

ISSN 1561-8358 (Print)

ISSN 2524-244X (Online)

<https://doi.org/10.29235/1561-8358-2024-69-2-166-176>

УДК 621.384.63+539.172



Оригинальная статья

С. Д. Бринкевич^{1,2*}, Д. И. Бринкевич¹, А. И. Киевицкая³, А. Н. Кийко⁴, И. А. Ковалёв⁵

¹Белорусский государственный университет,

пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь

²ООО «Мой медицинский центр – высокие технологии»,

Октябрьский пр., 122, 188640, Всеволожск, Ленинградская область, Российская Федерация

³Международный государственный институт имени А. Д. Сахарова

Белорусского государственного университета,

ул. Долгобродская 23/1, 220070, Минск, Республика Беларусь

⁴Белорусский государственный институт метрологии,

Старовиленский тракт, 93, 220053, Минск, Республика Беларусь

⁵Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии

имени Н. Н. Александрова,

а/г Лесной, 223040, Минский район, Республика Беларусь

АНАЛИЗ НАКОПЛЕНИЯ β -ИЗЛУЧАЮЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{18}F С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИКЛОТРОНА IVA CYCLONE 18/9 HC

Аннотация. С целью уточнения схемы обращения с радиоактивными отходами исследовано накопление нежелательных β -излучающих радионуклидов (РН) при производстве радиофармпрепаратов на основе ^{18}F с использованием циклотрона IVA CYCLONE 18/9 HC. Показано, что доминирующим примесным РН является тритий, образующийся по реакции $^{18}\text{O}(p, t)^{16}\text{O}$ при облучении воды $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ протонами. Основная доля ^3H (около 95 %) остается в регенерированной воде; 1,6 % от наработанной активности трития уносится из зоны синтеза с газами и парами воды. Содержащие тритий отходы (регенерированная вода во флаконах) при утилизации могут рассматриваться как отходы очень низкого уровня активности. При увеличении времени наработки мишени свыше 2500 мкА·ч усиливаются процессы коррозии/эрозии материалов мишени, что приводит к резкому росту концентрации нежелательных радионуклидов в регенерированной воде, картриджах сорбционной очистки и готовой лекарственной форме. Концентрация трития при этом существенно не возрастает. В β -спектрах регенерированной воды $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ и готового радиофармпрепарата $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, кроме максимума, обусловленного тритием, появляется ряд максимумов как в низко-, так и в высокоэнергетической части спектра. Другие нежелательные β -излучатели накапливаются в воде в результате выщелачивания активированной стенки мишени. Продемонстрирована возможность использования измерений активности трития в воде $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ в качестве индикатора ее повторного обогащения. Показана необходимость контроля содержания примесных β -излучающих РН в промежуточных продуктах, отходах производства и конечном радиофармпрепарате.

Ключевые слова: циклотрон, радиофармпрепараты, $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, тритий, β -излучающие радионуклиды

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах: Бринкевич Святослав Дмитриевич* – кандидат химических наук, доцент кафедры радиационной химии и химической технологии Белорусского государственного университета; руководитель направления радиохимии ООО «Мой медицинский центр – высокие технологии». <https://orcid.org/0000-0003-1661-5272>. E-mail: brinkevichSD@bsu.by; Бринкевич Дмитрий Иванович – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник кафедры физики полупроводников и наноэлектроники Белорусского государственного университета. E-mail: brinkevich@bsu.by; Киевицкая Анна Ивановна – доктор физико-математических наук, кандидат технических наук, доцент, профессор кафедры ядерной и радиационной безопасности Международного государственного экологического института имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета. <https://orcid.org/0000-0001-9816-334X>. E-mail: kiyavitskaya@iseu.by; Кийко Александр Николаевич – начальник отдела измерений ионизирующих излучений Белорусского государственного института метрологии. E-mail: kiyko@micasensor.com; Ковалев Игорь Александрович – заведующий изотопной циклотронно-радиохимической лабораторией Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова. E-mail: igor.alex.kovalev@gmail.com

Вклад авторов: Бринкевич Святослав Дмитриевич – сбор литературных данных, планирование исследований, сбор и систематизация данных, формулировка выводов, редактирование текста рукописи; Бринкевич Дмит-

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку.

рий Иванович – обоснование концепции исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач), анализ и обобщение литературных данных, планирование исследований, сбор и систематизация данных, формулировка выводов, написание текста рукописи; *Киевицкая Анна Ивановна* – разработка методологии исследования, обоснование концепции исследования, анализ и обобщение данных литературы, формулировка выводов, редактирование текста рукописи, *Кийко Александр Николаевич* – пробоподготовка образцов для исследований, проведение исследований полученных образцов, анализ и систематизация экспериментальных данных, обобщение результатов исследований, редактирование текста рукописи, оформление рукописи, работа с графическим материалом; *Ковалев Игорь Александрович* – пробоподготовка образцов для исследований, анализ и систематизация экспериментальных данных, редактирование текста рукописи.

Для цитирования: Анализ накопления β -излучающих радионуклидов в процессе производства радиофармпрепаратов на основе ^{18}F с использованием циклотрона IBA CYCLONE 18/9 HC / С. Д. Бринкевич [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. фіз.-тэхн. навук. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 166–176. <https://doi.org/10.29235/1561-8358-2024-69-2-166-176>

Поступила в редакцию: 10.07.2023

Доработанный вариант: 19.12.2023

Утверждена к публикации: 06.06.2024

Подписана в печать: 12.06.2024.

Original article

Sviatoslav D. Brinkevich^{1,2*}, Dmitrii I. Brinkevich², Hanna I. Kiyavitskaya³, Aliaksandr N. Kiyko⁴, Igor A. Kovalev⁵

¹Belarusian State University,

4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus

²LLC “My Medical Center – High Technologies”,

122, Oktyabrski Ave., 188640, Vsevolozhsk, Leningrad Region, Russian Federation

³International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,

23/1, Dolgobrodskaya Str., 220037, Minsk, Republic of Belarus

⁴Belarusian State Institute of Metrology,

93, Starovilenski tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus

⁵N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,

agro-town Lesnoy, 223040, Minsk District, Republic of Belarus

ANALYSIS OF THE ACCUMULATION OF β -EMITTING RADIONUCLIDES IN THE PRODUCTION OF RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON ^{18}F USING THE IBA CYCLONE 18/9 HC CYCLOTRON

Abstract. In order to clarify the scheme of radioactive waste management, the accumulation of undesirable beta-emitting radionuclides (PH) in the production of radiopharmaceuticals based on ^{18}F using the IBA CYCLONE 18/9 HC cyclotron was investigated. It is shown that the dominant impurity PH is tritium, which is formed by the reaction of $^{18}\text{O}(p, t)^{16}\text{O}$ when water is irradiated with $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ protons. The main proportion of ^3H (about 95%) remains in the regenerated water. 1.6 % of the accumulated tritium activity is carried away from the synthesis zone with gases and water vapor. Tritium-containing waste (regenerated water in vials) can be considered as waste of a very low level of activity during disposal. With an increase in the operating time of the target over $2500 \mu\text{A} \cdot \text{h}$, the processes of corrosion /erosion of target materials increase, which leads to a sharp increase in the concentration of undesirable radionuclides in regenerated water, sorption purification cartridges and the finished dosage form. The concentration of tritium does not increase significantly. In the β -spectra of regenerated water $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ and the finished radiopharmaceutical $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, in addition to the maximum due to tritium, a number of maxima appear in both the low- and high-energy parts of the spectrum. Other undesirable β -emitters accumulate in water as a result of leaching of the activated target wall. The possibility of using measurements of tritium activity in water $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ as an indicator of its re-enrichment has been demonstrated. The necessity of controlling the content of impurity beta-emitting PH in intermediate products, production waste and final radiopharmaceutical is shown.

