

## ФИЗИКА

УДК 544.58: 661.12

ДОЛГОЖИВУЩИЕ  $\beta$ -ИЗЛУЧАЮЩИЕ РАДИОНУКЛИДЫ  
ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ  $^{18}\text{F}$ 

канд. физ.-мат. наук Д.И. БРИНКЕВИЧ, канд. хим. наук, доц. С.Д. БРИНКЕВИЧ  
(Белорусский государственный университет);  
канд. физ.-мат. наук, доц. С.А. ВАБИЩЕВИЧ  
(Полоцкий государственный университет);  
В.О. КРОТ, А.Я. МАЛИБОРСКИЙ  
(Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова)

Исследовано накопление долгоживущих  $\beta$ -излучающих радионуклидов в обогащенной  $^{18}\text{O}$  воде при производстве радиофармпрепаратов на основе  $^{18}\text{F}$  с использованием циклотрона IVA Cyclone 18/9 НС. Обнаружена линейная корреляция активности  $^3\text{H}$  с наработанной на циклотроне активностью  $^{18}\text{F}$ . При длительностях облучения, превышающих период полураспада  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2} = 110$  мин), отношение активностей трития и  $^{18}\text{F}$  возрастает, что обусловлено распадом части наработанного  $^{18}\text{F}$  во время облучения. Основная доля  $^3\text{H}$  (около 95 %) остается в регенерированной воде. 1,6 % от наработанной активности трития уносится из зоны синтеза с газами и парами воды, что составляет около  $4,10^{-8}$  от наработанной на циклотроне активности  $^{18}\text{F}$ . Содержащие тритий отходы (регенерированная вода во флаконах) при утилизации могут рассматриваться как отходы очень низкого уровня активности. При увеличении накопленной мишенью дозы 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  $\beta$ -спектрах регенерированной воды [ $^{18}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O и готового радиофармпрепарата [ $^{18}\text{F}$ ]NaF кроме максимума, обусловленного тритием, появляется ряд максимумов как в низко- так и в высокоэнергетической части спектра. Полученные результаты имеют важное значение для оптимизации методов обращения с радиоактивными отходами при производстве радиофармпрепаратов на основе  $^{18}\text{F}$  с использованием циклотрона IVA Cyclone 18/9 НС и, как следствие, минимизации дозовых нагрузок персонала.

**Ключевые слова:** радиофармпрепараты, радионуклиды, тритий, обогащенная  $^{18}\text{O}$  вода, протонное облучение.

**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  $t_{1/2}$  от 10 до 120 мин [1–3]. Применение короткоживущих радионуклидов позволяет значительно снизить дозовую нагрузку на пациента, поскольку к окончанию исследования основная доля радиоактивной метки уже распадается. С другой стороны, для персонала использование короткоживущих изотопов предопределяет необходимость работы с высокими активностями  $\gamma$ -излучающих радионуклидов непосредственно за несколько десятков минут до введения радиоактивного препарата [4, 5].

Наиболее распространенным радионуклидом для ПЭТ-диагностики является  $^{18}\text{F}$ , который получают по (p,n) реакции при облучении протонами с энергией 9–20 МэВ обогащенной по  $^{18}\text{O}$  (до 95–97 %) воды (H<sub>2</sub><sup>18</sup>O). При этом также протекают реакции  $^{18}\text{O}(p,d)^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}(p,t)^{16}\text{O}$  с пороговыми энергиями 6,14 и 3,91 МэВ соответственно [6]. Единственным радиоактивным продуктом этих реакций становится тритий. Тритий является чисто  $\beta$ -излучающим радионуклидом с  $E_{\beta \text{ max}} = 18,58$  кэВ. Он распадается по схеме  $^3\text{H} \rightarrow ^3\text{He}^+ + e^-$ . Пробег излучаемых при этом электронов составляет ~ 6 мм в воздухе и ~ 5 мкм в воде. Период полураспада трития – 12,5 года.  $\gamma$ -излучение при его распаде не наблюдается, поэтому он не может быть детектирован промышленными  $\gamma$ -дозиметрами.

Излучение  $^3\text{H}$  полностью задерживается кожным покровом и для персонала он может представлять опасность только при нахождении внутри человека. Поступая в организм в виде тритиевой воды  $^3\text{H}_2\text{O}$ , тритий способен замещать атомы водорода биологически активных молекул [7]. В результате радиоактивного распада  $^3\text{H}$  превращается в стабильный гелий  $^3\text{He}$ , что приводит к потере биологической активности молекулы. Кроме того, испускаемые при распаде трития электроны обуславливают радиолит (нарушение структуры) нескольких десятков молекул из ближайшего окружения.

Еще одной проблемой на радиохимических предприятиях является загрязнение оборудования тритием [8]. Тритий как изотоп водорода, имея малый атомный радиус, легко диффундирует практически во всех конструкционных материалах (металлах, полимерах, стеклах) и растворяется в них. Это может приводить к загрязнению наружных поверхностей емкостей с тритиевой водой и последующему выходу трития в атмосферу. Дезактивация узлов и емкостей, контактирующих с тритием, погружением в травильные и штатные десорбирующие растворы не дает удовлетворительных результатов [8].

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость контроля содержания трития в промежуточных продуктах, отходах производства и конечном радиофармпреparate. Кроме того, требуется мониторинг рабочих помещений ПЭТ-центра с целью оценки доз, получаемых как персоналом, так и пациентами, а также улучшения методов рециркуляции [6].

Цель настоящей работы – выявление закономерностей в распределении  $\beta$ -излучающих радионуклидов между регенерированной водой, картриджами сорбционной очистки и готовой лекарственной формой 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 HC (IBA, Бельгия) при облучении протонами с энергией 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. Синтез [ $^{18}\text{F}$ ] фтордезоксиглюкозы (ФДГ) осуществляли на кассетных модулях синтеза Synthera (IBA, Бельгия) по методике, изложенной в [9]. Синтез [ $^{18}\text{F}$ ] фторхолина выполняли на микрореакторном модуле синтеза радиофармацевтических препаратов Synthra RN plus (Synthra GmbH, Германия) по методике, изложенной в [10].

