



**CNEN/SP**

**ipen** Instituto de Pesquisas  
Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA A UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO

# **DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE IRRADIAÇÃO DE ÁGUA NATURAL PARA A PRODUÇÃO DE $^{18}\text{F}$ NO CÍCLOTRON DO IPEN**

**LILIANE LANDINI MOTA SANTOS**

**Dissertação apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção do Grau  
de Mestre em Ciências na Área de  
Tecnologia Nuclear.**

**Orientador:  
Dr. João Alberto Osso Júnior**

**São Paulo  
1994**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE IRRADIAÇÃO DE ÁGUA NATURAL  
PARA A PRODUÇÃO DE  $^{18}\text{F}$  NO CÍCLOTRON DO IPEN

LILIANE LANDINI MOTA SANTOS

Dissertação apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção do grau  
de "Mestre em Ciências" na Área de  
Tecnologia Nuclear.

Orientador: Dr. João Alberto Osso Júnior



SÃO PAULO

1994

Aos meus pais, Romeu e Rivalda  
Aos meus irmãos, Romeu e Magda  
Ao meu marido, Édson

## AGRADECIMENTOS

- A Deus, sobre todas as coisas.
- Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares pela oportunidade da realização deste trabalho.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.
- Ao Dr. João Alberto Osso Júnior, meu orientador, pelo incentivo, pelos conselhos e pela dedicação, em todos os momentos. A você, muito obrigada.
- À toda equipe do ciclotron, Sumair Gouveia de Araújo, Mauro Veiga Fernandes, Osvaldo Luiz da Costa, Antônio Augusto Zanchetta, Valdir Sciani, Hélio Antônio Paes, Tarcísio Souza Alves e Hylton Matsuda, pelo apoio técnico, pela amizade e pela boa vontade, sem os quais este trabalho seria impossível ser realizado. A vocês, muito obrigada.
- Aos funcionários, Wagner Dias, Claudio Botelho e Yochimitsu Shimabokuro, pelos desenhos deste trabalho.
- À toda equipe do CPD que ensina a utilização de programas aplicativos aos alunos de Pós-Graduação.
- À todas as outras pessoas, que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.
- Ao meu marido, Édson, pela paciência, pelo apoio e pelo carinho. Muito obrigada.
- Aos meus pais, pelo incentivo, pelo carinho e apoio, durante toda minha vida acadêmica, sem os quais eu não teria chegado até aqui. Muito obrigada.

# DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE IRRADIAÇÃO DE ÁGUA NATURAL PARA A PRODUÇÃO DE $^{18}\text{F}$ NO CÍCLOTRON DO IPEN

LILIANE LANDINI MOTA SANTOS

## RESUMO

Foi desenvolvido no ciclotron compacto CV-28 do IPEN-CNEN/SP um sistema para a irradiação de água. Este sistema foi testado e sua viabilidade verificada através da irradiação de água circulante ( $\pm 66$  ml) e o radioisótopo produzido foi o  $^{18}\text{F}$ , por meio da reação nuclear  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . O  $^{18}\text{F}$  é um radioisótopo que pode ser utilizado no diagnóstico de doenças do cérebro e coração, através da técnica de PET (Positron Emission Tomography).

Todo o sistema de irradiação é controlado automaticamente, por meio de um painel elaborado especialmente para esta função.

A separação química do  $^{18}\text{F}$  após a irradiação foi feita em Resina de Troca Aniônica DOWEX 1X8 (100-200 mesh) e solução de Carbonato de Potássio. O  $^{18}\text{F}$  pôde ser obtido em solução aquosa sob a forma química de Fluoreto ( $\text{F}^-$ ), com retenção máxima de 100%. Sua eluição máxima obtida foi de 86%. A atividade específica mínima obtida foi  $6,623 \times 10^5$  MBq/mmol. Os rendimentos de produção foram, em média,  $(4,81 \pm 0,42)$  MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ . O limite de corrente testado foi de 34  $\mu\text{A}$ , com 71 °C de temperatura da água na saída do porta-alvo. O tempo máximo de irradiação foi de 2 horas. As janelas de alumínio e prata testadas atuaram de maneira segura, bem como os dois sistemas de refrigeração, o da BAR (Bomba de Água Refrigerada) e o independente.

Foram feitos cálculos de transferência de calor da água que está sendo irradiada, os quais foram comparados com os resultados obtidos durante as irradiações.

# DEVELOPMENT OF NATURAL WATER IRRADIATION SYSTEM FOR THE PRODUCTION OF $^{18}\text{F}$ AT THE CYCLOTRON OF IPEN

LILIANE LANDINI MOTA SANTOS

## ABSTRACT

A system for the irradiation of water was developed at the CV-28 compact cyclotron of IPEN-CNEN/SP. This system was tested and its viability verified with the irradiation of circulating water ( $\pm 66$  ml) and the radioisotope produced this way was  $^{18}\text{F}$ . The  $^{18}\text{F}$  is a radioisotope that can be used in the diagnosis of brain and heart diseases, through the PET technique (Positron Emission Tomography).

The whole irradiation system is automatically controlled by means of a panel specially designed for this purpose.

The chemical separation of  $^{18}\text{F}$  after the irradiation was carried out using an Anionic Exchange Resin DOWEX 1X8 (100-200 mesh) and Potassium Carbonate as elutant. The  $^{18}\text{F}$  was obtained in aqueous solution in the chemical form of Fluoride ( $\text{F}^-$ ), with maximum retention of 100 % . The maximum elution yield obtained was 86 % . The minimum specific activity obtained was  $6.623 \times 10^5$  MBq/mmol. The production yields obtained were, on average,  $(4.81 \pm 0.42)$  MBq/ $\mu\text{A.h}$ . The limit of current tested was 34  $\mu\text{A}$ , with water temperature of 71 °C in the exit of target-holder. The maximum length of the irradiation was 2 hours. The windows of aluminium and silver tested behaved on a safe way, as well as the two cooling systems: BAR (Cooling Water Pump) and independent.

Heat transfer calculations were made concerning the water that was being irradiated, and the results were compared with the experimental ones collected during the irradiations.

## ÍNDICE

	página
Capítulo 1: Introdução .....	1
Capítulo 2: Fundamentos Teóricos e Revisão da Literatura .....	3
2.1- Produção de radioisótopos .....	3
2.1.1- Reatores nucleares .....	3
2.1.2- Ciclotrons .....	4
2.2- Descrição geral de um ciclotron .....	6
2.3- Tipos de alvos utilizados em ciclotrons .....	7
2.3.1- Sólidos .....	7
2.3.2- Líquidos e Fundidos .....	9
2.3.3- Gasosos .....	11
2.4- Sistemas de alvos utilizados em ciclotrons .....	12
2.4.1- Alvos para irradiações com feixes internos .....	12
2.4.2- Alvos para irradiações com feixes externos .....	13
2.4.3- Alvos para irradiações com feixes parasitas .....	14
2.5- Detecção da radiação "in vivo" .....	14
2.6- Revisão da literatura .....	16
2.7- Métodos de marcações de substâncias com $^{18}\text{F}$ .....	20
2.8- Radiofármacos marcados com $^{18}\text{F}$ .....	24
2.8.1- $^{18}\text{F}$ -Fluoreto .....	24
2.8.2- Análogos de glicose .....	25
2.8.3- Análogos de aminoácidos .....	25
2.8.4- Análogos de dopamina e DOPA .....	25
2.8.5- Análogos de ácidos graxos .....	26

Capítulo 3: Materiais e Métodos .....	27
3.1- Cíclotron .....	27
3.2- Escolha do Alvo e da Reação Nuclear .....	28
3.3- Sistema de Irradiação .....	32
3.4- Irradiações .....	41
3.5- Rendimentos de Produção .....	42
3.6- Separação Química de $^{18}\text{F}$ .....	42
3.7- Controle de Qualidade .....	46
3.7.1- Pureza Radioquímica .....	46
3.7.2- Pureza Radionuclídica.....	46
3.7.3- Atividade Específica .....	47
3.8- Troca de Calor .....	48
Capítulo 4: Resultados	
4.1- Sistema de Irradiação .....	50
4.2- Irradiações .....	53
4.2.1- Variação de temperatura em função da corrente de feixe .....	53
4.2.2- Rendimentos de Produção .....	53
4.2.3- Efeito do tempo de irradiação .....	59
4.2.4- Efeito da janela .....	59
4.2.5- Efeito da água de refrigeração .....	62
4.3- Separação Química de $^{18}\text{F}$ .....	62
4.4- Controle de Qualidade .....	62
4.4.1- Pureza Radioquímica .....	62
4.4.2- Pureza Radionuclídica .....	66
4.4.3- Atividade Específica .....	66
4.5- Troca de Calor .....	70



<b>Capítulo 5: Discussão</b>	
5.1- Comportamento do Sistema de Irradiação .....	73
5.2- Rendimento de Produção .....	73
5.3- Atividade Específica .....	78
5.4- Troca de Calor .....	80
<b>Capítulo 6: Conclusões</b> .....	<b>81</b>
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	<b>82</b>

## CAPÍTULO 1

### INTRODUÇÃO

No ciclotron do IPEN são utilizados alvos sólidos para a produção de radioisótopos que têm aplicação na medicina nuclear. Estes tipos de alvos não necessitam de tecnologia muito complexa e permitem um fácil manuseio. Contudo, a medicina nuclear tem progredido muito nos últimos anos e há necessidade de novos radioisótopos para a realização de diagnósticos, através de uma tecnologia introduzida nos últimos vinte anos, a tomografia por emissão de pósitrons (Positron Emission Tomography - PET). A PET proporciona imagens quantitativas e tridimensionais para o estudo de processos bioquímicos e fisiológicos no corpo humano <sup>(01)</sup>. Assim, o alvo líquido introduz uma nova técnica de obtenção destes radioisótopos, sobretudo os de meia-vida curta ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ), através de um tipo de porta-alvo que não foi utilizado no Brasil ainda. Ao se dominar esta tecnologia, será mostrado aos hospitais que é viável a produção destes radioisótopos.

Por meio deste sistema desenvolvido para irradiação de alvos líquidos, é obtido um radioisótopo que possui características ideais para PET, o  $^{18}\text{F}$ : meia-vida de 110 min, decaindo para  $^{18}\text{O}$  por emissão de pósitrons  $\beta^+$  (97%) e transformações restantes por captura eletrônica C.E. (3%); baixa energia  $\beta^+$  máxima (0,635 MeV) e inexistência de radiação gama  $\gamma$  <sup>(02)</sup>.

Os objetivos deste trabalho são, portanto, a compreensão do comportamento de alvos líquidos durante a irradiação e o desenvolvimento de um sistema de irradiação no ciclotron compacto CV-28 do IPEN, visando a produção de  $^{18}\text{F}$  que forneça bons rendimentos, através de estados físico e químico convenientes do alvo para posterior separação química do produto, o que comprovará a viabilidade do sistema desenvolvido.

A escolha do uso de alvo líquido para a produção deste radioisótopo foi feita devido às taxas de produção de radioisótopos relativamente altas utilizando-se cíclotrons compactos <sup>(03)</sup>. O alvo é a água, que fornece uma alta atividade específica do produto, quando irradiada em cíclotron, já que não possui carregador.

Neste trabalho foram estudados alguns fatores que influenciam a produção do <sup>18</sup>F em cíclotron, como: as variações de temperatura da água que está sendo irradiada com a variação da corrente de feixe de prótons; o rendimento de produção; o efeito do tempo de irradiação; a influência das janelas (folha que separa o vácuo do cíclotron do alvo) utilizadas nas irradiações - espessura e material; a resina e solução necessárias para a separação química do produto; alguns dos controles de qualidade necessários para qualquer radioisótopo que será usado para diagnósticos "in vivo" - pureza radionuclídica, pureza radioquímica e atividade específica.

## CAPÍTULO 2

### FUNDAMENTOS TEÓRICOS E REVISÃO DA LITERATURA

#### 2.1- Produção de Radioisótopos

A produção de radioisótopos para uso em medicina nuclear pode ser realizada utilizando-se reatores nucleares ou cíclotrons, ou ainda, aceleradores lineares e aceleradores Van de Graaff, porém os dois primeiros são os mais aplicados<sup>(04)</sup>.

##### 2.1.1- Reatores Nucleares

As reações nucleares que ocorrem em reatores nucleares envolvem nêutrons e são principalmente do tipo (n,γ) e (n,f). No primeiro caso, a reação nuclear é chamada de captura simples e é produzida por nêutrons térmicos (E = 0,025 eV). A energia de excitação do núcleo composto é removida por emissão γ. Exemplos:  $^{27}\text{Al}(n,\gamma)^{28}\text{Al}$  e  $^{113}\text{Cd}(n,\gamma)^{114}\text{Cd}$ . No segundo caso, o núcleo composto se desdobra em dois fragmentos de fissão principais e um ou mais nêutrons. A fissão ocorre com: nêutrons térmicos em  $^{235}\text{U}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  e  $^{233}\text{U}$ ; nêutrons rápidos (E > 0,1 MeV) em  $^{233}\text{Th}$  e  $^{238}\text{U}$ . Exemplo:  $^{235}\text{U}(n,f)^{140}\text{Xe} + ^{93}\text{Sr} + 3n$ .

Os radioisótopos produzidos em reatores nucleares possuem excesso de nêutrons, decaindo principalmente pela emissão de partículas β<sup>-</sup>, não necessariamente acompanhadas por emissão γ. Geralmente possuem meia-vida mais longa, sendo por isso mais utilizados em terapia. E além disso, em geral, não são livres de carregador, e portanto, são produzidos com menor atividade específica<sup>(02)</sup>.

A produção de  $^{18}\text{F}$ , em reatores nucleares, só se justifica no caso de países que não possuem aceleradores, já que são obtidas atividades específicas

menores e quantidades maiores de impurezas radionuclídicas. As principais reações utilizadas são:  ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$  e  ${}^{16}\text{O}({}^3\text{H},n){}^{18}\text{F}$ , consecutivas, irradiando-se  $\text{LiCO}_3$ , enriquecido em  ${}^6\text{Li}$ .

### 2.1.2- Cíclotrons

Quando começaram a surgir os aceleradores de partículas (1937), centenas de radioisótopos artificiais foram produzidos através do bombardeio de núcleos com partículas carregadas: prótons (p), dêuterons (d), Hélio-3 ( ${}^3\text{He}^{++}$ ) e partículas alfa ( ${}^4\text{He}^{++}$  ou  $\alpha$ ).

Os radioisótopos produzidos em aceleradores são deficientes em nêutrons e decaem por captura eletrônica (C.E.) ou por emissão de pósitrons ( $\beta^+$ ). Ambos possuem características ideais de decaimento para uso em diagnóstico "in vivo". O produto é geralmente livre de carregador e altas atividades específicas podem ser obtidas<sup>(04)</sup>.

Devido ao uso de altas correntes de feixe, a densidade de potência efetiva em um alvo é alta (No caso de partículas com 10 MeV de energia, corrente de feixe máxima de 10  $\mu\text{A}$  e área da janel de 1,13  $\text{cm}^2$ , temos:  $10 \text{ MeV} \times 10 \mu\text{A}/1,13 \text{ cm}^2 = 88,4 \text{ W/cm}^2$ ). Assim, uma transferência de calor eficiente é, por conseqüência, um dos principais requisitos na construção do porta-alvo. Outras considerações igualmente importantes para o projeto do porta-alvo são: conhecimento dos princípios nucleares; capacidade do material do alvo resistir a altas correntes de feixe; facilidade de separação química dos produtos radioativos; recuperação do alvo, se necessário; e alto nível de radioatividade.

Para otimização do método de produção, é essencial o conhecimento de dados da secção de choque da reação ( $\sigma \times E$ ) - Função de Excitação. Usando estes dados, pode ser determinado o intervalo de energia mais conveniente para a produção do radioisótopo, ou seja, o rendimento máximo compatível com o

mínimo nível de impureza. Geralmente, informações detalhadas das funções de excitação são disponíveis. Em casos especiais, porém, novas medidas podem ser necessárias. Estudos de dados nucleares são feitos em correntes baixas e são preparadas amostras finas, uniformes e de composições químicas bem definidas.

Em princípio, várias reações nucleares podem ter secções de choque suficientemente altas para o uso na produção de um radioisótopo. Na escolha de um alvo, contudo, as propriedades mecânicas e químicas da substância desempenham uma função importante, às vezes maior que aquela da secção de choque de uma reação nuclear. Metais, ligas, óxidos, líquidos e gases, todos podem ser usados, contanto que possam resistir a altas correntes de feixe, não levem a fortes mudanças químicas induzidas por radiação e produzam um radioisótopo com rendimento alto e permitam que sua separação química seja fácil.

A reatividade química do produto tem importância predominante, para marcação posterior de biomoléculas com o radioisótopo. Frequentemente o estado químico do isótopo é definido no interior do alvo, especialmente no caso de alvos gasosos. Um exemplo é a produção de  $^{18}\text{F}$  através da reação  $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ : se  $\text{Ne} + 0,1\% \text{F}_2$  for usado para o preenchimento do alvo, é obtido  $[\text{F}^{18}]\text{F}_2$ ; mas se for usado  $\text{Ne} + \text{H}_2$ , lavado com água após a irradiação, o produto é  $^{18}\text{F}_{\text{aq}}^-$ . O  $[\text{F}^{18}]\text{F}_2$  é adequado para a substituição eletrofílica e o  $^{18}\text{F}_{\text{aq}}^-$  para substituição nucleofílica.

A atividade específica alta do produto é essencial para aplicação em seres humanos, especialmente se ligações de receptor-ligante são preparadas. A recuperação do material alvo é importante, no caso de elementos enriquecidos isotopicamente. O alto nível de radioatividade envolvida exige o uso de métodos de produção controlados separadamente, ou, se possível, métodos de produção automatizados <sup>(05)</sup>.

## 2.2- Descrição geral de um ciclotron

O ciclotron é um acelerador onde partículas carregadas descrevem uma trajetória em espiral plana, contidas em uma câmara sob vácuo, com aplicação de um campo magnético perpendicular a este plano. A ação do campo nos íons em deslocamento torna sua trajetória circular, com raio maior a cada incremento de energia. Duas cavidades chamadas de "dês" (embora a semelhança com a letra maiúscula D tenha desaparecido nos modelos mais modernos) são eletrodos conectados a uma fonte de tensão alternada de frequência fixa. Um íon positivo liberado de uma fonte colocada no centro entre os "dês", é atraído na direção do "dê" que estiver carregado negativamente, porque sofre a ação do campo elétrico entre eles. O íon possui velocidade constante na região interior do "dê", livre das forças elétricas. O campo magnético curva a trajetória em um semi-círculo (não acrescentando energia à partícula, mas apenas direcionando-a para o intervalo entre os "dês", onde o suprimento de energia por ação do campo elétrico é atuante) e quando o intervalo ("gap") entre os "dês" é novamente atingido, os potenciais são revertidos, levando a uma segunda aceleração e assim sucessivamente, descrevendo uma órbita espiralada em direção às bordas do campo magnético. A energia final resultante é a soma das contribuições individuais.

