## SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY

Ing. Peter Vlk

Autoreferát dizertačnej práce

## Charakterizácia radiačných polí na pracoviskách výrobných prevádzok PET rádiofarmák

na získanie akademickej hodnosti doktor (philosophiae doctor, PhD.)

v doktorandskom študijnom programe: Fyzikálne inžinierstvov študijnom odbore5.2.48. fyzikálne inžinierstvo

Miesto a dátum: Bratislava, 24.05.2016

Na Fakulte elektrotechniky a informatiky Slovenskej technickej univerzity v Bratislave **Predkladatel':** Ing. Peter Vlk BIONT, a.s. Karloveská 63, 842 29 Bratislava Školiace pracovisko: Ústav jadrového a fyzikálneho inžinierstva Fakulta elektrotechniky a informatiky STU v Bratislave Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava Školiteľ: prof. Ing. Márius Pavlovič, PhD. Ústav jadrového a fyzikálneho inžinierstva Fakulta elektrotechniky a informatiky STU v Bratislave Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava **Oponenti:** \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ ..... .....

Dizertačná práca bola vypracovaná v externej forme doktorandského štúdia

Autoreferát bol rozoslaný dňa:

Predseda spoločnej odborovej komisie:

prof. Ing. Jozef Sitek, DrSc. FEI STU, Bratislava

prof. Ing. Július Cirák, CSc. Garant študijného programu

## OBSAH

1	ÚVOD	4
2	ANALÝZA SÚČASNÉHO STAVU	4
	2.1 CIELE DIZERTAČNEJ PRÁCE	5
3	METÓDY A POSTUPY RIEŠENIA	5
	3.1 STANOVENIE SPEKTRA ENERGIÍ NEUTRÓNOV POMOCOU BONNEROVHO SPEKTROMETRA	5
4	HLAVNÉ DOSIAHNUTÉ VÝSLEDKY	6
	4.1 Stanovenie spektra energií neutrónov a integrálnych veličín v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup> F	7
	$4.2$ – Stanovenie spektra energií neutrónov a integrálnych veličín v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidu $^{11}{\rm C}$	8
	<ul> <li>4.3 CHARAKTERIZÁCIA RADIAČNÝCH POLÍ V PRIĽAHLÝCH PRIESTOROCH KU KOBKE CYKLOTRÓNU</li> <li>4.4 SLEDOVANIE ČASOVÝCH PRIEBEHOV PRÍKONU PRIESTOROVÉHO DÁVKOVÉHO EKVIVALENTU GAMA ŽIARENIA</li> </ul>	9
	<ul> <li>V KOBKE CYKLOTRONU</li></ul>	10 11 FU 11
	<ul> <li>4.7 SLEDOVANIE ČASOVÉHO PRIEBEHU PRÍKONU PRIESTOROVÉHO DÁVKOVÉHO EKVIVALENTU GAMA ŽIARENIA NA PRACOVISKÁCH VÝROBY A KONTROLY KVALITY RÁDIOFARMÁK</li></ul>	12 13
5	ZHODNOTENIE DOSIAHNUTÝCH VÝSLEDKOV	15
6	SUMMARY	17
7	ZOZNAM PUBLIKÁCIÍ	18
8	REFERENCIE	20

## 1 ÚVOD

Pozitrónová emisná tomografia (ďalej PET) je jednou zo zobrazovacích techník nukleárnej medicíny, ktorá umožňuje priestorové zobrazenie biochemických aktivít jednotlivých tkanív, orgánov alebo ich častí [1]. Je založená na princípe anihilácie elektrón-pozitrónových párov, následnej detekcii anihilačných fotónov a tomografickej rekonštrukcii obrazu na rez tkanivom v danej rovine. Pacientovi je pred vyšetrením podané PET rádiofarmakum, teda rádioaktívna látka obsahujúca rádionuklid emitujúci pozitróny, ktorý je naviazaný na biologicky aktívnej molekule. V súčasnosti je v Slovenskej republike už päť pracovísk, ktoré vykonávajú vyšetrenia pacientov pomocou PET (Onkologický ústav Sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava; BIONT, a.s., Bratislava; Izotopcentrum, s.r.o., Nitra; AGEL Diagnostic a.s., Banská Bystrica a Inštitút nukleárnej a molekulárnej medicíny, Košice). Avšak jedinou spoločnosťou, ktorá u nás PET rádiofarmaká aj vyrába, je spoločnosť BIONT, a.s., založená v r. 2005 [2].

Táto dizertačná práca sa venuje charakterizácii radiačných polí na pracoviskách výrobných prevádzok PET rádiofarmák, pričom príslušné experimenty boli vykonané vo výrobných prevádzkach spoločnosti BIONT, a.s. Systematicky spracováva informácie o radiačných poliach na jednotlivých pracoviskách v rôznych fázach výroby dvoch najčastejšie vyrábaných PET rádiofarmák: 2-[<sup>18</sup>F]-fluóro-2-deoxy-D-glukózy (ďalej <sup>18</sup>F-FDG) a L-[metyl-<sup>11</sup>C]metionínu (ďalej <sup>11</sup>C-metionínu). Súčasne analyzuje a hodnotí radiačnú záťaž zamestnancov pri jednotlivých pracovných činnostiach a identifikuje kritické činnosti a situácie, s ktorými sa vo výrobnej praxi možno stretnúť. Značná časť práce je venovaná experimentálnemu stanoveniu charakteristík neutrónových polí v kobke cyklotrónu. Pre túto časť dizertačnej práce bol použitý Bonnerov sférický spektrometer s novým typom detektora pasívnym detektorom tepelných neutrónov, ktorý bol vyrobený z india. Práca obsahuje výsledky Monte Carlo simulácií použitých na výpočet matice odozvy detektora, ako aj postupy validácie matice a kalibrácie spektrometra. Pre aktivované časti urýchľovača obsahujúce dlhožijúce rádionuklidy je vypracovaná pôvodná metóda konverzie indukovanej aktivity na príkon priestorového dávkového ekvivalentu gama žiarenia. Údaje pre spracovanie informácií o radiačnej záťaži pracovníkov boli merané legálnymi osobnými a prstovými dozimetrami, elektronickými dozimetrami, príručnými meradlami, ako aj stabilnými detektormi radiačného monitorovacieho systému.

## 2 ANALÝZA SÚČASNÉHO STAVU

Komplexných informácií o radiačných poliach na pracoviskách výrobných prevádzok PET rádiofarmák nie je dostatok. Dôvodom je najmä tá skutočnosť, že jednotlivé pracoviská treba hodnotiť individuálne, pretože sa môžu navzájom značne líšiť po dispozičnej, organizačnej a technologickej stránke. Napríklad cyklotrón – jeden z hlavných zdrojov radiačných polí – môže byť skonštruovaný ako netienený alebo tzv. samotienený. Tienenia horúcich komôr majú rôzne hrúbky a v laboratóriu kontroly kvality sa používajú prístroje od rôznych výrobcov. Podobná situácia je aj na pracoviskách konvenčnej rádioterapie v okolí medicínskych LINAC-ov, či v okolí urýchľovačov protónovej alebo iónovej terapie. V týchto prípadoch môžu neutrónové radiačné polia dokonca ovplyvniť výslednú distribúciu dávky v tele pacienta. Charakterizácia radiačných polí v okolí urýchľovačov preto zohráva významnú úlohu nielen pri hodnotení a monitorovaní existujúcich, ale aj návrhu nových prevádzok využívajúcich urýchľovače na medicínske účely.

Bolo zistené, že počas prevádzky PET cyklotrónov vznikajú neutróny s energiami od tepelných až po niekoľko MeV [3 - 6]. V takto širokom rozsahu energií pracuje len jeden typ spektrometra – Bonnerov sférický spektrometer, ktorý je tvorený súborom moderačných sfér a centrálnym detektorom tepelných neutrónov [7]. Sféry rôzneho priemeru, ktoré sú štandardne vyrobené z polyetylénu s vysokou hustotou (High Density PolyEthylen, ďalej HDPE), plnia úlohu moderátora neutrónov. Ukázalo sa, že bežne používané aktívne detektory tepelných neutrónov <sup>6</sup>LiI(Eu), BF<sub>3</sub> alebo <sup>3</sup>He vykazujú určité obmedzenia ako tzv. pile-up efekt (nahromadenie impulzov), efekt mŕtvej doby a rádiofrekvenčnú interferenciu (rušenie) pri meraniach v pulzných, vysoko intenzívnych a zmiešaných

poliach neutrónov a fotónov [7 - 9]. Žiaľ, tieto nežiaduce vplyvy sú prítomné práve počas prevádzky PET cyklotrónov. Riešením týchto obmedzení môže byť použitie pasívnych detektorov, pričom doteraz publikované práce využívali ako materiál detektora termoluminiscenčné (ďalej TL-) dozimetre alebo aktivačné fólie zo zlata [4 - 6, 10].

