

ИСТОЧНИКИ ГАММА-ИЗЛУЧАЮЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИКЛОТРОНА CYCLONE 18/9HC

SOURCES OF GAMMA-EMITTING RADIONUCLIDES IN THE PRODUCTION OF RADIOPHARMACEUTICALS USING THE CYCLONE 18/9 HC CYCLOTRON

Д. И. Бринкевич¹, С. Д. Бринкевич¹, А. И. Киевицкая², А. Н. Куйко³

D. I. Brinkevich¹, S. D. Brinkevich¹, H. I. Kiyavitskaya², A. N. Kiyko³

¹Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

² МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, Минск, Республика Беларусь

³Белорусский государственный институт метрологии, Минск, Республика Беларусь
alex_1211@mail.ru

¹Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

² ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

³ Belarusian state institute of metrology, Minsk, Republic of Belarus Беларусь
alex_1211@mail.ru

Исследовано накопление побочных радионуклидов (ПРН) в воде $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ при облучении на циклотроне Cyclone 18/9 HC с ниобиевой мишенью и входным окном из сплава Havar. Показано, что активность ПРН определяется в основном накопленной мишенью дозой. Доминирующим источником ПРН является входное окно из сплава Havar. Ниобиевая мишень является источником только одного радионуклида – $^{92\text{m}}\text{Nb}$ с низкой активностью. В процессе активации воды образуются радиоизотопы ^7Be и, вероятно, ^{65}Zn . Облученная на циклотроне вода $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ представляет собой дисперсную систему. До 30 % активности кобальта и марганца, а также ~7 % хрома находятся в составе твердых частиц размерами >5 мкм, вымытых из входной фольги мишени циклотрона вследствие межкристаллитной коррозии.

The accumulation of secondary radionuclides (PRN) in water $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ under irradiation on a Cyclone 18/9 HC cyclotron with a niobium target and an entrance window made of Havar alloy was studied. It is shown that the activity of PRN is mainly determined by the accumulated dose of the target. The dominant source of PRN is the entrance window made of Havar alloy. The niobium target is the source of only one radionuclide, $^{92\text{m}}\text{Nb}$, whose activity is low. In the process of water activation, radioisotopes ^7Be and probably ^{65}Zn are formed. The water $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ irradiated on the cyclotron is a dispersed system. Up to 30 % of the activity of cobalt and manganese, as well as ~7% of chromium, are in the composition of solid particles >5 microns in size, washed out of the input foil of the cyclotron target due to intergranular corrosion.

Ключевые слова: Циклотрон Cyclone 18/9 HC, ниобиевая мишень, $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, активация, радионуклиды.

Key words: Cyclone 18/9 HC cyclotron, niobium target, $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, activation, radionuclides.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-2-245-248>

Циклотроны Cyclone 18/9 HC получили широкое применение при производстве радиофармпрепаратов (РФП). Наиболее распространенными РФП являются препараты на основе ^{18}F , который получают облучением обогащенной по кислороду ^{18}O (>95 %) воды протонами с энергией от 9 до 18 МэВ [1]. Помимо наработки целевого радионуклида ^{18}F в результате протонной и нейтронной активации мишени циклотрона происходит накопление в облучаемой воде $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ побочных радиоактивных продуктов с достаточно высокими уровнями активности. Состав и уровни активности побочных радионуклидов сильно зависят от конструкционных параметров используемого циклотрона [2,3].

Побочные радионуклиды (ПРН) провоцируют целый ряд нежелательных последствий. Так, попадая с облученной водой непосредственно в реактор, они снижают выход РФП [2]. С другой стороны, накопление ПРН в расходных материалах радиохимического синтеза (флаконы с регенерированной водой $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, одноразовые кассеты, картриджи твердофазной экстракции и стерилизующие фильтры), а также в незаменимых элементах модуля синтеза, существенно увеличивает дозовые нагрузки на радиохимический персонал при выполнении ежедневного обслуживания, дезинфекционной обработки и подготовки горячих камер к производству. Так, мощности эквивалентной дозы (МЭД) на расстоянии 10 см от флакона с регенерированной водой $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (объемом 10-12 мл) после трех дней выдержки по мере активации мишени возрастали с 5 до 250 мкЗв/час. При этом внутри горячей камеры с установленными в ней модулями Synthera (IBA, Бельгия) МЭД через сутки после синтеза превышала 80 мкЗв/час и мало изменялась после поверхностной дезактивации оборудования.