Em um ciclotron, o tempo que uma partícula está livre do campo elétrico não depende do comprimento da trajetória no interior do "dê". A cada instante a força eletromagnética ( $q \times v \times B$ ) fornece uma força centrípeta  $\frac{m \times v^2}{r}$ , necessária à trajetória circular. Sendo:

$m$  = massa do íon

$B$  = intensidade do campo magnético

$q$  = carga do íon

$v$  = velocidade do íon

$r$  = raio de curvatura da trajetória

$$\text{Temos: } \frac{m \times v^2}{r} = q \times v \times B \quad (2.1)$$

$$m \times v = q \times B \times r \quad (2.2)$$

$$\frac{v}{r} = \omega = \frac{q \times B}{m} \quad (2.3)$$

Onde:  $\omega$  = velocidade angular do íon

Esta equação mostra que o momento aumenta quando o raio de curvatura aumenta, se B for constante. O tempo para completar uma órbita circular é:

$$T = \frac{2 \times \pi \times r}{v} = \frac{2 \times \pi \times r \times m}{q \times B \times r} = \frac{2 \times \pi \times m}{q \times B} \quad (2.4)$$

Pode-se notar que o período de rotação não depende da velocidade do íon e nem do tamanho da órbita. Porém depende da intensidade do campo e da razão massa/carga ( $m/q$ ) da partícula. Se todos forem constantes, o período de rotação também será <sup>(06)</sup>.

## 2.3- Tipos de alvos utilizados em cíclotrons

### 2.3.1- Sólidos

Para a produção de um radioisótopo cujo alvo está na forma sólida, as considerações geralmente aceitas são: os melhores alvos são aqueles em estado metálico, elementar, além de também serem favoráveis as ligas, os óxidos, os carbonatos e outros compostos químicos que são termicamente estáveis. Em alguns casos pode-se usar o cloreto. Todas estas aplicações dependem,



principalmente, do ponto de fusão dos materiais e da condutividade térmica. No caso de alvos metálicos, a refrigeração com H<sub>2</sub>O em 2π geralmente é suficiente. No caso de óxidos e materiais com pouca condução de calor, porém, refrigeração em 4π é freqüentemente necessária<sup>(05)</sup>.

As condições citadas podem ser satisfeitas através dos seguintes métodos de preparação de alvos: eletrodeposição em suporte metálico (Ni, Cu, Pt); laminação de metais; soldagem em um suporte; fusão do material em um suporte metálico (ex.: Pt, Ni, Cu); compressão de pós para obtenção de pastilhas.

Um exemplo de uso de alvos sólidos é a produção de <sup>123</sup>I, onde um grande número de reações nucleares têm sido pesquisadas. Os vários processos nucleares que levam à formação deste radioisótopo podem ser agrupados em dois:

1) Métodos diretos

2) Métodos indiretos, isto é, aqueles que fazem uso de um precursor:



No caso de métodos diretos, cíclotrons de baixa energia (mas alta intensidade) são geralmente usados. Eles consistem de reações nucleares induzidas por partículas alfa, <sup>3</sup>He<sup>++</sup>, prótons e dêuterons, em alvos enriquecidos isotopicamente. A maior impureza associada a estes processos é o <sup>124</sup>I (t<sub>1/2</sub> = 4,15 d), em níveis menores que 1%. No caso de métodos indiretos, por outro lado, máquinas de média e alta energia são necessárias. As reações utilizadas são (p,5n) e (d,6n), principalmente onde os níveis de impureza de <sup>125</sup>I (t<sub>1/2</sub> = 60 d) são menores que 0,4%. Os custos de produção são maiores que aqueles para os métodos diretos.

Várias reações induzidas sobre isótopos de telúrio, como <sup>124</sup>Te(p,2n)<sup>123</sup>I, <sup>123</sup>Te(p,n)<sup>123</sup>I e <sup>122</sup>Te(d,n)<sup>123</sup>I têm sido utilizadas, mas a reação (p,2n) é a mais utilizada<sup>(03)</sup>. Com o propósito de estabelecer condições de otimização para a

produção de  $^{123}\text{I}$  através da reação  $^{124}\text{Te}(p,2n)^{123}\text{I}$ , usando o ciclotron CV-28 ( $E_{\text{máx}} = 24$  MeV para prótons) do IPEN-CNEN/SP, foram feitos os estudos descritos a seguir<sup>(07)</sup>. Dois alvos diferentes ( $\text{TeO}_2$  e  $\text{TeO}_2 + 2\% \text{Al}_2\text{O}_3$ ) foram irradiados a fim de verificar suas resistências físicas em comparação com a corrente de feixe (até  $12 \mu\text{A}$ ) e o tempo de irradiação (10 min - 2 h), além de avaliar a recuperação do iodo radioativo produzido, por um processo de destilação a seco com forno de indução de alta frequência. Posteriormente, alvos de  $^{124}\text{TeO}_2$  enriquecido (96,2%) foram irradiados e  $^{123}\text{I}$  foi produzido rotineiramente com um rendimento de produção de  $122,47 \pm 2,59 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$  ( $3,31 \pm 0,07 \text{ mCi}/\mu\text{A.h}$ ), 1,7% de  $^{124}\text{I}$  no fim do bombardeamento e radioquimicamente puro.

### 2.3.2- Líquidos e Fundidos

Um composto líquido para ser usado como alvo deve possuir as seguintes características:

- a) Um alto ponto de ebulição, para suportar o calor gerado durante a irradiação.
- b) Uma alta percentagem de átomos alvo, para aumentar o rendimento de produção.
- c) Ser líquido e estável em temperaturas obtidas antes e durante a irradiação.
- d) Ser insensível à radiação, quimicamente e fisicamente.
- e) Ser compatível com os materiais usados no aparato de produção.
- f) Ser comercialmente disponível e econômico<sup>(04)</sup>.

O alvo fundido geralmente é um sal, que deve ter as mesmas características listadas para o alvo líquido. Além disso, o sal deve ter um alto ponto de fusão para permitir o uso de altas correntes de feixe sem ser evaporado<sup>(04)</sup>.

Exemplos de métodos de produção de radioisótopos em cíclotrons, envolvendo o uso de alvos líquidos e fundidos, são aqueles para a produção de  $^{123}\text{I}$ , bem como de  $^{77}\text{Br}$ . Cuninghame et al <sup>(08)</sup> descreveram as primeiras etapas de produção de  $^{123}\text{I}$  em Harwell, Inglaterra. A produção rotineira foi descrita mais tarde em detalhes por Bett et al <sup>(09)</sup>. Um alvo líquido circulante de  $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{I}_2$  foi irradiado com um feixe de prótons de 58 MeV no cíclotron de Harwell. O  $^{123}\text{Xe}$  foi removido durante a irradiação por um fluxo de 0,1% Xe/He que borbulhava no alvo irradiado. A seqüência de purificação do  $^{123}\text{Xe}$  consistiu de uma armadilha de cobre/acetona e gelo seco, aquecida a 60 °C na parte superior e refrigerada na base, e uma armadilha de zeólito de prata (uma peneira molecular) aquecida a 160 °C. O  $^{123}\text{Xe}$  foi finalmente capturado em armadilhas de vidro em espiral refrigeradas em nitrogênio líquido e o  $^{123}\text{I}$  removido por uma solução de NaOH 0,1 N. Os rendimentos de produção de  $^{123}\text{I}$  foram aproximadamente 333 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  (9 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ) e o alvo foi irradiado com correntes de feixe até 40  $\mu\text{A}$ .

Jungerman et al <sup>(10)</sup> descreveram a produção de  $^{123}\text{I}$  no Laboratório Nuclear Crocker, em Davis. O material do alvo foi NaI fundido, irradiado com feixe de prótons de 66 MeV. O sal foi mantido na temperatura desejada durante a irradiação através do calor gerado pelo feixe e pelo uso de um aquecedor externo, quando necessário. O  $^{123}\text{Xe}$  foi removido "on line" por um fluxo de Xe/He. O alvo foi irradiado com corrente máxima de 23  $\mu\text{A}$  e o rendimento máximo produzido de  $^{123}\text{I}$  foi 814 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  (22 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ).

Weinreich et al <sup>(11)</sup> relataram a produção de  $^{123}\text{I}$  usando um alvo de NaI fundido. O alvo foi irradiado com um feixe de prótons de 72 MeV e o  $^{123}\text{Xe}$  foi removido durante a irradiação por um fluxo de He. O rendimento de produção foi 703-740 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  (19-20 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ).

No caso de produção de  $^{77}\text{Br}$ , Osso Jr. <sup>(04)</sup> desenvolveu novos métodos para produção deste radioisótopo. Tais métodos foram desenvolvidos através da

reação  $^{79}\text{Br}(p,3n)^{77}\text{Kr} \rightarrow ^{77}\text{Br}$  no Cíclotron de Energia Variável de Harwell, Inglaterra. As funções de excitação para as principais reações foram determinadas. Dois novos tipos de materiais do alvo foram usados: um alvo líquido ( $\text{CHBr}_3$ ) e um alvo de sal fundido ( $\text{KBr}$ ). Em ambos os casos  $^{77}\text{Kr}$  foi removido "on line" durante a irradiação e capturado em armadilhas preenchidas com peneira molecular ou alumina a  $-196^\circ\text{C}$ . O  $^{77}\text{Br}$  foi eluído com  $\text{NaOH}$  0,1 N ou  $\text{H}_2\text{O}$  e a recuperação total foi maior que 97%. Os rendimentos de produção experimentais do  $^{77}\text{Br}$  foram 49,6 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  (1,34 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ) usando o alvo líquido e 32,7 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  (0,88 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ) com o alvo fundido, para uma energia incidente de prótons de 45 MeV. O nível de impureza de  $^{76}\text{Br}$  variou de 8,5% (prótons de 45 MeV) a zero (prótons de 39 MeV). O desempenho de ambos os sistemas de alvo foi comparado e a produção de  $^{123}\text{I}$  foi testada com ambos os alvos.

### 2.3.3- Gasosos

Estes tipos de alvos devem:

- a) Ter, de preferência, abundância isotópica alta no radionuclídeo desejado, pois o gás enriquecido tem um alto custo e exige uma tecnologia de alvo muito sofisticada.
- b) Não ser de natureza explosiva.
- c) Ser ultra-puros, sempre que alta atividade específica for exigida <sup>(12)</sup>.

Vários radionuclídeos podem ser produzidos usando alvos gasosos. As dimensões do alvo e a pressão do gás são escolhidos de tal modo que a parte mais favorável da função de excitação seja utilizada. A produção de emissores  $\beta^+$  como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  e em parte  $^{18}\text{F}$  é feita utilizando alvos gasosos <sup>(05)</sup>. Wagner <sup>(13)</sup> descreve um método de produção de  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$  usando a reação  $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$  no Cíclotron MC 16, Alemanha, junto com algumas modificações da vedação e refrigeração do alvo. A redução da espessura da janela de 25 para 10  $\mu\text{m}$  de HAVAR melhorou os rendimentos em 15%, sem redução da vida da janela.

Acima de 11100 MBq (300 mCi) de  $^{18}\text{F}\text{F}_2$  puderam ser produzidos rotineiramente com correntes de feixe de 25  $\mu\text{A}$  com tempo de irradiação de 110 min.

A produção de  $^{123}\text{I}$  de alta pureza, empregando-se  $^{124}\text{Xe}$  como alvo, pesquisada por Schlyer et al <sup>(14)</sup>, foi realizada em irradiações com alvo natural, enriquecido a 20%, enriquecido a 40% e enriquecido a 99,9% em  $^{124}\text{Xe}$ , com prótons de energias abaixo de 34 MeV. A secção de choque total para produção de  $^{123}\text{I}$ , através das reações nucleares  $^{124}\text{Xe}(p,pn)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$  e  $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ , não variou com o enriquecimento isotópico do gás xenônio. Três experimentos foram feitos, ainda, usando alvos enriquecidos em  $^{124}\text{Xe}$ , respectivamente, a 99,9%, 99,9% e 40%, que permitiram a degradação da energia do feixe de 31,7 MeV a 28,2 MeV; 31,7 MeV a 29,2 MeV e 28,6 MeV a 25,2 MeV, para garantir que o rendimento medido refletisse exatamente aquele previsto pelos dados de rendimento, obtidos com alvo de  $^{124}\text{Xe}$  enriquecido a 99,9%.

## 2.4- Sistemas de alvos utilizados em cíclotrons

A tecnologia de alvos para produção de radioisótopos usados em medicina nuclear é suficientemente avançada. Aqui será feito um esboço breve de alguns sistemas de alvos rotineiramente usados em outros países, quanto ao seu posicionamento no cíclotron. Em geral, os alvos podem ser divididos em três grandes grupos descritos a seguir.

### 2.4.1- Alvos para irradiações com feixes internos

O uso de feixes internos geralmente exige irradiações dentro do sistema de vácuo do cíclotron. Metais, alvos eletrodepositados e ligas que possuem boa condutividade térmica são usados. Alvos líquidos e gasosos não podem ser

usados, justamente pela dificuldade de instalação de aparatos experimentais mais complexos dentro da câmara de vácuo do cíclotron. O posicionamento do feixe no alvo pode ocasionalmente apresentar alguma dificuldade, especialmente se irradiações com diferentes partículas aceleradas são consideradas. O uso de um termopar (para medir diferenças de temperatura no alvo) pode ajudar a superar esta dificuldade. Alguns exemplos são a produção de  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{75}\text{Br}$  e  $^{77}\text{Br}^{(05)}$ . No cíclotron do IPEN está sendo desenvolvido um sistema de irradiação com feixe interno, que será testado para a produção de  $^{67}\text{Ga}$ , a qual é feita no Instituto, com a utilização de feixe externo.

#### 2.4.2- Alvos para irradiações com feixes externos

Muitas irradiações para a produção de radioisótopos em cíclotrons, para uso médico, são feitas usando feixes externos. Há mais versatilidade na forma do feixe externo que aquela do feixe interno. Através da desfocalização e oscilação controladas, é possível diminuir a densidade de potência ( $\text{kW}/\text{cm}^2$ ) no alvo. Contudo, devido às altas correntes usadas, há uma grande tensão na janela que separa o alvo do vácuo do cíclotron. Materiais como Al, V, Ti, Cu, Ni, etc. têm encontrado grande uso. O porta-alvo deve ser feito de um bom condutor de calor e materiais como Al, Ti, Ni, Cu, Pt, aço inoxidável (ss) têm sido amplamente aplicados. E mais ainda, o método de separação química e a natureza química do produto radioativo, também são fatores decisivos na escolha do material de construção. Irradiações de materiais nos estados sólido, líquido (e fundido) e gasoso têm sido feitas. Há casos em que os alvos utilizados para irradiação são enriquecidos no isótopo de interesse. Nos últimos anos seus usos têm sido intensificados. Um exemplo é a produção de  $^{123}\text{I}$  através da reação nuclear  $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ , usando  $^{124}\text{Xe}$  enriquecido em 99,8%. O método está em uso em diversos laboratórios e produz  $^{123}\text{I}$  da mais alta pureza (99,9%). Algum tempo atrás isto teria sido considerado antieconômico, por aplicar um alto enriquecimento de  $^{124}\text{Xe}$  (0,096% na natureza) e usá-lo como alvo. Hoje este é um método efetivamente bem aceito e seguro. Enriquecimentos de alvos podem

ser feitos nos três estados. Contudo o alto custo do gás enriquecido exige uma tecnologia de alvo muito sofisticada, principalmente para evitar a perda desse gás <sup>(05)</sup>.

#### 2.4.3- Alvos para irradiações com feixes parasitas

Em diversos aceleradores de prótons de alta energia, somente pequena fração da intensidade do feixe é usada para experimentos físicos e o restante é desviado para um depósito de feixe. Eles são de considerável superioridade para a produção de alguns radioisótopos de meia-vida maior (por exemplo, geradores  $^{68}\text{Ge}$ ( $^{68}\text{Ga}$ ) e  $^{82}\text{Sr}$ ( $^{82}\text{Rb}$ ), e  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{117}\text{Sn}$ , etc.). Devido a intervalos relativamente grandes de energia de prótons, alvos sólidos grossos são usados e a refrigeração não é um problema sério. Contudo, estas irradiações não são seletivas, especialmente quando o processo de espalhamento é envolvido. Devido à formação de um grande número de produtos radioativos, as separações químicas são mais difíceis e as impurezas isotópicas não podem ser separadas <sup>(05)</sup>.

#### 2.5- Detecção da Radiação "in vivo"

Os estudos tomográficos realizados com a técnica de detecção da radiação "in vivo", para diagnóstico em medicina nuclear, podem ser divididos em dois grupos: SPET e PET. Os radioisótopos utilizados nestas duas técnicas devem possuir certas características especiais, como: ser deficientes em nêutrons; ter meia-vida curta; possuir alta atividade específica (Bq/g); ter alta pureza radionuclídica, química e radioquímica, além de ser estéreis e livres de pirogênios. Estes radioisótopos devem possuir outras características, dependendo do tipo de exame no qual são utilizados :

a) SPET: "Single Photon Emission Tomography"

(Tomografia por emissão de fóton único)

- emitir energias  $\gamma$  principais entre aproximadamente 70 keV e 250 keV;
- decair por emissão de fótons (captura eletrônica, transição isomérica);
- Meia-vida compatível com o estudo;
- não emitir partícula corpuscular ( $\beta$ ,  $e^-$ );
- Exemplos:  $^{123}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  e outros.

b) PET: "Positron Emission Tomography"

(Tomografia por emissão de pósitrons)

- decaimento por emissão de pósitrons ( $\beta^+$ ) de baixa energia e alta taxa;
- meia-vida física curta;
- Exemplos:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{30}\text{P}$ ,  $^{75}\text{Br}$  (15).

As medidas são feitas usando a propriedade de que quando ocorre a aniquilação de um pósitron, dois raios  $\gamma$  de 511 keV são produzidos simultaneamente e em direções opostas. Utilizando um sistema de coincidência, os dois raios gama são detectados a  $180^\circ$ , não havendo necessidade do uso de colimadores (para eliminar a radiação de fundo, raios  $\gamma$  ou X, provenientes de outra região diferente da de interesse) (16). Estas características fazem da PET uma técnica vantajosa para localização da fonte de emissão de traçadores radioativos em tecidos e órgãos do corpo. Uma vantagem adicional desta técnica é a meia-vida física curta dos vários elementos emissores de pósitron, que garantem baixa dose de radiação durante aplicações médicas. Um benefício científico adicional importante de núclídeos emissores de pósitrons é a viabilidade dos elementos "metabólicos"  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$  e  $^{11}\text{C}$ , que facilitam um amplo alcance de estudos de processos bioquímicos em tecidos vivos e órgãos. A incorporação destes ou do haleto  $^{18}\text{F}$ , pela síntese radioquímica, em muitas substâncias naturais como carboidratos, aminoácidos ou lipídios, bem como um grande



número de drogas, proporcionam à esta técnica um potencial extraordinário para exames bioquímicos no homem <sup>(01)</sup>.

A vantagem da PET é que ela possibilita informação quantitativa sobre a concentração regional de atividade, além de ser hábil para medir cinéticas regionais rápidas. Isto não é possível com SPET <sup>(15)</sup>.

Como os radioisótopos utilizados em PET possuem meia-vida curta, geralmente a marcação é feita "on line" e o produto marcado vai direto para a sala do paciente, que deve estar no mesmo local onde está instalado o cíclotron, no caso, o hospital. Para agilização do processamento, estes radioisótopos geralmente estão sob a forma gasosa ou líquida. O único radionuclídeo que não precisa ser obtido no centro de PET é o  $^{18}\text{F}$ , justamente pelo fato de a sua meia-vida ser um pouco maior (110 min). Porém o tempo de transporte do  $^{18}\text{F}$  do cíclotron ao centro de PET não deve ultrapassar duas horas <sup>(12)</sup>.