Keywords: cyclotron, radiopharmaceuticals, $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, tritium, β -emitting radionuclides

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Information about the authors: *Sviatoslav D. Brinkevich** – Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Department of Radiation Chemistry and Chemical Technology at Belarusian State University; Head of the Radiochemistry Department of LLC “My Medical Center – High Technologies”. <https://orcid.org/0000-0003-1661-5272>. E-mail: brinkevichSD@bsu.by; *Dmitrii I. Brinkevich* – Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Leading Researcher at the Department of Semiconductor Physics and Nanoelectronics at Belarusian State University. E-mail: brinkevich@bsu.by; *Hanna I. Kiyavitskaya* – Dr. Sci. (Physics and Mathematics), Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, Professor of the Department of Nuclear and Radiation Safety at International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University. <https://orcid.org/0000-0001-9816-334X>. E-mail: kiyavitskaya@iseu.by; *Aliaksandr N. Kiyko* – Head of the Ionizing Radiation Measurement Department at Belarusian State Institute of Metrology. E-mail: kiyko@micasensor.com; *Igor A. Kovalev* – Head of the Isotope Cyclotron Radiochemical Laboratory at N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. ORCID. E-mail: igor.alex.kovalev@gmail.com

Contribution of the authors: *Sviatoslav D. Brinkevich* – collection of literary data, research planning, data collection and systematization, formulation of conclusions, editing of the manuscript text; *Dmitrii I. Brinkevich* – substantiation of

the research concept (formulation of ideas, research goals and objectives), analysis and generalization of literary data, research planning, collection and systematization of data, formulation of conclusions, writing the text of the manuscript; *Hanna I. Kiyavitskaya* – development of research methodology, substantiation of the research concept, analysis and generalization of literature data, formulation of conclusions, editing of the manuscript text, *Aliaksandr N. Kiyko* – sample preparation for research, conducting studies of the obtained samples, analysis and systematization of experimental data, generalization of research results, editing of the text of the manuscript, design of the manuscript, work with graphic material; *Igor A. Kovalev* – sample preparation for research, analysis and systematization of experimental data, editing of the text of the manuscript.

For citation: Brinkevich S. D., Brinkevich D. I., Kiyavitskaya H. I., Kiyko A. N., Kovalev I. A. Analysis of the accumulation of β -emitting radionuclides in the production of radiopharmaceuticals based on ^{18}F using the IBA CYCLONE 18/9 HC cyclotron. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya fizika-tekhnichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Physical-technical series*, 2024, vol. 69, no. 2, pp. 166–176 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8358-2024-69-2-166-176>

Received: 10.07.2023

Modified: 19.12.2023

Approved for publication: 06.06.2024

Signed to the press: 12.06.2024.

Введение. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является динамично развивающимся методом ранней диагностики онкологических, неврологических и кардиологических заболеваний, в котором используется внутривенное введение радиофармацевтических препаратов (РФП) на основе позитрон-излучающих короткоживущих радионуклидов с периодом полураспада $t_{1/2} = 10\text{--}120$ мин [1]. Ежегодно в мире выполняется 37–40 млн диагностических процедур ядерной медицины и 7,5 млн радиотерапевтических процедур, а спрос на радиоизотопы ежегодно увеличивается на 5 %. По оценке МАГАТЭ, в отделениях ядерной медицины во всем мире работают более 100 тыс. человек [2]. Чтобы обеспечить цикл производства РФП, циклотроны и лаборатории по производству размещаются на месте использования таких препаратов – в больницах, центрах по распределению медицинских препаратов, диагностических центрах и т. п. Это обстоятельство обуславливает резкое ужесточение требований по радиационной безопасности и обращению с радиоактивными отходами (РАО), возникающими в результате таких работ. Интерес к диагностике безопасности проведения ПЭТ в последние годы проявляют Международное агентство по атомной энергии, страны ЕЭС, а также США, Россия и др. [3–7].

Наиболее распространенным радионуклидом для ПЭТ-диагностики является ^{18}F , который получают при облучении протонами с энергией 9–20 МэВ воды (H_2^{18}O), обогащенной по ^{18}O до 95–97 % на циклотроне IBA CYCLONE 18/9 HC. Накопление целевого нуклида происходит вследствие реакции $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$, при этом также протекает реакция $^{18}\text{O}(p, t)^{16}\text{O}$ с пороговой энергией 3,91 МэВ [8], продуктом которой является тритий. ^3H также образуется при взаимодействии протонов с атомами входного окна (Fe, Co, Ni) и тела мишени, однако сечения этих реакций невелики ($\leq 10^{-3}$ барн), поэтому вероятность поступления трития в облучаемую H_2^{18}O вследствие такого процесса низка [9]. Тритий является чистым β -излучателем с $E_{\beta \text{ max}} = 18,58$ кэВ и периодом полураспада $t_{1/2} = 12,5$ года. Он не может быть детектирован большинством дозиметров, поскольку γ -излучения при его распаде не наблюдаются.

Большинство γ -излучающих радионуклидов (РН), детектированных при производстве РФП для ПЭТ, являются также β -излучателями [10], причем энергия их излучения варьируется в широких пределах – вплоть до ~ 900 кэВ. Требования к жидким β -излучающим РАО существенно более жесткие, чем к γ -излучателям. Так, согласно Санитарным нормам и правилам «Требования к радиационной безопасности» (утверждены Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 28 декабря 2012 № 213), β -излучающие отходы относятся к радиоактивным отходам при удельной активности 0,1 Бк/г. Указанные обстоятельства обуславливают необходимость контроля содержания β -излучающих РН в промежуточных продуктах, отходах производства и конечном РФП. Кроме того, требуется мониторинг рабочих помещений ПЭТ-центра с целью оценки доз, получаемых как персоналом, так и пациентами [8, 9]. Сведения о β -излучающих РАО в литературе весьма ограничены. Имеется только ряд работ [8, 11–14] по накоплению трития, а по отдельным β -излучателям сведения отсутствуют. Кроме того, следует учитывать, что накопление трития зависит от условий облучения в достаточно широких пределах [8, 13–15]. Указанные обстоятельства определили актуальность работы.