Контроль содержания  $\beta$ -излучающих радионуклидов проводился с использованием автоматического жидкостного сцинтилляционного спектрометра с TDCR регистрацией 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. Использован жидкий сцинтиллятор на основе толуола. Пробы объемом 1 мл разводились в 10 мл жидкого сцинтиллятора. Время измерения  $\beta$ -спектра – 1000 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. Измерения активности образцов проводили на калибраторе активности Isomed 2010 (MED Nuklear – Medizintechnik Dresden GmbH, Германия). Из-за высокой активности картриджа измерения проводили не менее чем через сутки после синтеза.

**Нарботка трития при облучении  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  и производстве РФП на основе  $^{18}\text{F}$ .** Наблюдается линейная корреляция активности  $^3\text{H}$  с нарабатанной на циклотроне активностью  $^{18}\text{F}$ . Соотношение активностей трития и  $^{18}\text{F}$  в облученной  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  воде  $A_{\text{H}_3}/A_{\text{F18}}$  не зависит от тока на мишени. Оно определяется в основном энергией протонов и варьируется от  $A_{\text{H}_3}/A_{\text{F18}} = 2,6 \cdot 10^{-6}$  при энергии протонов на мишени 9,6 МэВ [6] до  $A_{\text{H}_3}/A_{\text{F18}} = 1,1 \cdot 10^{-6}$  при 16,5 МэВ [11]. При длительностях облучения, превышающих период полураспада  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2} = 110$  мин), отношение  $A_{\text{H}_3}/A_{\text{F18}}$  несколько возрастает, что обусловлено распадом части нарабатанного  $^{18}\text{F}$ . Так, по нашим экспериментальным данным при длительности облучения  $\geq 110$  мин и энергии протонов на мишени 16,5 МэВ отношение  $A_{\text{H}_3}/A_{\text{F18}}$  возрастает в 2 раза до значений  $\sim 2,2 \cdot 10^{-6}$ . Близкие значения  $A_{\text{H}_3}/A_{\text{F18}} = 2,3 \cdot 10^{-6}$  получены авторами [12] в производственных условиях, идентичных нашим.

Моделирование методом Monte Carlo дает значения активности трития на 40 % более высокие, чем полученные экспериментально, что, по мнению авторов [11], обусловлено осаждением радионуклида на стенках мишени и капиллярах линии трансфера облученной воды от циклотрона в модуль синтеза.

Следует отметить, что в процессе облучения водной мишени тритий может нарабатываться не только по реакции  $^{18}\text{O}(p,t)^{16}\text{O}$ . Он образуется также при ядерных реакциях протонов с атомами входного окна (Fe, Co, Ni) и тела мишени. Сечения этих реакций невелики ( $\leq 10^{-3}$  барн) [13]. Образовавшийся в результате этих реакций  $^3\text{H}$  накапливается в металлических компонентах мишени, а вероятность его попадания в облучаемую  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (и затем в камеру синтеза) крайне мала. Так, согласно [11] только от  $10^{-2}$  до  $10^{-4}$  %  $\gamma$ -излучающих радионуклидов  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{56}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ,  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{54}\text{Mn}$  и  $^{57}\text{Ni}$  вымываются вследствие коррозии/эрозии из входного окна и тела мишени в облучаемую воду.

Другим механизмом накопления трития в конструкционных материалах мишени является диффузия его из остатков облученной воды на стенках мишени. Материал тела мишени Nb легко поглощает водород с образованием твердого раствора водорода и гидрида NbH, представляющего собой серый кристаллический порошок. Отметим, что серый налет на поверхности ниобиевых мишеней визуально наблюдается при длительном облучении (более 2000 мкА·ч) [14]. Активно поглощают водород Fe, Co, Ni, входящие в состав входного окна мишени. При поглощении водорода конструкционными металлами последние резко меняют свои свойства. Это характерно, например, для сплавов никеля и железа, в кото-

рых в присутствии водорода резко ухудшаются прочностные свойства – падает ударная вязкость, увеличивается хрупкость [15]. Это может приводить к преждевременной деформации или даже разрыву входного окна мишени. Поэтому целесообразно периодически проводить промывку мишени для удаления остатков облученной воды, обогащенной тритием.

В результате радиоактивного распада трития образуется гелий, который со временем накапливается в объеме конструкционных материалов, что приводит к деградации их физико-химических свойств (старению). Так, например, при наличии He в металлах (в частности, никеле, ниобии и т.д.) они подвергаются охрупчиванию [8].

Распределение трития в процессе синтеза  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы было исследовано в работе [6]. Основная доля  $^3\text{H}$  (около 95 %) остается в воде, пропущенной через ионообменную смолу (так называемой *recovery*). Остатки (5 %) смываются с ионообменной смолы ацетонитрилом, две трети которых (3,2%) попадает в отходы, а треть (1,6 % от наработанной активности трития) уносится из зоны синтеза с газами и парами воды, образующимися при синтезе. Это составляет около  $4,10^{-8}$  от наработанной на циклотроне активности  $^{18}\text{F}$ . Обычно в одном производственном цикле наработка  $^{18}\text{F}$  составляет от 150 до 300 ГБк. Следует ожидать, что за 1 синтез с газообразными веществами улетучивается 6 – 15 кБк трития. При 250 синтезах за год с газообразными отходами будет выбрасываться около 3 МБк  $^3\text{H}$ . Это ниже безопасного уровня, установленного нормами МАГАТЭ (International Basic Safety Standard's level, IAEA, 1996).

При синтезе холина объем газообразных выбросов может быть несколько выше (~ в 2 раза), но он не будет превосходить 3 – 4 % от активности трития, что эквивалентно  $\sim 1 \cdot 10^{-7}$  от активности  $^{18}\text{F}$ , наработанной на циклотроне. Это обусловлено тем, что для синтеза всех РФП на основе  $^{18}\text{F}$  характерно наличие анионообменного картриджа, на котором происходит осаждение этого элемента.