Кроме того, загрязнение расходных материалов радиохимического синтеза ПРН приводит к увеличению номенклатуры и объемов жидких и твердых РАО, требующих выдержки до достижения необходимых МЗА в течение нескольких лет [2-5], и, соответственно, обуславливает увеличение дозовых нагрузок для персонала, ответственного за дозиметрию, учет и контроль РАО. При интенсивном ежедневном производстве РФП (до 3 синтезов в день) в ПЭТ-центре накапливается большое количество жидких радиоактивных отходов (ЖРО), которые в основном представляют собой регенерированную воду [^{18}O] H_2O и, в меньшей степени, растворы для дезактивации оборудования.

Интерес к исследованию накопления ПРН при производстве РФП резко возрос в последние десятилетия. Установлено [4], что активность и состав ПРН определяется условиями конкретного производства (тип циклотрона, материал входного окна и тела мишени, интенсивность и длительность облучения и т.д.) и могут варьироваться в широких пределах. Исследования выполнялись на циклотронах GE PET trace, Siemens ECLIPSE RDS-11, CYPRIS HM18, CYPRIS MINI trace и TR 19/9 с серебряными, титановыми и танталовыми мишенями. Чаще всего эти исследования проводятся перед запуском ПЭТ-центров или на начальном (низкоинтенсивном) этапе их работы. Влияние длительного интенсивного рабочего цикла на накопление ПРН ранее не исследовалось. Необходимо также отметить недостаток информации по циклотрону Cyclone 18/9 НС.

В настоящей работе представлены результаты исследования процессов накопления нежелательных долгоживущих радионуклидов, образующихся в воде [^{18}O] H_2O , при длительной (около 3 лет) интенсивной работе циклотрона Cyclone 18/9 НС.

Наработка радионуклида ^{18}F осуществлялась на ускорителе Cyclone 18/9 НС (IBA, Бельгия) при облучении воды, обогащенной по кислороду ^{18}O до 97 %, протонами с энергией 18 МэВ. Использовалась ниобиевая мишень Nirta Fluor объемом 3,2 мл с входным окном из сплава Navar толщиной 25 мкм. Время облучения мишени за один производственный цикл составляло 100-130 минут, ионный ток на мишени – 75-80 μA . Мощность, выделяемая на мишени, при этих условиях облучения составляет ~ 1,45 кВт. Средняя интенсивность работы циклотрона составляла от 5 до 9 циклов облучения в неделю.

Спектрометрический анализ γ -излучающих нуклидов в облученной воде [^{18}O] H_2O на момент окончания синтеза выполняли на спектрометре с детектором из особо чистого германия в соответствии с методикой, изложенной в [2]. Использовалась детекторная система GEM40-83/DSPEC jr 2,0; диапазон энергий 14,5 – 2911 кэВ; разрешение 0,182 кэВ/канал. Идентификацию ПРН проводили посредством измерения энергий γ -квантов и сравнения со справочными значениями. Из-за высокой активности измерения осуществлялись не менее чем через двое суток после синтеза.

Накопление экспериментальных данных осуществлялось в течение 3 лет. По результатам измерений в облученной воде на ускорителе Cyclone 18/9 НС были идентифицированы более 20 нежелательных ПРН. В работе [4] были описаны возможные реакции их образования и основные ядерно-физические характеристики.

Основными радионуклидами при облучении водной мишени циклотрона Cyclone 18/9 НС с ниобиевой мишенью и входным окном из сплава Navar являются изотопы кобальта (^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co), хрома (^{51}Cr), марганца (^{52}Mn , ^{54}Mn), никеля (^{57}Ni) и бериллия (^7Be). Отметим, что присутствие радиоизотопов Co, Cr, Ni и Mn в облученной воде в той или иной концентрации наблюдается практически всегда при использовании входного окна из сплава Navar вне зависимости от материала мишени (серебро, ниобий, тантал или титан) и марки циклотрона. Было установлено, что существенное влияние на активность и набор нежелательных ПРН в облученной воде [^{18}O] H_2O оказывала набранная ранее мишенью доза [2], что обусловлено радиационно-индуцированной коррозией мишени.