Цель работы – выполнить анализ накопления нежелательных β -излучающих радионуклидов при производстве различных РФП на основе ^{18}F , определить степень радиационной безопасности при производстве радиофармпрепаратов на основе ^{18}F с использованием циклотрона ИВА Cyclone 18/9 НС и уточнить схему обращения с радиоактивными отходами.

Методика измерений. Нарботка ^{18}F осуществлялась на водной мишени циклотрона ИВА Cyclone 18/9 НС [8]. Контроль содержания β -излучающих радионуклидов проводился с использованием автоматического жидкостного сцинтилляционного спектрометра с TDCR регистрацией HIDEX 300 SL и гамма-бета-спектрометра МКС-АТ1 315. Для HIDEX 300 SL энергетический диапазон составил 0–2 МэВ по β -частицам, эффективность – более 70 % для трития и более 95 % для ^{14}C . Средний фон для β -частиц – 9 имп/мин. Использовали коммерчески доступный жидкий сцинтиллятор на основе толуола Ultima GoldTM. Навески исследуемых растворов объемом ~ 1,0 мл взвешивали с точностью до 10^{-5} г. Объем жидкого сцинтиллятора составлял 19 мл на каждый счетный образец. Пробы объемом 1 мл разводились в 19 мл жидкого сцинтиллятора, далее измерительный образец выдерживался в течение 12 ч при атмосферном давлении и комнатной температуре в темном помещении. Время измерения β -спектра – 1000 с. Для МКС-АТ1 315 диапазон энергий бета-излучения был равен 0,15–3,5 МэВ. Средний фон для β -частиц – 270 имп/мин, чувствительность для ^{90}Sr 0,03л – $3,5 \cdot 10^{-3}$ имп · л/(с · Бк). Вследствие высокой активности образцов измерения проводили не менее чем через 2 сут после облучения.

Определение активности γ -излучающих радионуклидов 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 и гамма-бета-спектрометра МКС-АТ1 315. Навеску с исследуемым раствором объемом ~ 1,0 мл взвешивали с точностью до 10^{-5} г и затем устанавливали в держатель для контрольного источника. Время измерения γ -спектра составляло 600 с, время измерения образцов малой активности – 3 600 с.

Экспериментальные результаты и их обсуждение. Установлено, что при облучении новой («чистой») мишени в β -спектрах облученной [^{18}O]H₂O после хранения в течение 3 мес. наблюдается один пик, обусловленный излучением трития (рис. 1). Для сравнения на рис. 1 также приведены спектры калибровочных растворов (^3H , ^{14}C , ^{90}Sr + ^{90}Y). Содержание трития в облученной воде прямо пропорционально длительности облучения и величине ионного тока. Соотношение активностей трития и ^{18}F в облученной H₂¹⁸O воде $A_{\text{H}3}/A_{\text{F}18}$ определяется в основном энергией протонов и при использовании циклотрона ИВА CYCLONE 18/9 НС с энергией 18 МэВ составляет $A_{\text{H}3}/A_{\text{F}18} = 1,0 \cdot 10^{-6}$ [11].

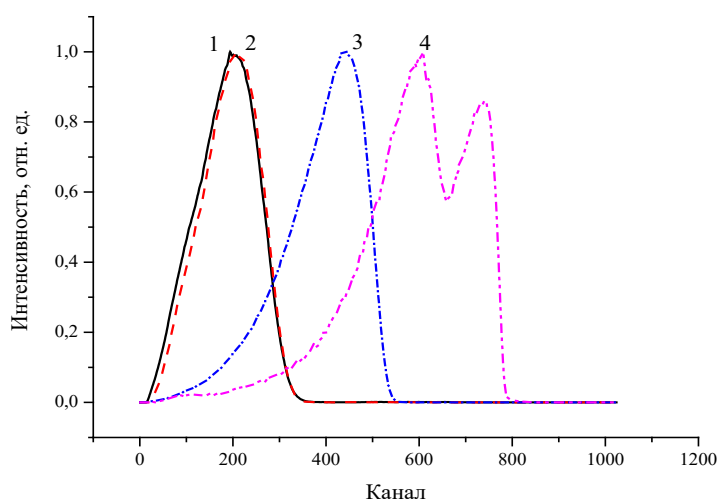


Рис. 1. β -Спектр облученной на циклотроне Cyclone 18/9 НС воды [^{18}O]H₂O, измеренный методом жидкостной сцинтилляционной спектроскопии: 1 – анализируемый образец (сплошная линия); 2 – эталон ^3H (пунктирная линия); 3 – эталон ^{14}C ; 4 – эталон $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$

Fig. 1. β -Spectrum of [^{18}O]H₂O water irradiated on the Cyclone 18/9 НС cyclotron, measured by liquid scintillation spectroscopy: 1 – analyzed sample (solid line); 2 – standard ^3H (dotted line); 3 – standard ^{14}C ; 4 – standard $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$

Моделирование процесса методом Монте-Карло [11] дает значения активности трития на 40 % более высокие, чем полученные экспериментально. Этот эффект обусловлен осаждением радионуклида на стенках мишени и полимерных капиллярах линии трансфера облученной воды от циклотрона в модуль синтеза. При длительностях облучения, превышающих период полураспада ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ мин), отношение $A_{\text{H}^3}/A_{\text{F}^{18}}$ несколько возрастает, что обусловлено распадом части наработанного ^{18}F . Так, по полученным нами экспериментальным данным, при длительности облучения свыше 110 мин отношение $A_{\text{H}^3}/A_{\text{F}^{18}}$ возрастает до значений $\sim 2,2 \cdot 10^{-6}$.

По оценке менеджмента корпорации Taiyo Nippon Sanso (Япония) – одного из ведущих мировых производителей $^{18}\text{O}_2$ методом криогенной дистилляции, около половины мирового потребления ^{18}O составляет повторно (или многократно) используемая вода [12]. Однако при повторном использовании для производства РФП очищенной регенерированной воды ^{18}O нет линейной зависимости активности ^3H от дозы облучения. Нами в ходе исследования наблюдался большой разброс активностей ^3H при близких значениях дозы облучения (см. таблицу). Это обусловлено тем, что в результате обогащения воды по изотопу кислорода ^{18}O как центрифужным, так и дистилляционным методами, одновременно с накоплением тяжелых изотопов кислорода (^{18}O и ^{17}O) будет увеличиваться и активность ^3H . При этом большинство мелких производителей зачастую после повторного обогащения не проводят очистку от трития посредством окисления воды до молекулярного кислорода ^{18}O с последующим его восстановлением водородом природного изотопного состава. По нашим данным, в повторно используемой воде ^{18}O содержание ^3H может достигать 400 Бк/мл и более. Для сравнения – содержание трития в коммерчески поставляемой H_2^{18}O воде варьируется в диапазоне от $2,2 \cdot 10^{-3}$ до 0,4 Бк/мл [8, 13, 14].

