

УДК 539.172.12

## АППАРАТНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОНТРОЛЯ ДОЛГОЖИВУЩИХ $\beta$ -ИЗЛУЧАЮЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ $^{18}\text{F}$

Бринкевич Д.И.<sup>1</sup>, Бумай Ю.А.<sup>2</sup>, Киевицкая А.И.<sup>3</sup>, Кийко А.Н.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет

Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский национальный технический университет

Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова

Белорусского государственного университета

Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup>Белорусский государственный институт метрологии

Минск, Республика Беларусь

Более 80 % всех процедур медицинской визуализации, назначаемых для диагностики онкологических, неврологических и кардиологических заболеваний невозможно осуществить без специальных радиофармацевтических препаратов (РФП). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из основных методов ранней диагностики [1]. Наиболее распространенным радионуклидом для ПЭТ-диагностики является  $^{18}\text{F}$ , который получают по ( $p, n$ ) реакции при облучении протонами с энергией 9–18 МэВ обогащенной по кислороду  $^{18}\text{O}$  (до 95–97 %) воды ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ).

Материалы мишени ускорителя в ходе наработки [ $^{18}\text{F}$ ] фторида под воздействием высокоэнергетических протонов и нейтронов подвергаются сильной активации. В условиях облучения вода под давлением 25–30 атм. выщелачивает продукты активации из тела и окна мишени, вследствие чего происходит загрязнение радионуклидными примесями раствора [ $^{18}\text{F}$ ] фторида. В последующем, это может приводить к попаданию указанных радионуклидов в готовый радиофармпрепарат и образованию твердых и жидких радиоактивных отходов [2, 3]. При увеличении накопленной мишенью дозы свыше 2 500 мкА·ч усиливаются процессы коррозии/эрозии материалов мишени и, соответственно, растет эффективность выщелачивания радионуклидов. Это приводит к резкому росту концентрации  $\gamma$ -радионуклидов в регенерированной воде, картриджах сорбционной очистки и готовой лекарственной форме [3]. Ранее контроль содержания образующихся в процессе производства РФП  $\beta$ -излучающих радионуклидов методом сцинтилляционной спектроскопии не проводился.

$\beta$ -излучающие радионуклиды представляют повышенную опасность при попадании в организм человека. Испускаемые при  $\beta$ -распаде электроны обуславливают радиолитический распад нескольких десятков молекул из ближайшего окружения, что приводит к потере ими биологической активности.

**Цель настоящей работы** – разработка методического и аппаратного обеспечения контроля

$\beta$ -излучающих радионуклидов в процессе производства радиофармпрепаратов на основе  $^{18}\text{F}$  для минимизации дозовых нагрузок пациентов и производственного персонала.

**Материалы и методы измерений.** Нарботку радионуклида  $^{18}\text{F}$  осуществляли на ускорителе Cyclone 18/9 НС (IBA, Бельгия) при облучении протонами с энергий 18 МэВ воды, обогащенной по  $^{18}\text{O}$  до 98 % (Центр молекулярных исследований, Россия). Использовали ниобиевую мишень объемом 3,2 мл с входным окном из сплава Navar толщиной 25 мкм.

Контроль содержания  $\beta$ -излучающих радионуклидов проводился с использованием автоматического жидкостного сцинтилляционного спектрометра с TDCR регистрацией HIDEX 300 SL и гамма-бета-спектрометра МКС-АТ1315. Для HIDEX 300 SL энергетический диапазон составил 0–2 МэВ по  $\beta$ -частицам, интервал – 0,182 кэВ/канал, эффективность – более 26 % (для трития), более 95 % (для  $^{14}\text{C}$ ). Средний фон для  $\beta$ -частиц – 9 имп/мин. Для МКС-АТ1315 диапазон энергий бета-излучения: 0,15–3,5 МэВ. Средний фон для  $\beta$ -частиц – 270 имп/мин, чувствительность для  $^{90}\text{Sr}$  в геометрии 0,03 л –  $3,5 \cdot 10^{-3}$  имп·л/(с·Бк). Использован жидкий сцинтиллятор на основе толуола. Пробы объемом 1 мл разводились в 10 мл жидкого сцинтиллятора. Время измерения  $\beta$ -спектра – 1 000 с.

Идентификацию  $\gamma$ -излучающих радионуклидов и определение их активности выполняли с использованием спектрометра на особо чистом германии: детекторная система GEM40-83/DSPEC jr 2.0; энергетический диапазон 14,5–2911,4 кэВ; разрешение 0,182 кэВ/канал.

**Эксперимент.** На рисунках 1 и 2 приведены  $\beta$ -спектры облученной воды [ $^{18}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O и готового РФП [ $^{18}\text{F}$ ]NaF при использовании мишени с накопленной дозой около 5 000 мкА·ч. Они кардинально отличаются от аналогичного спектра после облучения «чистой» мишени с накопленной дозой менее 500 мкА·ч (рисунок 1). Кроме максимума, обусловленного  $^3\text{H}$ , на спектрах наблюдается еще ряд максимумов как в низко-,

так и в высокоэнергетической части спектра. Причем хранение в течение 3 месяцев приводит к существенной трансформации спектров – резко снижается интенсивность низкоэнергетического крыла спектра регенерированной воды, исчезает максимум в области 300 канала, в то время как интенсивность высокоэнергетического крыла (от 450 до 700 канала) снижается не столь кардинально. Это указывает на присутствие ряда  $\beta$ -излучающих нуклидов с разной энергией испускаемых электронов и периодом полураспада. Их суммарная активность в первые несколько недель после синтеза значительно превышает активность трития. Сильное излучение в низкоэнергетической области  $\beta$ -спектров регенерированной воды  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  при облучении «грязной» мишени увеличивает погрешность измерения концентрации трития. Содержание трития в облученной воде методом сцинтилляционной спектрометрии достаточно достоверно можно оценить только после длительного (около 3 месяцев) хранения.