Оценка прироста концентрации трития вследствие сброса газовых потоков при производстве радиофармпрепаратов (ФДГ) и определение дозы, получаемой вследствие этого населением, были выполнены в работе [16]. Газообразные выбросы из горячих лабораторий перед попаданием в атмосферу проходили через фильтры из древесного угля. Мониторинг трития вели три различные станции, расположенные вокруг производства. Положение станций определялось с учетом топологии региона, метеоданных и расположения жилых зданий. Одна из станций была контрольной для выявления фона согласно метеоусловиям. Содержание  $^3\text{H}$  определялось методом электролитического обогащения с последующим подсчетом жидким сцинтилляторным детектором. Сравнение проводилось по 2 периодам: с 2000 по 2007 гг. (до начала работы циклотрона) и с 2008 по 2011 гг. (после начала получения активности). Обнаружено увеличение средней активности трития после ввода циклотрона в 3 – 4 раза – с  $\sim 0,30$  Бк/л до 0,80 – 1,02 Бк/л. Накопленная населением вследствие этого доза за год оценена как 0,08 мЗв/год. Отмечается, что эта доза ниже лимита, установленного национальным бразильским регулятором CNEN (1988), которая составляет 0,3 мЗв/год.

В воде после промывки мишени содержание трития по данным различных исследователей сильно различается. Так, по данным [12] удельная активность  $^3\text{H}$  в промывочной воде составляет 1,4 Бк/мл, в то же время авторы [17] дают существенно более высокое значение – 92 Бк/мл. Причина такого расхождения не совсем ясна, но возможно сказывается различный дизайн мишени, ее объем (1,3 и 2,4 мл), материал (Nb и Ti), режим продувки мишени, количество производственных циклов перед промывкой мишени. Содержание трития в отходах производства ФДГ (раствор ацетонитрила) по данным [6] составляет 1,46 Бк/мл.

Активность  $^3\text{H}$  такова, что согласно требованиям МАГАТЭ (International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA, 1996) содержащие тритий отходы (регенерированная вода во флаконах) могут быть исключены из регуляторного контроля и при утилизации могут рассматриваться как отходы очень низкого уровня активности.

Тритий кроме облученной  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  воды детектируется также в воде, прошедшей через анионообменный картридж (*recovery*), в отходах (растворе ацетонитрила), а также в воде, которой промывалась мишень [6, 12, 16–18]. В большинстве радиофармпрепаратов (кроме NaF) тритий практически не содержится. Большинство авторов оценивают его концентрацию как близкую к пределу разрешения использовавшейся методики измерения [6, 12, 16, 17]. Максимальное содержание трития в ФДГ было отмечено авторами [Kohler] и составляло  $0,269 \pm 0,016$  Бк/мл, что почти на 5 порядков величины ниже содержания трития в облученной воде. Содержание  $^3\text{H}$  в РФП  $^{18}\text{F}$ -NaF было значительно выше (~ на 3 порядка), чем в ФДГ, и составляло 0,56 кБк/мл [18]. Для сравнения: содержание трития в коммерчески поставляемой  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  воде по данным [5, 6, 12] составляет от  $2,2 \cdot 10^{-3}$  до 0,4 Бк/мл.

Содержание трития в регенерированной воде, прошедшей через анионообменный картридж и собираемой с рутинного производства некоторыми производителями для повторного использования, у разных исследователей варьируется в широких пределах (от 30 до 180 кБк/мл [5, 6, 12, 16–18]) в зависимости от условий облучения – энергии протонного пучка, величины ионного тока, длительности облучения и т.д. Оно прямо пропорционально длительности облучения и величине ионного тока. В производственных усло-

виях Республики Беларусь для циклотрона Cyclone 18/9 с энергией 18 МэВ при ионном токе 70–80 мкА и длительности облучения 80–140 мин удельная активность  $^3\text{H}$ , по нашим данным, составляла 130–200 кБк/мл. На рисунке 1 представлены спектры калибровочных растворов ( $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ ), что позволило сопоставить результаты измерения методом жидкостной сцинтилляционной  $\beta$ -спектрометрии спектра регенерированной воды  $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  после облучения чистой (накопленная мишенью доза менее 500 мкА·ч) мишени. Проведенное исследование выявило высокое содержание трития в регенерированной воде  $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ . Удельные активности трития составили: в регенерированной воде из модуля SynthraRN Plus – около 130 кБк/г; для модуля Synthera – от 194 до 215 кБк/г (таблица 1). Необходимо отметить, что значения измеренных удельных активностей данного нуклида до и после очистки регенерированной воды методом дистилляции [4] отличались в пределах погрешности методики измерения.

