Cu}(p, \gamma)^{64}\text{Cu}$ в очень высокой концентрации, что позволяет обнаруживать его даже через 14 периодов полураспада. Отметим, что в ряде измерений был идентифицирован радиоизотоп ^{56}Mn ($t_{1/2} = 2,6$ ч), который наблюдался ранее [8] в спектрах Navaг-фольги и деталей стриппера. Этот вопрос требует дополнительных исследований, поскольку достоверная идентификация указанного радиоизотопа близостью его γ -линий с аналогичными γ -линиями от радионуклида ^{56}Co (см. таблицу 3).

Изотопы ^{92}Nb и ^{95}Nb могут образовываться при захвате протонов с последующим испусканием α -частицы стабильными изотопами ^{95}Mo и ^{98}Mo , входящими в состав как тела мишени, так и Navaг-фольги. Авторы [7] не наблюдали его вследствие низкой концентрации Mo (2,2%) в Navaг-фольге. Интересно появление в наших спектрах QMA интенсивного радиоизотопа ^7Be , который не наблюдался ранее другими исследователями [7, 10, 11] в облученных Navaг-фольгах. Радионуклид ^7Be принадлежит к группе космогенных радионуклидов, то есть к нуклидам, непрерывно образующимся под действием космического излучения в верхних слоях атмосферы [12]. Бериллий-7 поступает на поверхность Земли в основном в виде осадков и обнаруживается в талой воде [13]. Процессы, приводящие к образованию ^7Be особенно под действием протонов, достаточно хорошо известны. Наиболее вероятными мишенями для реакций с выходом ^7Be являются ядра легких элементов C, O, N, Si и др. [12]. Основным процессом возникновения этих радионуклидов являются так называемые реакции скалывания, когда протоны и нейтроны взаимодействуют с ядрами азота и кислорода, в результате чего образуется бериллий-7. Однако для таких реакций нужны очень высокоэнергетичные частицы и их формирование в циклотроне маловероятно. Отметим, что в работе [14] бериллий (наряду с Co, Cr, Mn и V) в fM концентрациях выделялся методом капиллярного электрофореза из облученной в титановой мишени ^{18}O]H₂O-обогащенной воды. Однако механизм попадания Be в облученную воду в указанной работе не обсуждался. По нашему мнению, радиоизотоп ^7Be может образовываться при облучении из примесных атомов B и Li, попадающих в воду при длительном хранении в стеклянной посуде. Возможные реакции: $^7\text{Li} + p = ^7\text{Be} + n$ и $^{10}\text{B} + p = ^7\text{Be} + \alpha$.

Анализ публикаций [14–18] по примесным радионуклидам в облученной воде позволяет утверждать, что примесный радиоизотопный состав облученной ^{18}O]H₂O-обогащенной воды во многом определяется условиями облучения (длительность облучения, энергия протонов и т.д.) и примесным составом тела и в наибольшей степени окна мишени. Причем варьируются не только концентрации, но и элементный состав примесных металлических радионуклидов. Общим для всех экспериментальных исследований является наличие в облученной ^{18}O]H₂O-обогащенной воде радиоизотопов хрома (^{51}Cr), кобальта (^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co) и марганца (^{52}Mn , ^{54}Mn). Другие нуклиды наблюдались эпизодически. Так, в работе [15] при облучении серебросодержащей мишени с Navaг-окном протонами с энергией 9,6 МэВ (ионный ток 25 мкА, длительность 60 мин) кроме отмеченных выше наблюдались радиоизотопы ^{55}Fe , ^{55}Co , ^{59}Ni , ^{95}Tc , ^{96}Tc и ^{109}Cd с активностями от 4 до 900 Бк, которые были ниже референтных значений, задаваемых International Basic Safety Standards. В [14] при облучении титановой мишени наблюдались радиоизотопы ванадия и бериллия, а в [17] при облучении 17,5 МэВ протонами на циклотроне Cyclon-30 обнаружены ^{55}Co , ^{48}V , ^{95}Tc и ^{96}Tc . Детальный анализ экспериментальных результатов различных авторов осложняется тем обстоятельством, что сопоставление условий эксперимента не всегда возможно: в большинстве не приводится детальное описание условий облучения (энергия, длительность, марка циклотрона и т.д.) и полный элементный состав мишени, не обсуждаются возможные механизмы попадания радионуклидов в облученную воду. Это указывает на необходимость проведения экспериментальных исследований в конкретных производственных условиях ПЭТ Республики Беларусь.

Осаждение примесных радионуклидов металлов переменной валентности, присутствующих в облученной воде, на картриджах, используемых при синтезе ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина, в литературе детально не обсуждалось. В работе [18] утверждается, что в зависимости от вида радиоизотопа на картридже QMA может осажаться от 25 до 90% примесных металлических радиоизотопов. Однако приведенные в этой же работе экспериментальные данные свидетельствуют о несколько ином: радиоизотоп ^{51}Cr в воде прошедшей через QMA (активность на картридже 1925 Бк) не обнаруживается, т.е. имеет место 100 % осаждение этого изотопа на картридже. Для других высокоактивных радионуклидов (^{52}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co) соотношение активностей в воде, прошедшей через него, и в самом картридже составляет от 0,3 до 5%, т.е. на нем осажается свыше 95% указанных примесей. Каких-либо литературных данных по другим

картриджем нам неизвестно. Наши данные говорят о том, что часть захваченных QMA радионуклидов металлов (по нашим предварительным данным, менее 0,1%) впоследствии вымываются, попадают в зону синтеза и частично осаждаются на других картриджах (SCX, Al_2O_3). Процессы осаждения примесных радионуклидов на различных картриджах, используемых для производства РФП, требуют проведения дальнейших исследований, которые будут являться целью следующих работ.