Содержание трития в регенерированной после облучения ^{18}O воде
Tritium content in regenerated after irradiation ^{18}O water

Номер партии Batch Number	Наработка на мишени, мкА·мин Operating time on the target, mkA·min	Активность ^3H , Бк Activity ^3H , Bq	Отношение активность/наработка, Бк / мкА·мин Activity/operating time ratio, Bq / mkA·min
1	4700	88 016	18,73
2	9867	158 834	16,10
3	4884	100 993	20,68
4	533	9266	17,39

Тритий накапливается в облученной ^{18}O воде в весьма существенных количествах (см. таблицу). Так, в условиях рутинного производства содержание трития в регенерированной воде, прошедшей через анионообменный картридж и собираемой для повторного использования, варьируется в пределах от 30 до 230 кБк/мл в зависимости от условий облучения – энергии протонного пучка, величины ионного тока, длительности облучения и т. д. [8, 13–17]. В условиях рутинного производства на циклотроне Cyclone 18/9 НС с энергией 18 МэВ при ионном токе 70–80 мкА и длительности облучения 80–140 мин удельная активность ^3H в регенерированной воде, собираемой с 200 синтезов, составляла 130–200 кБк/мл [12].

Активность ^3H такова, что, согласно требованиям Санитарных норм и правил «Требования к обеспечению радиационной безопасности персонала и населения при обращении с радиоактивными отходами» (утверждены постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30.12.2016 № 142) и Гигиеническому нормативу «Критерии оценки радиационного воздействия», содержащая тритий регенерированная вода должна рассматриваться как РАО низкого уровня активности. Причем удельная активность регенерата с рутинного производства на два-три порядка выше уровня освобождения из-под контроля согласно указанным нормативным документам. С учетом периода полураспада ^3H ($t_{1/2} = 12,5$ лет) возникает проблема хранения (или утилизации) регенерированной воды.

Тритий детектировался в воде, прошедшей через анионообменный картридж (так называемой регенерат), в отходах органических растворителей от промывки модулей (растворе ацетонитри-

ла), а также в воде, которой промывалась мишень. Основная доля ^3H (около 95 %) остается в регенерате. Остатки (5 %) смываются с ионообменной смолы ацетонитрилом, две трети которых (3,2 %) попадает в отходы [8]. По информации [8], в отходах производства 2-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) содержится 1,46 Бк/мл трития, что согласуется с нашими данными. 1,6 % от наработанной активности трития уносится из зоны синтеза с газами и парами воды, образующимися при синтезе, что, как правило, не превышает $4 \cdot 10^{-8}$ от наработанной на циклотроне активности ^{18}F . Обычно в одном производственном цикле наработка ^{18}F составляет от 150 до 300 ГБк. Следует ожидать, что за один синтез с газообразными веществами улетучивается 6–15 кБк трития. В рутинном производстве в течение года проводится ~ 250 – 500 синтезов при работе в односменном режиме и, соответственно, ~ 3 – 6 МБк ^3H выбрасывается с газообразными отходами. На отдельных производственных площадках в России производится свыше 1800 синтезов ^{18}F в год. При синтезе холина объем газообразных выбросов может увеличиваться в 2 раза, но не будет выше 3–4 % от активности трития, что эквивалентно $\sim 1 \cdot 10^{-7}$ от активности ^{18}F , наработанной на циклотроне.

Оценка выбросов ^3H в окружающую среду при производстве ФДГ и определение дозы, получаемой населением, были выполнены в [17]. Газообразные выбросы из горячих лабораторий перед попаданием в атмосферу проходили через фильтры из древесного угля. Содержание ^3H определялось методом электролитического обогащения с последующими измерениями на жидкосцинтилляционном спектрометре NIDEX 300 SL. Было обнаружено увеличение средней активности трития в воздухе после ввода циклотрона (наработки активности в течение 3 лет) в 3–4 раза – с $\sim 0,30$ по 0,80–1,02 Бк/л. Дополнительно накопленная населением вследствие этого доза была оценена как 0,08 мЗв/год.

Согласно данным наших исследований и [8, 13, 15, 18], в готовой форме большинства РФП (ФДГ, холин, метионин) концентрация трития близка к пределу разрешения методики измерения. Так, содержание ^3H в ФДГ обычно не превышает 1 Бк/мл, что почти на пять порядков величины ниже содержания трития в облученной воде. Исключение составляет Na^{18}F . Содержание ^3H в РФП ^{18}F - NaF было примерно на три порядка выше, чем в ФДГ, и составляло 560 Бк/мл, что связано с особенностями технологии его получения.

Тритий накапливается в стенках мишени циклотрона и линии трансфера вследствие диффузии из облученной воды. Материал тела мишени Nb легко поглощает водород с образованием твердого раствора водорода и гидрида NbH, представляющего собой серый кристаллический порошок. Серый налет на поверхности ниобиевых мишеней визуально наблюдался нами и авторами [19] после длительного облучения (более 2000 мкА · ч). Как известно, входное окно водной мишени циклотрона делается из сплава Navar, основными компонентами которого являются Fe, Ni и Co [12, 18]. Накопление ^3H может приводить к преждевременной деформации или даже разрыву входного окна мишени. Поэтому целесообразно периодически проводить промывку мишени для удаления остатков облученной воды, обогащенной тритием. После промывки мишени содержание трития в промывочной воде сильно различается и может варьироваться от 1,4 Бк/мл [20] до 92 Бк/мл [15]. Причина такого расхождения не совсем ясна, но, возможно, сказываются различный дизайн мишени, ее объем (1,3 и 2,4 мл), материал мишени (Nb и Ti), режим продувки мишени, объем промывочной воды и количество производственных циклов перед промывкой мишени.

На рис. 2, 3 приведены β -спектры шести образцов регенерированной воды $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ после облучения трех различных мишеней с накопленной дозой свыше 2 мкА · ч. Они кардинально отличаются от аналогичного спектра после облучения «чистой» (необлученной) мишени (сравн. рис. 1 и 2). Кроме максимума, обусловленного тритием, на спектрах наблюдается максимум в низкоэнергетической части спектра и широкая слабоинтенсивная полоса в области 400–800 каналов. Данная область соответствует энергиям 150–650 кэВ. Пики в этом диапазоне энергий соответствуют таким радионуклидам, как ^{56}Co с $E = 179$ и 632 кэВ и ^{58}Co с $E = 475$ кэВ. Интенсивности низкоэнергетического максимума и высокоэнергетической полосы при длительном хранении (более месяца) регенерированной $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ снижается, а интенсивность тритиевой полосы практически не изменяется (см. рис. 2, кривые 1, 2)