Po ukončení ožarovania terčových materiálov už v okolí urýchľovača nebudú generované žiadne neutróny. Zdrojmi žiarenia však aj naďalej zostávajú vyrobený rádionuklid v terči, ktorý je následne transportovaný do horúcej komory, rádionuklidy vo vzduchu, ktoré vznikli jeho aktiváciou počas ožarovania a rádionuklidy v konštrukčných materiáloch terča, urýchľovača a v tieniacich bariérach, ktoré tiež vznikli aktiváciou.

## 2.1 Ciele dizertačnej práce

S ohľadom na súčasnú úroveň poznatkov a dostupných metód charakterizácie radiačných polí vo výrobných prevádzkach PET rádiofarmák boli stanovené nasledovné ciele dizertačnej práce:

- 1. Charakterizovať radiačné polia vo výrobných prevádzkach PET rádiofarmák.
- 2. Rozpracovať vybrané spektrometrické, dozimetrické a simulačné metódy pre potreby charakterizácie radiačných polí v špecifických podmienkach výrobných prevádzok PET rádiofarmák.
- 3. Verifikovať nové metódy a postupy vyvinuté v rámci bodu 2.
- 4. Analyzovať získané charakteristiky radiačných polí v závislosti od vybraných parametrov výrobného procesu.
- 5. Identifikovať činnosti, ktoré najviac prispievajú k radiačnej záťaži pracovníkov.

## **3** METÓDY A POSTUPY RIEŠENIA

## 3.1 Stanovenie spektra energií neutrónov pomocou Bonnerovho spektrometra

Ako vhodnejšia alternatíva k doteraz použitým pasívnym detektorom (TL-dozimetrom, resp. zlatým fóliám) pre meranie radiačných polí neutrónov v okolí PET cyklotrónov bol navrhnutý a otestovaný iný materiál – indium, ktorý bol zvolený z nasledujúcich dôvodov:

- indukovanú aktivitu rádionuklidu <sup>116m</sup>In v In-detektore možno stanoviť priamo na pracovisku pomocou gama spektrometrie (vyhodnotenie dávok z TL-dozimetrov by muselo vykonať externé pracovisko),
- špecifikom produkcie PET rádionuklidov sú krátke doby ožarovania vyplývajúce z doby polpremeny rádionuklidov <sup>18</sup>F, resp. <sup>11</sup>C. Rádionuklid <sup>116m</sup>In má dobu polpremeny T<sub>1/2</sub> = 54,29 min. [11], čo je doba vhodná na to, aby sa indukovaná aktivita počas ožarovania v kobke cyklotrónu dostatočne priblížila k saturovanej aktivite In-detektora (aktivita rádionuklidu <sup>198</sup>Au,  $T_{1/2} = 2,7$  dní, ktorý je indukovaný v zlatej fólii, by počas ožarovania nedosiahla ani 3 % saturovanej aktivity),
- hodnoty účinných prierezov pre radiačný záchyt tepelných neutrónov <sup>115</sup>In(n,  $\gamma$ )<sup>116m</sup>In, resp. <sup>197</sup>Au(n,  $\gamma$ ) <sup>198</sup>Au majú približne rovnaké hodnoty [12],
- ekonomické hľadisko (cena zlata a india) preferuje indium.

Pre experimentálne merania bol zo Slovenského metrologického ústavu zapožičaný súbor ôsmich moderačných sfér s priemermi 3", 4", 5", 6", 7", 8", 10" a 12". Sféry sú vyrobené z HDPE,  $\rho = 0.95$  g.cm<sup>-3</sup>, pričom každá sféra je vybavená hliníkovým podstavcom, pomocou ktorého je zabezpečená rovnaká vertikálna pozícia stredu každej sféry, Obr. 1.

Počas experimentov boli použité tri In-detektory vyrobené z prírodného india ( $^{113}$ In – 4,29 %,  $^{115}$ In – 95,71 %) [13] s priemerom 28 mm a hrúbkou 2 mm. Zapožičané moderačné sféry sú zvnútra

prispôsobené pre aktívny <sup>3</sup>He-detektor. Pre In-detektory bola preto vyrobená špeciálna vložka, do ktorej bolo možné detektor z india vložiť, Obr. 2.



Obr. 1 Súbor moderačných (Bonnerových) sfér zapožičaných zo Slovenského metrologického ústavu



Obr. 2 In-detektory spolu s HDPE vložkou v tvare pôvodného <sup>3</sup>He-detektora

Pre výpočet matice odozvy Bonnerovho spektrometra s In-detektormi bol použitý kód *MCNP5* (ver. 1.60) [14], pričom účinné prierezy interakcií simulovaných materiálov s neutrónmi boli prevzaté z knižnice *ENDF/B-VII.0* [15]. Simulácie boli vykonané v rozsahu energií neutrónov od 0,001 meV do 19,95 MeV, pričom každá dekáda bola rozdelená na desať logaritmicky rovnomerne vzdialených častí. Výslednú *maticu odozvy* tvorí tabuľka odoziev  $R_i$  [cm<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>] In-detektora umiestneného v ôsmich moderačných sférach pre 104 rôznych energií neutrónov.

Ožarovanie súboru moderačných sfér s In-detektorom pre účely overenia matice odozvy a kalibrácie detektora bolo vykonané v spolupráci so Slovenským metrologickým ústavom. Z dostupných neutrónových zdrojov bol zvolený štandard Am-Be zdroja neutrónov. Indukovaná aktivita <sup>116m</sup>In v In-detektore bola stanovená pomocou gama spektrometra na báze polovodičového HPGe detektora *GC3519* (Canberra, Inc.) a spektrometrického softvéru *GENIE 2000* (Canberra, Inc.) [16]. Výsledky kalibračných meraní saturovanej aktivity In-detektorov boli ďalej použité ako vstupné dáta pre stanovenie spektra energií referenčného Am-Be zdroja za účelom overenia matice odozvy a výpočtu kalibračných faktorov pre odhad veličín príkonu fluencie neutrónov  $\varphi$  a príkonu priestorového dávkového ekvivalentu neutrónov  $\dot{H}^*(10)$ . Na dekonvolúciu vstupných dát (matica odozvy a hodnoty saturovaných aktivít In-detektorov) bol použitý kód *MAXED* a na výpočet integrálnych veličín  $\varphi$  a  $\dot{H}^*(10)$  kód *IQU\_FC33* spolu s konverznými koeficientmi z ICRP Publikácie 74 [17, 18].

## 4 HLAVNÉ DOSIAHNUTÉ VÝSLEDKY

Na Obr. 3 je grafické znázornenie vypočítaných odoziev  $R_i(E)$  [cm<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>] pre jednotlivé sféry. Jednotlivé krivky sa označujú ako *funkcie odozvy*.



Obr. 3 Funkcie odozvy Bonnerovho spektrometra s In-detektorom pre moderačné sféry s priemerom 3" až 12"

Na Obr. 4 je zobrazená dispozícia pracoviska výroby rádionuklidov vrátane označenia pozícií "A" až "D", v ktorých boli vykonané spektrometrické alebo dozimetrické merania radiačných polí neutrónov alebo fotónov.

Legenda miestností:

Miest. č.:	Popis	Miest. č.:	Popis
1	Kobka cyklotrónu	4	Technická miestnosť
2a	Labyrint	5	Sklad rádioaktívneho odpadu
2b	Labyrint	6	Údržba terčov
3	Energetická miestnosť	8	Chodba



Obr. 4 Dispozícia pracoviska výroby rádionuklidov a pozície experimentálnych meraní "A" až "D"

# 4.1 Stanovenie spektra energií neutrónov a integrálnych veličín v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F

Rádionuklid <sup>18</sup>F je produkovaný ožarovaním kvapalného terča zväzkom protónov s energiou 18 MeV. Terčovým materiálom je tzv. obohatená voda, ktorú z viac ako 98,0 % tvorí  $H_2^{18}O$  [19]. Experimentálne meranie bolo vykonané počas ožarovania na terči č. 1, pozícia Bonnerovej sféry je zrejmá z Obr. 4 – pozícia "A". Vzdialenosť stredu sféry od terča bola 240 cm v smere dopadu protónov

na terč. Sféra bola počas experimentov vo výške 115 cm od podlahy, stred terča vo výške 146 cm. Pre zachovanie rovnakej horizontálnej polohy In-detektorov boli jednotlivé sféry počas ožarovania umiestnené na príslušné hliníkové podstavce, Obr. 5.