Активность каждого из этих ПРН в регенерированной воде (табл.1) варьируется в широких пределах – от единиц до сотен тысяч Бк. Это зависит от накопленной ранее мишенью дозы, а также, но в меньшей степени, от длительности облучения и тока на мишени. Активность ПРН ^7Be определялась в основном партией [^{18}O] H_2O воды и сроками ее хранения, а для одной партии она линейно зависела от длительности облучения в производственном цикле. Для остальных ПРН активности определялись в основном накопленной ранее дозой, причем минимальные значения активности, приведенные в таблице 1, характерны для «чистой» (предварительно не облучавшейся) мишени, а максимальные – для мишеней с большой накопленной дозой (> 4000 мкА·ч).

Радиоизотопы Tc, Nb, Re и Ta имеют активность, как правило, на 3 порядка ниже, чем ПРН кобальта, хрома и марганца. Так, суммарная активность нуклидов Nb, Tc, Re не превышает 1-5 % от суммарной активности радиоизотопов Co. В ряде экспериментов активность указанных радионуклидов была ниже предела обнаружения методики γ -спектрометрии (~5-10 Бк). Тем не менее, присутствие именно радиоизотопов Tc, Nb и Re наблюдалось в готовых РФП [^{18}F]ФДГ и [^{18}F]NaF. Причем их активность резко возрастает при облучении мишеней с накопленной дозой свыше 3000 $\mu\text{A}\cdot\text{ч}$.

Источники ПРН. Основным механизмом попадания ПРН в облучаемую воду [^{18}O] H_2O является вымывание продуктов активации из окна мишени. Сплав Navar содержит ряд хорошо активирующихся элементов; кобальт (42%), хром (19,5%), железо (18,1%), никель (13,7%), вольфрам (2,7%), молибден (2,2%), марганец (1,6%) и углерод (0,2%). Все указанные выше-элементы в составе фольги (кроме марганца и углерода) являются эффективными источниками ПРН. Большинство из нежелательных ПРН образуются в Navar-окне в результате реакций на протонах и, в меньшей степени, на нейтронах. Отметим, что радионуклиды ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co обнаруживаются в облученной протонами фольге из сплава Navar даже через 400 дней после облучения.

Таблица 1 – Диапазон измеренных активностей долгоживущих ПРН в воде $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ на момент окончания облучения

Радионуклид	Активность, кБк
^7Be	0,01 – 12
^{51}Cr	0,041 – 84
^{52}Mn	0,05 – 17
^{54}Mn	0,119 – 5,5
^{55}Co	15,3 – 92
^{56}Co	1,95 – 41,9
^{57}Co	1,08 – 19,7
^{58}Co	10,4 – 141
^{57}Ni	9,73 – 7,41
$^{92}\text{Nb} + ^{95}\text{Nb}$	0,03 – 0,20
$^{95}\text{Tc} + ^{96}\text{Tc}$	0,02 – 12,9
$^{183}\text{Re} + ^{184}\text{Re}$	0,05 – 0,61
$^{182}\text{Ta} + ^{183}\text{Ta}$	0 – 0,18

Радионуклид $^{92\text{m}}\text{Nb}$ попадает в воду в результате аморфизации при облучении ниобиевой мишени. Его активность невелика (обычно не превышает 100 Бк). Он преимущественно образуется в результате реакции $^{93}\text{Nb}(n,2n)^{92\text{m}}\text{Nb}$ с пороговой энергией 8,9 МэВ и довольно высоким сечением реакции $\sim 1,4$ барн в диапазоне энергий нейтронов 12-18 МэВ. Возможно также протекание фотоядерной реакции $^{93}\text{Nb}(\gamma,n)^{92\text{m}}\text{Nb}$. Не следует также исключать образование ПРН $^{182,183}\text{Ta}$ и $^{95,96}\text{Nb}$ из примесей W и Mo в ниобиевой мишени по (n,p)-реакции. Однако для изготовления мишеней используется Nb высокой чистоты (свыше 99 %), поэтому такой механизм образования ПРН тантала и ниобия мало вероятен. Заметим, что с точки зрения накопления ПРН ниобиевая мишень является наиболее приемлемой. Активность образующегося при ее облучении ПРН $^{92\text{m}}\text{Nb}$ пренебрежимо мала (ниже на 3-4 порядка) по сравнению с активностями ПРН, обусловленных активацией входного окна мишени из сплава Navar (табл. 1). Для мишеней из других материалов ситуация хуже. В случае наиболее часто используемых мишеней из серебра основными ПРН являются ^{109}Cd и ^{110}Ag , с активностью превышающей суммарную активность от ПРН, образующихся в Navar-окне. В титановой мишени образуются ^{48}V и ^{46}Sc , причем удельная активность в воде ПРН ^{48}V сравнима с активностью ^{51}Cr .