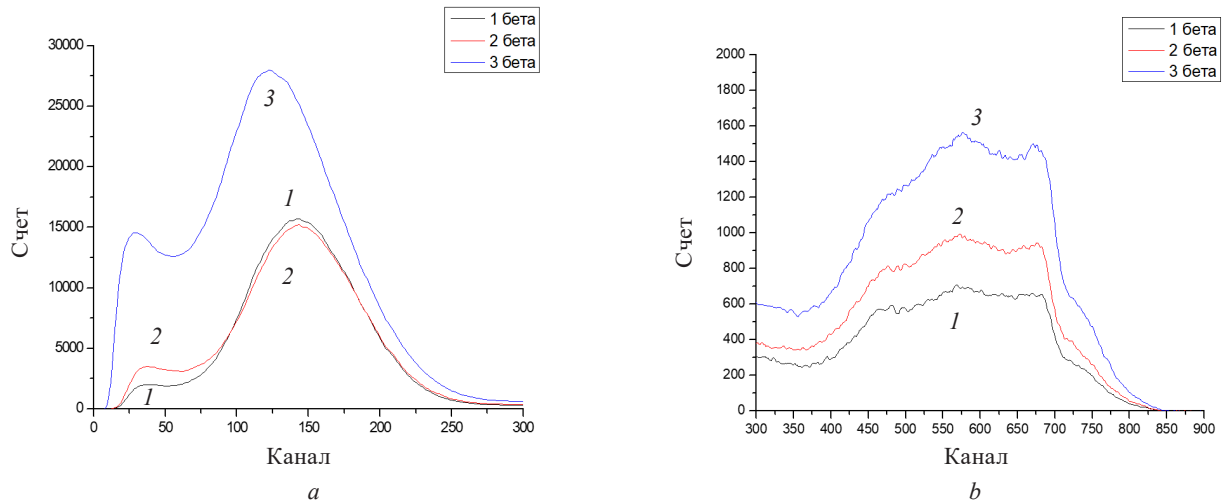


Рис. 2. β -Спектры регенерированной $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ после облучения на циклотроне Cyclone 18/9 HC мишени № 5, измеренные через 2 мес (кривая 1) и неделю (кривые 2, 3) после синтеза. Длительность облучения: кривые 1, 2 – 70 мин; кривая 3 – 120 мин

Fig. 2. β -Spectra of regenerated $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ after irradiation on the Cyclone 18/9 HC cyclotron of target no. 5, measured 2 months (curve 1) and a week (curves 2, 3) after synthesis. Duration of irradiation: curves 1, 2 – 70 min; curve 3 – 120 min

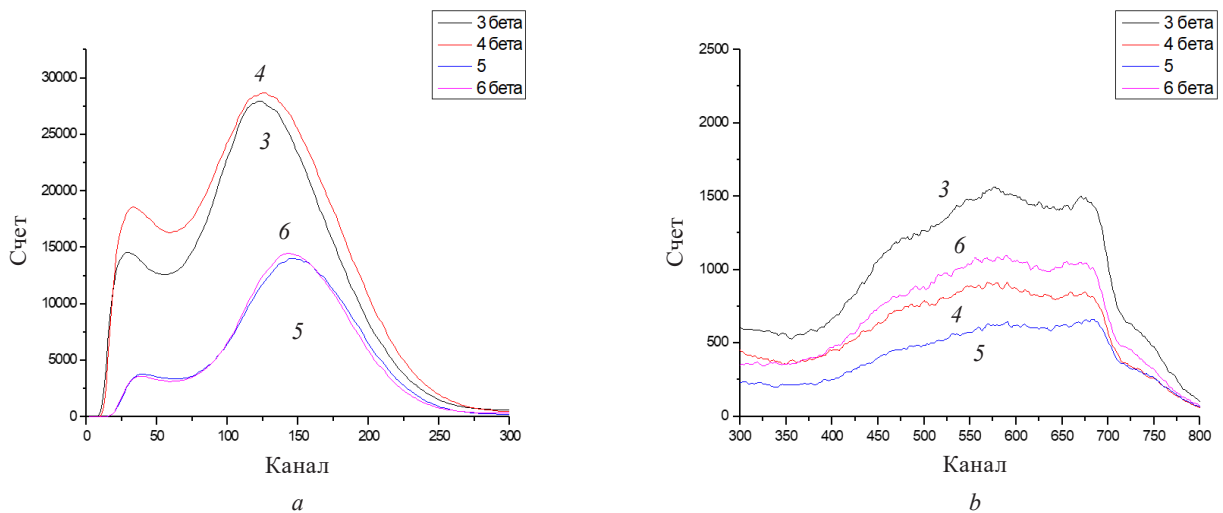


Рис. 3. β -Спектры регенерированной $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ после облучения на циклотроне Cyclone 18/9 HC мишеней № 5 (кривая 3), № 2 (кривые 4, 6) и № 1 (кривая 5), измеренные через неделю после синтеза.

Длительность облучения: кривые 5, 6 – 80 мин; кривые 3, 4 – 120 мин

Fig. 3. β -Spectra of regenerated $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ after irradiation on the Cyclone 18/9 HC cyclotron of targets no. 5 (curve 3), no. 2 (curves 4, 6) and no. 1 (curve 5), measured a week after synthesis. Duration of irradiation: curves 5, 6 – 80 min; curves 3, 4 – 120 min

Кривые 2 и 3 на рис. 2 отличаются только длительностью (и, соответственно, дозой) облучения мишени. Их сравнение подтверждает линейную зависимость содержания ^3H от дозы облучения.

Положение максимума низкоэнергетической полосы изменяется в широких пределах – от 29-го (кривая 3) до 40-го канала (кривая 5). Его интенсивность растет с длительностью облучения быстрее интенсивности тритиевой полосы. Так, если при длительности облучения 70 мин (кривая 2 на рис. 2) его интенсивность составляла $\sim 12\%$ от интенсивности тритиевой полосы, то при увеличении длительности облучения до 120 мин (кривая 3 на рис. 2) она увеличивалась до $> 50\%$ от тритиевой полосы. Кроме того, наблюдалась существенная зависимость интенсивности этой полосы от мишени, на которой проводилось облучение (см. рис. 3).

Интенсивность широкой высокоэнергетической полосы жесткой корреляции с дозой облучения не проявляла. Это видно из сравнения образцов 2, 3 (см. рис. 2, *b*) и 4, 6 (см. рис. 3), облучавшихся разными дозами на мишенях № 5 и 2, соответственно. Так, если на мишени № 5 с увеличением длительности облучения (ростом дозы) интенсивность этой полосы существенно возрастает (см. рис. 2), то на мишени № 2 с ростом дозы наблюдался обратный эффект – на кривой 4 интенсивность высокоэнергетической полосы была ниже, чем на кривой 6. На этой полосе можно выделить по крайней мере три локальных максимума – в области ~ 470, 570 и 680 каналов (см. рис. 2, *b* и 3, *b*).

Отметим, что даже после облучения «грязных» мишеней (накопленная доза до 7000 мкА · ч) в готовых радиофармпрепаратах [¹⁸F] метилхолине и [¹⁸F]ФДГ содержание трития и других β-излучающих радионуклидов было ниже предела обнаружения использовавшейся методики, что согласуется с данными [8, 14, 19]. Это обусловлено высокой степенью очистки указанных препаратов от нежелательных радионуклидов в процессе синтеза.

Приведенные экспериментальные результаты указывают на присутствие в регенерированной [¹⁸O]H₂O нескольких β-излучающих нуклидов с разной энергией испускаемых электронов и периодом полураспада. При облучении «грязной» мишени их суммарная активность в низкоэнергетической области β-спектров в первые несколько дней после синтеза может быть сравнима и даже превышать активность ³H [23]. Сильное низкоэнергетическое излучение увеличивает погрешность измерения концентрации трития.