## 2.6- Revisão da literatura

Os sistemas de alvos utilizados para produção de  $^{18}\text{F}$ , partindo-se de um alvo líquido, são descritos em vários trabalhos publicados em literatura. Alguns destes trabalhos são citados a seguir.

Tilbury et al <sup>(17)</sup> do Instituto para Pesquisa do Câncer Sloan-Kettering, descreveram em 1970 um método para a produção de  $^{18}\text{F}$  como íon fluoreto em solução aquosa. Água pura (10 ml) foi irradiada com íons de  $^3\text{He}$  de 22 MeV de um cíclotron isócrono e  $^{18}\text{F}$  foi produzido através da reação nuclear  $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ , em um alvo estático, cuja câmara era de titânio. O rendimento médio obtido foi de 222 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  (6 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ), com corrente máxima de 50  $\mu\text{A}$  e a quantidade máxima produzida em uma irradiação de 2 horas foi de 18500 MBq (500 mCi). Aproximadamente 15 min após cada irradiação, a água irradiada era removida por

uma seringa hipodérmica blindada com chumbo. O  $^{18}\text{F}$  estava presente como íon fluoreto na água irradiada. Impurezas em pequenas quantidades foram obtidas, não sendo necessário removê-las quimicamente. Como janelas foram utilizados os seguintes materiais: titânio, tântalo, tungstênio e HAVAR, de  $6,35 \times 10^{-4}$  a  $2,54 \times 10^{-3}$  cm de espessura. Quando janelas de tântalo ou tungstênio foram usadas, somente  $^7\text{Be}$  foi detectado na água na proporção de  $10^{-5}$  do  $^{18}\text{F}$  produzido no fim do bombardeamento. Janelas de tântalo foram as melhores do ponto de vista da inatividade química e nível de impureza radionuclídica baixo.

Kilbourn et al <sup>(18)</sup> realizaram melhorias no sistema de irradiação que já era utilizado há mais de dois anos no Instituto de Radiologia Mallinckrodt, em Washington <sup>(19)</sup>. O motivo destas melhorias foi uma lenta e perceptível decomposição induzida pelo feixe, na parte posterior da superfície do porta-alvo de cobre depositado com níquel. Isto resultou em aumentos de concentrações de íons do metal (principalmente níquel e cobre) na água do alvo, sendo que estes poderiam ser prejudiciais nas aplicações posteriores de radiomarcagem. Eles, então, descreveram um alvo de água capaz de produção rotineira de íon [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoreto. A versatilidade deste novo alvo residiu na possibilidade de mudança, de pequena ordem, nas câmaras e nas janelas. Então, qualquer combinação de volume da câmara do alvo (cavidades com 3; 5 e 7 mm de comprimento, formando 1,2 ; 2,0 e 2,8 ml), material (cavidades de aço inoxidável e titânio) e janelas (HAVAR ou titânio) tornaram-se possíveis. Foram feitas 120 irradiações com tempo médio de duração de 45 min e máximo de 90 min. Como esperado, isto resultou na diminuição da contaminação de íons de metal na  $\text{H}_2\text{O}$  do alvo. A atividade média de  $^{18}\text{F}$  produzida foi de 14800 MBq (400 mCi) e o intervalo de produção de 925-37000 MBq (25-1000 mCi). A corrente de prótons foi variada entre 15  $\mu\text{A}$  e 20  $\mu\text{A}$ , com energia de  $15 \pm 1,0$  MeV, não sendo verificado qualquer desgaste das janelas. A reação nuclear utilizada foi  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  sobre água enriquecida em  $^{18}\text{O}$  no intervalo de 95-99%. O alvo era operado no modo aberto (nenhuma pressão interna). Para irradiações de 15-20  $\mu\text{A}$  e até 80 min, a produção de  $^{18}\text{F}$  era proporcional à corrente de feixe integrada, como no alvo

anterior. O  $^{18}\text{F}$  aquoso foi sujeito ao teste analítico para íon fluoreto, com precipitação como  $\text{PbClF}$ . Neste teste mais de 95% da atividade apareceu sob a forma de íon fluoreto.

Knust et al <sup>(20)</sup> descreveram em 1986 a produção de  $^{18}\text{F}$  com rendimentos altos, num sistema de alvo completamente automatizado. O alvo de aproximadamente 15,7 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , circulava em um porta-alvo de aço inoxidável com uma janela de tântalo de 8  $\mu\text{m}$ . O porta-alvo e a água irradiada eram refrigerados por dois sistemas: um circuito interno, com trocador de calor e água refrigerada e um circuito externo, para refrigeração da câmara do alvo. A energia do feixe de  $^3\text{He}$  incidente era de 36 MeV, com corrente de 40  $\mu\text{A}$  e tempo de irradiação de uma hora. A reação usada foi  $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ . As medidas de temperatura atrás do alvo e do trocador de calor, respectivamente, mostraram uma diferença de aproximadamente 30  $^{\circ}\text{C}$  e um valor de aproximadamente 50  $^{\circ}\text{C}$  para a água na câmara do alvo. Nenhuma ruptura da janela de tântalo foi verificada, quando do uso de um feixe desfocalizado com um diâmetro de 1,27 cm. O rendimento de produção foi de 370  $\text{MBq}/\mu\text{A.h}$  (10  $\text{mCi}/\mu\text{A.h}$ ), aproximadamente 92% do valor teórico. No fim do bombardeamento (EOB - End of Bombardment) a água irradiada foi retirada do porta-alvo e alíquotas de  $\text{H}_2\text{O}/^{18}\text{F}$ , após adição de  $\text{KF}$  ou  $\text{CsF}$ -carregador, foram evaporadas à secura em temperaturas de até 300  $^{\circ}\text{C}$ . Os contaminantes radioativos obtidos,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^7\text{Be}$  não interferiram na marcação, pois decaem com meia-vida curta e foram volatilizados no passo de evaporação da  $\text{H}_2\text{O}/^{18}\text{F}$ , além de não serem reativos sob condições de fluoração ( $^7\text{Be}$ ).

Iwata et al <sup>(21)</sup> produziram [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoreto através da reação  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ , em um alvo circulante de água enriquecida em  $^{18}\text{O}$  a 20%. Numa irradiação com corrente de feixe de prótons de 20  $\mu\text{A}$ , num alvo de 2,5 ml de água circulando com fluxo de 35 ml/min, um rendimento de [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoreto de mais de 70% (comparado com a variação da corrente de feixe) foi obtido quando o feixe foi desfocalizado e oscilado em um perfil uniforme. E ainda, gases produzidos radioliticamente foram

recombinados usando um catalisador de Pd dentro do alvo. Em duas horas de irradiação, foi obtida recuperação de 1,6 ml de alvo, significando que 0,9 ml foi perdido pela decomposição radiolítica. Foram utilizadas janelas de Al, Ti e Ag, com espessuras de 200  $\mu\text{m}$ , 25  $\mu\text{m}$  e 20  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Com a corrente de feixe de 20  $\mu\text{A}$ , os aumentos de temperatura foram calculados em 25  $^{\circ}\text{C}$  para a janela de Ti e somente 1,5  $^{\circ}\text{C}$  para a de Ag. Por isto, a Ag foi escolhida como material da janela. O rendimento de saturação teórico de  $^{18}\text{F}$  calculado foi de 1443 MBq/ $\mu\text{A}$ . (39 mCi/ $\mu\text{A}$ ). A energia do feixe de prótons utilizada foi de 18 MeV e após a passagem através das janelas, a energia incidente foi calculada em 16 MeV, correspondendo a um alcance de 2,8 mm de prótons na água. O tempo de irradiação variou de 30 min a duas horas e a corrente de feixe de 5  $\mu\text{A}$  a 20  $\mu\text{A}$ . Foram obtidos contaminantes como,  $^{13}\text{N}$  através da reação  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$  sob a forma gasosa. A injeção e a coleta do alvo foram operadas automaticamente através de tubos de polietileno (diâmetro interno - 1 mm e ~ 20 m de comprimento) pelo uso de duas pequenas válvulas solenóides localizadas perto da câmara do alvo e quatro válvulas manuais no laboratório quente, perto da ala do alvo.

Qaim et al <sup>(22)</sup> descreveram em 1987 um alvo de água enriquecida em  $^{18}\text{O}$ , de tamanho pequeno, usado em Jülich para a produção de  $^{18}\text{F}$ , pelo processo  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ , que foi essencialmente uma adaptação de tecnologia modelo. Uma fina camada de  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  de 0,9 ml, contida entre duas janelas de titânio de 50  $\mu\text{m}$ , foi introduzida na câmara do alvo e o intervalo de energia dos prótons foi de 16,5 - 6 MeV. A janela de titânio da frente foi refrigerada com gás hélio (-4  $^{\circ}\text{C}$ ) e a da parte de trás, com água (7  $^{\circ}\text{C}$ ). Um termopar em contato com a janela media a temperatura durante a irradiação e provou ser útil no ajuste do feixe sobre o alvo. Após a irradiação, o alvo não circulante era arrastado pelo gás hélio ( $1,3 \times 10^5$  Pa) através de um tubo de polipropileno de 1 mm de diâmetro interno, para uma célula de chumbo, distante 40 metros. A recuperação foi maior que 90% e feita com a resina DOWEX 1X8 na forma de  $\text{OH}^-$  e o  $^{18}\text{F}$  eluído com  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,

Kryptofix 222 e acetonitrila. A produção de  $^{18}\text{F}_{\text{aq}}^-$  durante uma hora de irradiação com 20  $\mu\text{A}$  levou a aproximadamente 25900 MBq (700 mCi) no fim do bombardeamento, o que forneceu um rendimento de 1295 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  (35 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ).

## 2.7- Métodos de marcações de substâncias com $^{18}\text{F}$

O flúor é um dos componentes da Família dos Halogênios, sendo o mais eletronegativo deles. A energia de ligação carbono-halogênio diminui com o número atômico deste último, sendo o flúor, por este motivo, o mais favorável da Família 7A no uso de marcações de substâncias. Os compostos marcados com flúor radioativo são mais resistentes à degradação que os marcados com I e Br radioativos<sup>(23)</sup>.

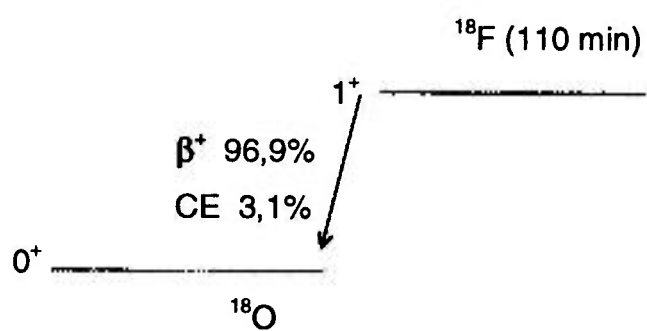
O flúor natural é constituído somente pelo  $^{19}\text{F}$  e sua abundância na crosta terrestre e na água do mar são da ordem de ppm. O  $^{18}\text{F}$  é o flúor radioativo de maior meia-vida, como mostrado na tabela 2.1, além de possuir características ideais de decaimento, para utilização em PET. Após seis meias-vidas (11 h), apenas 2%, aproximadamente, da atividade inicial de  $^{18}\text{F}$  está presente<sup>(23)</sup>. A figura 2.1 mostra o esquema de decaimento do  $^{18}\text{F}$ <sup>(24)</sup>.

Nos processos de síntese, deve-se notar que nenhum agente particular ou métodos podem ser aplicados em todos os casos. Às vezes os procedimentos clássicos não podem ser adaptados em sínteses livres de carregador, neste caso adiciona-se carregador ou novo processo deve ser desenvolvido. Um dos maiores problemas encontrados na preparação de compostos marcados com  $^{18}\text{F}$ , é que compostos com alta atividade específica não podem ser facilmente obtidos. Isto se torna um problema, porque muitos compostos com flúor, tal como fluoracetato,

Tabela 2.1: Isótopos de flúor radioativos <sup>(23)</sup>.

Isótopo	Meia-vida	Modo de decaimento
<sup>16</sup> F	10 <sup>-19</sup> s	p
<sup>17</sup> F	64,8 s	β <sup>+</sup> 1,7 MeV Nenhum γ
<sup>18</sup> F	110 min	β <sup>+</sup> 0,635 MeV Nenhum γ
<sup>20</sup> F	11 s	β <sup>-</sup> 5,4 MeV γ 1635 keV
<sup>21</sup> F	4,16 s	β <sup>-</sup> 5,3; 5,7 MeV γ 351; 1359 keV
<sup>22</sup> F	4,23 s	β <sup>-</sup> 5,5 MeV γ 1275; 2083; 2166 keV
<sup>23</sup> F	2,23 s	β <sup>-</sup> γ 1701; 2129; 1822; 3431 keV

Figura 2.1: Esquema de decaimento do  $^{18}\text{F}$  <sup>(24)</sup>



0 Raios-X

0,511 MeV (194 % ,  $\gamma^\pm$ )

são conhecidos como bastante tóxicos. Por esta razão, a necessidade do desenvolvimento de uma síntese de alta atividade específica é especialmente importante<sup>(23)</sup>. A seguir são descritos quatro métodos de preparação:

#### (1) Fluoração Direta

A síntese pela fluoração direta com  $F_2$  nas reações eletrofílicas é geralmente rápida. O  $F_2$  não é muito empregado, porque é altamente reativo e possui baixa seletividade. Contudo,  $F_2$  diluído pode levar a uma situação mais controlável. Teoricamente, somente 50% da atividade do flúor pode ser incorporada no produto pelos métodos de fluoração direta. Alguns compostos preparados por fluoração direta são: 2-Deoxi-2-Flúor-D-Glicose; 2-Deoxi-2-Flúor-D-Manose; 5-Fluorocitosina; 5-Flúor-2-Deoxiuridina; 6-Flúor-L-DOPA; 6-Fluordopamina; 5-Fluoracil<sup>(23)</sup>.

#### (2) Reação de Schiemann

Esta reação é mais usada para marcação de compostos aromáticos com  $^{18}F$ . Os compostos aromáticos nitrogenados podem ser facilmente reduzidos a aminas. A conversão das aminas a tetrafluorboratos de diazônio seguida por uma reação de troca com  $^{18}F^-$  e pela decomposição térmica posterior dos fluorboratos, leva a compostos radiofluorinados. O problema associado com a reação de Schiemann é que atividades específicas altas não podem ser usualmente obtidas. Para a reação ocorrer, geralmente é necessária a adição de carregador de flúor e os rendimentos de marcação normalmente não são altos, como os de outras reações similares, tal como a reação de Sandmeyer. Alguns exemplos são:  $^{18}F$ -Haloperidol;  $^{18}F$ -Spiroperidol; 4-Fluorestradiol; 6-Fluordopamina<sup>(23)</sup>.



### (3) Substituição Nucleofílica

O Fluoreto sozinho não é um bom nucleófilo, pois é um grupo pobre para substituição. Então são necessários outros grupos, como iodeto em um solvente conveniente (polar aprótico - que não possui  $H^+$ ), ou como acetamida, para serem usados em reações nucleofílicas com fluoreto. A substituição nucleofílica do halogênio com fluoreto pode ser amplamente facilitada pela absorção de  $^{18}F^-$  em colunas cromatográficas <sup>(23)</sup>. Os compostos com flúor podem, ainda, ser preparados pela reação de haletos de alquila com fluoreto de prata, que é solúvel em água e diversos solventes orgânicos. Alguns exemplos são: 2-Fluoracetato ; 3-Deoxi-3-Flúor-D-Glicose ; 2-Fluoretanol <sup>(23)</sup>.

### (4) Diversos

Foi desenvolvido um agente de fluoração, o trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST), que pode ser usado para deslocar hidróxi ou oxicarbonil com flúor. Outros agentes, como fluoreto de perclorila ( $FCIO_3$ ), hipofluoreto de trifluormetila ( $CF_3OF$ ),  $PbF_4$  e  $SeF_4$  foram discutidos e têm potencial para aplicação de marcação com flúor. Alguns exemplos são: 3-Deoxi-3-Flúor-D-Glicose (DAST + R-OH); 3-Acetoxi-5-Flúor-6-Hidroxicolestano ( $BF_3$  + epóxido); 5-Fluororidilato (enzimática) <sup>(23)</sup>.

## 2.8- Radiofármacos marcados com $^{18}F$ <sup>(23)</sup>

### 2.8.1- $^{18}F$ -Fluoreto

O  $^{18}F$ -Fluoreto foi usado pela primeira vez por Blau et al <sup>(25)</sup> em 1961 para exames ósseos e visualização de metástases ósseas.

### 2.8.2- Análogos de glicose

O  $^{18}\text{F}$ -2-Deoxi-2-Fúor-D-Glicose ( $^{18}\text{F}$ -2-FDG) é um análogo de glicose. Sua ligação no miocárdio e cérebro é um resultado da utilização, nestes órgãos, como um substrato para a hexoquinase.

A relação de utilização de glicose cerebral local e difusão na isquemia cerebral foi determinada com pessoas normais e pacientes com isquemia cerebral, por PET usando  $^{18}\text{F}$ -FDG. Em regiões de isquemia completa, a utilização de glicose e difusão foram enormemente reduzidas. FDG parece ser um instrumento extremamente útil para a identificação de defeitos metabólicos cerebrais.

O  $^{18}\text{F}$ -2-Deoxi-2-Flúor-D-Manose ( $^{18}\text{F}$ -FDM) produzido como subproduto durante a síntese de  $^{18}\text{F}$ -2-FDG, comparado com este último, mostrou transporte intercompartimental duas vezes maior. Os resultados sugerem que FDM pode ser útil em estudos de utilização de glicose.

### 2.8.3- Análogos de aminoácidos

Aminoácidos marcados com  $^{18}\text{F}$ , como tirosina, foram sintetizados como agentes potenciais de imagens para o pâncreas.

### 2.8.4- Análogos de dopamina e DOPA

A  $^{18}\text{F}$ -6-Fluordopamina é utilizada para imagens da medula adrenal e tumores associados.

Embora a dopamina seja um verdadeiro neurotransmissor do sistema nervoso central, ela é inútil para atravessar a barreira hemato-encefálica. Por esta razão, DOPA é usado no lugar da dopamina para estudos da função dos

neurônios e atividades da dopamina. Como exemplos, temos os seguintes compostos: DOPA-3,4-Dihidroxifenilalanina;  $^{18}\text{F}$ -5-Fluordihidroxifenilalanina;  $^{18}\text{F}$ -DL-5-Flúor-DOPA.

#### 2.8.5- Análogos de ácidos graxos

Foram utilizados no estudo do metabolismo regional do coração e fígado de ratos. Como exemplos temos:  $^{18}\text{F}$ -2-Ácido Fluoresteárico;  $^{18}\text{F}$ -16-Ácido Fluorhexadecanóico;  $^{18}\text{F}$ -17-Fluorhexadecanóico;  $^{18}\text{F}$ -9,10-Ácido Fluoresteárico.

## CAPÍTULO 3

### MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 - Cíclotron

O cíclotron isócrono (no qual os íons circulam em frequência constante), compacto de energia variável, modelo CV-28 do IPEN-CNEN/SP, pertence à Coordenadoria de Aplicações na Engenharia e na Indústria (G.E.). Ele é composto de um eletroimã, cujos pólos são divididos em seis setores alternados em campo forte (monte) e fraco (vale), em forma de cunha, com abertura de aproximadamente  $60^\circ$ , para assegurar a focalização de feixes de partículas aceleradas. As partículas emitidas no centro por uma fonte de íons, originadas através da ionização de um gás, provocada pelo bombardeamento de elétrons energéticos, gera íons positivos extraídos pela atração para um eletrodo negativo e são aceleradas progressivamente ao longo de sua rotação no campo magnético do eletroimã. No fim da aceleração, um defletor eletrostático permite desviar o feixe na direção do exterior da câmara de aceleração, para utilização externa. As partículas aceleradas também podem incidir sobre alvos internos colocados sobre um porta-alvos retrátil.