Отдельного внимания заслуживает радионуклид ^7Be . Он наблюдался в качестве одного из основных в облученной воде при использовании разных мишеней с различными входными окнами (Navar и ниобий). Механизм его формирования не определен. ^7Be единственный из доминирующих ПРН, у которого мы наблюдаем сильную зависимость активности от используемой партии воды – она изменялась при смене флакона с водой $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Обнаружена также жесткая корреляция активности ^7Be с длительностью облучения воды $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Полученные экспериментальные результаты позволяют нам утверждать, что основным источником образования ^7Be является активация присутствующих в $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ воде примесей лития и бора по реакциям $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ и $^{10}\text{B}(p,\alpha)^7\text{Be}$ [2]. Аналогичное поведение было характерно также для радионуклида ^{65}Zn . Его активность также не зависела от набранной мишенью дозы и изменялась лишь при смене флакона с водой $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Поэтому мы полагаем, что и его предшественником являются стабильные изотопы в составе воды. В частности, ^{65}Zn может образовываться при активации изотопов меди или цинка, которые присутствуют в $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ и могут попадать в нее, например, из теплообменного оборудования в процессе обогащения и/или в процессе нормализации по тритию.

Формы нахождения ПРН в облученной воде. Полученные нами экспериментальные данные по осаждению ПРН на анионно-обменном картридже [3] свидетельствуют о том, что в условиях наработки $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ происходит образование не только истинного раствора, содержащего ионы примесных ПРН, но и коллоидно-дисперсной фазы. По полученным данным до 30 % кобальта и марганца, а также ~ 7 % хрома находятся в составе твердых частиц размерами >5 мкм, вымытых из входной фольги мишени циклотрона. Однако бериллий находился в основном в виде истинного раствора и механическими фильтрами не задерживался. Аналогичное поведение характерно и для ПРН ниобия и технеция, которые являются основными радионуклидными примесями в радиофармпрепаратах на основе ^{18}F при облучении мишеней с большой накопленной дозой (> 4000 мкА·ч).

Полученные экспериментальные данные о наличии дисперсной фазы ПРН в облученной воде $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ подтверждаются также результатами по осаждению ПРН на мишенных фильтрах с порами диаметром 10 мкм [5]. На этих фильтрах осаждалось около 7 % от суммарной активности ПРН, однако поведение конкретных радионуклидов сильно отличалось. Так на механическом фильтре осаждалось ~ 25 % радионуклидов кобальта, до 11-15 % марганца и хрома, а радиоизотопы Tc и Re практически не осаждались (до 1-3 %). Эти данные находятся в хорошем согласии с представленными выше.

Одним из наиболее вероятных механизмов образования частиц с размером более 5 мкм является межкристаллитная коррозия фольги Navar – преимущественное вымывание металла из аморфной фазы между более стойкими к коррозии кристаллитами. Этот процесс, хорошо известный в атомной энергетике для аустенитных сталей, может протекать в жестких условиях производства ^{18}F – при бомбардировке фольги протонами с энергией 18 МэВ и ее контакте с водой при температуре свыше 220°C и давлении около 30 атм. Преимущественное испарение аморфной межкристаллитной фазы наблюдается также при облучении высокоэнергетичными ионами. В результате

ускоренного вымывания/испарения аморфной межкристаллитной фазы отдельные кристаллитами на поверхности фольги могут вымываться как единое целое. Взвешенными дисперсными частицами в таком случае будут выступать микрокристаллиты из сплава Navar, содержащие в себе продукты активации материала окна мишени.

Вторым возможным механизмом образования дисперсной фазы с включениями ПРН являются окислительно-восстановительные процессы, протекающие вследствие реакции материала мишени с радикальными продуктами радиолиза воды. При радиолизе воды с равными выходами образуются как ОН-радикалы, активно окисляющие поверхность металлов, так и сольватированные электроны, восстанавливающие ионы металлов в растворе вплоть до степени окисления 0. Образовавшиеся в ходе высокотемпературного радиолиза отдельные свободные атомы металлов при этом способны агрегировать в коллоиды, размеры которых могут достигать нескольких микрон.