Obr. 5 Pozícia Bonnerovej sféry v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F

Výsledné spektrum energií neutrónov v pozícii "*A*" (červená čiara) počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F je zobrazené na Obr. 6, príslušné hodnoty  $\varphi$  a  $\dot{H}^*(10)$  sú uvedené v Tab. 1. Referenčné spektrum (modrá čiara) bolo prevzaté z literatúry [4].



Tab. 1 Vypočítané hodnoty integrálnych veličín v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F

Prúd [μA]	φ [cm <sup>-2</sup> . s <sup>-1</sup> ]	<i>H</i> * (10) [Sv.h <sup>−1</sup> ]			
1	$(2,258 \pm 0,116)$ E+05	$(1,233 \pm 0,087)$ E-01			
76	$(1,716 \pm 0,088)$ E+07 $(9,371 \pm 0,664)$ E				
Príspevok jednotlivých energetických intervalov [%] <sup>1</sup>					
Tepelné	8,9	0,7			
Stredné	41,9	3,7			
Rýchle 49,2		95,6			

Obr. 6 Spektrum energií neutrónov v kobke cyklotrónu (červená čiara) zmerané počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F v pozícii "A

## 4.2 Stanovenie spektra energií neutrónov a integrálnych veličín v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C

Na produkciu <sup>11</sup>C sa používa plynná zmes dusíka s vodíkom [20]. Jadrovou reakciou <sup>14</sup>N(p,  $\alpha$ )<sup>11</sup>C vzniká priamo v terči plynný rádioaktívny metán <sup>11</sup>CH<sub>4</sub>, ktorý je po ukončení ožarovania transportovaný do horúcej komory na ďalšie spracovanie. Experimentálne merania boli vykonané počas ožarovania na terčoch č. 3 a č. 7 súčasne v tzv. "dual-beam" móde. Pri tomto spôsobe ožarovania sú naraz ožarované dva protiľahlé terče, čím možno dosiahnuť vyššiu aktivitu <sup>11</sup>C za rovnaký čas ako pri ožarovaní len jedného terča. Bonnerove sféry boli umiestnené na hliníkové podstavce do výšky 115 cm

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> V závislosti od kinetickej energie možno neutróny rozdeliť do niekoľkých základných energetických intervalov – tepelné neutróny: E = 1E-09 až 5E-07 MeV, neutróny stredných energií, E = 5E-07 až 5E-02 MeV a rýchle neutróny, E = 5E-02 až 20 MeV [40].

od podlahy. Vzdialenosť medzi In-detektorom a terčom č. 3 bola 117 cm, pričom poloha sféry bola v smere dopadu zväzku protónov na tento terč. Pozícia Bonnerových sfér počas meraní je zrejmá z Obr. 4 - pozícia,  $B^{\text{"}}$ , resp. z Obr. 7.



Obr. 7 Pozícia Bonnerovej sféry oproti terču č. 3 počas výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C

Výsledné spektrum energií neutrónov v pozícii "*B*" (červená čiara) počas výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C je zobrazené na Obr. 8, príslušné hodnoty  $\varphi$  a  $\dot{H}$ \*(10) sú uvedené v Tab. 2. Referenčné spektrum (modrá čiara) bolo prevzaté z literatúry [4].



Tab. 2 Vypočítané hodnoty integrálnych veličín v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F

Prúd [μA]	φ [cm <sup>-2</sup> . s <sup>-1</sup> ]	<i>H</i> * (10) [Sv.h <sup>-1</sup> ]				
1	$(3,020 \pm 0,155)$ E+04	$(2,254 \pm 0,160)$ E-02				
39	$(1,178 \pm 0,060)$ E+06	$(8,790 \pm 0,623)$ E-01				
Príspevok jednotlivých energetických intervalov [%]						
Tepelné	8,0	0,4				
Stredné 29,7		2,0				
Rýchle 62,3		97,6				

Obr. 8 Spektrum energií neutrónov v kobke cyklotrónu (červená čiara) zmerané počas výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C v pozícii "*B*"

Porovnaním saturovaných aktivít In-detektora umiestneného vo sfére s priemerom 10" počas kalibrácie s Am-Be zdrojom a počas meraní v kobke cyklotrónu boli získané hodnoty  $\dot{H}^*(10) = (1,205 \pm 0,095)$ E-01 Sv.h<sup>-1</sup>.µA<sup>-1</sup> počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F, resp.  $\dot{H}^*(10) = (2,164 \pm 0,169)$ E-02 Sv.h<sup>-1</sup>.µA<sup>-1</sup> počas výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C.

### 4.3 Charakterizácia radiačných polí v priľahlých priestoroch ku kobke cyklotrónu

V pozíciách "C" (za tieniacimi dverami cyklotrónu) a "D" (za hermetickými dverami cyklotrónu) boli pomocou meradla *FH 40 G-10* (Thermo Electron GmbH) so sondou *FHT 752 H* (Thermo Electron GmbH) [21] zmerané hodnoty  $\dot{H}$ \*(10) žiarenia fotónov a neutrónov počas výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F na terči č. 2, resp. terči č. 5 a počas výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C na terčoch č. 3 a č. 7

súčasne. Priemerné namerané hodnoty počas prevádzky aj hodnoty normované na prúd 1  $\mu$ A zväzku sú uvedené v Tab. 3.

		<i>H</i> <sup>+</sup> *(10)	<i>H</i> <sup>+</sup> * (10)	<i>H</i> <sup>+</sup> * (10)	<i>H</i> <sup>+</sup> *(10)
Pozícia	Rádionuklid / Terč č.	gama žiarenia [μSv.h <sup>-1</sup> ]	žiarenia neutrónov [µSv.h <sup>-1</sup> ]	gama žiarenia [μSv.h <sup>-1</sup> .μA <sup>-1</sup> ]	žiarenia neutrónov [µSv.h <sup>-1</sup> .µA <sup>-1</sup> ]
"С"	<sup>18</sup> F / 2	418,7	94,3	7,35	1,65
"С"	<sup>18</sup> F / 5	80,9	3,76	0,74	0,03
"С"	$^{11}C/3+7$	25,8	2,11	0,65	0,05
"D"	<sup>18</sup> F / 2	2,60	2,32	0,046	0,041
"D"	$^{18}F/5$	0,81	0,18	0,008	0,002
"D"	$^{11}C/3+7$	0,54	0,01	0,013	0,000

Tab. 3 Priemerné hodnoty  $\dot{H}^*$  (10) v pozíciách "C" a "D" počas výroby rádionuklidov <sup>18</sup>F a <sup>11</sup>C

### 4.4 Sledovanie časových priebehov príkonu priestorového dávkového ekvivalentu gama žiarenia v kobke cyklotrónu

Na Obr. 9, resp. Obr. 10 je zobrazený časový priebeh  $\dot{H}^*(10)$  gama žiarenia v kobke cyklotrónu po ukončení výrobného cyklu približne 300 GBq rádionuklidu <sup>18</sup>F, resp. 28 GBq rádionuklidu <sup>11</sup>C. Meranie bolo vykonané detektorom *BDMG-100* (ZAO NPP Doza) [22], ktorý je inštalovaný na stene kobky cyklotrónu. Jeho pozícia je označená na Obr. 4 ako "*DP*".







Obr. 10 Časový priebeh  $\dot{H}$ \* (10) gama žiarenia v kobke cyklotrónu po ukončení výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C

### 4.5 Spektrometrické merania v kobke cyklotrónu počas odstávky

Počas servisnej odstávky, kedy nedochádza k aktivácii materiálov prítomných v kobke cyklotrónu po dobu viac ako 10 dní, boli prenosným HPGe detektorom *GC 4019* (Canberra, Inc.) vykonané spektrometrické merania vybraných konštrukčných komponentov cyklotrónu, Obr. 11 a Obr. 12. Pri meraniach bol z dôvodu zníženia príspevkov od okolitých aktivovaných štruktúr detektor vložený do masívneho oloveného kolimátora. Na vyhodnotenie spektier bol použitý softvér *GENIE 2000* (Canberra, Inc.) [16].