Для анализа полученных экспериментальных данных авторы использовали ранее опубликованные материалы [10] по исследованию γ-излучающих радионуклидов при облучении мишеней с большой накопленной дозой. Было идентифицировано более 20 нежелательных γ-излучающих РН, образующих в процессе производства РФП на основе ¹⁸F. Большинство из них являются β-излучателями [10]. Они в основном распадаются посредством К-захвата или испускают позитроны (β⁺-распад), реже – электроны (β⁻-распад).

В γ-спектрах регенерированной воды доминирующими являются изотопы кобальта ⁵⁶Co и ⁵⁷Co с активностью на момент измерения ~ (2–6) · 10⁴ Бк/мл каждый. ⁵⁶Co имеет линии β-излучения с энергиями 179 и 631 кэВ и может определять вид высокоэнергетической области β-спектров. Он имеет период полураспада 77,3 сут. Кроме того, нами наблюдались РН ⁵⁸Co и ⁶⁵Zn с активностями ~ (1–3) · 10² Бк/мл. Они имеют линии β-излучения с энергиями 475 (⁵⁸Co) и 325 кэВ (⁶⁵Zn).

Сигнал в низкоэнергетической области спектра β-излучения, вероятнее всего, обусловлен Оже-электронами, а также выбиванием низкоэнергетических электронов γ-квантами и рентгеновским излучением при прохождении через воду [12]. Оже-электроны и рентгеновское излучение образуются при распаде радионуклидов в процессе К-захвата. В γ-спектрах наблюдались радиоизотопы Co, Cr, Tc, Nb, Zn и Mn с удельной активностью в диапазоне 50–1000 Бк/мл на момент окончания синтеза, которые распадаются путем К-захвата, сопровождающегося рентгеновским излучением [10, 21]. В частности, таким путем распадается ⁵⁷Co, являющийся, как уже отмечено, доминирующим в γ-спектрах регенерированной воды. Вероятнее всего, указанные радионуклиды ответственны за низкоэнергетическую часть β-спектров регенерированной воды.

Следует также учитывать наличие после облучения изотопа ⁵⁵Fe, который образуется при облучении Navar-фольги протонами по реакции ⁵⁵Mn(*p*, *n*)⁵⁵Fe с пороговой энергией 1,032 МэВ и при распаде короткоживущего ⁵⁵Co [10]. Указанный РН излучает в рентгеновском диапазоне (энергия 5,9 кэВ) и по этой причине не детектировался при измерении γ-спектров. ⁵⁵Fe наблюдался авторами [22] при облучении водной мишени с входным окном из Navar-фольги на 9,6 МэВ циклотроне CYPRIS MINI trace. Его удельная активность в регенерированной воде была максимальной из всех обнаруженных РН и составляла 1243 Бк/мл на 3-й день после синтеза [20]. Радиоизотоп ⁵⁵Fe распадается путем К-захвата и является долгоживущим радионуклидом с периодом полураспада 2,7 года. По всей вероятности, он ответственен за оставшийся после 3-месячной выдержки низкоэнергетический пик.

Авторы [20] в облученной воде [¹⁸O]H₂O обнаружили еще один низкоэнергетический радионуклид – ⁵⁹Ni с энергией 6,9 кэВ и периодом полураспада $t_{1/2} = 7,5 \cdot 10^4$ лет. Этот РН должен образовываться в Navar-фольге по реакции ⁵⁹Co(*p*, *n*)⁵⁹Ni. Его удельная активность в регенерированной

воде была в 3 раза ниже удельной активности ^{55}Fe . Он также должен вносить вклад в низкоэнергетический пик.

С учетом полученных экспериментальных результатов можно сделать следующие выводы по обеспечению радиационной безопасности и надлежащему обращению с радиоактивными отходами, возникающими при производстве радиофармпрепаратов на основе ^{18}F с использованием циклотрона ИВА Cyclone 18/9 НС. Для пациентов нежелательные β -излучающие радионуклиды не представляют опасности, поскольку они эффективно удаляются в процессе синтеза РФП и в готовой лекарственной форме их содержание не превышает предела обнаружения использованной методики (10 Бк/кг). Для населения β -излучатели также не представляют опасности, поскольку только 1,6 % от наработанной активности трития уносится из зоны синтеза с газами и парами воды, образующимися при синтезе. Дополнительно (вследствие выброса трития) накопленная населением, постоянно проживающим на расстоянии ~ 100 м от ПЭТ-центра, доза может быть оценена как 0,1 мЗв/год, что на порядок ниже дозы, полученной от естественного фона (~ 1 мЗв в Минске).

Норматив по тритию достаточно высок (10^6 Бк/г), поэтому жидкие радиоактивные отходы (регенерированная вода) обычно относятся к низкоактивным РАО и не представляют серьезной опасности. Однако в связи с большим периодом полураспада трития (12,5 года) необходимо обеспечивать места для длительного хранения регенерированной воды либо переработку регенерата с целью повторного использования. Другие β -излучатели накапливаются в облученной воде только при длительном использовании мишени и накопленной дозе свыше 2000 мкА/ч. В связи с этим желательно менять мишенные вставки после указанной накопленной дозы.

Заключение. С целью уточнения обращения с радиоактивными отходами исследован процесс накопления нежелательных β -излучающих радионуклидов при производстве различных РФП на основе ^{18}F и проанализировано обеспечение радиационной безопасности при использовании циклотрона ИВА Cyclone 18/9 НС.

Показано, что тритий является основным примесным радионуклидом, образующимся по реакции $^{18}\text{O}(p, t)^{16}\text{O}$ при облучении воды $[\text{O}^{18}]\text{H}_2\text{O}$ протонами. Другие β -излучатели накапливаются в облученной воде в результате выщелачивания активированных материалов стенки мишени при накопленной дозе свыше 2 мкА · ч.

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость контроля содержания β -излучающих РН в промежуточных продуктах, отходах производства и конечном радиофармпрепарате. Кроме того, требуется мониторинг рабочих помещений ПЭТ центра с целью оценки доз, получаемых как персоналом, так и пациентами, а также улучшения методов рециркуляции. С учетом полученных экспериментальных результатов были сделаны выводы по обеспечению радиационной безопасности согласно нормативным документам Республики Беларусь и надлежащему обращению с радиоактивными отходами.