Следует также остановиться на результатах исследования накопления радионуклидов в воде контура охлаждения циклотрона Cyclone 18/9 НС. Было установлено, что основным источником радионуклидов в воде контура охлаждения является реакция $^{16}\text{O}(n,p)^{16}\text{N}$. В мишенях с большой накопленной дозой протекают ядерные реакции, индуцированные протонами, $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ и $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$. Образующиеся в результате этих реакций фторид $^{18}\text{F}^-$, карбонат $^{11}\text{CO}_3^{2-}$ и гидрокарбонат $\text{H}^{11}\text{CO}_3^-$ анионы в процессе циркуляции воды по контуру охлаждения осаждаются на ионно-обменной смоле. При этом среднегодовая дозовая нагрузка оператора циклотрона от продуктов активации воды в контуре охлаждения не превышает 1% от предельной годовой дозы персонала.

Таким образом, показано, что активность большинства ДРН в облученной воде $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ определяется в основном накопленной мишенью дозой, способствующей коррозии входного окна и тела мишени. Содержание ДРН также зависит от режима, продолжительности и периодичности облучения в мишени, содержания химических примесей в воде и ряда других факторов. Доминирующим источником ДРН является входное окно из сплава Navar. При ее активации образуется более 20 радионуклидов, основными из которых являются ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{57}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{57}Ni . Ниобиевая мишень обуславливает только один радионуклид – $^{92\text{m}}\text{Nb}$, активность которого пренебрежимо мала. В процессе активации воды образуются радиоизотопы ^7Be и, вероятно, ^{65}Zn . Облученная на циклотроне вода $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ представляет собой дисперсную систему. До 30 % активности кобальта и марганца, а также ~7 % хрома находятся в составе твердых частиц размерами >5 мкм, вымытых из входной фольги мишени циклотрона. Наиболее вероятным механизмом образования частиц с размером более 5 мкм является межкристаллитная коррозия фольги Navar – преимущественное вымывание металла из аморфной фазы между более стойкими к коррозии кристаллитами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radionuclide impurities in proton-irradiated $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ for the production of ^{18}F : Activities and distribution in the $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ synthesis process / L. Bowden [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2009. – V. 67, N 2. – P. 248–255.
2. Обращение с водными радиоактивными отходами при производстве радиофармпрепаратов на основе ^{18}F / В.О. Крот [и др.] // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия С, Фундаментальные науки. – 2018. – № 4. – С. 128–134.
3. Gamma-ray measurements of the activated target components in a cyclotron used for positron emission tomography / M.J.Vargas [et al.] // Radiation Physics and Chemistry. – 2020. – V. 177. – P. 109153.
4. Очистка $[^{18}\text{F}]$ фторида от долгоживущих радионуклидов при производстве $[^{18}\text{F}]$ фтордезоксиглюкозы / А.А. Иванюкович [и др.] // Медицинская физика. – 2018. – № 4(80). – С.59-65.
5. Brinkevich, S.D. Activation radionuclides in the process of irradiation of a niobium target at the Cyclone 18/9 НС cyclotron / S.D.Brinkevich, D.I.Brinkevich, A.N. Kiyko // Physics of atomic nuclei. – 2020. – V.83, N 12. – P.1732-1737.

БЕТА-ИЗЛУЧАЮЩИЕ РАДИОНУКЛИДЫ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В ВОДНОЙ МИШЕНИ КОММЕРЧЕСКОГО ЦИКЛОТРОНА

BETA-RADIATING RADIONUCLIDES FORMED IN A WATER TARGET OF A COMMERCIAL CYCLOTRON

Д. И. Бринкевич¹, С. Д. Бринкевич¹, А. И. Киевицкая², А. Н. Кийко³
D. I. Brinkevich¹, S. D. Brinkevich¹, H. I. Kiyavitskaya², A. N. Kiyko³

¹Белорусский государственный университет, ²МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
Минск, Республика Беларусь

³Белорусский государственный институт метрологии, Минск, Республика Беларусь
alex_1211@mail.ru

¹Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

²ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

³Belarusian state institute of metrology, Minsk, Republic of Belarus Беларусь
alex_1211@mail.ru