Obr. 11 Meranie v blízkosti príruby terča cyklotrónu



Obr. 12 Meranie v smere do centrálnej oblasti cyklotrónu

V geometrii v blízkosti príruby terča cyklotrónu boli identifikované rádionuklidy <sup>48</sup>V, <sup>51</sup>Cr, <sup>52</sup>Mn, <sup>54</sup>Mn, <sup>56</sup>Co, <sup>58</sup>Co a <sup>65</sup>Zn, resp. v geometrii v smere do centrálnej oblasti cyklotrónu boli identifikované rádionuklidy <sup>54</sup>Mn, <sup>56</sup>Co, <sup>58</sup>Co, <sup>60</sup>Co, <sup>59</sup>Fe a <sup>65</sup>Zn.

# 4.6 Konverzia aktivity indukovaných rádionuklidov na príkon priestorového dávkového ekvivalentu fotónov

Štúdium aktivácie urýchľovača má význam nielen pre hodnotenie radiačnej situácie v okolí existujúcich urýchľovačov, ale aj pri návrhu urýchľovačov novej generácie s parametrami zväzku, aké doteraz neboli dosiahnuté. Ide predovšetkým o urýchľovače ťažkých iónov s vysokým výkonom zväzku. Pre tieto urýchľovače je nutné stanoviť prípustný limit strát zväzku, ktoré sú ohraničené najmä radiačnou situáciou. Doteraz sa prípustné straty zväzku stanovovali porovnávaním indukovanej aktivity vyvolanej ťažkými iónmi (táto indukovaná aktivita bola väčšinou získaná simuláciami) s indukovanou aktivitou vyvolanou protónovým zväzkom pri prevádzke existujúcich urýchľovačov. Porovnávania indukovaných aktivít však poskytujú len nepriamu metódu prognózy radiačnej situácie. Priama metóda by mala byť založená na porovnávaní príkonov priestorového dávkového ekvivalentu. Na tento účel boli využité merania aktivácie urýchľovača Cyclone 18/9 v BIONT, a.s. Bratislava, ako aj unikátne údaje z aktivačných experimentov v GSI Darmstadt s vysoko-energetickými zväzkami ťažkých iónov (950 MeV/u, <sup>238</sup>U).

Pomocou gama spektrometra boli v použitom okienku terča identifikované dlhožijúce rádionuklidy <sup>54</sup>Mn, <sup>56</sup>Co, <sup>57</sup>Co, <sup>58</sup>Co, <sup>60</sup>Co, <sup>65</sup>Zn a <sup>184</sup>Re, pre ktoré boli následne stanovené ich aktivity. Boli identifikované rádionuklidy s najväčším príspevkom k celkovej aktivite okienka, a to <sup>57</sup>Co (84,3 %) a <sup>54</sup>Mn (14,6 %). V práci je predstavená pôvodná a univerzálna metóda konverzie indukovanej aktivity na  $\dot{H}^*(10)$  fotónov v definovanej vzdialenosti od aktivovaných komponentov. Táto metóda bola zovšeobecnená pre fotóny v širokom intervale energií pomocou aproximačných rovníc. Metóda využíva program *MCNP5* a konverzné koeficienty z ICRP Publikácie 74 [14, 18]. V referenčnej vzdialenosti 30 cm bola pomocou meradla *FH 40 G-10* (Thermo Electron GmbH) [21] nameraná hodnota  $\dot{H}^*(10) = 1,613 \pm 0,026 \ \mu Sv.h^{-1}$ , pričom metódou aproximačných rovníc bola získaná hodnota  $\dot{H}^*(10) = 1,516 \pm 0,007 \ \mu Sv.h^{-1}$ .



Tab. 4 Aproximačné rovnice pre výpočet *H*\*(10) vo vzdialenosti 30 cm od okienka terča v závislosti od energie fotónov

Energetická oblasť [keV]	Aproximačná rovnica*
100 - 1000	$y = -1,271\text{E}-22x^2 + 5,930\text{E}-19x - 5,877\text{E}-18$
1000 - 2000	$y = -2,628E-24x^2 + 3,072E-19x + 1,566E-16$
2000 - 3500	$y = -1,049E-23x^2 + 2,734E-19x + 2,564E-16$
2000 3000	,

\* y je hodnota  $H^*(10)$  [Sv] vo vzdialenosti 30 cm od okienka terča a x je energia fotónu [keV]

Obr. 13 Energetická závislosť *H*\*(10) vo vzdialenosti 30 cm od okienka terča vypočítaná pomocou MCNP5 (priestorový dávkový ekvivalent je normovaný na jeden fotón s príslušnou energiou)

Následne bola metóda aplikovaná na indukované aktivity v oceli po ožiarení zväzkom uránových iónov s energiou 950 MeV/u, ktoré boli získané z ožarovacích experimentov v GSI Darmstadt. Zmyslom týchto výpočtov bola verifikácia metódy konverzie indukovanej aktivity na príkon priestorového dávkového ekvivalentu fotónov porovnaním s nezávislými simuláciami v programe FLUKA. Na rozdiel od okienka terča PET cyklotrónu, v tomto prípade išlo o stanovenie hodnoty  $\dot{H}$ \*(10) fotónov v blízkosti pomyselného iónovodu aktivovaného stratami zväzku iónov <sup>238</sup>U s energiou 950 MeV/u. Z výpočtov vyplýva, že v prípade zmesi rádionuklidov, rádionuklidy s dominantným príspevkom k celkovej indukovanej aktivite nemusia byť zároveň aj dominantnými prispievateľmi k celkovému príkonu priestorového dávkového ekvivalentu  $\dot{H}$ \*(10) a naopak. V prípade aktivovaného okienka terča, podiel aktivity rádionuklidu <sup>57</sup>Co k celkovej indukovanej aktivite okienka 84,3 % zodpovedal príspevku 45,1 % k celkovej hodnote  $\dot{H}$ \*(10).

Pomocou vyvinutej metódy bola vypočítaná prognóza radiačnej situácie v okolí urýchľovača v režime striedania prevádzky s pravidelnými odstávkami, ktoré pôsobia ako "cooling-down" obdobia z pohľadu indukovanej aktivity, Obr. 14 [23].



Obr. 14 Časová prognóza *H* \* (10) gama žiarenia vo vzdialenosti 30 cm od oceľového iónovodu rovnomerne aktivovaného iónmi <sup>238</sup>U s energiou 950 MeV/u. Straty zväzku zodpovedajú výkonu 1 W.m<sup>-1</sup> dĺžky iónovodu. Po 90 dňoch prevádzky urýchľovača nasleduje 30-dňová servisná odstávka (prevzaté z [23]).

### 4.7 Sledovanie časového priebehu príkonu priestorového dávkového ekvivalentu gama žiarenia na pracoviskách výroby a kontroly kvality rádiofarmák

Radiačná situácia v miestnostiach laboratórií výroby a kontroly kvality rádiofarmák je monitorovaná detektormi *AGM-02* (VF, a.s.) [24], ktoré sú inštalované na stenách miestností. Typický časový priebeh  $\dot{H}$ \*(10) gama žiarenia pred, počas a po ukončení výrobných cyklov rádiofarmák

<sup>18</sup>F-FDG a <sup>11</sup>C-metionín je zobrazený na Obr. 15, resp. Obr. 16. Časový interval medzi 4:17 až 5:58 hod. zodpovedá transportu vyrobeného rádionuklidu <sup>18</sup>F do horúcej komory, syntéze rádiofarmaka <sup>18</sup>F-FDG (146,1 GBq) a následnému plneniu rádiofarmaka do liekoviek pre odberateľov, resp. pre kontrolu kvality. Neskôr, časový interval medzi 12:21 až 12:48 hod. zodpovedá transportu vyrobeného rádionuklidu <sup>11</sup>C do horúcej komory, syntéze rádiofarmaka <sup>11</sup>C-metionín (7,86 GBq) a následnému naplneniu liekovky pre interného odberateľa, resp. odobratiu vzoriek pre kontrolu kvality. Po prevzatí vzorky s vyrobeným rádiofarmakom (5:18 hod., resp. 12:45 hod.), sú v laboratóriu kontroly kvality vykonávané predpísané skúšky lieku. Výrazné píky v časových závislostiach  $\dot{H}$ \*(10) zodpovedajú okamihom vybratia prenosného kontajnera s liekovkou pre odberateľa z výdajného systému rozplňovacej jednotky, resp. prevzatiu vzorky s rádiofarmakom pre kontrolu kvality pred jej vložením do tieneného laminárneho boxu.