Список использованных источников

1. PET-CT and PET-MRT in Oncology: A Practical Guide (Medical Radiology) / eds.: P. Peller, R. Subramaniam, A. Guermazi. – Springer, 2012. – 470 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-01139-9>
2. Рыжов, С. А. К вопросу о безопасности персонала в отделении ядерной медицины / С. А. Рыжов, А. В. Водватов, Ю. В. Дружинина // Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов: сб. тез. докл. IV Междунар. науч.-практ. конф. «РАДИОФАРМА-2021», Москва, 30 сент. – 3 окт. 2021 г. / ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; под ред. Г. Е. Кодиной, А. А. Лабушкиной. – М., 2021. – С. 54.
3. Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1968 [Electronic resource]. – Vienna: International Atomic Energy Agency, 2021. – 155 p. – Mode of access: <https://www.iaea.org/publications/14925/production-and-quality-control-of-fluorine-18-labelled-radiopharmaceuticals>
4. Radiological Protection in PET and PET/CT [Electronic resource] / eds. C. H. Clement, T. Yasumune. – SAGE, 2022. – Mode of access: <https://www.icrp.org/docs/TG117%20Draft%20Report%20for%20Public%20Consultation.pdf>
5. Kim, S. T. Radiation dose assessment for radiation workers during ^{18}F -FDG synthesis and dispensing activities in hot cells: a proposal to improve the safety of radiation protection measures for workers / S. T. Kim, J. Kim, J. M. Park // Int. J. Radiat. Res. – 2019. – Vol. 17, № 4. – P. 587–593. <https://doi.org/10.18869/acadpub.ijrr.17.3.587>
6. Długosz-Lisiecka, M. High-Level Radioactive Wastes from ^{18}F and ^{11}C Isotopes Production / M. Długosz-Lisiecka, T. Jakubowska, A. Zawada // J. Hazard. Toxic Radioact. Waste. – 2020. – Vol. 25, № 2. – Art. ID 04020072. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)HZ.2153-5515.0000580](https://doi.org/10.1061/(ASCE)HZ.2153-5515.0000580)

7. Qualitative Analysis of Long-Lived Residual Radioisotopes in 18 MeV Proton Bombarded Enriched Water / I. Kambali [et al.] // *J. Phys. Conf. Series.* – 2020. – Vol. 1436. – Art. ID 012021. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1436/1/012021>
8. Tritium in [¹⁸O]water containing [¹⁸F]fluoride for [¹⁸F]FDG synthesis / Shigeki Ito [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* – 2004. – Vol. 61, № 6. – P. 1179–1183. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.04.002>
9. Бринкевич, Д. И. Активация воды контура охлаждения циклотрона Cyclone 18/9 НС при наработке ¹⁸F / Д. И. Бринкевич, А. Я. Малиборский, С. Д. Бринкевич // *Ядер. физика и инжиниринг.* – 2018. – Т. 9, № 4 – С. 404–410. <https://doi.org/10.1134/S2079562918040024>
10. Бринкевич, С. Д. Активационные радионуклиды при облучении ниобиевой мишени на циклотроне Cyclone 18/9 НС / С. Д. Бринкевич, Д. И. Бринкевич, А. Н. Кийко // *Ядер. физика и инжиниринг.* – 2019. – Т. 10, № 6. – С. 574–580. <https://doi.org/10.1134/S2079562919050051>
11. Monte Carlo simulation and radiometric characterization of proton irradiated [¹⁸O]H₂O for the treatment of the waste streams originated from [¹⁸F]FDG synthesis process / R. Remetti [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* – 2011. – Vol. 69, № 7. – P. 1046–1051. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.02.008>
12. Reprocessing of Irradiated [¹⁸O]H₂O under the Conditions of a PET Center / S. D. Brinkevich [et al.] // *Radiochemistry.* – 2019. – Vol. 61, № 4. – P. 483–490. <http://doi.org/10.1134/S1066362219040131>
13. Quantification of the activity of tritium produced during the routine synthesis of ¹⁸F fluorodeoxyglucose for positron emission tomography / C. Marshall [et al.] // *J. Radiol. Prot.* – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 435–444. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/2/435>
14. Radionuclide impurities in proton-irradiated [¹⁸O]H₂O for the production of ¹⁸F⁻: Activities and distribution in the [¹⁸F]FDG synthesis process / L. Bowden [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* – 2009. – Vol. 67, № 2. – P. 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2008.10.015>
15. Measurement of the induced radionuclides in production of radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET) / Shingo Mochizuki [et al.] // *J. Nucl. Sci. Technol.* – 2006. – Vol. 43, № 4. – P. 348–353. <http://doi.org/10.3327/jnst.43.348>
16. Radionuclide impurities in [¹⁸F]F- and [¹⁸F]FDG for positron emission tomography / M. Köhler [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* – 2013. – Vol. 81. – P. 268–271. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.03.044>
17. Peixoto, C. M. Assessment of atmospheric tritium concentration levels due to the normal operation of a radiopharmaceutical production unit (UPPR) [Electronic resource] / C. M. Peixoto, V. M. F. Jacomino, V. S. Dias // 2011 Intern. Nuclear Atlantic Conf. – INAC 2011; Belo Horizonte, MG, Brazil, 24–28 Oct. 2011. – Mode of access: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/43/048/43048824.pdf.
18. Долгоживущие радионуклиды при производстве [¹⁸F]фторхолина для ПЭТ-диагностики / П. В. Тылец [и др.] // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2018. – Т. 54, № 3. – С. 359–368. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-3-359-368>
19. Niobium sputtered Havar foil for the high-power production of reactive [¹⁸F]fluoride by proton irradiation of [¹⁸O]H₂O targets / J. S. Wilson [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* – 2008. – Vol. 66, № 5. – P. 565–570. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2007.12.004>
20. Distribution and separation of metallic and radionuclides impurities in the production of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose / K. Kilian [et al.] // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 2016. – Vol. 307, № 2. – P. 1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4328-6>
21. Долгоживущие радионуклиды в производстве 2-[¹⁸F]фтордезоксиглюкозы / Д. И. Бринкевич [и др.] // *Мед. физика.* – 2018. – № 1 (77). – С. 80–88.
22. Radioactive byproducts in [¹⁸O]H₂O used to produce ¹⁸F for [¹⁸F]FDG synthesis / Shigeki Ito [et al.] // *Appl. Radiat. Isot.* – 2006. – Vol. 64, № 3. – P. 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2005.10.001>
23. Долгоживущие β-излучающие радионуклиды при производстве радиофармпрепаратов на основе ¹⁸F / Д. И. Бринкевич [и др.] // *Вестн. Полоц. гос. ун-та. Сер. С, Фундамент. науки.* – 2019. – № 4. – С. 67–76.