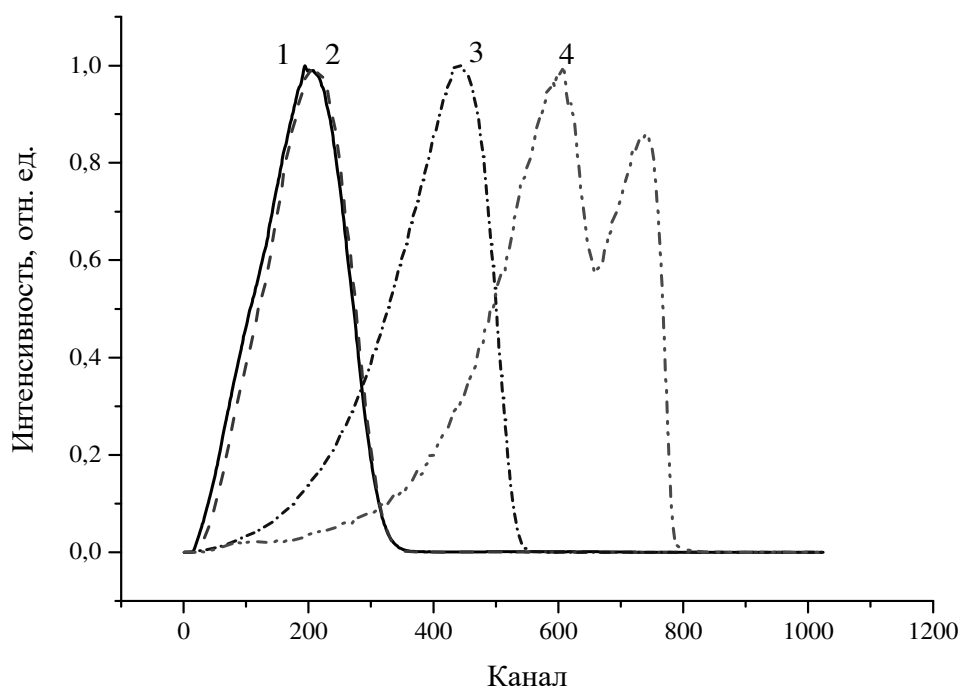


Рисунок 1. –  $\beta$ -Спектр регенерированной воды  $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ :  
1 – анализируемый образец; 2 – эталон  $^3\text{H}$ ; 3 – эталон  $^{14}\text{C}$ ; 4 – эталон  $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$

Характерно, что на фоне трития не удалось идентифицировать другие  $\beta$ -излучающие радионуклиды, которые должны присутствовать в регенерированной воде  $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  как минимум до дистилляции. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что ожидаемая  $\beta$ -активность радиоизотопов кобальта как минимум на три порядка ниже, чем трития.

Таблица 1. – Содержание трития в регенерате воды  $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$

	Образец	Масса пробы, г	Удельная активность, Бк/г
SynthraRN Plus	До очистки	0,54374	131155
	(I фр дистиллята)	0,52285	128283
	(II фр дистиллята)	0,53342	138390
Synthera	До очистки	0,62400	214978
	(II фр дистиллята)	0,52727	194286

На спектрах регенерата  $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  наблюдается смещение в низкоэнергетическую область (на ~ 5 %) максимума пика трития по сравнению с калибровочным раствором (см. рисунок 1). При этом сильному сдвигу подверглось низкоэнергетическое крыло пика при практически неизменном высокоэнергетическом крыле, что проявляется как уширение пика на ~ 10 % для модуля SynthraRN Plus и на 7 % – для Synthera. Дистилляция приводит к смещению максимума сцинтилляционной полосы трития в высокоэнергетическую область, практически не изменяя при этом ширину линий (таблица 2). Отметим, что для эталона трития в обычной воде  $^{16}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  максимум сцинтилляционной полосы трития соответствовал 205 каналу, а ее ширина на полувысоте составляла 155 каналов.

Таблица 2. – Номер канала максимума и ширина на полувысоте (в каналах) сцинтиляционной полосы трития

Модуль	Параметры полосы	Регенерат	I фракция	II фракция
SynthraRN Plus	максимум	194	207	208
	полуширина	165	165	164
Synthera	максимум	195	-	211
	полуширина	170	-	167

Возможно несколько причин такого изменения формы сцинтиляционных пиков трития. Наши экспериментальные данные указывают на то, что доминирующее влияние на положение максимума полосы трития оказывают радионуклиды металлов. Образование Оже-электронов при  $\beta$ -распаде нуклидов, а также выбивание низкоэнергетических электронов  $\gamma$ -квантами и рентгеновским излучением при прохождении через воду может приводить к смещению максимума трития в регенерате  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  по сравнению с дистиллятом  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ . Необходимо отметить, что смещение максимума пика трития в низкоэнергетическую область наблюдается только до очистки, и в двух фракциях дистиллята воды  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  с модуля Synthra RN Plus максимумы пика трития имеют близкие значения. Поэтому описанный в литературе [19] эффект растворителей, заключающийся в снижении энергии возбуждения молекул жидкого сцинтиллятора и, следовательно, энергии испускаемых ими фотонов, в данном случае проявляется слабо. Уширение пика трития в воде  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  как до, так и после дистилляции, по нашему мнению, может быть связано с изотопным эффектом кислорода  $^{18}\text{O}$ .

Согласно СаНиП Республики Беларусь [20] регенерированная вода  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ , очищенная приведенным в настоящей работе методом, относится к жидким радиоактивным отходам, поскольку активность  $^3\text{H}$  в ней многократно превышает 0,5 Бк/г. Указанное обстоятельство исключает возможность повторного использования очищенной воды  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  для производства РФП для ПЭТ-диагностики. Наличие трития также создает трудности для использования регенерата воды  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  в качестве сырья для обогащения по изотопу кислорода  $^{18}\text{O}$  как центрифужным, так и дистилляционным методами, поскольку одновременно с накоплением тяжелых изотопов кислорода ( $^{18}\text{O}$  и  $^{17}\text{O}$ ) будет увеличиваться и активность  $^3\text{H}$ . Вышеизложенное указывает на необходимость разработки технологии очистки килограммовых количеств регенерата  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  от трития в условиях ПЭТ производства.

**Сцинтилляционная спектрометрия конечного продукта и отходов производства РФП при облучении мишеней с большой ранее накопленной дозой.** 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. Это в последующем может приводить к попаданию указанных радионуклидов в готовый радиофармпрепарат и образованию твердых и жидких радиоактивных отходов [4, 5, 9–11, 21]. При увеличении накопленной мишенью дозы свыше 2500 мкА·ч усиливаются процессы коррозии/эрозии материалов мишени и, соответственно, растет эффективность выщелачивания радионуклидов. Это приводит к резкому росту концентрации  $\gamma$ -излучающих радионуклидов в регенерированной воде, картриджах сорбционной очистки и готовой лекарственной форме [22]. Ранее контроль содержания  $\beta$ -излучающих радионуклидов при облучении мишеней с большой накопленной дозой (свыше 2500 мкА·ч) методом сцинтилляционной спектроскопии не проводился.

На рисунках 2–4 приведены  $\beta$ -спектры регенерированной воды  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  и готового РФП  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$  при использовании мишени с накопленной дозой около 5000 мкА·ч. Они кардинально отличаются от аналогичного спектра после облучения «чистой» мишени с накопленной дозой менее 500 мкА·ч (см. рисунок 1). Кроме максимума, обусловленного тритием, 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  $^3\text{H}$ . 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  $^3\text{H}$  в облученной воде методом сцинтилляционной спектрометрии достаточно достоверно можно оценить только после длительного (около 3 месяцев) хранения.