Obr. 15 Radiačná situácia na pracovisku výroby rádiofarmák charakteristická pre jednotlivé etapy výrobného cyklu rádiofarmák <sup>18</sup>F-FDG a <sup>11</sup>C-metionín zaznamenaná detektormi AGM-02



Obr. 16 Radiačná situácia na pracovisku kontroly kvality rádiofarmák charakteristická pre jednotlivé etapy výrobného cyklu rádiofarmák <sup>18</sup>F-FDG a <sup>11</sup>C-metionín zaznamenaná detektorom AGM-02

#### 4.8 Radiačná záťaž pracovníkov

Na Obr. 17 až 20 je trend priemerných ročných ekvivalentných dávok  $H_p(10)$ ,  $H_p(0,07)$ ,  $H_p(3)$  a priemernej ročnej efektívnej dávky z vonkajšieho ožiarenia  $E_{ext}$  operátorov cyklotrónu (modrá čiara), operátorov výroby rádiofarmák (zelená čiara) a pracovníkov kontroly kvality rádiofarmák (červená čiara) v rokoch 2007 až 2015. Na Obr. 21 je trend priemerných ročných ekvivalentných dávok  $H_p(0,07)$  v koži prstov a rúk pracovníkov za rovnaké obdobie. Hodnoty boli stanovené z legálnych osobných a prstových TL-dozimetrov [25]. Na Obr. 17 až 21 sú tiež zobrazené hodnoty "pozadia" legálnych

dozimetrov, získané z vyhodnotenia dozimetrov, ktoré neboli v danom roku používané pri práci so zdrojmi ionizujúceho žiarenia (čierna čiara).



Obr. 17 Priemerné hodnoty osobného dávkového ekvivalentu  $H_p(10)$  pracovníkov v rokoch 2007 až 2015



Obr. 19 Priemerné hodnoty osobného dávkového ekvivalentu  $H_p(3)$  pracovníkov v rokoch 2007 až 2015



Obr. 18 Priemerné hodnoty osobného dávkového ekvivalentu  $H_p(0,07)$  pracovníkov v rokoch 2007 až 2015



Obr. 20 Priemerné hodnoty efektívnej dávky z vonkajšieho ožiarenia  $E_{\rm ext}$  pracovníkov v rokoch 2007 až 2015



Obr. 21 Priemerné hodnoty osobného dávkového ekvivalentu  $H_p(0,07)$  v koži prstov a rúk pracovníkov v rokoch 2007 až 2015

Hodnoty osobných dávkových ekvivalentov  $H_p(10)$ ,  $H_p(0,07)$ ,  $H_p(3)$  a efektívnej dávky z vonkajšieho ožiarenia  $E_{ext}$  pracovníkov sa v sledovanom období pohybovali v intervale medzi 0,5 až 2,5 mSv.rok<sup>-1</sup>, resp. hodnoty povrchového osobného dávkového ekvivalentu  $H_p(0,07)$  v koži prstov a rúk boli od roku 2011 pod hodnotou 20 mSv.rok<sup>-1</sup>.

Počas práce v kontrolovanom pásme nosia všetci pracovníci okrem legálnych dozimetrov aj elektronický osobný dozimeter *DMC 2000 S*, ktorý meria osobný dávkový ekvivalent fotónov  $H_p(10)$  a súčasne zaznamenáva maximálnu nameranú hodnotu jeho príkonu  $\dot{H}_p(10)$  [26]. Z analýzy prijatých dávok zaznamenaných elektronickými dozimetrami boli získané údaje spracované v Tab. 5.

Tab. 5 Štandardné hodnoty zaznamenané elektronickým osobným dozimetrom DMC 2000 S pripadajúce na jeden výrobný cyklus rádiofarmaka <sup>18</sup>F-FDG a <sup>11</sup>C-metionín

Rádiofarmakum	Pracovná pozícia	Štandardná hodnota H <sub>p</sub> (10) [μSv]	Maximálna štandardná hodnota H΄ <sub>ρ</sub> (10) [μSv.h <sup>-1</sup> ]
	Operátor cyklotrónu + expedícia	0	50
<sup>18</sup> F-FDG	Operátor výroby rádiofarmák	2 až 3	112
	Pracovník kontroly kvality rádiofarmák	2 až 3	127
	Operátor cyklotrónu + expedícia	0	6
<sup>11</sup> C-metionín	Operátor výroby rádiofarmák	0 až 1	54
	Pracovník kontroly kvality rádiofarmák	0 až 1	28

Údaje v Tab. 5 sú platné pre prípad, že všetky činnosti súvisiace s procesom výroby rádiofarmaka boli vykonané bez akýchkoľvek technických problémov, ktoré sa občas vyskytnú. V takom prípade budú hodnoty niekoľkonásobne vyššie, pretože manipulácia v blízkosti zdroja žiarenia trvá dlhší čas, resp. vzdialenosť medzi zdrojom žiarenia a pracovníkom je kratšia.

Činnosti pracovníkov počas výrobných cyklov rádiofarmák sú z pohľadu radiačnej ochrany dobre optimalizované. Hlavnými príčinami zvýšenej radiačnej záťaže pracovníkov sú pre operátora cyklotrónu servisné činnosti v kobke cyklotrónu a práca s aktivovanými komponentmi cyklotrónu (servis terčov); pre operátora výroby rádiofarmák zlyhanie technológie alebo ľudského faktora pred (prípravné práce) a počas syntézy alebo plnenia rádiofarmák do liekoviek; pre pracovníka kontroly kvality kalibračné a validačné skúšky, príp. rádioaktívna kontaminácia vzorkou rádiofarmaka. Ku ďalšiemu znižovaniu radiačnej záťaže pracovníkov prispejú predovšetkým dôraz na zabezpečenie spoľahlivosti používaných technických zariadení, minimalizácia chýb spôsobených zlyhaním ľudského faktora a ochrana pred rádioaktívnou kontamináciou so zvýšeným dôrazom na ochranu zraku.

## 5 ZHODNOTENIE DOSIAHNUTÝCH VÝSLEDKOV

Primárnym cieľom tejto dizertačnej práce bolo získanie nových poznatkov o radiačných poliach na pracoviskách výrobných prevádzok PET rádiofarmák. Miestom realizácie a zdrojom experimentálnych údajov boli výrobné priestory a údaje z informačného systému spoločnosti BIONT, a.s., ktorá je v súčasnosti jediným producentom PET rádiofarmák v Slovenskej republike. Konkrétnym miestom výkonu experimentálnych meraní bolo pracovisko výroby rádionuklidov s cyklotrónom Cyclone 18/9, laboratórium výroby rádiofarmák a laboratórium kontroly kvality rádiofarmák. Radiačné polia boli charakterizované v závislosti od rôznych parametrov výrobného procesu:

- v závislosti od druhu vyrábaného PET rádiofarmaka <sup>18</sup>F-FDG alebo <sup>11</sup>C-metionín,
- podľa druhu častíc tvoriacich radiačné polia významných z pohľadu radiačnej ochrany neutróny alebo fotóny,
- podľa energie častíc, t.j. spektrometricky,
- podľa časových priebehov príkonu priestorového dávkového ekvivalentu neutrónov alebo fotónov a
- v závislosti od stavu výrobného procesu PET rádiofarmaka, t.j. pred, počas a po ukončení výrobného cyklu.

Práca ďalej obsahuje analýzu osobných dávok pracovníkov a identifikuje činnosti, ktoré najviac prispievajú k ich radiačnej záťaži.

Pre splnenie uvedeného cieľa spektrometricky a dozimetricky charakterizovať radiačné polia neutrónov v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidov <sup>18</sup>F a <sup>11</sup>C bol vyvinutý modifikovaný typ Bonnerovho sférického spektrometra s pasívnym detektorom z india. Tento materiál bol vybraný s ohľadom na špecifické podmienky produkcie PET rádionuklidov, a to najmä krátke doby ožarovania vyplývajúce z doby polpremeny rádionuklidov <sup>18</sup>F, resp. <sup>11</sup>C. Pomocou Monte Carlo kódu MCNP5 (ver. 1.60) a jeho integrovaných knižníc účinných prierezov boli vypočítané odozvy In-detektora umiestneného v moderačných sférach s priemermi 2", 3", 4", 5", 6", 7", 8", 10" a 12" v rozsahu kinetických energií neutrónov od 0,001 meV do 19,95 MeV. Vypočítaná matica odozvy pre modifikovaný Bonnerov spektrometer bola verifikovaná pomocou štandardu Am-Be zdroja neutrónov.