Bobinas harmônicas ("harmonic coils") internas (duas) e externas (duas) controlam o primeiro harmônico do campo magnético para melhor eficiência de extração. O campo magnético médio é 18,5 kGauss, com estabilidade de  $\pm 10^{-5}$ .

O sistema de aceleração possui dois dês de  $90^\circ$ , energizados pelo sistema de radiofrequência capaz de operar de 6-26 MHz. O espaço entre eles é ocupado pelo sistema de extração do feixe, fonte de íons ("ions source") e ponta de prova ("probe").

A fonte de íons tipo PIG ("Penning Ion Gauge"), no centro do cíclotron, é refrigerada à água para ter uma vida longa. É possível fazer seu ajuste tridimensional para melhor eficiência de extração. O sistema de fornecimento de gás é ajustável remotamente e alimenta a fonte de íons. A ponta de prova permite medir a posição e a intensidade do feixe.

O sistema de extração do feixe é composto pelo defletor eletrostático (que opera em alta tensão contínua) e separador ("septum") próximo da borda externa do imã. O feixe de íons extraído é desviado em um canal magnético, que o focaliza quando este passa na orla do campo ("fringe field") para a saída da câmara de vácuo.

O sistema de extensão do feixe transporta-o da saída da câmara até um imã distribuidor ("switching magnet", que desvia o feixe em uma de suas sete saídas-  $0^\circ$ ,  $\pm 20^\circ$ ,  $\pm 40^\circ$ ,  $\pm 60^\circ$  e é refrigerado à água), localizado a cerca de 4 m adiante. Uma lente dupla quadrupolar permite ajustar a seção do feixe para acomodar a configuração especial de alvos. O imã centralizador ("steering magnet") guia o feixe ao sistema de lentes no espaço x-y e inclui sistema de vácuo composto de bombas mecânicas e de difusão, medidores e válvulas comandadas remotamente <sup>(06)</sup>.

As figuras 3.1 e 3.2 mostram a câmara do cíclotron e o sistema de extensão do feixe da linha de feixe principal, respectivamente. A tabela 3.1 <sup>(06)</sup> fornece as limitações de energia e corrente de feixe do Cíclotron CV-28.

### 3.2- Escolha do alvo e da reação nuclear

O cíclotron do IPEN pode acelerar partículas alfa ( $^4\text{He}^{++}$ ), Hélio-3 ( $^3\text{He}^{++}$ ), dêuterons (d) e prótons (p), como pode ser visto na tabela 3.1. Ultimamente,

Figura 3.1: Câmara de vácuo do ciclotron.

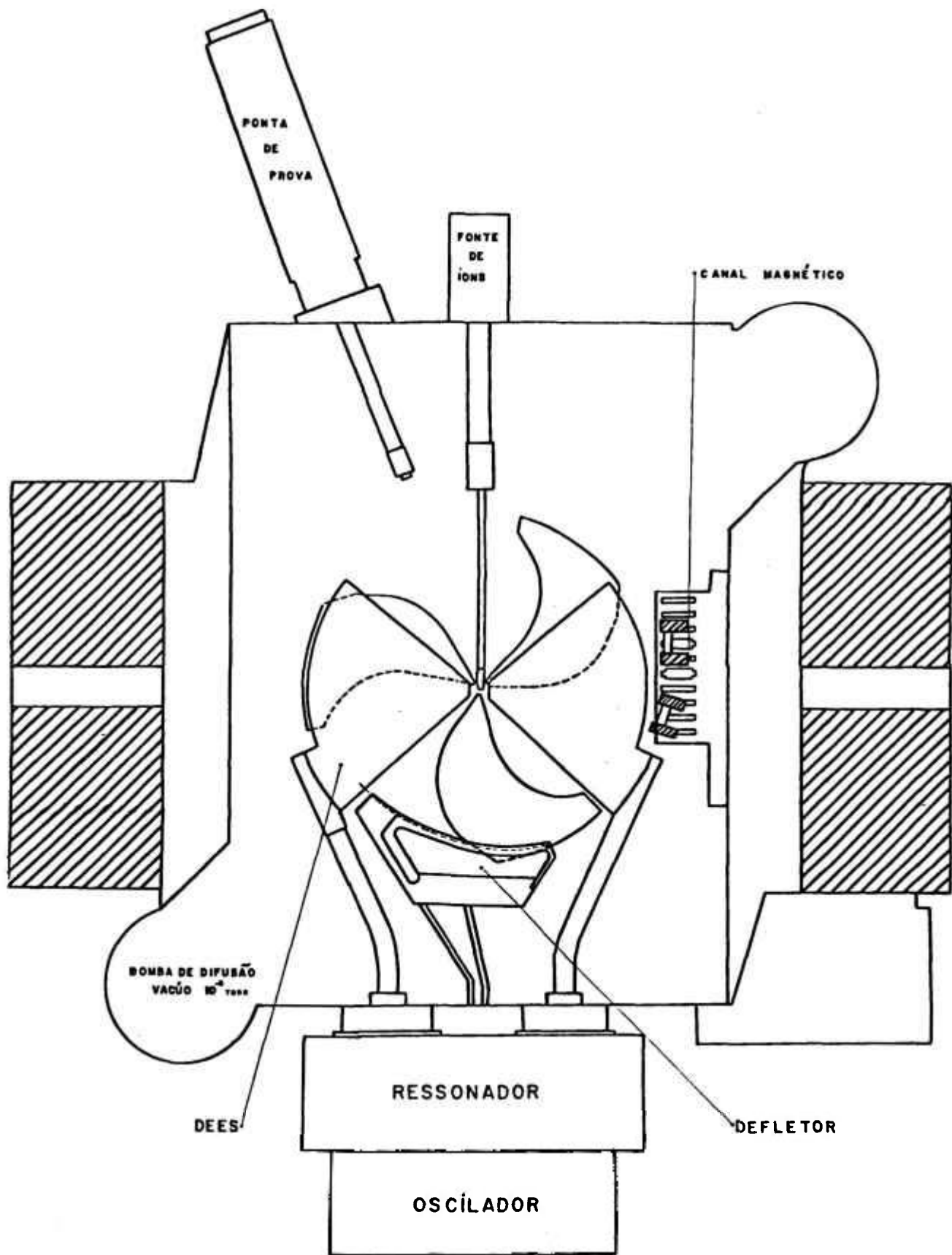
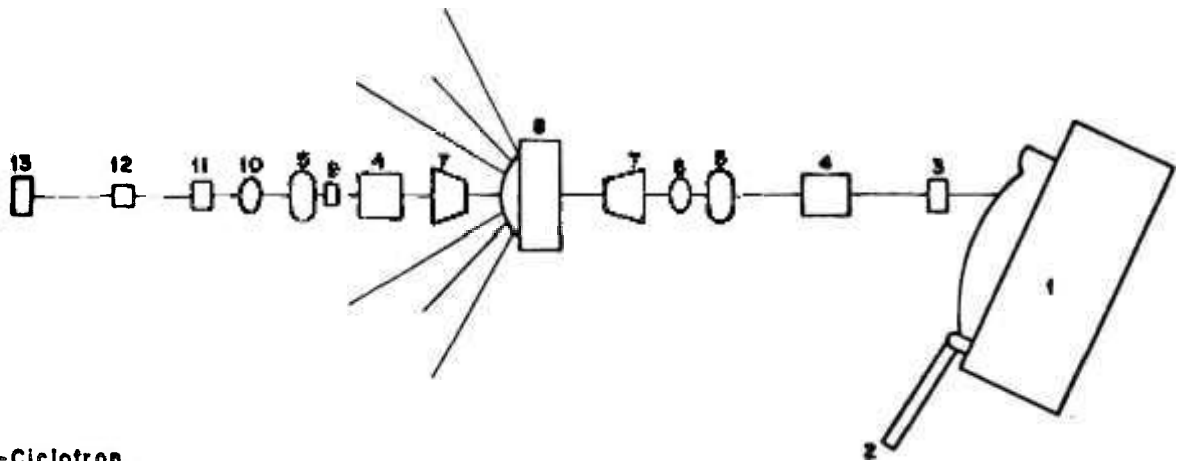


Figura 3.2: Sistema de extensão do feixe da linha de feixe principal.



- 1-Ciclotron
- 2-Sistema de Alvo Interno
- 3-ímã centralizador x-y (x-y steering magnet)
- 4-Lente dupla quadrupolar
- 5-Monitorador do perfil do feixe
- 6-Colimador de feixe ("Beam shutter colimator")
- 7-Sistema de vácuo da linha de feixe
- 8-Ímã distribuidor ("Switching magnet")
- 9-Sistema de varredura do feixe
- 10-Colimador de 4 setores
- 11-"Beam gate"
- 12-"Beam stopper"
- 13-Sistema de alvo externo (linha de feixe 4)

Tabela 3.1: Energias e correntes de feixe disponíveis no cíclotron CV-28 do IPEN.

Partícula	E (MeV)*	Corrente externa máxima(μA) para		Corrente interna máxima (μA)**
		Energia mínima	Energia máxima	
p	2-24	40	60	200
d	4-14	50	100	300
<sup>3</sup> He <sup>++</sup>	6-36	5	50	135
<sup>4</sup> He <sup>++</sup>	8-28	6	40	90

\* Com uma tolerância de  $\pm 0,5$  MeV no limite inferior do intervalo e  $\pm 1$  MeV no limite superior.

\*\* Em energia máxima com Sistema de Alvo Interno de Alta Potência.

Resolução em energia (FWHM):

0,5 % ou 50 keV, aquele que for maior.



porém, só é possível a extração de feixe de prótons. Por este motivo, a reação nuclear utilizada para este trabalho foi  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . A figura 3.3 mostra a função de excitação para a reação  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  obtida por Ruth et al <sup>(26)</sup>, pela irradiação de um alvo gasoso de  $^{18}\text{O}_2$  enriquecido a 91,7 %. A figura 3.4 mostra o rendimento de produção de  $^{18}\text{F}$  de um alvo de água enriquecida em  $^{18}\text{O}$  a 100 % como uma função da energia de prótons.<sup>(27)</sup> A tabela 3.2 mostra ainda outros métodos de produção de  $^{18}\text{F}$ . A abundância natural deste isótopo do oxigênio é de 0,2 %, contra 0,038 % e 99,762 % para  $^{17}\text{O}$  e  $^{16}\text{O}$ , respectivamente.<sup>(28)</sup> Nota-se que a percentagem de  $^{18}\text{O}$  na natureza é muito pequena, havendo a necessidade de enriquecimento deste isótopo no alvo utilizado para a irradiação, no caso  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ . Porém, este é um isótopo muito dispendioso para ser fornecido, além da necessidade de reprocessamento da água enriquecida em  $^{18}\text{O}$ , como descrito por Chaly et al <sup>(29)</sup> depois da produção de  $^{18}\text{F}$ . Assim, foram escolhidas a água bidestilada e a água deionizada naturais, que são convenientes e baratas em comparação com a água enriquecida e apresentarão os mesmos resultados no que diz respeito ao domínio da tecnologia.

### 3.3- Sistema de irradiação

Todo o sistema de irradiação mostrado na figura 3.5 é um circuito fechado, no qual a água que está sendo irradiada circula o tempo inteiro, sendo resfriada no trocador de calor até o final do bombardeamento e posterior coleta. Um trocador de calor é qualquer dispositivo que efetua a transferência de energia térmica de um fluido para outro.

O sistema para a irradiação de água é composto por um porta-alvo de aço inoxidável, que se adapta à linha de feixe 4 do Cíclotron do IPEN, através de uma flange de PVC especialmente elaborada para esta função; uma pequena bomba elétrica alemã modelo VERDER NL-3450, que trabalha com voltagem de 19,3 V (dc) e corrente de 0,6 A (dc); válvulas solenóides de 2 e 3 vias, com

Figura 3.3: Função de excitação para a reação  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ .

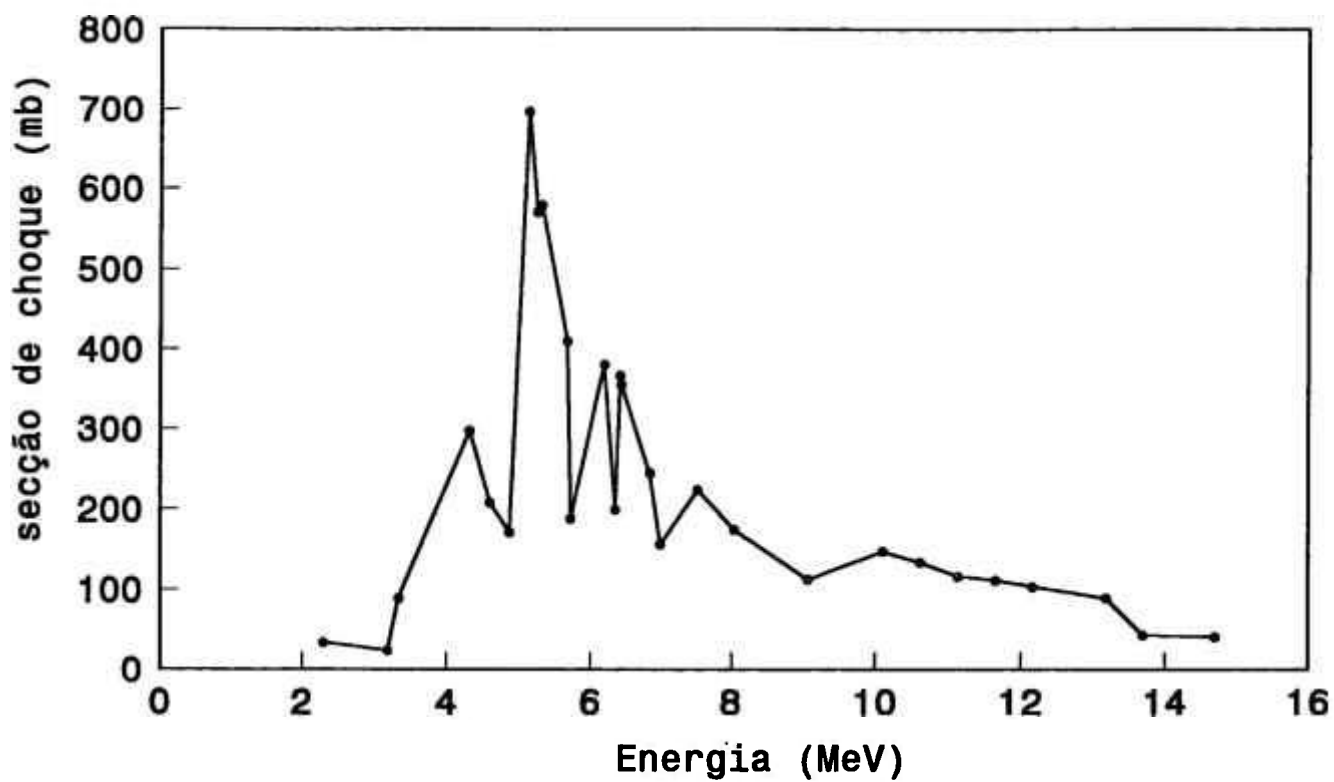


Figura 3.4: Rendimento de produção de  $^{18}\text{F}$ , de um alvo de água enriquecida em  $^{18}\text{O}$  a 100 % , como função da energia de prótons. A reação nuclear utilizada foi  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ .

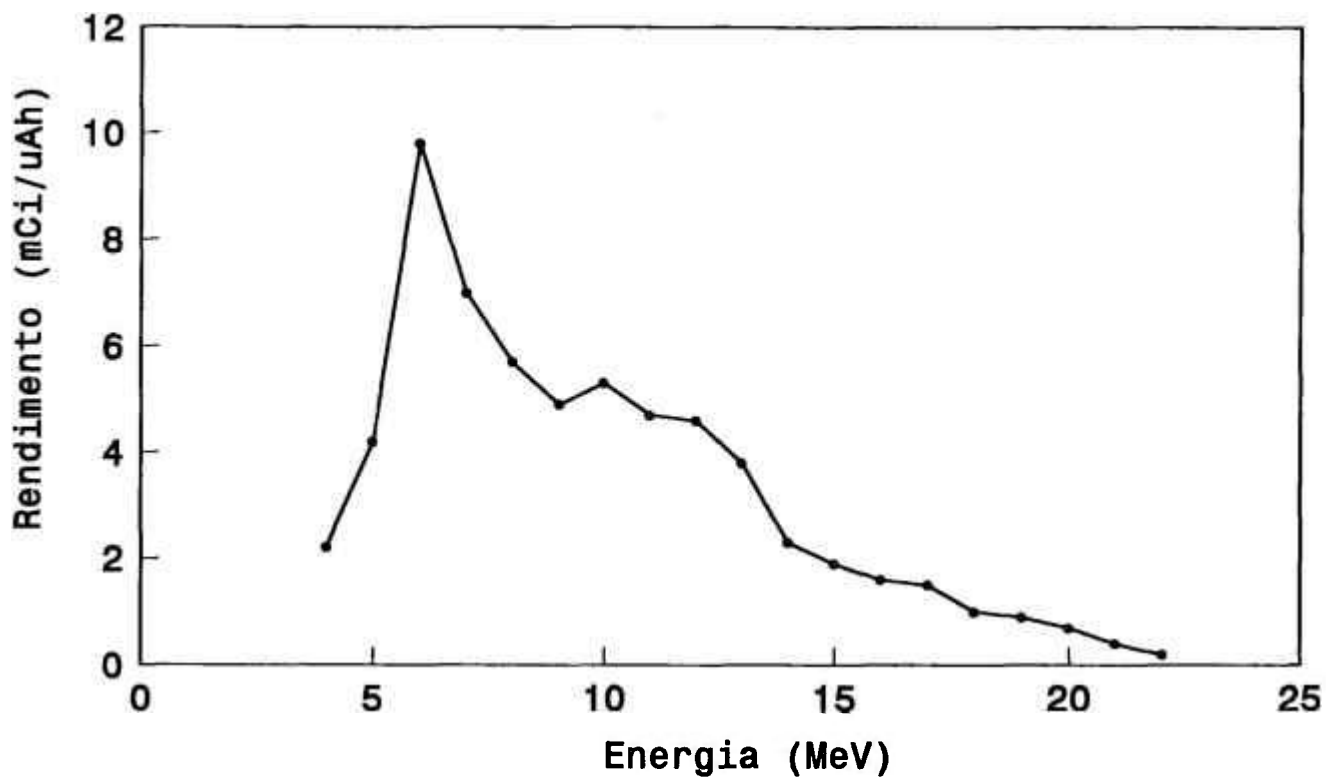


Tabela 3.2: Métodos de produção de  $^{18}\text{F}$ 

CÍCLOTRON					
nuclídeo	reação nuclear	alvo	E (MeV)	R (MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ )	Ref.
$^{16}\text{O}$	$(\alpha, pn)$	-	-	-	2
$^{16}\text{O}$	$(^3\text{He}, p)$	$\text{H}_2\text{O}$	41-14	259	27
$^{16}\text{O}$	$(\alpha, d)$	$\text{H}_2\text{O}$	30	40,7	27
$^{16}\text{O}$	$(^3\text{He}, n) ^{18}\text{Ne}^{(a)}$	$\text{H}_2\text{O}$	36	281,2	27
$^{16}\text{O}$	$(\alpha, 2n) ^{18}\text{Ne}^{(a)}$	$\text{O}_2$	40	518	27
$^{18}\text{O}$	$(p, n)$	$\text{H}_2^{18}\text{O}/^{18}\text{O}_2$	16-0	4070 <sup>(b)</sup>	27
$^{19}\text{F}$	$(p, pn)$	$\text{NaF}$	-	-	30
$^{20}\text{Ne}$	$(d, \alpha)$	$^{20}\text{Ne}$	14	3400,3 <sup>(b)</sup>	27
		0,1% $\text{F}_2/\text{Ne}$	14-2	451,4	27
		6,7% $\text{H}_2/\text{Ne}$	11,2-0	296	27
$^{20}\text{Ne}$	$(^3\text{He}, \alpha n) ^{18}\text{Ne}^{(a)}$	2% $\text{H}_2/\text{Ne}$	27,5	185-259	27
$^{20}\text{Ne}$	$(p, 2pn)$	-	41-35	555	31
$^{20}\text{Ne}$	$(^3\text{He}, \alpha p)$	-	35-5	629	2
$^{20}\text{Ne}$	$(d, x) ^{18}\text{Ne}^{(a)}$	10% $\text{H}_2/\text{Ne}$ <sup>(e)</sup>	6,3-0	407 <sup>(b)</sup>	31
$^{27}\text{Al}$	$(p, 2\alpha x)$	<sup>(e)</sup>	67-50	740	31
$^{27}\text{Al}$	$(p, \alpha x)$	<sup>(e)</sup>	67,5	-	31
$^{23}\text{Na}$	$(p, \alpha x)$	<sup>(e)</sup>	67-22	-	31
$^{\text{nat}}\text{Mg}$	$(p, x) ^{18}\text{Ne}^{(a)}$	<sup>(e)</sup>	67-7	-	31
REATOR					
$^{16}\text{O}$	$^6\text{Li}(n, \alpha) ^3\text{H}$	$\text{LiCO}_3$	$3 \cdot 10^{13(d)}$	200 <sup>(c)</sup>	27
	$^{16}\text{O}(^3\text{H}, n)$				
$^{19}\text{F}$	$(n, 2n)$	-	$3 \cdot 10^{13(d)}$	-	30