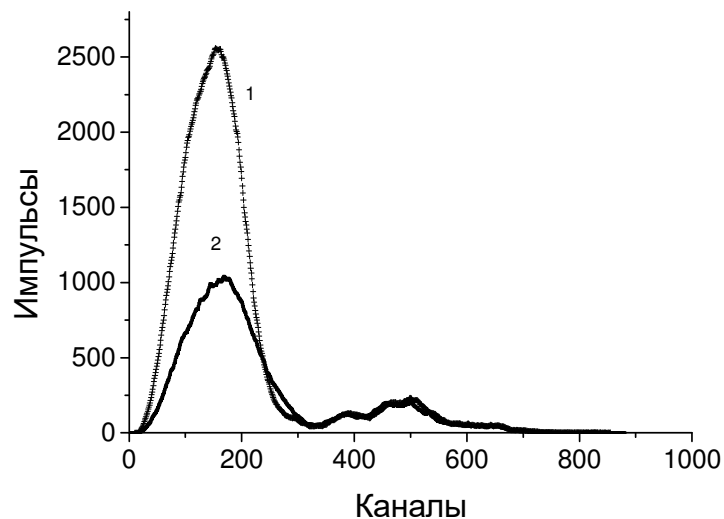


Рисунок 2. –  $\beta$ -спектры радиофармпрепарата  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ , измеренные через 2 дня (1) и 3 месяца (2) после синтеза

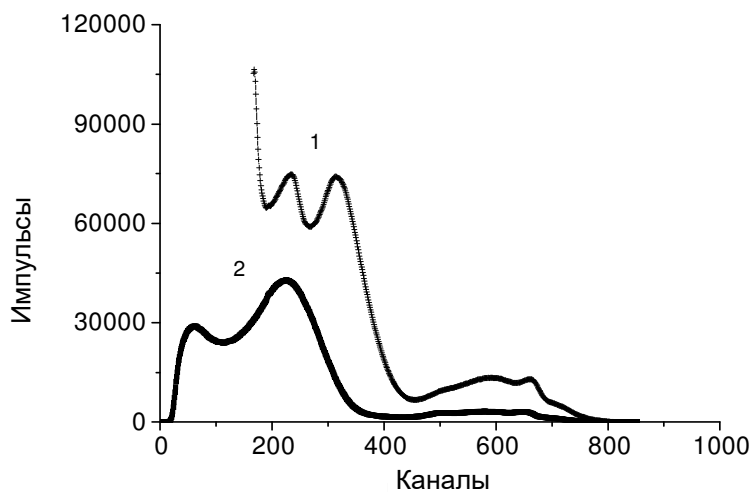


Рисунок 3. –  $\beta$ -спектры регенерированной  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ , измеренные через 2 дня (1) и 3 месяца (2) после синтеза. Облучение на мишени № 5

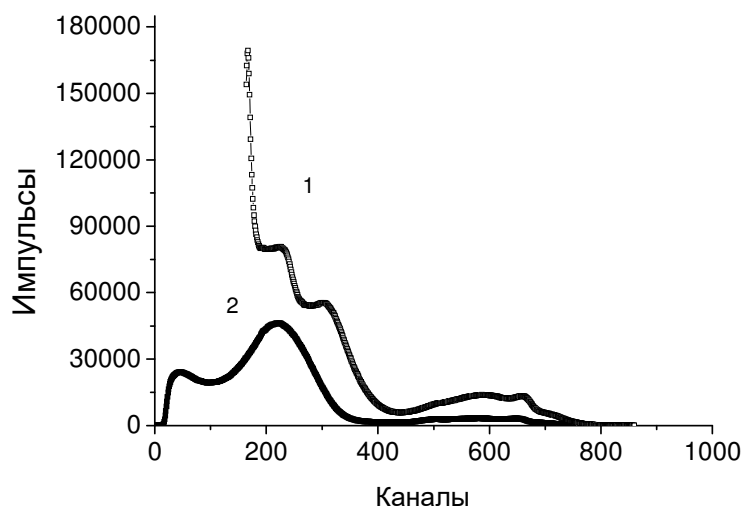


Рисунок 4. –  $\beta$ -спектры регенерированной  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ , измеренные через 2 дня (1) и 3 месяца (2) после синтеза. Облучение на мишени № 1

Отметим, что в готовых радиофармпрепаратах [<sup>18</sup>F]метилхолине и [<sup>18</sup>F]ФДГ содержание трития и других β-излучающих радионуклидов было ниже предела обнаружения использовавшейся 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 [10, 22, 23].

Как отмечалось выше, появление сигнала в низкоэнергетичной области, вероятнее всего, обусловлено Оже-электронами, а также выбивание низкоэнергетических электронов γ-квантами и рентгеновским излучением при прохождении через воду. Оже-электроны образуются при распаде радионуклидов в процессе К-захвата. Низкоэнергетичное излучение доминирует в спектрах регенерированной воды (рисунки 3 и 4) и мало заметно в спектре РФП [<sup>18</sup>F]NaF (см. рисунок 2). 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. Отметим, что форма спектров (соотношение интенсивностей максимумов) изменяется при переходе на облучение другой мишени (ср. рисунки 3 и 4) с большей накопленной дозой.

Для анализа полученных экспериментальных данных нами были привлечены ранее полученные экспериментальные данные по исследованию γ-излучающих радионуклидов при облучении мишеней с большой накопленной дозой. Наблюдавшиеся нами методом γ-спектроскопии при облучении водной ниобиевой мишени с входным окном из сплава NaVag на циклотроне ИВА Cyclone 18/9 долгоживущие радионуклиды (ДРН) представлены в таблице 3. В ней приведены возможные реакции образования; наиболее интенсивные линии γ-излучения, по которым проводилась идентификация радионуклида, а также период полураспада и схема распада ДРН. Видно, что все они являются β-излучателями: распадаются посредством К-захвата или испускают позитроны (β<sup>+</sup>-распад), реже электроны (β<sup>-</sup>-распад).