Pasívny Bonnerov spektrometer s In-detektorom bol následne použitý pre stanovenie spektra energií a veličín príkonu fluencie neutrónov  $\varphi$  a príkonu priestorového dávkového ekvivalentu neutrónov  $\dot{H}^*(10)$  v kobke cyklotrónu počas výroby rádionuklidov <sup>18</sup>F a <sup>11</sup>C. Maximum píku rýchlych neutrónov sa v oboch prípadoch nachádzalo v energetickom intervale medzi 1,0 až 2,5 MeV, druhý výrazný pík sa v spektre nachádzal v oblasti tepelných neutrónov. V oboch prípadoch predstavuje príspevok rýchlych neutrónov k celkovej hodnote  $\dot{H}^*(10)$  viac ako 95 %. Spektrum energií neutrónov ani príslušné hodnoty veličín  $\varphi$  a  $\dot{H}^*(10)$  počas výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C doteraz neboli publikované. Tiež sa ukázalo, že hodnotu  $\dot{H}^*(10)$  počas výroby oboch rádionuklidov možno veľmi dobre odhadnúť len z hodnoty saturovanej aktivity In-detektora vloženého do moderačnej sféry s priemerom 10". Túto konfiguráciu možno v budúcnosti využiť pre operatívne merania  $\dot{H}^*(10)$  v ďalších zvolených

Ďalej boli pomocou aktívnych detektorov počas výroby rádionuklidov <sup>18</sup>F a <sup>11</sup>C vykonané merania  $\dot{H}^*(10)$  neutrónov a fotónov za tieniacimi bariérami cyklotrónu. Maximálne zaznamenané hodnoty v mieste pred vstupom do labyrintu cyklotrónu (za hermetickými dverami) boli pre žiarenie neutrónov aj fotónov pod úrovňou 3 µSv.h<sup>-1</sup>. Tesne po ukončení výroby rádionuklidu <sup>18</sup>F presahuje  $\dot{H}^*(10)$  fotónov v kobke cyklotrónu hodnotu 400 µSv.h<sup>-1</sup>, resp. po ukončení výroby rádionuklidu <sup>11</sup>C hodnotu 200 µSv.h<sup>-1</sup>. Aj po niekoľkých hodinách po ukončení ožarovania možno pri práci v kobke cyklotrónu očakávať hodnotu  $\dot{H}^*(10)$  fotónov na úrovni medzi 75 až 150 µSv.h<sup>-1</sup>. V čase plánovanej servisnej odstávky, kedy cyklotrón nie je v prevádzke viac ako 10 dní, klesne hodnota  $\dot{H}^*(10)$  fotónov v priestore kobky pod 15 µSv.h<sup>-1</sup>. V tomto období boli vykonané spektrometrické merania vybraných aktivovaných konštrukčných častí cyklotrónu, v ktorých boli identifikované rádionuklidy <sup>48</sup>V, <sup>51</sup>Cr, <sup>52</sup>Mn, <sup>54</sup>Mn, <sup>56</sup>Co, <sup>58</sup>Co, <sup>60</sup>Co, <sup>59</sup>Fe a <sup>65</sup>Zn.

Použité okienko terča bolo zmerané pomocou polovodičového gama spektrometra. Boli v ňom identifikované rádionuklidy <sup>54</sup>Mn, <sup>56</sup>Co, <sup>57</sup>Co, <sup>58</sup>Co, <sup>60</sup>Co, <sup>65</sup>Zn a <sup>184</sup>Re, pre ktoré boli následne stanovené ich aktivity. V práci je predstavená pôvodná metóda konverzie indukovanej aktivity na  $\dot{H}$ \*(10) fotónov v definovanej vzdialenosti od aktivovaných komponentov. Metódu možno tiež využiť pre stanovenie prípustných strát zväzku vo vysoko-výkonných urýchľovačoch ťažkých iónov, pri ktorých sa so zmenou druhu primárnych častíc zväzku a ich energie mení aj zastúpenie indukovaných rádionuklidov, ktoré najviac prispievajú k celkovej hodnote  $\dot{H}$ \*(10).

V laboratóriách výroby a kontroly kvality rádiofarmák boli sledované priebehy  $\dot{H}^*(10)$  fotónov pomocou stacionárnych detektorov inštalovaných na stenách laboratórií v čase pred, počas a po ukončení výrobných cyklov rádiofarmák <sup>18</sup>F-FDG a <sup>11</sup>C-metionín. Zaznamenaná hodnota  $\dot{H}^*(10)$  v priestore laboratórií sa počas a po ukončení prác pohybovala v priemere na úrovni jednotiek  $\mu$ Sv.h<sup>-1</sup>.

Za obdobie rokov 2007 až 2015 boli spracované údaje z legálnych dozimetrov pracovníkov. Priemerné hodnoty osobných dávkových ekvivalentov  $H_p(10)$ ,  $H_p(0,07)$ ,  $H_p(3)$ , efektívnej dávky z vonkajšieho ožiarenia  $E_{ext}$ , ako aj povrchového osobného dávkového ekvivalentu  $H_p(0,07)$  v koži prstov a rúk boli v sledovanom období výrazne nižšie ako zákonom stanovené limity ožiarenia pracovníkov kategórie A. Analýzou hodnôt osobných dávkových ekvivalentov  $H_p(10)$  nameraných elektronickými osobnými dozimetrami bolo zistené, že štandardná hodnota dávky pripadajúca na jeden výrobný cyklus rádiofarmaka sa pre jedného pracovníka pohybuje v intervale 0 až 3 µSv.

Činnosti pracovníkov počas výrobných cyklov rádiofarmák sú z pohľadu radiačnej ochrany dobre optimalizované. Hlavnými príčinami zvýšenej radiačnej záťaže pracovníkov sú pre operátora cyklotrónu servisné činnosti v kobke cyklotrónu a práca s aktivovanými komponentmi cyklotrónu (servis terčov); pre operátora výroby rádiofarmák zlyhanie technológie alebo ľudského faktora pred (prípravné práce) a počas syntézy alebo plnenia rádiofarmák do liekoviek; pre pracovníka kontroly kvality kalibračné a validačné skúšky, príp. rádioaktívna kontaminácia vzorkou rádiofarmaka.

## 6 SUMMARY

The primary goal of the thesis was to obtain original knowledge on radiation fields at the workplaces of PET radiopharmaceutical production facilities. The experiments were realized at BIONT, a.s. that is presently the only producer of the PET radiopharmaceuticals in Slovak Republic. The actual place of experimental measurements was the cyclotron vault with a Cyclone 18/9 cyclotron, the radiopharmaceutical production laboratory and the radiopharmaceutical quality control laboratory. The radiation fields were characterized in dependence of various parameters and phases of the production cycle:

- In dependence of the species of produced radiopharmaceutical  $-{}^{18}$ F-FDG or  ${}^{11}$ C-methionine,
- In dependence of the particle species that compose the radiation fields significant for radiation protection measures neutrons or photons,
- In dependence of the particle energy, i.e. spectrometrically,
- In dependence of the time-dependence of neutron or photon ambient dose equivalent rate and
- In dependence of the radiopharmaceutical production phase before, during or after the production cycle.

The thesis also includes an analysis of the personnel radiation doses and identifies the actions and technological procedures that contribute at most to their radiation load.

To achieve the goal of spectrometric and dosimetric characterization of the neutron radiation fields in the cyclotron vault during the production of the radionuclides <sup>18</sup>F and <sup>11</sup>C, a novel modified Bonner sphere spectrometer with passive indium detector was developed. This material was chosen taking into account specific PET radionuclides production conditions, especially short irradiation times resulting from the half-lives of radionuclides <sup>18</sup>F and <sup>11</sup>C. With the aid of the Monte Carlo code MCNP5 (ver. 1.60) and its included cross-section libraries, the responses of In-detector inserted in moderating spheres with diameters 2", 3", 4", 5", 6", 7", 8", 10" a 12" in the range of neutron kinetic energies from 0.001 eV to 19.95 MeV were calculated. The calculated response matrix of the modified Bonner sphere spectrometer was verified with an Am-Be neutron standard source.