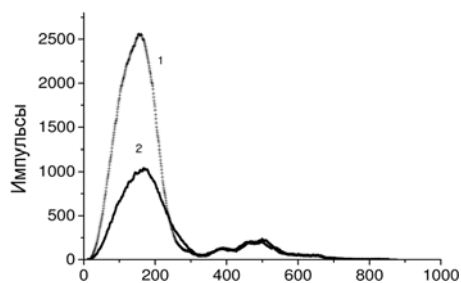


Рисунок 1 –  $\beta$ -спектры радиофармпрепарата  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ , измеренные через 2 дня (1) и 3 месяца (2) после синтеза

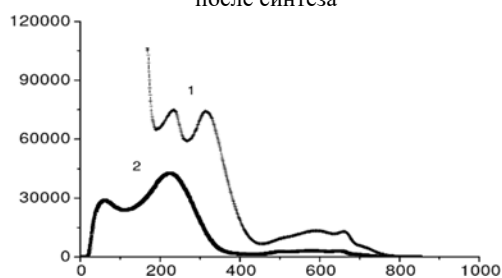


Рисунок 2 –  $\beta$ -спектры регенерированной  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ , измеренные через 2 дня (1) и 3 месяца (2) после синтеза

Отметим, что в готовых радиофармпрепаратах  $[^{18}\text{F}]\text{метилхолине}$  и  $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$  содержание трития и других  $\beta$ -излучающих радионуклидов было ниже предела обнаружения использованной методики даже при использовании мишени с накопленной дозой свыше 7000 мкА·ч. Это обусловлено высокой степенью очистки указанных препаратов от нежелательных радионуклидов в процессе синтеза [2–4].

Низкоэнергетичное излучение доминирует в спектрах регенерированной воды (рисунок 2) и мало заметно в спектре РФП  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$  (см. рисунок 1). Оно резко снижается после хранения в

течение 3 месяцев (кривые 2 на рисунках 2–4). При хранении также исчезает полоса в области 300 канала. Это указывает на то, что низкоэнергетичное крыло спектра определяется в основном радионуклидами с относительно малым (несколько дней) периодом полураспада. Высокоэнергетичное крыло спектров трансформируется в значительно меньшей степени.

Для анализа полученных экспериментальных данных нами были привлечены ранее полученные экспериментальные данные по исследованию  $\gamma$ -излучающих радионуклидов при облучении мишеней с большой накопленной дозой.

Доминирующими радионуклидами в измерениях на трети сутки после синтеза образцов регенерированной воды являются изотопы кобальта ( $^{55}\text{Co}$ ,  $^{56}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ), марганца  $^{52}\text{Mn}$  и никеля  $^{57}\text{Ni}$ , с активностью на момент окончания синтеза фармпрепарата  $\sim (5-10) \cdot 10^4$  Бк/мл каждый [4]. Кроме того, наблюдались изотопы рения  $^{181}\text{Re}$ , технеция  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{96}\text{Tc}$ , хрома  $^{51}\text{Cr}$  и марганца  $^{54}\text{Mn}$  с удельной активностью в диапазоне 50–2000 Бк/мл на момент окончания синтеза. Радиоизотопы  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{181}\text{Re}$ ,  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{96}\text{Tc}$  являются короткоживущими (период полураспада менее недели) и распадаются путем К-захвата. Вероятнее всего, указанные радионуклиды ответственны за низкоэнергетичную часть  $\beta$ -спектров регенерированной воды. Радионуклиды  $^{56}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$  и  $^{54}\text{Mn}$  с периодом полураспада  $t_{1/2} \geq 70$  сут определяют вид высокоэнергетичной области  $\beta$ -спектров регенерированной воды и РФП  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ . Видно, что все они являются  $\beta$ -излучателями: распадаются посредством К-захвата или испускают позитроны ( $\beta^+$ -распад), реже электроны ( $\beta^-$ -распад).

Таким образом, показано, что методом сцинтилляционной спектроскопии с использованием спектрометра с TDCR регистрацией HIDEX 300 SL и гамма-бета-спектрометра МКС-АТ1315 возможен эффективный контроль содержания  $\beta$ -излучающих радионуклидов, образующихся в процессе производства РФП.

## Литература

1. Позитронно-эмиссионная томография. Ч.1: Характеристика метода. Получение радиофармпрепаратов / С.Д. Бринкевич [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2013. – № 2. – С. 129–137.
2. Долгоживущие радионуклиды при производстве  $[^{18}\text{F}]\text{фторхолина}$  для ПЭТ-диагностики / П.В. Тылец [и др.] // Известия НАН Беларуси. Серия химических наук. – 2018. – № 3. – С. 359–368.
3. Долгоживущие радионуклиды в производстве 2- $[^{18}\text{F}]\text{фтордезоксиглюкозы}$  / Д.И. Бринкевич [и др.] // Медицинская физика. – 2018. – № 1. – С. 80–88.
4. Long-lived radionuclides in the production of  $^{18}\text{F}$ -labeled radiopharmaceuticals / V.O. Krot [et al.] // 13<sup>th</sup> Int. Symposium on the Synthesis and Application of Isotopically Labelled Compounds, Prague, Czech Republic, 3–7 June 2018. – Prague, 2018. – P. 43.