Таблица 3. – Основные характеристики идентифицированных долгоживущих радионуклидов, образующихся при облучении ниобиевой мишени с входным NaVag-окном на циклотроне Cyclone 18/9 (ИВА, Бельгия)

ДРН	Возможная реакция получения	Тип и энергия излучения изотопа (кэВ)	Период полураспада
1	2	3	4
<sup>55</sup> Co	<sup>58</sup> Ni(p, α) <sup>55</sup> Co	γ, 931,3; 477,2; 1408,4; 1316,4; 3253,41 β <sup>+</sup>	17,5 ч <sup>55</sup> Co→ <sup>55</sup> Fe→ <sup>55</sup> Mn
<sup>56</sup> Co	<sup>56</sup> Fe(p,n) <sup>56</sup> Co; 5,44 МэВ	γ, 846,77; 1238,28; 2598,45; 1771,36; 3253,41 КЗ β <sup>+</sup> (83%)	77,27 сут <sup>56</sup> Co→ <sup>56</sup> Fe
<sup>57</sup> Co	<sup>56</sup> Fe(p,γ) <sup>57</sup> Co <sup>57</sup> Fe(p,n) <sup>57</sup> Co <sup>58</sup> Ni(p,2p) <sup>57</sup> Co <sup>58</sup> Ni(n, d) <sup>57</sup> Co; 6,05 МэВ <sup>58</sup> Ni(p,np) <sup>57</sup> Co; 8,31 МэВ <sup>60</sup> Ni(n, α) <sup>57</sup> Co; 0,27 МэВ	γ, 122,06; 136,47; 14,41; 692,03 КЗ	271,8 сут <sup>57</sup> Co→ <sup>57</sup> Fe
<sup>58</sup> Co	<sup>57</sup> Fe(p,γ) <sup>58</sup> Co <sup>58</sup> Fe(p,n) <sup>58</sup> Co; 3,14 МэВ <sup>58</sup> Ni(n,p) <sup>58</sup> Co; 0 МэВ <sup>59</sup> Co(n,2n) <sup>58</sup> Co	γ, 810,76; 863,96; 1674,73 КЗ β <sup>+</sup> (14,5%)	70,92 сут <sup>58</sup> Co→ <sup>58</sup> Fe
<sup>51</sup> Cr	<sup>50</sup> Cr(n,γ) <sup>51</sup> Cr <sup>54</sup> Fe(n, α) <sup>51</sup> Cr <sup>52</sup> Cr (p, np) <sup>51</sup> Cr; 12,3 МэВ	γ, 320,08 КЗ	27,7 сут <sup>51</sup> Cr→ <sup>51</sup> V
<sup>52</sup> Mn	<sup>52</sup> Cr(p, n) <sup>52</sup> Mn; 5,6 МэВ	γ, 744,23; 935,54; 1333,65; 1434,07. КЗ	5,59 сут <sup>52</sup> Mn→ <sup>52</sup> Cr
<sup>54</sup> Mn	<sup>53</sup> Cr(p,γ) <sup>54</sup> Mn <sup>54</sup> Cr(p, n) <sup>54</sup> Mn <sup>58</sup> Ni(n,pα) <sup>54</sup> Mn; 6,42 МэВ	γ, 834,85 КЗ	312,3 сут <sup>54</sup> Mn→ <sup>54</sup> Cr
<sup>57</sup> Ni	<sup>58</sup> Ni(p,pn) <sup>57</sup> Ni; 12,43 МэВ <sup>58</sup> Ni(p,2n) <sup>57</sup> Ni; 12,41 МэВ	γ, 1757,55; 127,2; 1919,5; 1377,6 КЗ β <sup>+</sup> (53%)	35,6 ч <sup>57</sup> Ni→ <sup>57</sup> Co→ <sup>57</sup> Fe
<sup>7</sup> Be	<sup>7</sup> Li (p, n) <sup>7</sup> Be <sup>10</sup> B (p,α) <sup>7</sup> Be <sup>11</sup> B (p,nα) <sup>7</sup> Be	γ, 477,60 КЗ	53,29 сут <sup>7</sup> Be→ <sup>7</sup> Li