After that, the passive Bonner spectrometer with In-detector was used to determine the neutron energy spectra and the quantities of neutron fluence rate  $\varphi$  and neutron ambient dose equivalent rate  $\dot{H}$ \*(10) in the cyclotron vault during the production of <sup>18</sup>F and <sup>11</sup>C. The maximum of the fast neutron peak was in both cases in the energy interval from 1.0 to 2.5 MeV, the second significant peak was located in the thermal neutron energy region. In both cases, the contribution of fast neutrons to the total  $\dot{H}$ \*(10) is more than 95 %. Neither the neutron energy spectra nor the corresponding values of  $\varphi$  and  $\dot{H}$ \*(10) during the production of radionuclide <sup>11</sup>C have been published yet. It was concluded that the value of  $\dot{H}$ \*(10) during the production of both radionuclides can be well estimated on the basis of saturated activity of the In-detector placed in 10" diameter moderating sphere. This configuration can be used in the future for operating measurements of the  $\dot{H}$ \*(10) in other locations too.

Further, with the aid of active detectors, the measurements of the neutron and photon  $\dot{H}^{*}(10)$  behind the cyclotron shielding barriers were performed. The maximal recorded values in front of the

cyclotron maze (behind the hermetic door) were for both, the neutron and gamma radiation, below  $3 \ \mu \text{Sv.h}^{-1}$ . Shortly after the end of the radionuclide <sup>18</sup>F production cycle, the photon  $\dot{H}$ \*(10) in the cyclotron vault exceeds 400  $\mu$ Sv.h<sup>-1</sup>, or 200  $\mu$ Sv.h<sup>-1</sup> shortly after the end of the radionuclide <sup>11</sup>C production cycle, respectively. Even several hours after the end of irradiation, the value of photon  $\dot{H}$ \*(10) from 75 to 150  $\mu$ Sv.h<sup>-1</sup> can be expected in the cyclotron vault. During a scheduled maintenance shutdown, when the cyclotron is "cooled-down" for more than 10 days, the photon  $\dot{H}$ \*(10) in the vault drops below 15  $\mu$ Sv.h<sup>-1</sup>. At this moment, the spectrometric measurements of selected activated cyclotron parts were performed and the long-lived radionuclides were identified: <sup>48</sup>V, <sup>51</sup>Cr, <sup>52</sup>Mn, <sup>54</sup>Mn, <sup>56</sup>Co, <sup>58</sup>Co, <sup>60</sup>Co, <sup>59</sup>Fe and <sup>65</sup>Zn.

The used target window was measured with a semiconductor gamma detector. In the window, the radionuclides <sup>54</sup>Mn, <sup>56</sup>Co, <sup>57</sup>Co, <sup>58</sup>Co, <sup>60</sup>Co, <sup>65</sup>Zn and <sup>184</sup>Re were identified and their induced activity was specified. A novel method for conversion of the induced activity to the photon  $\dot{H}^*(10)$  at certain distance from the activated components was developed. The method can be applied also for assessment of tolerable beam-losses in high-power heavy-ion accelerators, where the population of induced radionuclides that contribute at most to the total  $\dot{H}^*(10)$  depends on the projectile species and energy.

In the production and quality control laboratories, the time-dependence of the photon  $\dot{H}^*(10)$  was observed with the stationary detectors that are installed on the walls, before, during and after the production cycles of radiopharmaceuticals <sup>18</sup>F-FDG and <sup>11</sup>C-methionine. The recorded value of  $\dot{H}^*(10)$  in these laboratories during and after the cycle was several  $\mu$ Sv.h<sup>-1</sup> on average.

In the time period from 2007 to 2015, the values measured by legal dosimeters were processed. The average values of personal dose equivalents  $H_p(10)$ ,  $H_p(0,07)$ ,  $H_p(3)$ , effective dose from external exposure  $E_{ext}$  and shallow dose equivalent  $H_p(0,07)$  in skin of fingers and hands, were in this period significantly below the limits specified for the A-workers category. The personal dose equivalents  $H_p(10)$  measured by electronic personal dosimeters were analyzed. It was found that the standard radiation dose corresponding to one production cycle of the radiopharmaceutical for one worker is between 0 and 3  $\mu$ Sv.

The actions during the production cycles are well optimized from the point of view of radiation protection. The main causes of increased personnel radiation load are: for a cyclotron operator – the cyclotron itself and the target manipulations, for a production operator – the technology malfunction or a human failure before (preparatory work) or during the synthesis or dispensation of the radiopharmaceuticals, for a quality control worker – the calibration and validation examinations, eventually the radioactive contamination with a sample of a radiopharmaceutical.

### 7 ZOZNAM PUBLIKÁCIÍ

#### Publikácie v zahraničných CC časopisoch:

OMETÁKOVÁ, J. – RAJEC, P. – CSIBA, V. – LEPORIS, M. – ŠTEFEČKA, M. – VLK, P. – GALAMBOŠ, M. – ROSSKOPFOVÁ, O. 2012. Automated production of <sup>64</sup>Cu prepared by 18 MeV cyclotron. In *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. ISSN 0236-5731, 2012, Vol. 293, Issue 1, p. 217-222.

#### Publikácie v non-CC časopisoch vo svetovom jazyku:

VLK, P. – PAVLOVIČ, M. 2015. Calculation of an Ambient Dose Equivalent Rate in the Vicinity of a Beam-Pipe activated by 950 MeV/u <sup>238</sup>U Ions. In *International Review of Physics (I.RE.PHY.)*. ISSN 1971-680X, 2015, Vol. 9, No. 3, p. 65-69.

### Publikácie v domácich časopisoch:

DOBROVODSKÝ, J. – MARTINKOVIČ, J. – DURNÝ, N. – JENIS, V. – JAVORNÍK, A. – VLK, P. 2011. 250 MeV protónový synchrotrón ÚVN Ružomberok – prvé dozimetrické charakteristiky. In *Metrológia a skúšobníctvo*. ISSN 1355-2768, 2011, č. 3, s. 37-44.

### Príspevky na konferenciách:

DOBROVODSKÝ, J. – MARTINKOVIČ, J. – DURNÝ, N. – JENIS, V. – VLK, P. – JAVORNÍK, A. 2011. The first dosimetric measurements at the 250 MeV proton therapy synchrotron in UVN Ružomberok. In *International Conference on Advanced Metrology for Cancer Therapy (CAMCT) : proceedings*. Braunschweig, Germany, November 29 - December 1, 2011. ISBN 978-3-86918-187-5, p. 52

- poster

FÜLÖP, M. – SOLIVAJS, D. – VLK, P. – RAGAN, P. – ŠIPLÁK, D. 2011. Monitorovanie dávkového ekvivalentu neutrónov a gama žiarenia v protónovom terapeutickom komplexe ÚVN Ružomberok osobným dozimetrom NBG. In *XXXIII. Dni radiačnej ochrany : zborník abstraktov.* Štiavnické vrchy – Vyhne, Slovenská republika, November 7-11. ISBN 978-80-89384-04-4, s. 50. – *prezentácia* 

FÜLÖP, M. – SOLIVAJS, D. – MAKAIOVÁ, I. – POVINEC, P. – BAČEK, D. – VLK, P. – RAGAN, P. – HUŠÁK, V. 2011. Meranie ožiarenia rúk gama žiarením a pozitrónmi personálu oddelení nukleárnej medicíny pomocou TL dozimetrov. In *XXXIII. Dni radiačnej ochrany : zborník abstraktov.* Štiavnické vrchy – Vyhne, Slovenská republika, November 7-11. ISBN 978-80-89384-04-4, s. 117. – *prezentácia* 

FÜLÖP, M. – MAKAIOVÁ, I. – POVINEC, P. – BAČEK, D. – VLK, P. – RAGAN, P. – GOMOLA,
I. – HUŠÁK, V. 2010. Estimation of hand doses from positrons during FDG manipulation. In International Symposium on Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS) : book of extended synopses. Vienna, Austria, November 9-12, 2010. IAEA-CN-182, p. 187-189.
- prezentácia

FÜLÖP, M. – POVINEC, P. – MAKAIOVÁ, I. – VESELÝ, J. – HORŇANSKÁ, L. – VONDRÁK, A. – CESNAKOVÁ, Z. – SKRAŠKOVÁ, S. – AKSAMITOVÁ, K. – BAČEK, D. – VLK, P. – KANTOVÁ, J. – FÜRIOVÁ, A. Optimization of position of skin dose monitor on hands of nuclear medicine staff. In *International Symposium on Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS) : book of extended synopses.* Vienna, Austria, November 9-12, 2010. IAEA-CN-182, p. 635. – *poster* 