(a) decai por  $\beta^+$  para  $^{18}\text{F}$  em 1,67 s(b) MBq/ $\mu\text{A}$  (saturação)

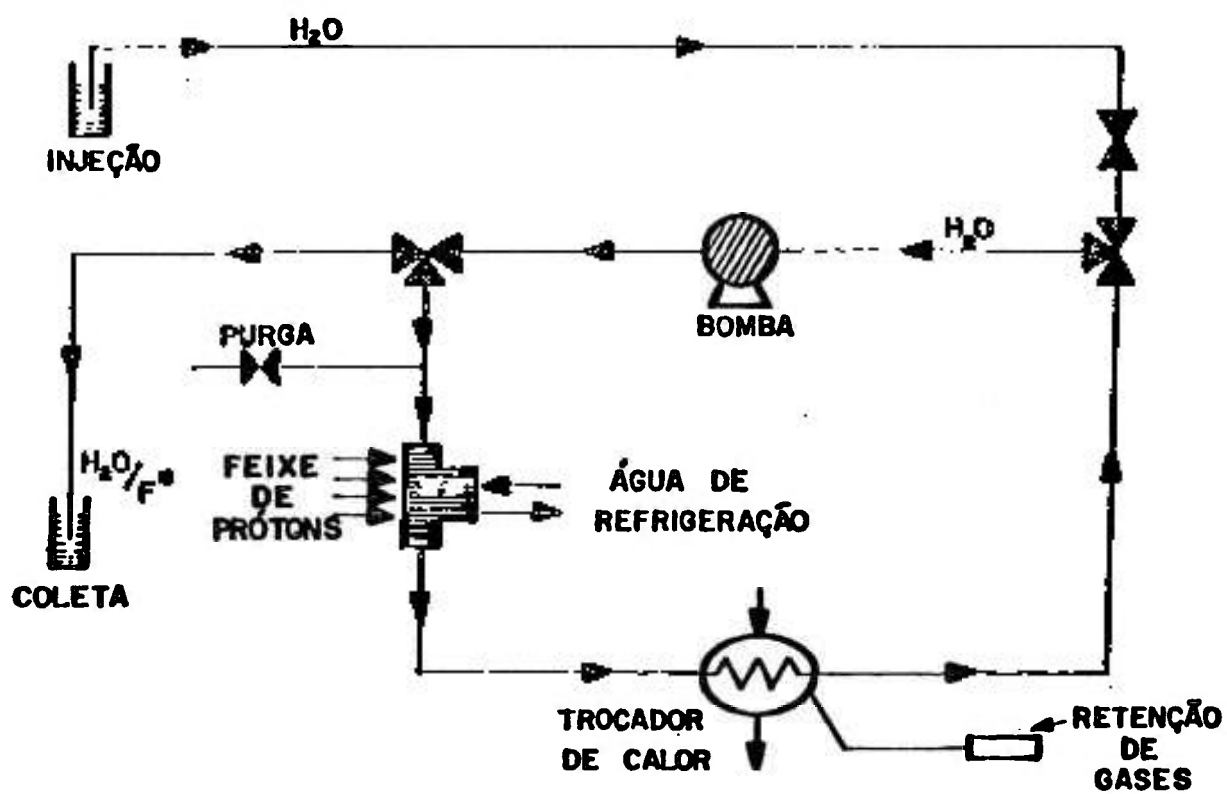
(c) MBq/3h

(d) fluxo de nêutrons

 $(\text{n}/\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ 

(e) alvos sólidos metálicos

Figura 3.5: Sistema de irradiação de água .



acionamento elétrico de 23,9 V (dc) e 0,74 A (dc); um trocador de calor e um tubo de vidro com  $\text{CaCl}_2$  (secante) e carvão ativado, para a retenção de gases formados durante a irradiação (este tubo está localizado na saída para a atmosfera do trocador de calor). A proveta para injeção de água na câmara do porta-alvo é de vidro e o béquer para coleta da mesma, depois de irradiada, é de polietileno. As figuras 3.6 e 3.7 mostram o porta-alvo (vista lateral e vista explodida) e a figura 3.8, o trocador de calor. A câmara do porta-alvo, que contém a água a ser irradiada, tem capacidade de 16 ml (comprimento - 5 cm; diâmetro interno - 2 cm). O cilindro menor do trocador de calor tem capacidade de 50 ml (comprimento - 16 cm; diâmetro interno - 2 cm), totalizando, aproximadamente 66 ml de água que pode ser irradiada neste sistema de alvo líquido circulante. A câmara do porta-alvo é separada da linha de feixe 4 por uma janela de alumínio de 250  $\mu\text{m}$  de espessura ou por uma de prata de 85  $\mu\text{m}$  de espessura. Esta câmara é circundada por um arranjo de refrigeração externo (BAR - Bomba de Água Refrigerada ou por um sistema de refrigeração independente), consistindo de um cilindro maior, no qual o fluxo, pressão da água e temperatura da água na entrada e saída do porta-alvo sem corrente de feixe são, respectivamente:  $\pm 6,5 \text{ l/min}$ ,  $1,1 \text{ Kgf/cm}^2$ ,  $16^\circ\text{C}$  e  $17^\circ\text{C}$ , para o primeiro;  $\pm 20 \text{ l/min}$ ,  $2,3 \text{ Kgf/cm}^2$ ,  $13^\circ\text{C}$  e  $14^\circ\text{C}$ , para o segundo.

A água irradiada aquecida pelo feixe é transportada por meio da bomba, com fluxo de aproximadamente  $380 \text{ ml/min}$ , dentro de todo o sistema, incluindo o trocador de calor, que também é refrigerado pela mesma água que refrigera o porta-alvo. A pressão da linha de feixe era por volta de  $1,02 \times 10^{-3} \text{ Kgf/cm}^2$ . A coleta da água irradiada, através da purga, foi realizada com pressão de ar de aproximadamente  $3 \text{ Kgf/cm}^2$ .

Os tubos conectados ao alvo, bomba, trocador de calor e válvulas, são de polietileno, com diâmetro externo de 3,18 mm (1/8") e diâmetro interno de 0,79 mm (1/32").

Figura 3.6: Vista lateral do porta-alvo

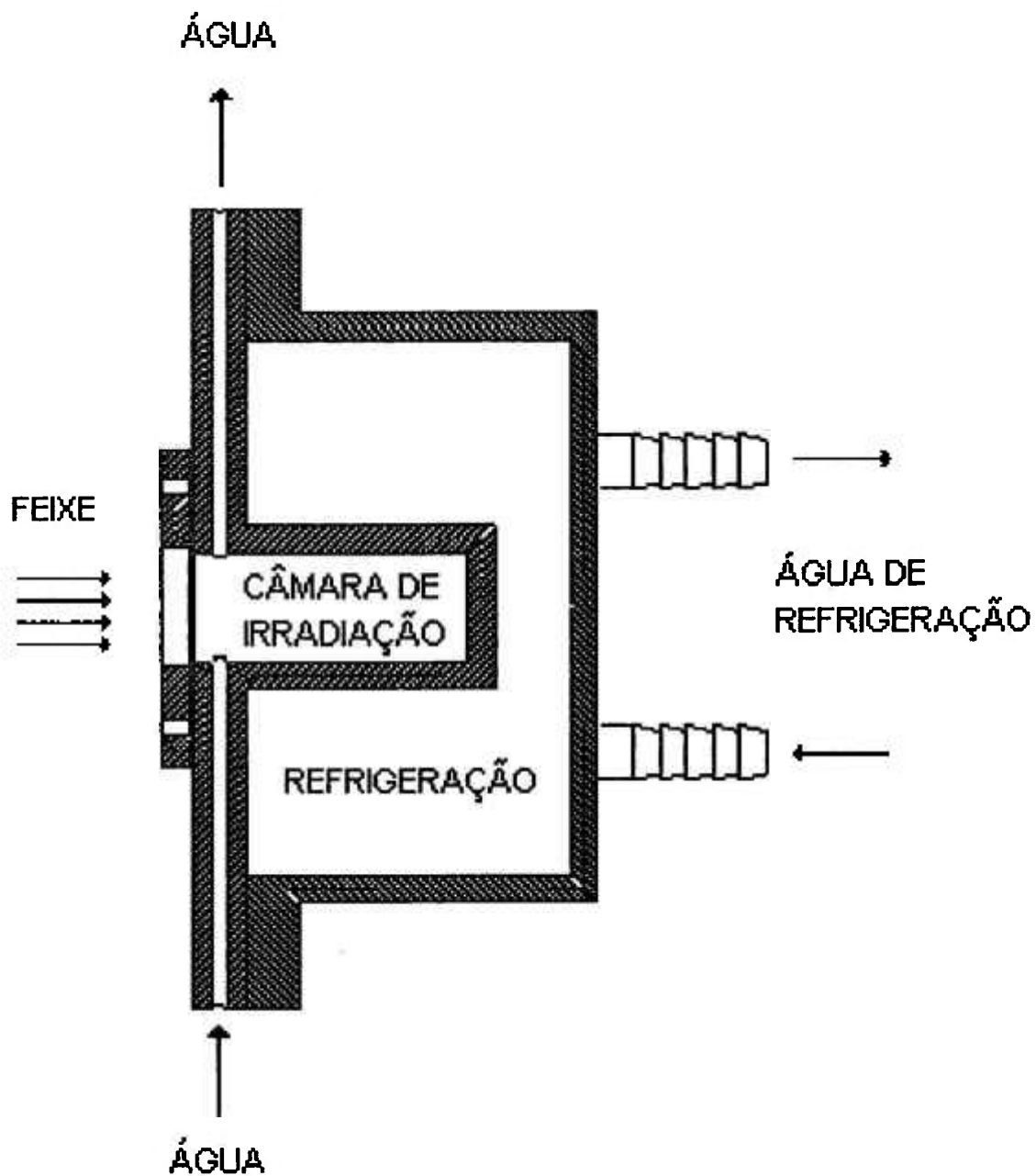


Figura 3.7: Vista explodida do porta-alvo

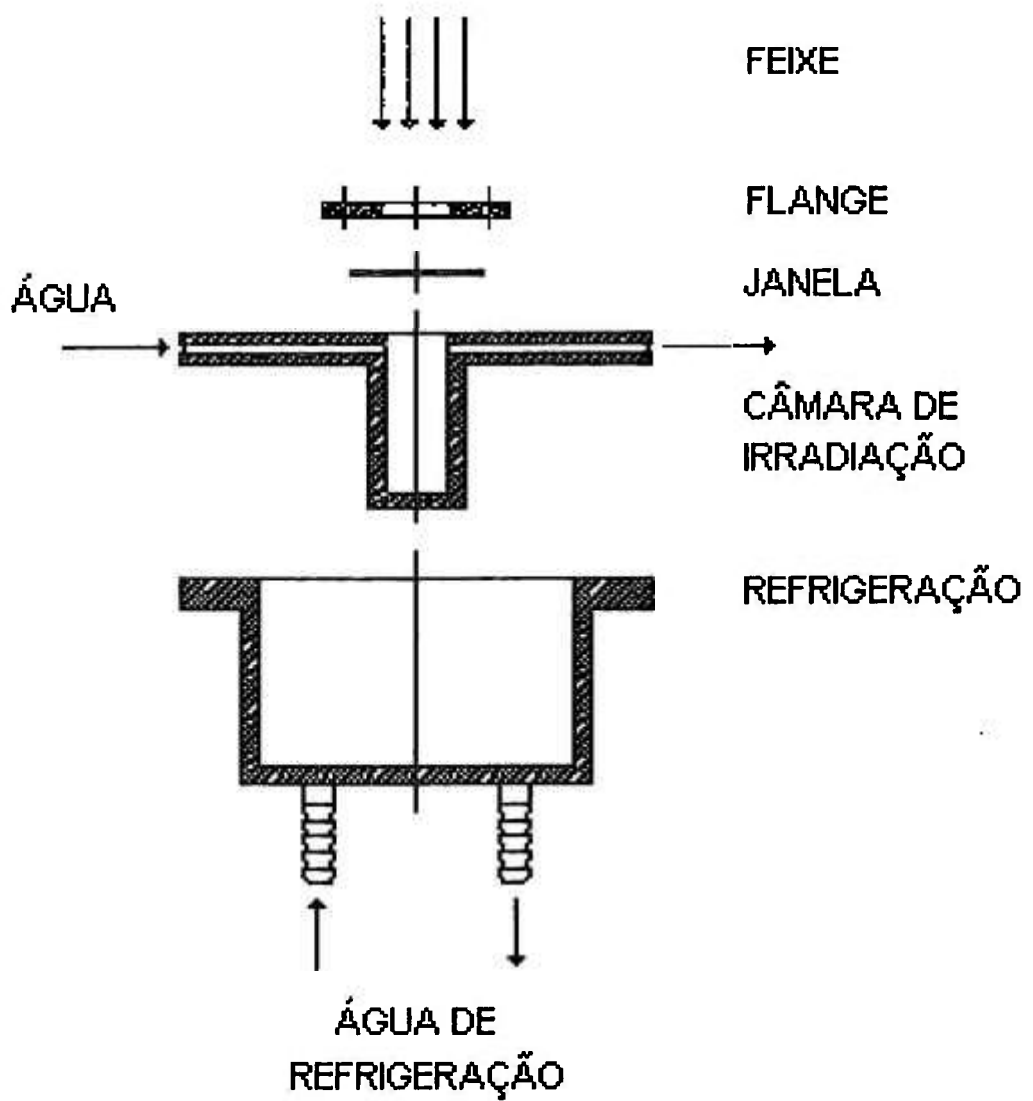
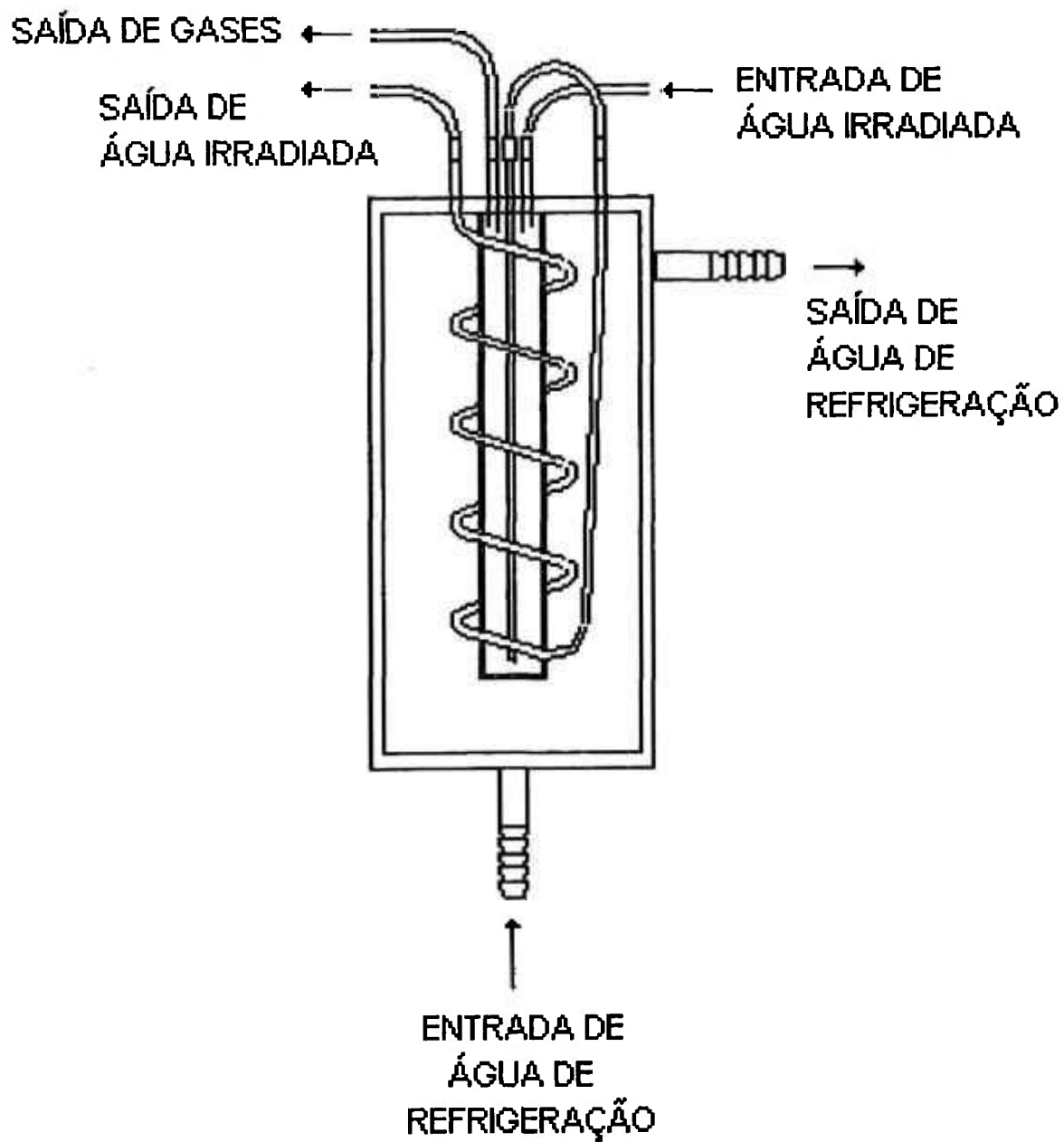




Figura 3.8: Trocador de Calor



### 3.4- Irradiações

O feixe de prótons de 24 MeV do ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP foi usado para produção de  $^{18}\text{F}$ , através da reação nuclear  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ , cujo limiar é 2,61 MeV. Após atravessar as janelas de alumínio (250  $\mu\text{m}$ ) ou de prata (85  $\mu\text{m}$ ), a energia incidente no alvo foi de 22,84 MeV, de acordo com os cálculos realizados através dos dados da referência 32. Com esta energia, o alcance de prótons na água é de aproximadamente 10 mm<sup>(32)</sup>. Antes das irradiações, o perfil do feixe foi sempre monitorado através de um osciloscópio. O feixe foi desfocalizado com frequências horizontal e vertical de, 380 Hz e 180 Hz, respectivamente, na região de um colimador de 10 mm, colocado na mesma posição da entrada da janela, e então, varrido em movimentos ovais e circulares.