Окончание таблицы 3

1	2	3	4
$^{65}\text{Zn}$	$^{65}\text{Cu}(p,n)^{65}\text{Zn}$ $^{64}\text{Zn}(n,\gamma)^{65}\text{Zn}$	$\gamma$ , 1115,55 КЗ	244,3 сут $^{65}\text{Zn} \rightarrow ^{65}\text{Cu}$
$^{92m}\text{Nb}$	$^{93}\text{Nb}(n,2n)^{92m}\text{Nb}$ ; 8,9 МэВ	$\gamma$ , 934,46; 912,73; 1847,27 КЗ $\beta^+$	10,15 сут $^{92m}\text{Nb} \rightarrow ^{92}\text{Zr}$
$^{95}\text{Nb}$	$^{98}\text{Mo}(p,\alpha)^{95}\text{Nb}$ $^{95}\text{Mo}(n,p)^{95}\text{Nb}$	$\gamma$ , 204,12; 561,67; 765,8 $\beta^-$	34,98 сут $^{95}\text{Nb} \rightarrow ^{95}\text{Mo}$
$^{95m}\text{Nb}$	$^{98}\text{Mo}(p,\alpha)^{95}\text{Nb}$ $^{95}\text{Mo}(n,p)^{95}\text{Nb}$	$\gamma$ ; 204,12; 582,08; 786,2; 820,62 ИП (94,4%) $\beta^-$ (5,6%)	86,6 ч
$^{96}\text{Nb}$	$^{96}\text{Mo}(n,p)^{96}\text{Nb}$	$\gamma$ ; 778,2; 568,8; 459,88; 849,93 $\beta^-$	23,35 ч $^{96}\text{Nb} \rightarrow ^{96}\text{Mo}$
$^{95}\text{Tc}$	$^{94}\text{Mo}(p,\gamma)^{95}\text{Tc}$ ; $^{95}\text{Mo}(p,n)^{95}\text{Tc}$ ; 2,5МэВ	$\gamma$ , 765,79; 947,67; 1073,7; 869,6 КЗ	20,0 ч $^{95}\text{Tc} \rightarrow ^{95}\text{Mo}$
$^{95m}\text{Tc}$	$^{94}\text{Mo}(p,\gamma)^{95}\text{Tc}$ ; $^{95}\text{Mo}(p,n)^{95}\text{Tc}$ ; 2,5МэВ	$\gamma$ ; 204,12; 582,1; 786,2; 835,15; 1036,3 КЗ (96,1%), ИП (3,9%),	61 сут $^{95m}\text{Tc} \rightarrow ^{95}\text{Mo}$
$^{96}\text{Tc}$	$^{95}\text{Mo}(p,\gamma)^{96}\text{Tc}$ ; $^{96}\text{Mo}(p,n)^{96}\text{Tc}$ ; 3,8МэВ	$\gamma$ , 778,22; 812,58; 849,93; 1126,97 КЗ	4,28 сут $^{96}\text{Tc} \rightarrow ^{96}\text{Mo}$
$^{181}\text{Re}$	$^{182}\text{W}(p,2n)^{181}\text{Re}$ ; 10,65МэВ	$\gamma$ , 365,6; 360,7; 639,3; 953,42 КЗ?	19,9 ч $^{181}\text{Re} \rightarrow ^{181}\text{W} \rightarrow ^{181}\text{Ta}$
$^{182}\text{Re}$	$^{182}\text{W}(p,n)^{182}\text{Re}$ ;	$\gamma$ , 1221,4; 229,3; 67,75; 1121,3 КЗ?	64 ч $^{182}\text{Re} \rightarrow ^{182}\text{W}$
$^{182}\text{Re}$	$^{182}\text{W}(p,n)^{182}\text{Re}$ ;	$\gamma$ , 1189,05; 67,75; 1121,3; 1221,4 КЗ?	12,7 ч $^{182}\text{Re} \rightarrow ^{182}\text{W}$
$^{183}\text{Re}$	$^{182}\text{W}(p,\gamma)^{183}\text{Re}$ $^{183}\text{W}(p,n)^{183}\text{Re}$	$\gamma$ , 46,48; 162,32; 291,72; 208,80 КЗ	70,0 сут $^{183}\text{Re} \rightarrow ^{183}\text{W}$
$^{184}\text{Re}$	$^{183}\text{W}(p,\gamma)^{184}\text{Re}$	$\gamma$ , 111,21; 792,07; 894,76; 903,28 КЗ	38,0 сут $^{184}\text{Re} \rightarrow ^{184}\text{W}$
$^{184m}\text{Re}$	$^{183}\text{W}(p,\gamma)^{184m}\text{Re}$	$\gamma$ , 161,27; 216,55; 252,85; 920,93 КЗ (24,6%) ИП (75,4%)	169 сут $^{184}\text{Re} \rightarrow ^{184}\text{W}$
$^{182}\text{Ta}$	$^{182}\text{W}(n,p)^{182}\text{Ta}$	$\gamma$ , 1189,05; 67,75; 1121,3; 1221,4 $\beta^-$	114,4 дня $^{182}\text{Ta} \rightarrow ^{182}\text{W}$
$^{183}\text{Ta}$	$^{183}\text{W}(n,p)^{183}\text{Ta}$	$\gamma$ , 107,93; 246,06; 353,99; 161,35 $\beta^-$	5 сут $^{183}\text{Ta} \rightarrow ^{183}\text{W}$

Примечание. КЗ – захват электрона с К-оболочки (К-захват); ИП – изомерный переход.

Доминирующими радионуклидами в измеренных на трети сутки после синтеза  $\gamma$ -спектрах образцов регенерированной воды,  $\beta$ -спектры которой представлены на рисунках 3 и 4, 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 [23]. Кроме того, наблюдались изотопы  $^{181}\text{Re}$ ,  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{96}\text{Tc}$ ,  $^{51}\text{Cr}$  и  $^{54}\text{Mn}$  с удельной активностью в диапазоне 50 – 2000 Бк/мл на момент окончания синтеза. Радионуклиды  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{181}\text{Re}$ ,  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{96}\text{Tc}$  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  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ .

**Заключение.** Наблюдается линейная корреляция активности  $^3\text{H}$  с нарабатанной на циклотроне активностью  $^{18}\text{F}$ . При длительностях облучения, превышающих период полураспада  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2} = 110$  мин), отношение активностей трития и  $^{18}\text{F}$  возрастает, что обусловлено распадом части нарабатанного  $^{18}\text{F}$  во время облучения. Основная доля  $^3\text{H}$  (около 95 %) остается в регенерированной воде. 1,6 % от нарабатанной активности трития уносится из зоны синтеза с газами и парами воды, образующимися при синтезе, что составляет около  $4 \cdot 10^{-8}$  от нарабатанной на циклотроне активности  $^{18}\text{F}$ . Содержащие тритий отходы (регенерированная вода во флаконах) при утилизации могут рассматриваться как отходы очень низкого уровня активности. При увеличении накопленной мишенью дозы 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.  $\beta$ -спектры регенерированной воды  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  и готового РФП  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$  кардинально отличаются от аналогичного спектра после облучения



«чистой» мишени с накопленной дозой менее 500 мкА·ч. Кроме максимума, обусловленного тритием, 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. Содержание  $^3\text{H}$  в облученной воде методом сцинтилляционной спектрометрии достаточно достоверно можно оценить только после длительного (около 3 месяцев) хранения.