FÜLÖP, M. – POVINEC, P. – BAČEK, D. – VLK, P. 2009. Hand Skin Dose During Administration of FDG. In *European Association of Nuclear Medicine Congress (EANM'09)*. Barcelona, Spain, October 10-14, 2009. - *poster* 

FÜLÖP, M. – BAČEK, D. – POVINEC, P. – CESNAKOVÁ, Z. – HUŠÁK, V. – PTÁČEK, J. – VLK,
P. 2008. Hand Dose Distribution of Workers at Nuclear Medicine Department with PET. In *XXX. Days* of Radiation Protection : conference proceedings. Liptovský Ján, Slovakia, November 10-14, 2008. ISBN 978-80-89304-01-3, s. 241.
- prezentácia

RAJEC, P. – REICH, M. – SZÖLLŐS, O. – BAČEK, D. – VLK, P. – KOVÁČ, P. – ČOMOR, J. J. 2008. Production of <sup>124</sup>I on an 18/9 MeV Cyclotron. In *Seventh International Conference on Nuclear and Radiochemisty (NRC7) : book of abstracts*. Budapest, Hungary, August 24-29, 2008. ISBN 978-963-9319-80-6, p.238. - *poster* 

RAJEC, P. – REICH, M. – SZÖLLŐS, O. – BAČEK, D. – VLK, P. – KOVÁČ, P. 2007. Výroba I-124 na 18/9 MeV cyklotróne. In *IX. Banskoštiavnické dni 2007 : zborník prednášok.* Banská Štiavnica, Október 3-5, 2007. ISBN 978-80-228-1786-8, s. 65-67. - *prezentácia* 

## Citácie evidované v databáze Scopus:

AKCA, S. – TEL, E. – KARA, A. 2013. Calculation of excitation functions for the production of Cu and Co medical isotopes. In *Kerntechnik*. ISSN 0932-3902, 2013, Vol. 78, No. 6, p. 484-488.

URCH, D.S. 2013. Radiochemistry. In *Annual Reports on the Progress of Chemistry - Section A*. ISSN 0260-1818, 2013, Vol. 109, p. 468-483.

## 8 **REFERENCIE**

- [1] BAILEY, D. L. et al. 2005. *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*. Springer-Verlag London Limited, 2005. 380 s. ISBN 1-85233-798-2.
- [2] *BIONT, a.s.* [online]. [cit. 2016.02.29.]. Dostupné na internete: <a href="http://www.biont.sk/o-nas/historia/">http://www.biont.sk/o-nas/historia/</a>.
- [3] HERTEL, N. E., et al. 2004. Neutron Measurement in the Vicinity of a Self-Shielded PET Cyclotron. In *Radiation Protection Dosimetry*. ISSN 0144-8420, 2004, Vol. 108, No. 3, p. 255-261.
- [4] FERNÁNDEZ F. et al. 2007. Neutron Spectrometry in a PET Cyclotron with a Bonner Sphere System. In *Radiation Protection Dosimetry*. ISSN 0144-8420, 2007, Vol. 126, No. 1-4, p. 371-375.
- [5] GARCÍA FUSTÉ, M. J. 2010. *Neutron spectrometry in complex n*  $\gamma$  *fields: Application to LINAC and PET facilities*: PhD. Thesis. Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Física, Grup de Física de les Radiacions, 2010. 197 s.
- [6] SANTOS, J. A. L. et al. 2007. Neutron Spectrometry with Bonner Sphere System Utilizing Thermoluminescent Passive Detectors inside a PET Cyclotron. In *International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2009.* Rio de Janeiro, RJ, Brazil, September 27 - October 2, 2009. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR – ABEN, 8 p. ISBN 978-85-99141-03-8.
- [7] TURNER, J. E. 2007. *Atoms, Radiation and Radiation Protection*. Third Ed. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. 586 s. ISBN: 978-3-527-40606-7.
- [8] VEGA CARRILLO, H. R. et al. 1999. Response Matrix for a Multisphere Spectrometer Using a <sup>6</sup>LiF Themoluminescence Dosemeter. In *Radiation Protection Dosimetry*. ISSN 0144-8420, 1999, Vol. 81, No. 2, p. 133-140.
- [9] AMGAROU, K. LACOSTE, V. 2010. Response matrix evaluations of a passive Bonner sphere system used for neutron spectrometry at pulsed, intense and complex mixed fields. In *Journal of Instrumentation (JINST)*. ISSN 1748-0221, 2010, Vol. 5, 16 p.
- [10] MÉNDEZ, R. et al. 2004. Study of the neutron field around a PET cyclotron. In 11<sup>th</sup> International Congress of the International Radiation Protection Association IRPA11. Madrid, Spain, 23-28 May, 2004, 5 p.

- [11] *NuDat 2.6.* [online]. [cit. 2016.02.29.]. Dostupné na internete: <a href="http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/">http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/</a>.
- [12] CHADWICK, M. B. et al. 2011. ENDF/B-VII.1 Nuclear Data for Science and Technology: Cross Sections, Covariances, Fission Product Yields and Decay Data. In *Nuclear Data Sheets*. ISSN 0090-3752, 2011, Vol. 112, Issue 12, p. 2887-2996.
- [13] *Indium: the essentials.* [online]. [cit. 2016.03.01.]. Dostupné na internete: <a href="http://www.webelements.com/indium/>">http://www.webelements.com/indium/></a>.
- [14] X-5 Monte Carlo Team. MCNP A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version
   5. Volume I: Overview and Theory, April 24, 2003 (Revised 2/1/2008). 416 s. Volume II: April 24, 2003 (Revised 10/3/2005, 2/1/2008). 508 s.
- [15] CHADWICK, M. B. et al. 2006. ENDF/B-VII.0: Next generation evaluated nuclear data library for nuclear science and technology. In *Nuclear Data Sheets*. ISSN 0090-3752, 2006, Vol. 107, Issue 12, p. 2931-3060.
- [16] Genie<sup>™</sup> 2000 Spectrometry Software, V3.0. Operations. Canberra Industries, Inc., 2004. 321 s.
- [17] REGINATTO, M. The "few-channel" unfolding programs in the UMG package: MXD\_FC33, GRV\_FC33 and IQU\_FC33 (UMG package, version 3.3 - release date: March 1, 2004). UMG-FC manual. Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), 2004. 51 s.
- [18] ICRP, 1996. Conversion Coefficients for use in Radiological Protection against External Radiation. ICRP Publication 74. Ann. ICRP 26 (3-4), 1996. 205 s.
- [19] *HYOX18.* [online]. [cit. 2016.03.04.]. Dostupné na internete: <a href="http://www.rotem-medical.com/hyox18/">http://www.rotem-medical.com/hyox18/</a>.
- [20] BUCKLEY, K. R. JIVAN, S. RUTH, T. J. 2004. Improved yields for the in situ production of [<sup>11</sup>C]CH<sub>4</sub> using a niobium target chamber. In *Nuclear Medicine and Biology*. ISSN 0969-8051, 2004, Vol. 31, Issue 6, p. 825–827.
- [21] FH 40 G Dose Rate Measuring Unit. Operating Instructions, DB-033-961017 E. Thermo Electron (Erlangen) GmbH, 2007. 91 s.
- [22] БЛОК ДЕТЕКТИРОВАНИЯ БДМГ-100. Паспорт. ТЕ2.328.022 ПС. ZAO NPP Doza, 2003. 22 s.
- [23] VLK, P. PAVLOVIČ, M. 2015. Calculation of an Ambient Dose Equivalent Rate in the Vicinity of a Beam-Pipe Activated by 950 MeV/u<sup>238</sup>U Ions. In *International Review of Physics* (*I.RE.PHY.*). ISSN 1971-680X, 2015, Vol. 9, No. 3, p. 65-69.
- [24] Monitor dávkového příkonu gama AGM-02. Návod k obsluze a údržbě. Číslo: K0982-01B-N01z2. VF, a.s., 2011. 17 s.
- [25] Osobná dozimetria. [online]. [cit. 2016.03.04.]. Dostupné na internete: <a href="http://www.dozimeter.sk/osobna-dozimetria/osobna-dozimetria.html">http://www.dozimeter.sk/osobna-dozimetria/osobna-dozimetria.html</a>>.
- [26] DMC 2000 S Electronic Dosimeter. User's Manual. Document # 15-00007, Rev. 1. GMP Instruments, 2001. 65 s.