As irradiações foram feitas com intensidades de corrente de feixe mínima de 5  $\mu\text{A}$  e máxima de 34  $\mu\text{A}$ . O tempo de irradiação foi variado de 15 min a 2 h.

Um dos principais problemas é a refrigeração do alvo e da água irradiada, a fim de dissipar a alta energia depositada no sistema. Além disso, há a permanente preocupação com a ebulição da água. Por este motivo, dois termopares foram colocados e isolados na entrada e saída do porta-alvo, monitorando a temperatura da água que está sendo irradiada. Outra dificuldade é causada pela decomposição radiolítica da água durante a irradiação, levando a um aumento de pressão interna se um sistema de alvo fechado é usado<sup>(33)</sup>. Por este motivo, foi escolhido o sistema aberto de operação para a realização deste trabalho, que previne o aumento de pressão, o qual pode levar à ruptura da janela<sup>(21)</sup>.

### 3.5- Rendimentos de produção

Os rendimentos de produção de  $^{18}\text{F}$  foram determinados, experimentalmente, nas diversas irradiações realizadas com feixe de prótons, no intervalo de 24 MeV - 0 MeV, após atravessar as janelas (alumínio ou prata) e perder toda energia no alvo, considerado alvo grosso, já que a energia de limiar da reação nuclear  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  é de 2,61 MeV <sup>(34)</sup>, sendo toda faixa de produção abrangida.

Os contaminantes radioativos obtidos no fim do bombardeamento,  $^{13}\text{N}$  ( $t_{1/2}=10$  min) e  $^{15}\text{O}$  ( $t_{1/2}=2$  min), podem ser produzidos, respectivamente, através das reações  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$  e  $^{16}\text{O}(p,pn)^{15}\text{O}$ . O limiar da primeira reação é 5,5 MeV e da segunda, 16,6 MeV. Não há possibilidade de formação de  $^{11}\text{C}$  e  $^7\text{Be}$ , através das reações  $^{16}\text{O}(p,\alpha pn)^{11}\text{C}$  e  $^{16}\text{O}(p,2\alpha pn)^7\text{Be}$ , respectivamente, porque estas possuem limiar de 27,5 MeV e 35,5 MeV <sup>(34)</sup>, que são energias não disponíveis nas nossas condições de irradiação.

Após cada irradiação as amostras foram retiradas do volume total coletado, para medidas de atividade de  $^{18}\text{F}$  (depois de passado o tempo necessário para o decaimento dos contaminantes,  $^{13}\text{N}$  e  $^{15}\text{O}$ , que é de 2 horas) no calibrador de dose modelo Capintec CRC-120. De acordo com estas medidas, os rendimentos de produção foram calculados, baseados nas cargas integradas ( $\mu\text{A.h}$ ).

### 3.6- Separação química do $^{18}\text{F}$

O método baseia-se na retenção de  $^{18}\text{F}$ , na forma de fluoreto ( $^{18}\text{F}^-$ ), em resina de troca aniônica e sua posterior eluição, através da adição de carbonato de potássio, de acordo com Schlyer et al <sup>(35)</sup>.

A resina utilizada para a separação química do  $^{18}\text{F}^-$  foi "Analytical Grade Anion Exchange Resin - DOWEX 1X8 - 100-200 mesh - Chloride Form (Bio-Rad Laboratories)". A ativação desta resina foi feita de acordo com as seguintes etapas:

- (1) Adição de água destilada até o dobro de volume de resina.
- (2) Agitação.
- (3) Deixar decantar por 5 min.
- (4) Retirada do líquido.
- (5) Adição do mesmo volume de HCl (ácido clorídrico) 0,01 N.
- (6) Repetição dos itens 2, 3 e 4.
- (7) Adição do mesmo volume de NaOH (hidróxido de sódio) 0,01 N.
- (8) Repetição dos itens 2, 3 e 4.
- (9) Repetição dos itens 5, 6, 7 e 8 mais duas vezes.
- (10) Adição do mesmo volume de água destilada; repetir os itens 2, 3 e 4.
- (11) Adição de água destilada e guardar.

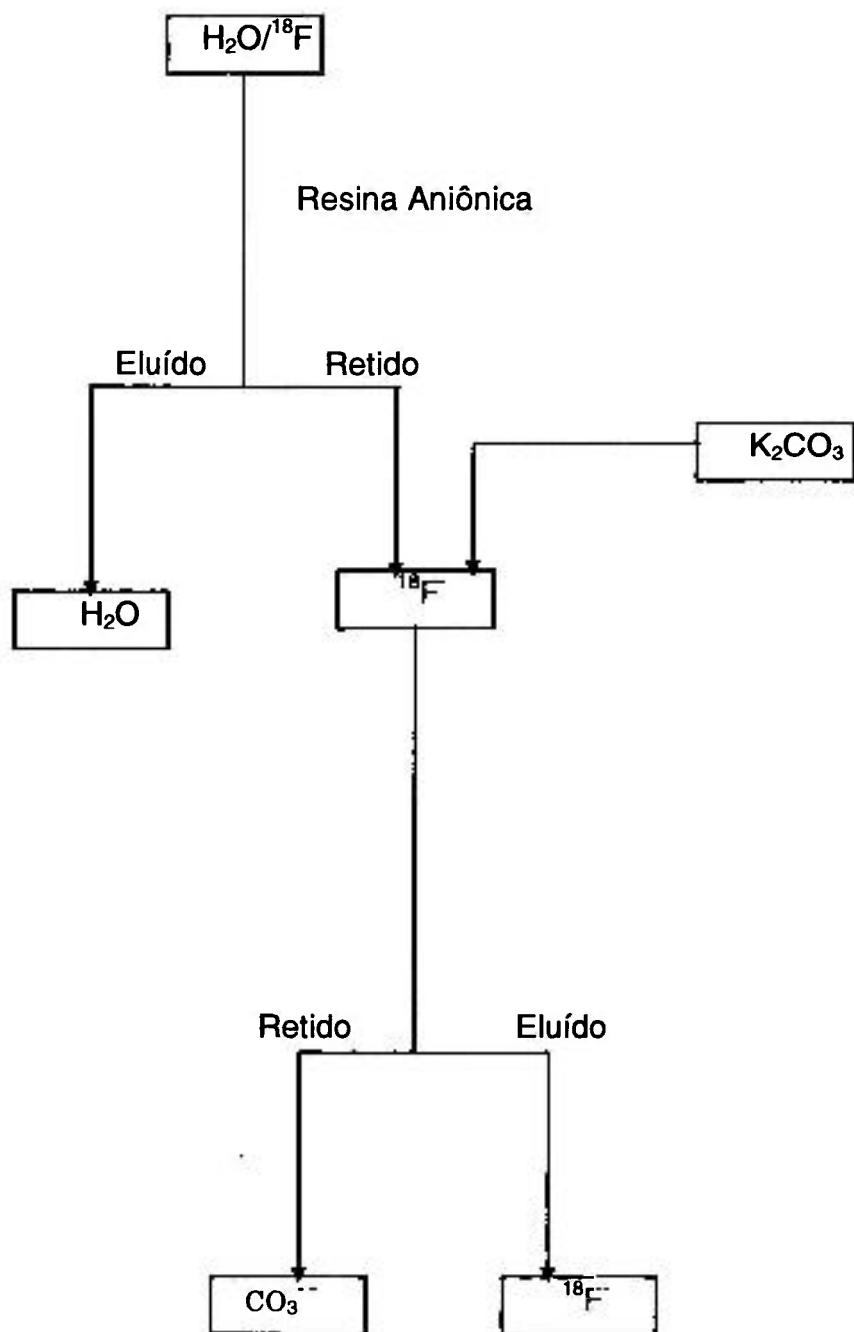
Após a ativação, a resina foi preparada em uma bureta de 1 cm de diâmetro. As etapas foram:

- (1) Lavagem da resina com NaOH 0,01 N (100 ml).
- (2) Espera da decantação por 5 min.
- (3) Lavagem com água bidestilada até pH 7.
- (4) Transferência da resina para a coluna até altura de 4 cm.
- (5) Lavagem com NaOH 0,01 N até pH 10.
- (6) Lavagem com água bidestilada até pH 7.
- (7) Secagem da coluna com ar.

Depois da preparação da resina, esta está pronta para ser utilizada. A água irradiada é adicionada à coluna e seu eluído é retirado para medida de atividade e pureza radionuclídica. O  $^{18}\text{F}^-$  é retido na resina. Adiciona-se solução

de carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) 0,1 M à coluna, onde ficam adsorvidos agora, os íons  $CO_3^{2-}$  trocados pelo  $^{18}F^-$  que é eluído, com a máxima atividade possível. O diagrama da separação química é mostrado na figura 3.9.

Figura 3.9: Diagrama de separação química do  $^{18}\text{F}$



## 3.7- Controle de Qualidade

### 3.7.1- Pureza Radioquímica

A pureza radioquímica pode ser definida como a fração de um radionuclídeo específico que está presente na forma química desejada e em posições específicas na molécula. A razão principal para a procura de pureza radioquímica é evitar erros desnecessários em medidas "in vivo". A PET, especialmente, é uma técnica capaz de transmissão de medidas quantitativas e por isso exige radiofármacos da mais alta pureza radioquímica possível.

Impurezas radioquímicas podem ser originadas na produção do radionuclídeo, da química posterior (por exemplo, reações incompletas, reações com impurezas ou solventes), de separação química incompleta ou como resultado de mudança química durante armazenagem<sup>(36)</sup>.

O  $^{18}\text{F}$  deve estar na forma de  $\text{F}^-$  (fluoreto), para a marcação de moléculas que serão utilizadas em PET. O teste para a pureza radioquímica foi a retenção do  $^{18}\text{F}^-$  na resina utilizada na separação química.

### 3.7.2- Pureza Radionuclídica

A pureza radionuclídica é determinada pela presença somente do radionuclídeo de interesse. Se não for possível, o contaminante radioativo deve estar num nível tão baixo quanto possível e ser mantido nesse nível<sup>(16)</sup>. A razão para isto é, primeiramente, evitar dose de radiação desnecessária ao paciente, evitar a diminuição da qualidade da imagem e limitar erros sobre medidas "in vivo".

Impurezas radionuclídicas podem ser isotópicas ou não isotópicas, e ainda, podem ter meia-vida maior ou menor que o radionuclídeo especificado. A

percentagem das impurezas radionuclídicas pode cair ou crescer, já que o tempo entre a produção do radionuclídeo e sua administração deve sempre ser considerado <sup>(36)</sup>.

Os detetores de radiação, principalmente NaI(Tl) e Ge(Li), são os instrumentos para este tipo de controle <sup>(16)</sup>. Após as irradiações, amostras do volume total coletado, do eluído desse volume e do eluído do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foram utilizadas para controle de pureza radionuclídica, no detetor Ge(Li) acoplado ao analisador multicanal Ortec modelo 7450.

### 3.7.3- Atividade Específica

Há dois motivos para o uso de um material com alta atividade específica, que reduz a massa de material estável administrado. Um dos motivos é que o material pode ser tóxico e o outro, quanto à investigação de processos fisiológicos ou patológicos, vem da importância de administrar uma quantidade de material que seja pequena o suficiente para não perturbar o processo sob investigação <sup>(37)</sup>.

No emprego de radioisótopos em Biologia e Medicina, os traçadores podem se apresentar sob duas formas químicas diferentes: substância ou composto marcado e como o próprio elemento radioativo. Em qualquer um dos dois casos, definimos a atividade específica da amostra  $A$ , como sendo a razão entre a atividade e a sua massa total. Chamando de  $\underline{A}$  (Bq) a atividade e  $\underline{m}$  (g) a massa, temos <sup>(38)</sup>:

$$A = \frac{A}{m} \quad (3.1)$$

A quantidade de flúor inativo (<sup>19</sup>F) presente nas amostras de: água não irradiada (bidestilada ou deionizada); eluído do volume total (da água bidestilada);



e eluído do  $K_2CO_3$  (dos dois tipos de água), foi medida através da técnica do Eletrodo Seletivo ( $F^-$ ) descrita por Pires et al <sup>(39)</sup> da divisão M.E.C. do IPEN.

### 3.8- Troca de Calor

Foram feitos cálculos de aquecimento da água irradiada, baseados na referência 23. O aquecimento do alvo, em irradiações com partículas carregadas, é calculado a partir da potência depositada no alvo, quando as partículas do feixe chegam ao repouso, dada pela equação:

$$P \text{ (W)} = E \text{ (MeV)} \times I \text{ (\mu A)} \quad (3.2)$$

Onde:  $E$  = energia do feixe de partículas  
 $I$  = corrente do feixe

O fluxo de calor através do alvo possui a mesma dimensão de potência e é dado por:

$$\Phi = \frac{Q}{t} = E \times I \quad (3.3)$$

Onde:  $Q$  = calor depositado no alvo (cal)  
 $t$  = tempo no qual esse calor é depositado (s)

O sistema de refrigeração do alvo deve ser suficiente para remover a potência depositada, para prevenir o superaquecimento do alvo.

Baseados na referência 21, podemos calcular o aumento da temperatura do alvo irradiado, usando um modelo bidimensional simplificado, onde o calor é cedido para o alvo por um feixe de prótons e retirado por um fluxo frio (do trocador de calor), através de uma parede de aço inoxidável, somente, entre o

alvo e a água da refrigeração. O aumento pode ser derivado da equação para a condutividade térmica:

$$\Delta T_{\infty} = \frac{d \times P}{K \times S} \quad (3.4)$$

Sendo:

$\Delta T_{\infty}$  = aumento de temperatura do alvo em um tempo de irradiação infinito

(° C).

d = espessura da parede de aço inoxidável (m)

K = condutividade térmica do aço inoxidável (W/m.°C ou cal/m.s.°C)

S = área da câmara de aço inoxidável (m<sup>2</sup>)

P = potência depositada no alvo pelo feixe (W ou cal/s)

Esta mesma equação foi utilizada para analisar o comportamento da prata e do alumínio, como materiais da janela do porta-alvo.

## CAPÍTULO 4

### RESULTADOS

#### 4.1- Sistema de Irradiação

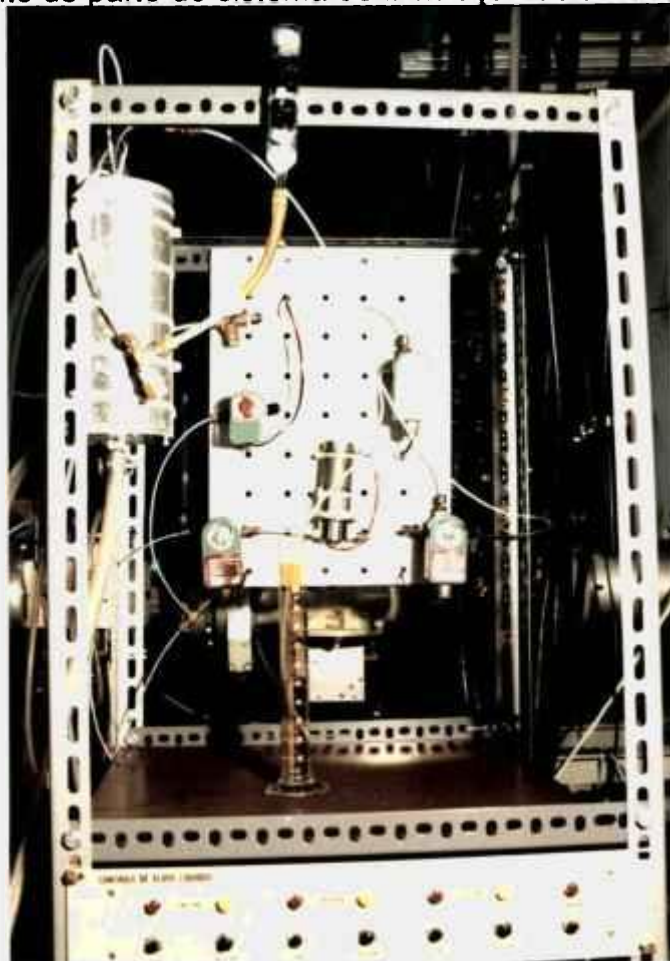
Em todos os testes realizados com este sistema, o funcionamento de todos os componentes foi normal, inclusive no teste de maior tempo de duração, no qual a circulação da água foi feita por aproximadamente quatro horas e meia.

Com relação à perda de alvo, ou seja, a relação entre o volume injetado para a irradiação e o volume coletado após o término desta, foi de aproximadamente 98 % . Isto significa que de cada 100 ml injetados, 2 ml não são recuperados na coleta.

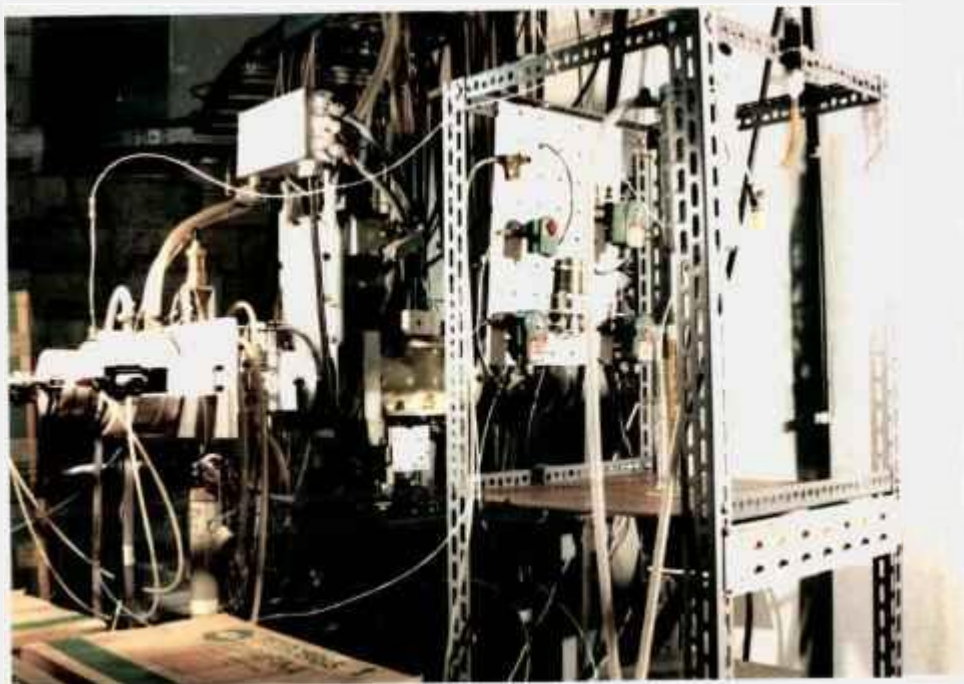
Foram realizadas 13 irradiações, das quais duas tiveram como alvo a água bidestilada e uma outra foi feita para a determinação de  $^{13}\text{N}$  na água deionizada irradiada.