## 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. Кодина, Г.Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины / Г.Е. Кодина, Р.Н. Красикова. – М. : МЭИ, 2014. – 282 с.
3. Peller, P. PET-CT and PET-MRT in Oncology: A Practical Guide (Medical Radiology) / P. Peller, R. Subramaniam, A. Guermazi // Springer Science & Business Media. – 2012. – 470 p.
4. Обращение с водными радиоактивными отходами при производстве радиофармпрепаратов на основе  $^{18}\text{F}$  / В.О. Крот [и др.] // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия С, Фундаментальные науки. – 2018. – № 4. – С. 128–134.
5. Radionuclide impurities in proton-irradiated  $^{18}\text{O}$  for the production of  $^{18}\text{F}$ : Activities and distribution in the  $^{18}\text{F}$ FDG synthesis process / L. Bowden [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2009. – V. 67. – P. 248–255.
6. Tritium in  $^{18}\text{O}$ water containing  $^{18}\text{F}$ fluoride for  $^{18}\text{F}$ FDG synthesis / S. Ito [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2004. – V. 61. – P. 1179–1183.
7. Бондарева, Л.Г. Накопление трития организмами по экологическим пищевым цепочкам / Л.Г. Бондарева // Радиохимия – 2018 : сб. тезисов IX Рос. конф., 17–21 сент. 2018 г., СПб. – СПб., 2018. – С. 208.
8. Кузнецова, Н.А. О вопросах дезактивации оборудования от трития / Н.А. Кузнецова, М.В. Ерофеева // Радиохимия – 2018 : сб. тезисов IX Рос. конф., 17–21 сент. 2018 г., СПб. – СПб., 2018. – С. 410.
9. 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.
10. Долгоживущие радионуклиды при производстве  $^{18}\text{F}$ фторхолина для ПЭТ-диагностики / П.В. Тылец [и др.] // Известия НАН Беларуси. Серия химических наук. – 2018. – № 3. – С. 359–368.
11. Monte Carlo simulation and radiometric characterization of proton irradiated  $^{18}\text{O}$  for the treatment of the waste streams originated from  $^{18}\text{F}$ FDG synthesis process / R. Remetti [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2011. – V. 69. – P. 1046–1051.
12. Quantification of the activity of tritium produced during the routine synthesis of  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose for positron emission tomography / C. Marshall [et al.] // J. Radiological Protection. – 2014. – V. 34. – P. 435–444.
13. Evaluated Nuclear. – Mode of access: <https://www-nds.iaea.org/exfor/endl.htm>.
14. Niobium sputtered Havar foil for the high-power production of reactive  $^{18}\text{F}$ fluoride by proton irradiation of  $^{18}\text{O}$  targets / J.S. Wilson [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2008. – V. 66. – P. 565–570.
15. Физико-химические свойства элементов : справочник / под ред. Г.В. Самсонова. – Киев, 1965. – С. 655–668.
16. Assessment of atmospheric tritium concentration levels due to the normal operation of a radiopharmaceutical production unit (UPPR) / 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. – 7 p.
17. Measurement of the induced radionuclides in production of radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET) / S. Mochizuki [et al.] // J. Nuclear Science and Technology. – 2006. – V. 43, № 4. – P. 348–353.
18. Radionuclide impurities in  $^{18}\text{F}$ F<sup>-</sup> and  $^{18}\text{F}$ FDG for positron emission tomography / M. Kohler [et al.] // Applied Radiation and Isotopes. – 2013. – V. 81. – P. 268–271.
19. Райхардт, К. Растворители и эффекты среды в органической химии / К. Райхардт. – М. : Мир, 1991. – 763 с.
20. Требования к обеспечению радиационной безопасности персонала и населения при обращении с радиоактивными отходами : Санитарные нормы и правила : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 142 от 31.12.2015.

21. Примесные радионуклиды в производстве радиофармпрепаратов на основе  $^{18}\text{F}$  / С.А. Добровольский [и др.] // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия С, Фундаментальные науки. – 2017. – № 4. – С. 64–72.
22. Долгоживущие радионуклиды в производстве 2- $^{18}\text{F}$ фтордезоксиглюкозы / Д.И. Бринкевич [и др.] // Медицинская физика. – 2018. – № 1. – С. 80–88.
23. 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.

Поступила 25.03.2019

#### LONG-LIVING $\beta$ -RADIATING RADIONUCLIDES IN THE MANUFACTURE OF RADIOPHARMATIC DRUGS BASED ON $^{18}\text{F}$

**D. BRINKEVICH, S. BRINKEVICH, S. VABISHCHEVICH, V. KROT, A. MALIBORSKI**

*The accumulation of long-lived  $\beta$ -emitting radionuclides in  $^{18}\text{O}$ -enriched water in the production of radiopharmaceuticals based on  $^{18}\text{F}$  using the IBA Cyclone 18/9 HC cyclotron was studied. There is a linear correlation of  $^3\text{H}$  activity with  $^{18}\text{F}$  activity accumulated on the cyclotron. With durations of exposure exceeding the half-life of  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2} = 110$  min), the ratio of the activities of tritium and  $^{18}\text{F}$  increases. It is due to the decay of the  $^{18}\text{F}$  during irradiation. The main share of  $^3\text{H}$  (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. It is about  $4 \cdot 10^{-8}$  from the  $^{18}\text{F}$  activity accumulated on the cyclotron. Waste containing tritium (regenerated water in vials) can be considered as a very low level activity waste. With an increase in the accumulated target dose above 2500  $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ , the corrosion/erosion of the target materials increases. It leads to a sharp increase in the concentration of unwanted radionuclides in the regenerated water, sorption purification cartridges and the finished dosage form. The concentration of tritium does not increase significantly, Series of maxima appear in the low- and high-energy part of the spectrum (in addition to the maximum due to tritium) in the  $\beta$ -spectra of regenerated water [ $^{18}\text{O}$ ]  $\text{H}_2\text{O}$  and finished RFP [ $^{18}\text{F}$ ]  $\text{NaF}$ . The results obtained are important for optimizing the methods of radioactive waste management in the production of radiopharmaceuticals based on  $^{18}\text{F}$  with using the IBA Cyclone 18/9 HC cyclotron and, as a result, minimizing personnel dose rates.*

**Keywords:** radiopharmaceuticals, radionuclides, tritium, enriched  $^{18}\text{O}$  water, proton irradiation.