Заключение. Обнаружено наличие долгоживущих ($t_{1/2} = 10\text{--}312$ сут) примесных радионуклидов в картриджах, используемых при производстве радиофармпрепаратов на основе изотопа ^{18}F (^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холина) в Республиканском ПЭТ-центре. Определен их изотопный состав. Большинство обнаруженных радиоизотопов являются β -излучателями, что требует строго контроля. Показано, что срок хранения картриджей QMA должен составлять не менее полугода. Рассмотрены возможные механизмы попадания примесных долгоживущих радионуклидов металлов переменной валентности в картриджи, используемые при синтезе РФП на основе ^{18}F . В произведенных радиофармпрепаратах содержание долгоживущих радионуклидов существенно ниже референтных значений, задаваемых гигиеническими нормативами Республики Беларусь и Евросоюза. Полученные результаты могут быть использованы для минимизации радиационного воздействия на персонал при производстве РФП на основе ^{18}F с использованием циклотрона IBA Cyclone 18/9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oehr, P. PET and PET-CT in oncology / P. Oehr, H.J. Biersack, R.E. Coleman. – Berlin : Springer, 2004. – 357 p.
2. Позитронно-эмиссионная томография / С.Д. Бринкевич [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2013. – № 2(10) – Ч. 1 : Характеристика метода. Получение радиофармпрепаратов. – С. 129–137.
3. Кодина, Г.Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины / Г.Е. Кодина, Р.Н. Красикова. – М. : МЭИ, 2014. – 282 с.
4. Firestone, R.B. Table of radioactive isotopes/ R.B. Firestone, V.S.Shirley – New York: John Wiley and Sons, – 1988.
5. Физико-химические свойства элементов : справ. / под ред. Г.В. Самсонова. – Киев : Наукова думка, 1965. – 807 с.
6. Radionuclide characterization studies of radioactive waste produced at high-energy accelerators / L. Ulrici [et al.] // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. – 2006. – V. 562, № 2. – P. 596–600.
7. Gamma-ray spectrometric characterization of waste activated target components in a PET cyclotron / P. Guarino [et al.] // Cyclotrons and Their Applications – 2007 : Eighteenth International Conference. – P. 295–297.
8. Guarino, P. Measurement of activity of the predominant gamma-emitting radionuclides in activated components of a medical cyclotron plant [Electronic resource] / P. Guarino, S. Rizzo, E. Tomarchio. – Mode of access: <http://www.irpa12.org.ar/fullpapers/FP2893.pdf>.
9. Белов, А.Г. Интегральные сечения фотоядерных реакций в области гигантского дипольного резонанса / А.Г. Белов [и др.]. – Дубна : ОИЯИ, 2000. – 11 с. – (Препринт / Объед. ин-т ядер. исслед. ; P15-2000-15).
10. Niobium sputtered Havar foils for the high-power production of reactive $[^{18}\text{F}]$ fluoride by proton irradiation of $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ targets / J.S. Wilson [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2008. – V. 66, № 5. – P. 565–570.
11. Measurement of the residual radioactivity induced in the front foil of a target assembly in a modern medical cyclotron / R.G. O'Donnell [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2004. – V. 60, № 2–4. – P. 539–542.
12. Лаврухина, А.К. Ядерные реакции в космических телах / А.К. Лаврухина. – М. : Наука, 1972. – 253 с.
13. Beryllium-7 wet deposition variation with storm height, synoptic classification, and tree canopy state in the mid-Atlantic USA / D.L. Karwan [et al.] // Hydrological Processes. – 2016. – V. 30, № 1 – P. 75–89.
14. Gillies, J.M. Analysis of metal radioisotope impurities generated in $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ during the cyclotron production of fluorine-18 / J.M. Gillies, N. Najim, J. Zweit // Applied Radiation and Isotopes. – 2006. – V. 64, № 4. – P. 431–434.
15. Radioactive byproducts in $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ used to produce ^{18}F for $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ synthesis / Ito Shigeki [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2006. – V. 64, № 3. – P. 298–305.

16. Assessment of radionuclidic impurities in 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG) routine production/ M. Marengo [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2008. – V. 66, № 3. – P. 295–302.
17. Radionuclide impurities in proton-irradiated ^{18}O H₂O for the production of $^{18}\text{F}^-$: Activities and distribution in the ^{18}F FDG synthesis process / L. Bowden [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2009. – V. 67, № 2 – P. 248–255.
18. Al Rayyes, A.H. Enriched water-H₂ ^{18}O purification to be used in routine ^{18}F FDG production / A.H. Al Rayyes // Nukleonika. – 2010. – V. 55, № 3. – P. 401–405.

Поступила 20.03.2017

IMPURITY RADIONUCLIDES AT A RADIOPHARMACEUTICAL PRODUCTION BASED ON A ^{18}F

S. DOBROVOLSKI, A. SAVKOV, D. BRINKEVICH,
S. BRINKEVICH, N. VABISHCHEVICH

The distribution of radionuclides in various cartridges during ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{18}F -choline manufacture using IBA Cyclone 18/9 cyclotron was investigated in order to develop evidence-based concept of long-term storage of radioactive waste of radiopharmaceuticals for positron emission tomography. Isotopic composition of long-lived ($t_{1/2} = 10\text{--}312$ days) radionuclides was detected. It was shown that the shelf life of QMA cartridges should be at least six months. Various mechanisms of radionuclides of metals entering in cartridges at the synthesis of radiopharmaceuticals based on ^{18}F was discussed.

Keywords: radiopharmaceuticals, radionuclide, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -choline.