Vale ressaltar ainda que todo este sistema pode ser controlado na área experimental, através de um painel, bem como na sala de controle do cíclotron, por outro painel exatamente igual, elaborados exclusivamente para o funcionamento deste sistema. As fotografias numeradas de 1 a 4 mostram o sistema de irradiação.

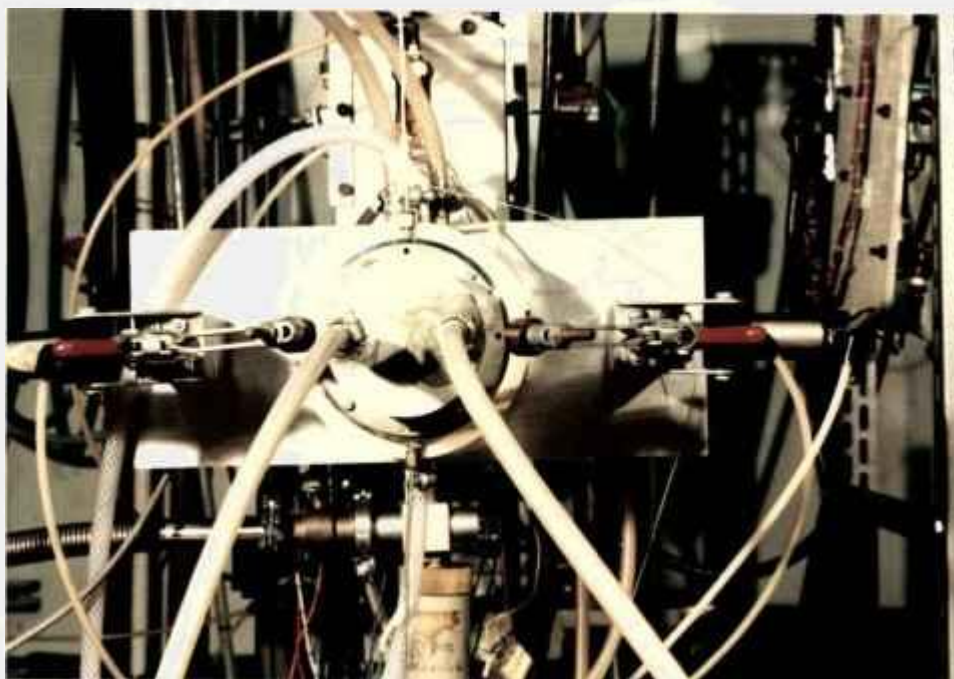
1: Vista de frente de parte do sistema de irradiação de alvos líquidos



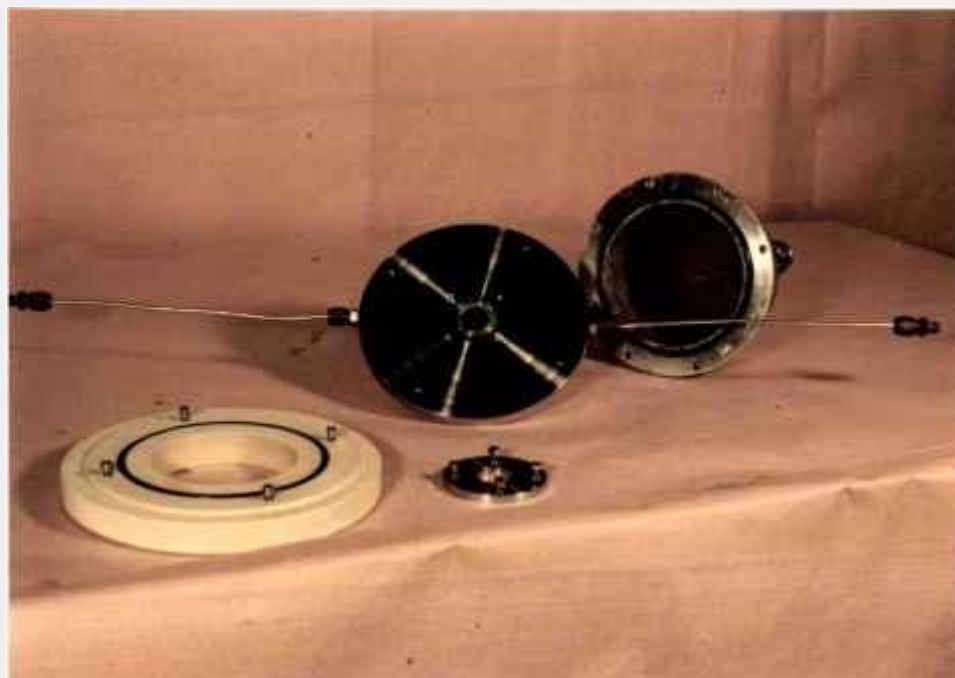
2: Vista geral do sistema de irradiação de alvos líquidos



3: Destaque do porta-alvo fixado na linha de feixe



4: Vista explodida do porta-alvo



## 4.2- Irradiações

### 4.2.1- Variação de temperatura em função da corrente de feixe

Os dois primeiros testes de irradiação foram feitos utilizando água bidestilada como alvo. A preocupação na realização dos testes era centralizada na temperatura da água na saída do porta-alvo, para que esta não atingisse o ponto de ebulição, que na cidade de São Paulo ocorre com temperatura por volta de 97 °C.

A partir das irradiações com água deionizada, foram medidas tanto a temperatura da água na entrada do porta-alvo, como na saída. Com base nos dados obtidos durante as irradiações, foram construídos gráficos que relacionam a temperatura da água ( °C) com a corrente de feixe (μA). As figuras 4.1, 4.2 e 4.3 mostram os resultados obtidos.

### 4.2.2- Rendimentos de Produção

Os rendimentos de produção de  $^{18}\text{F}$  experimentalmente obtidos são listados na tabela 4.1. O rendimento médio encontrado foi  $4,81 \pm 0,42 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$  ( $130,11 \pm 11,22 \text{ } \mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$ ). Os resultados mostram irradiações feitas com água deionizada, que foi o melhor alvo experimentado.

Foi feita uma irradiação para a determinação de  $^{13}\text{N}$  na água irradiada. Nesta irradiação de 5 min com corrente de feixe de 5 μA, para minimizar a quantidade de  $^{18}\text{F}$  produzido, foi feito um levantamento da curva de decaimento. Pôde-se verificar uma meia-vida de 10,26 min , que é 2,6 % maior que o valor tabelado em 10 min para o  $^{13}\text{N}^{(28)}$  . A figura 4.4 mostra a curva de decaimento. Concluiu-se que a quantidade de  $^{18}\text{F}$  foi realmente diminuída nestas condições de irradiação. O rendimento de produção de  $^{13}\text{N}$  obtido nesta irradiação foi de  $3145 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$  ( $85 \text{ mCi}/\mu\text{A.h}$ ).

Figura 4.1: Variação da temperatura da água do alvo, na entrada e saída do porta-alvo, com a corrente de feixe de prótons. Foram utilizados o sistema de refrigeração da BAR e a janela de prata.

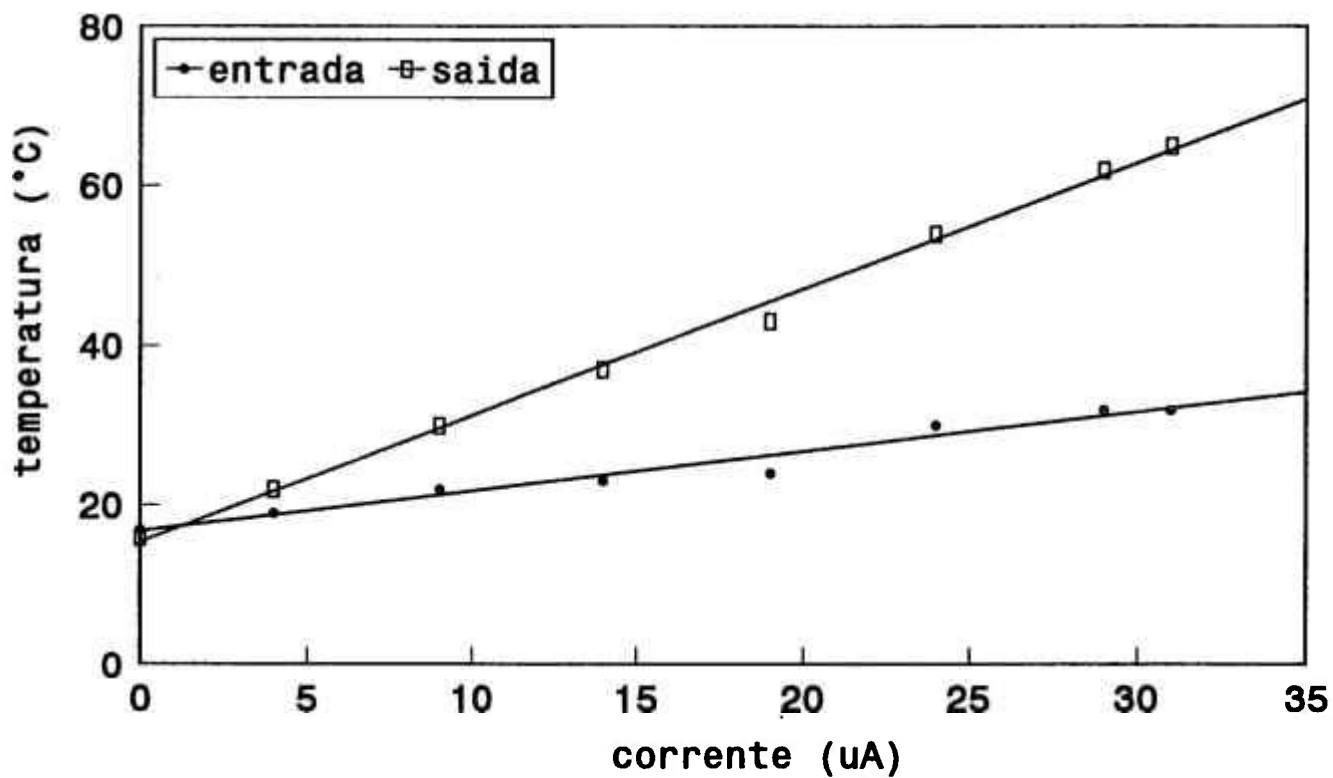


Figura 4.2: Variação da temperatura da água do alvo, na entrada e saída do porta-alvo, com a corrente do feixe de prótons. Refrigeração da BAR e janela de alumínio.

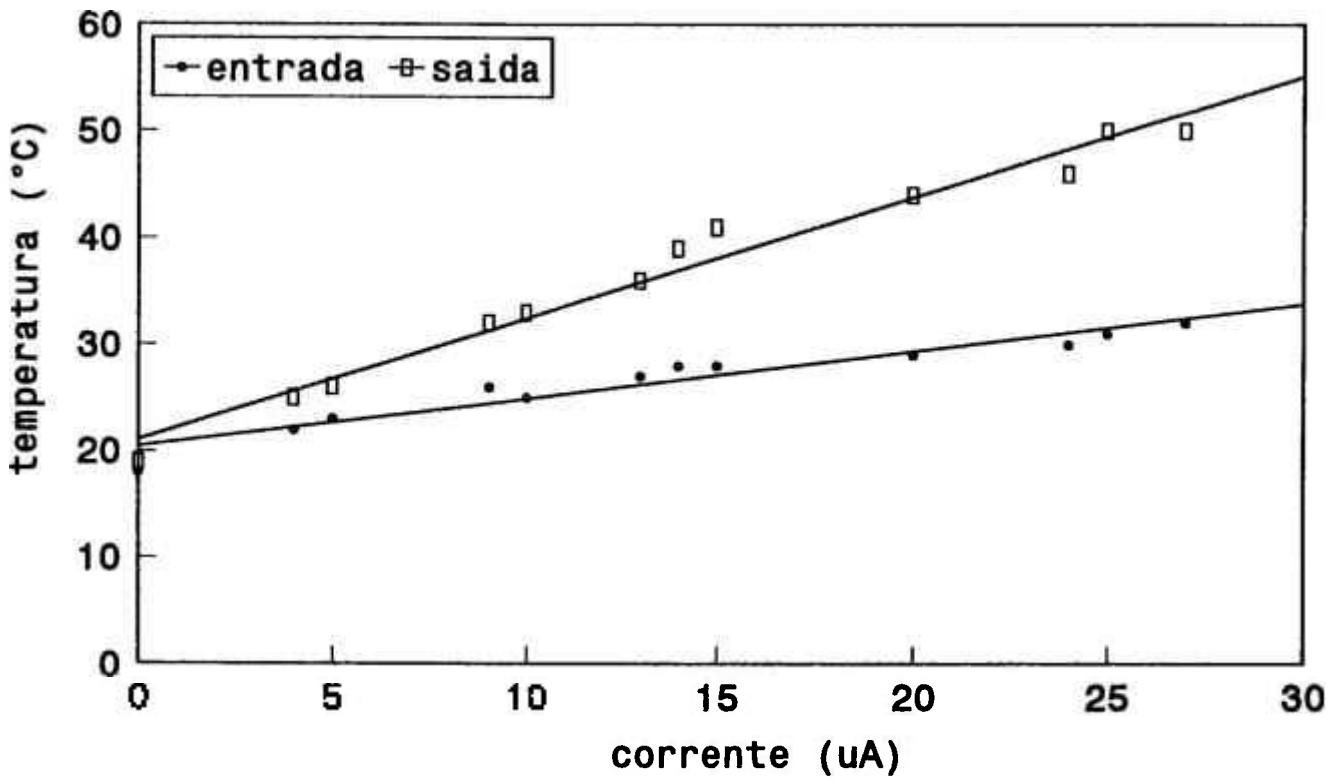




Figura 4.3: Variação da temperatura da água do alvo, na entrada e saída do porta-alvo, com a corrente de feixe de prótons. Refrigeração da BAR e janelade alumínio.

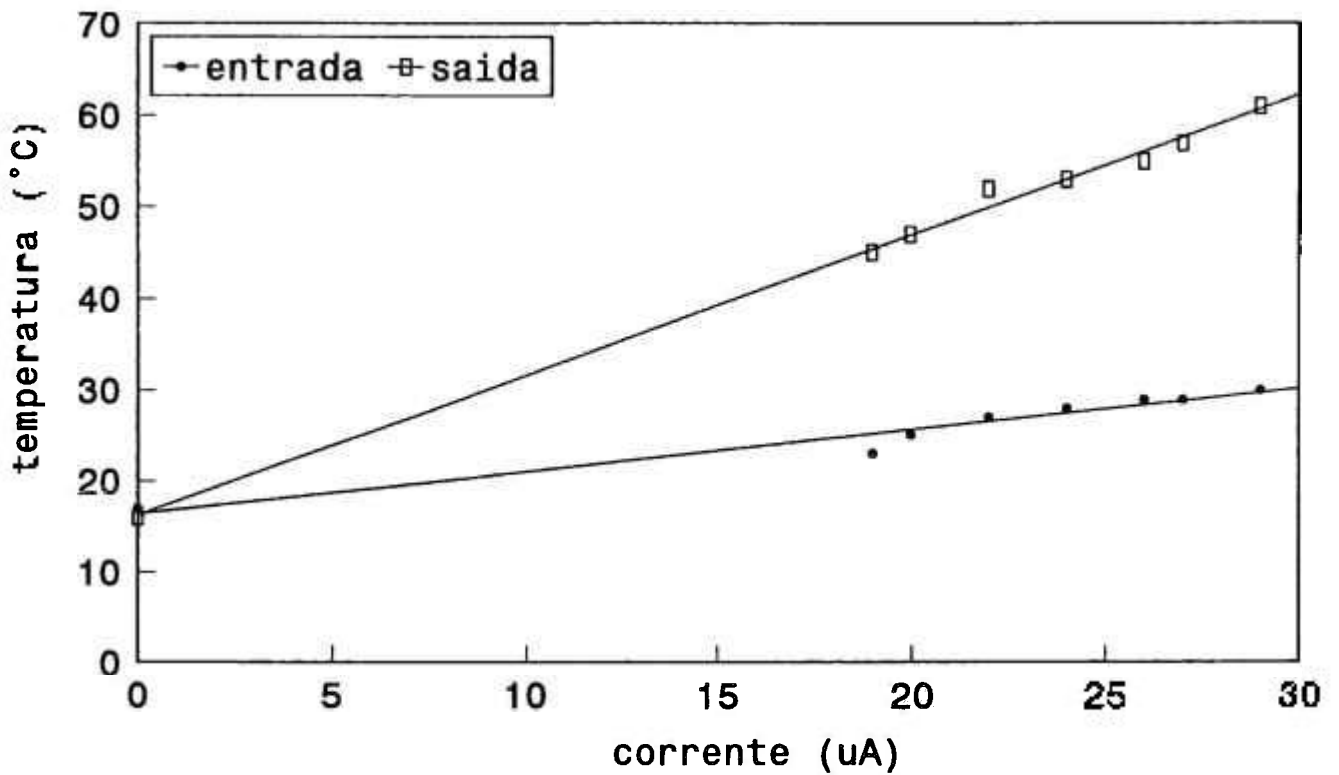
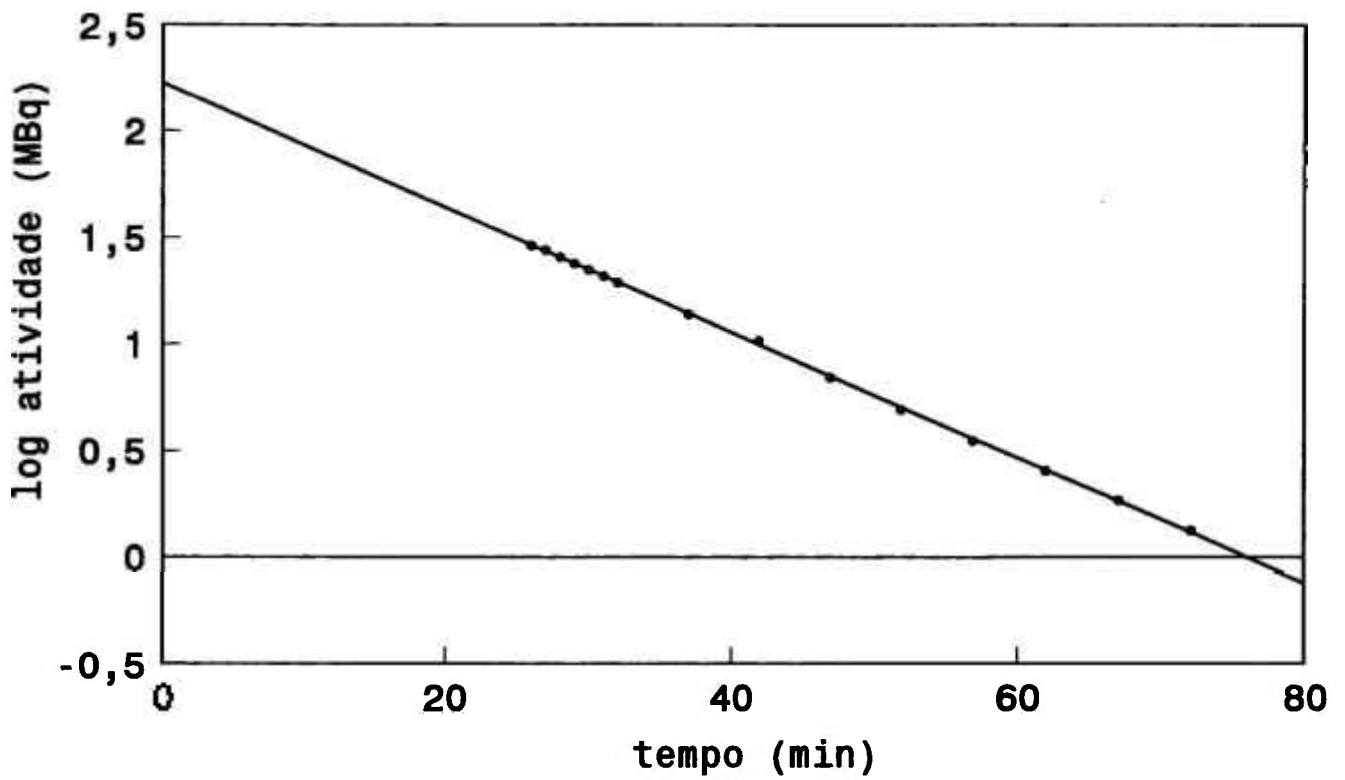


Tabela 4.1: Rendimentos de produção de  $^{18}\text{F}$  obtidos em irradiações com água deionizada.