References

1. Peller P., Subramaniam R., Guermazi A., eds. *PET-CT and PET-MRT in Oncology: A Practical Guide (Medical Radiology)*. Springer, 2012. 470 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-01139-9>
2. Ryzhov S. A., Vodvatov A. V., Druzhinina Yu. V. On the issue of personnel safety in the Department of Nuclear Medicine. Kodina G. E., Labushkina A. A., eds. *Aktual'nye problemy razrabotki, proizvodstva i primeneniya radiofarmatsevticheskikh preparatov: sbornik tezisov dokladov IV Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "RADIOFARMA-2021"*, Moskva, 30 sentyabrya – 3 oktyabrya 2021 g. [Actual problems of development, production and application of radiopharmaceuticals: Collection of abstracts of the IV International Scientific and Practical Conference "RADIOFARMA-2021", Moscow, September 30 – October 3, 2021]. Moscow, 2021, p. 54 (in Russian).
3. *Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1968*. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2021. 155 p. Available at: <https://www.iaea.org/publications/14925/production-and-quality-control-of-fluorine-18-labelled-radiopharmaceuticals>
4. Clement C. H., Yasumune T. *Radiological Protection in PET and PET/CT*. 2022. Available at: <https://www.icrp.org/docs/TG117%20Draft%20Report%20for%20Public%20Consultation.pdf>.
5. Kim S. T., Kim J., Park J. M. Radiation dose assessment for radiation workers during ¹⁸F-FDG synthesis and dispensing activities in hot cells: a proposal to improve the safety of radiation protection measures for workers. *International Journal of Radiation Research*, 2019, vol. 17, no. 4, pp. 587–593. <https://doi.org/10.18869/acadpub.ijrr.17.3.587>
6. Długosz-Lisiecka M., Jakubowska T., Zawada A. High-Level Radioactive Wastes from ¹⁸F and ¹¹C Isotopes Production. *Journal of Hazardous, Toxic, and Radioactive Waste*, 2020, vol. 25, no 2, art. ID 04020072. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)HZ.2153-5515.0000580](https://doi.org/10.1061/(ASCE)HZ.2153-5515.0000580)

7. Kambali I., Suryanto H., Rajiman, Parwanto, Rindiyantono F., Billah A. A., Pasha. Qualitative Analysis of Long-Lived Residual Radioisotopes in 18 MeV Proton Bombarded Enriched Water. *Journal of Physics: Conference Series*, 2020, vol. 1436, art. ID 012021. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1436/1/012021>
8. Shigeki Ito, Takuya Saze, Hitoshi Sakane, Satoshi Ito, Shinichi Ito, Kunihide Nishizawa. Tritium in [¹⁸O]water containing [¹⁸F]fluoride for [¹⁸F]FDG synthesis. *Applied Radiation and Isotopes*, 2004, vol. 61, pp. 1179–1183. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.04.002>
9. Brinkevich D. I., Maliborskii A. Ya., Brinkevich S. D. Activation of the cooling circuit water of the Cyclone 18/9 HC cyclotron at operating time of 18F. *Physics of Atomic Nuclei*, 2019, vol. 82, no. 4, pp. 1714–1720. <https://doi.org/10.1134/S1063778819120044>
10. Brinkevich S. D., Brinkevich D. I., Kiyko A. N. Activation radionuclides during irradiation of a niobium target on a Cyclone 18/9 HC cyclotron. *Physics of Atomic Nuclei*, 2019, vol. 83, pp. 1732–1737. <https://doi.org/10.1134/S1063778820090045>
11. Remetti R., Burgio N. T., Maciocco L., Arcese M., Azzurra Filannino M. Monte Carlo simulation and radiometric characterization of proton irradiated [¹⁸O]H₂O for the treatment of the waste streams originated from [¹⁸F]FDG synthesis process. *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, vol. 69, no. 7, pp. 1046–1051. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.02.008>
12. Brinkevich S. D., Krot V. O., Brinkevich D. I., Tugai O. V., Edimecheva I. P., Ivanyukovich A. A. Reprocessing of Irradiated [¹⁸O]H₂O under the Conditions of a PET Center. *Radiochemistry*, 2019, vol. 61, no. 4, pp. 483–490. <http://doi.org/10.1134/S1066362219040131>
13. Marshall C., Talboys M. A., Bukhari S., Evans W. D. Quantification of the activity of tritium produced during the routine synthesis of ¹⁸F fluorodeoxyglucose for positron emission tomography. *Journal of Radiological Protection*, 2014, vol. 34, no. 2, pp. 435–444. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/2/435>
14. Bowden L., Vintró L. L., Mitchell P. I., O'Donnell R. G., Seymour A. M., Duffy G. J. Radionuclide impurities in proton-irradiated [¹⁸O]H₂O for the production of ¹⁸F⁻: Activities and distribution in the [¹⁸F]FDG synthesis process. *Applied Radiation and Isotopes*, 2009, vol. 67, no. 2, pp. 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2008.10.015>
15. Mochizuki S., Ogata Y., Hatano K., Abe J., Ito K., Ito Y., Nishino M., Miyahara H., Ishigure N. Measurement of the induced radionuclides in production of radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET). *Journal of Nuclear Science and Technology*, 2006, vol. 43, no. 4, pp. 348–353. <http://doi.org/10.3327/jnst.43.348>
16. Köhler M., Degering D., Zessin J., Füchtner F., Konheiser J. Radionuclide impurities in [¹⁸F]F⁻ and [¹⁸F]FDG for positron emission tomography. *Applied Radiation and Isotopes*, 2013, vol. 81, pp. 268–271. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.03.044>
17. Peixoto C. M., Jacomino V. M. F., Dias V. S. Assessment of atmospheric tritium concentration levels due to the normal operation of a radiopharmaceutical production unit (UPPR). *2011 Intern. Nuclear Atlantic Conf. – INAC 2011; Belo Horizonte, MG, Brazil, 24–28 Oct. 2011*. Available at: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/43/048/43048824.pdf.
18. Tylets P. V., Tugay O. V., Krot V. O., Ivanyukovich A. A., Soroka S. A., Brinkevich D. I., Brinkevich S. D., Baranovskii O. A., Chizh G. V. Long-lived radionuclides in the production of [¹⁸F]fluorocholine for PET-diagnosis. *Vestsi Natsyonal'най akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no. 3, pp. 359–368 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-3-359-368>
19. Wilson J. S., Avila-Rodriguez M. A., Johnson R. R., Zyuzin A., McQuarrie S. A. Niobium sputtered Havar foil for the high-power production of reactive [¹⁸F]fluoride by proton irradiation of [¹⁸O]H₂O targets. *Applied Radiation and Isotopes*, 2008, vol. 66, no. 5, pp. 565–570. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2007.12.004>
20. Kilian K., Pęgiel M., Pękal A., Pyrzyńska K. Distribution and separation of metallic and radionuclides impurities in the production of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016, vol. 307, no. 2, pp. 1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4328-6>
21. Brinkevich D. I., Brinkevich S. D., Baranovsky O. A., Chizh G. V., Ivanyukovich A. A. Long-lived radionuclides in the production of 2-[¹⁸F]fluorodeoxyglucose. *Meditinskaya fizika = Medical Physics*, 2018, no. 1 (77), pp. 80–88 (in Russian).
22. Shigeki Ito, Hitoshi Sakane, Shizuhiko Deji, Takuya Saze, Kunihide Nishizawa. Radioactive byproducts in [¹⁸O]H₂O used to produce ¹⁸F for [¹⁸F]FDG synthesis. *Applied Radiation and Isotopes*, 2006, vol. 64, no. 3, pp. 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2005.10.001>
23. Brinkevich D. I., Brinkevich S. D., Vabishchevich S. A., Krot V. O., Maliborskii A. Ya. Long-lived β-emitting radionuclides in the production of 18F-based radiopharmaceuticals. *Vestnik Polotskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya C. Fundamental'nye nauki = Vestnik of Polotsk State University. Part C. Fundamental Sciences*, 2019, no. 4, pp. 67–76 (in Russian).