Irradiação #	R (MBq/ $\mu\text{A.h}$ )
1	5,14
2	5,33
3	5,32
4	4,88
5	4,12
6	4,82
7	4,05

O rendimento médio obtido foi  $4,81 \pm 0,42$  MBq/ $\mu\text{A.h}$  ( $130,11 \pm 11,22$ )  $\mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$

Figura 4.4: Curva de decaimento do  $^{13}\text{N}$ .



Regressão polinomial :  $y = 2,229 - (2,932\text{E-}02) \cdot x$

#### 4.2.3- Efeito do tempo de irradiação

À medida que a corrente de feixe era aumentada, foi sendo observado um aumento também na temperatura da água que era irradiada (bidestilada ou deionizada), tanto na entrada como na saída do porta-alvo. Quando a corrente de feixe foi mantida constante, após grandes variações, estas duas temperaturas se mantiveram constantes em um determinado valor. O mesmo aconteceu quando em uma irradiação a corrente de feixe foi mantida em um valor constante, durante todo o tempo, apresentando antes um ligeiro aumento da temperatura da água na saída do porta-alvo nos primeiros 5 min de irradiação. A figura 4.5 mostra esta situação.

#### 4.2.4- Efeito da janela

Tanto a janela de alumínio de 250  $\mu\text{m}$  de espessura, quanto a de prata de 85  $\mu\text{m}$  , são favoráveis nas condições de irradiação, não provocando nenhum vazamento do alvo, por motivo de ruptura e podem ser utilizadas, em média, em três irradiações. Além disso, operaram normalmente nos testes de estanqueidade ao vácuo. A figura 4.6 ilustra a comparação da janela de prata com a de alumínio, utilizadas em irradiações nas quais um mesmo sistema de refrigeração foi usado, no caso o da BAR.

As janelas de alumínio e prata ficaram bastante ativas, porém os contaminantes não foram detectados na água. Os observados na janela de alumínio foram (os valores entre parêntesis são as respectivas meias-vidas):  $^{206}\text{Bi}$  (6,24 d);  $^{56}\text{Co}$  (78,76 d);  $^{67}\text{Ga}$  (78,3 h);  $^{67}\text{Cu}$  (61,9 h). Na janela de prata foram encontrados:  $^{109}\text{Cd}$  (452,9 d);  $^{105}\text{Ag}$  (41,29 d);  $^{108}\text{Ag}$  (127 a).

Figura 4.5: Variação da temperatura da água do alvo, na entrada e saída do porta-alvo, com o tempo de irradiação. A corrente de feixe foi mantida constante em  $9 \mu\text{A}$ .

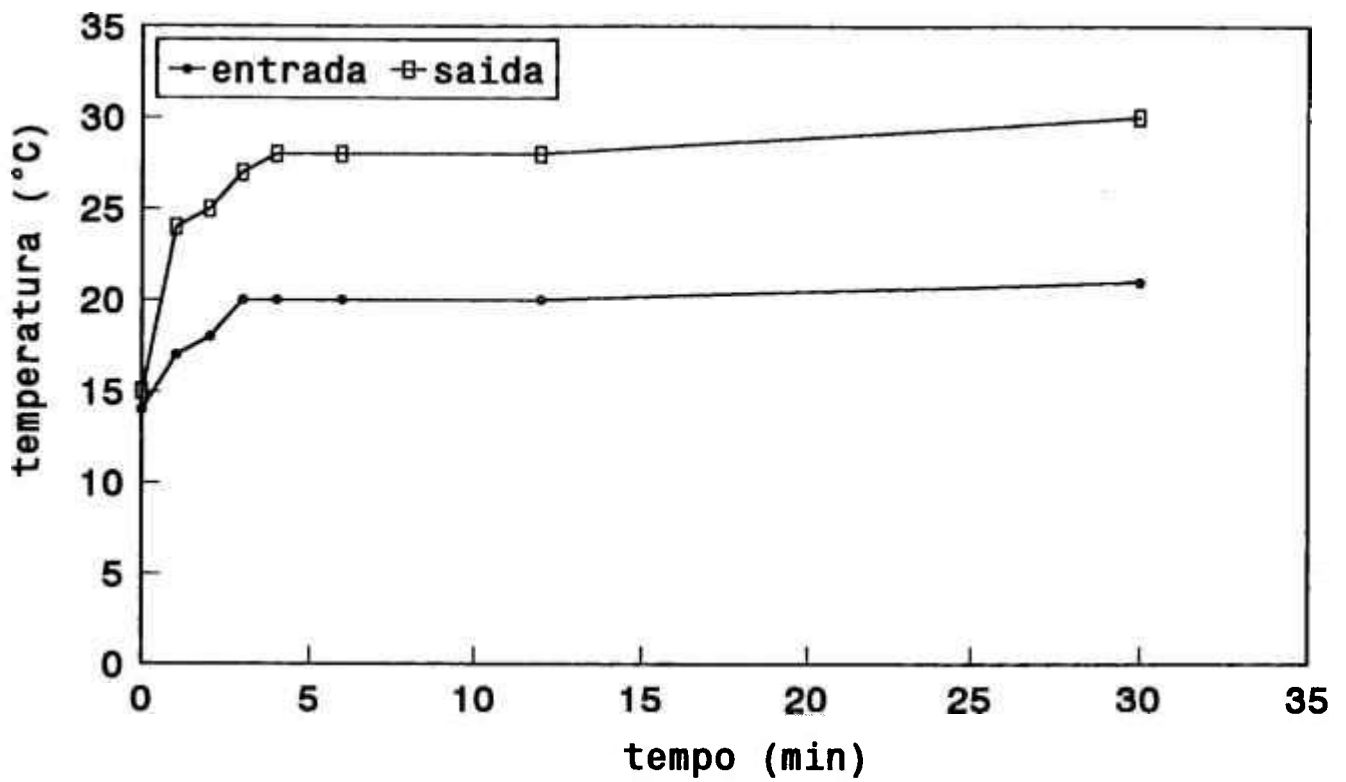
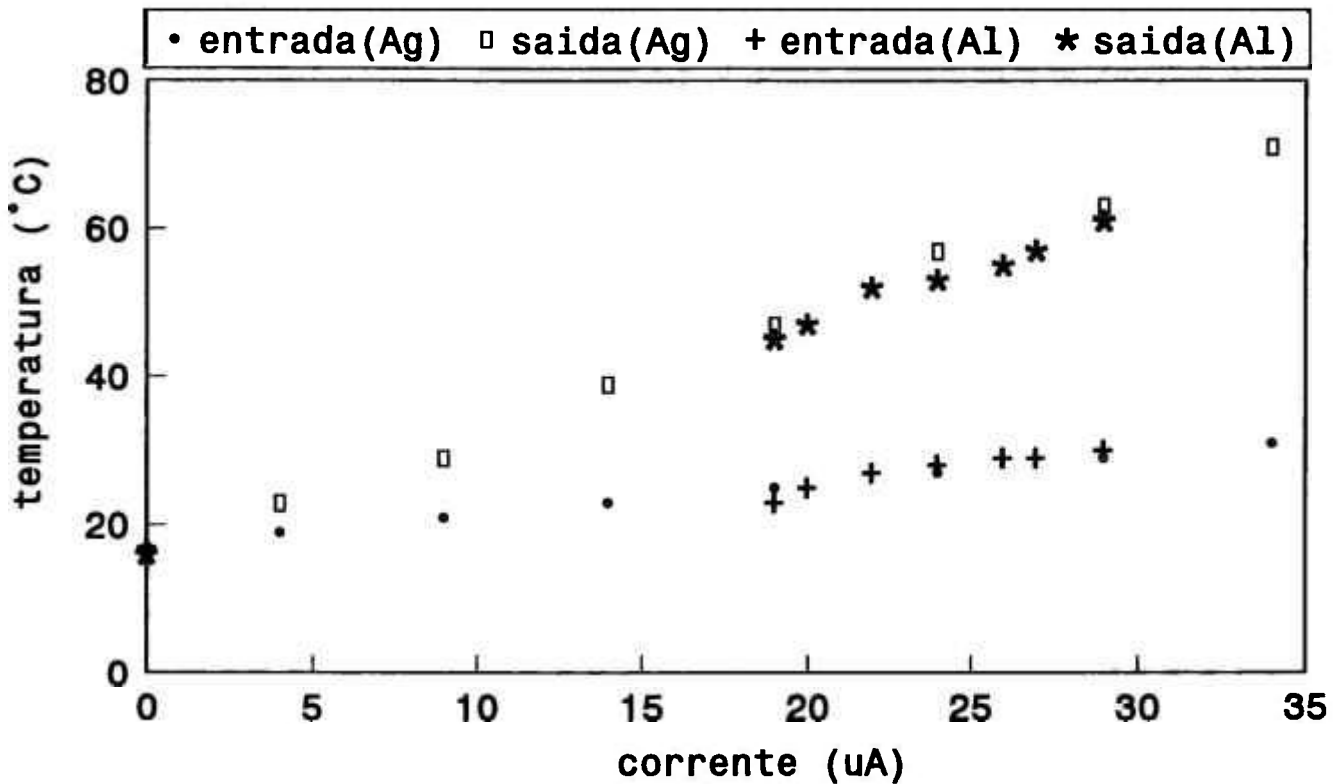


Figura 4.6: Comparação da variação da temperatura da água do alvo, na entrada e saída do porta-alvo, com a corrente de feixe, onde em uma irradiação foi utilizada janela de alumínio e em outra foi utilizada janela de prata. O sistema de refrigeração usado foi o da BAR, nas duas irradiações.



#### 4.2.5- Efeito da água da refrigeração

O melhor sistema de refrigeração testado nas irradiações, em termos de troca de calor, foi o sistema independente, que já é utilizado em irradiações para produção de  $^{123}\text{I}$ . No caso de impossibilidade de utilização deste sistema, o sistema de refrigeração da BAR (Bomba de Água Refrigerada) também pode atuar de maneira segura. As figuras 4.7 e 4.8 mostram resultados com os dois sistemas.

#### 4.3- Separação química de $^{18}\text{F}$

Quando se usou altura de 4 cm de resina, na coluna de separação química de  $^{18}\text{F}$ , obtiveram-se os melhores resultados. A percentagem de retenção máxima de  $^{18}\text{F}$  na resina foi 100 % , enquanto que o rendimento máximo de eluição de  $^{18}\text{F}$  da resina foi de 86 % . A figura 4.9 mostra a curva de eluição de  $^{18}\text{F}$ , com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  0,1 M. Nos primeiros 20 ml são eluídos cerca de 75 % da atividade total de  $^{18}\text{F}$ .

A cada duas eluições a resina deve ser trocada, para seu melhor aproveitamento na separação química de  $^{18}\text{F}$ .

#### 4.4- Controle de Qualidade

##### 4.4.1- Pureza Radioquímica

Os resultados mostraram através de medidas de atividade do eluído do volume total coletado, que cerca de 100 % do  $^{18}\text{F}$  introduzido na resina ficou retido nesta. Isto confirmou que a sua forma era  $^{18}\text{F}^-$ . O valor médio foi de 95 % .

Figura 4.7: Irradiação realizada com o sistema de refrigeração da BAR.

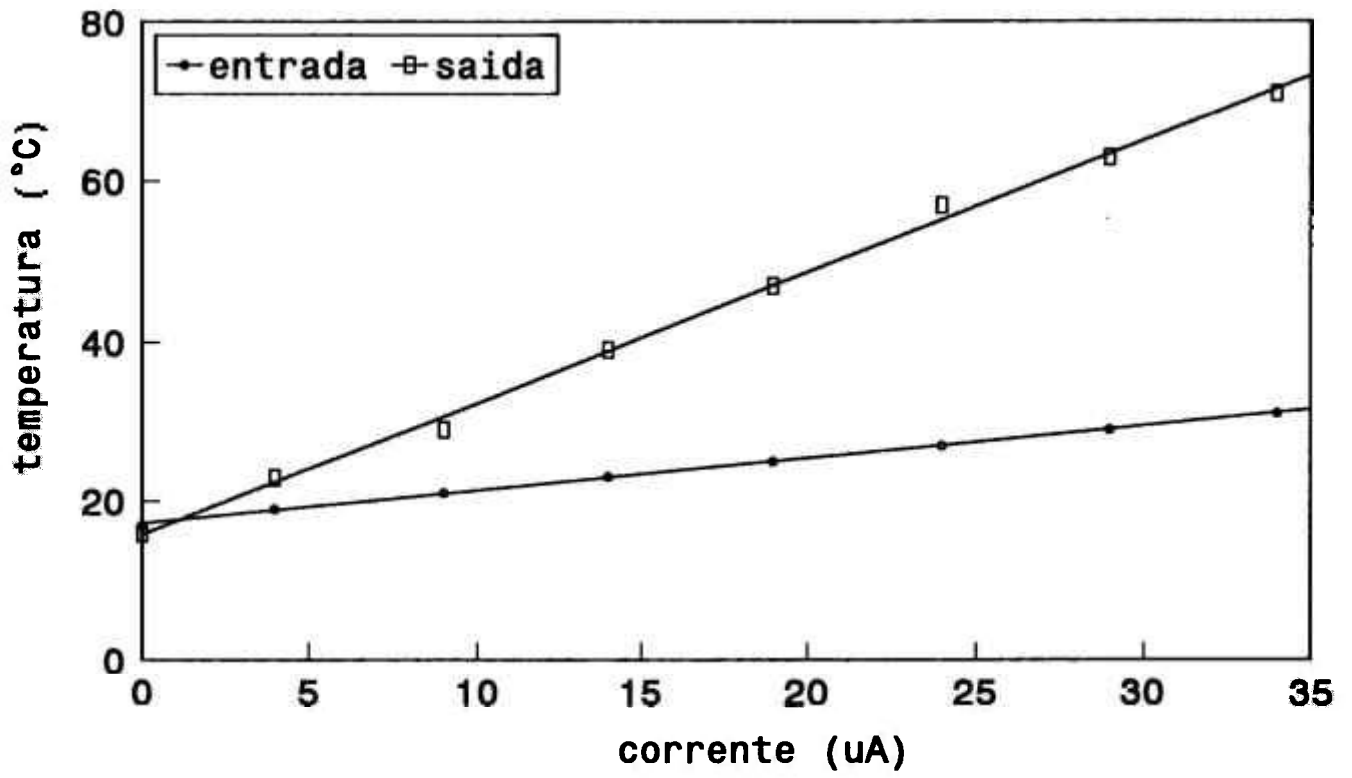




Figura 4.8: Irradiação realizada com o sistema de refrigeração independente.

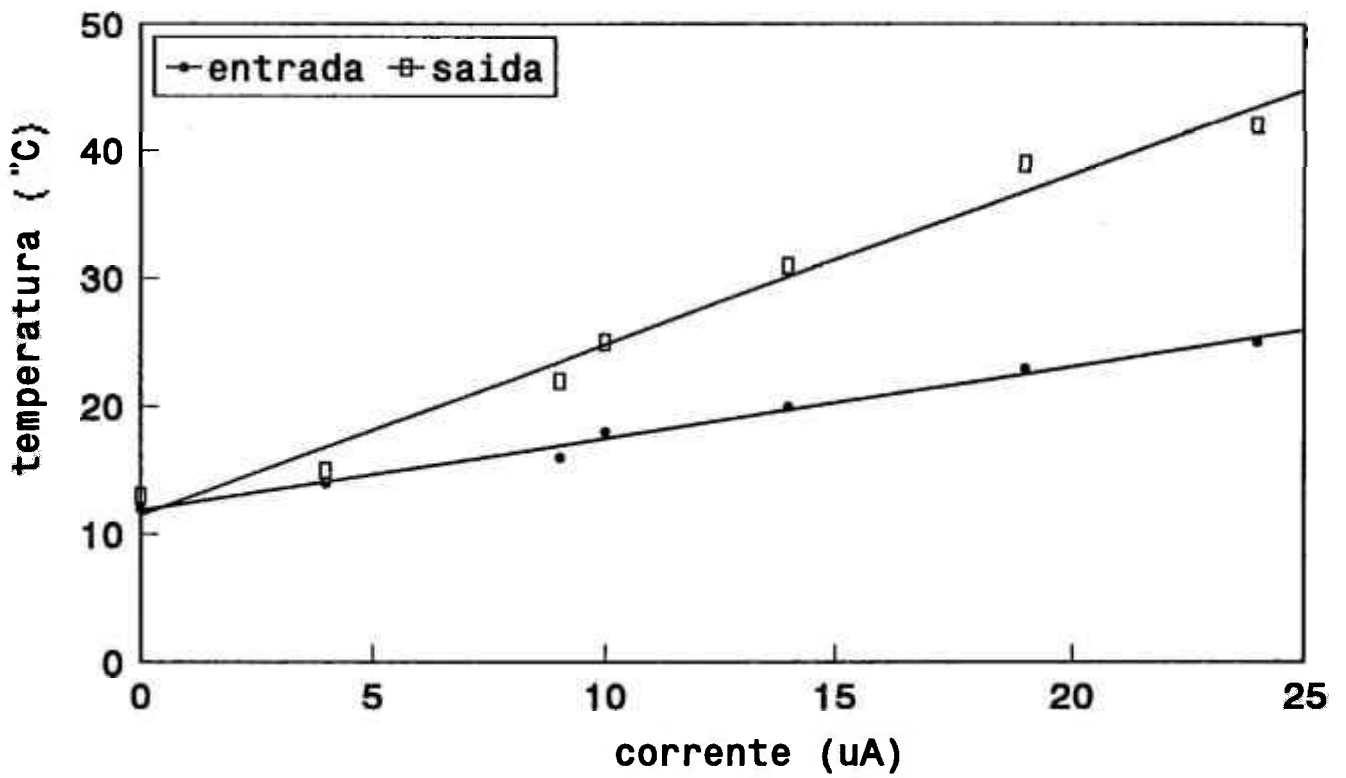
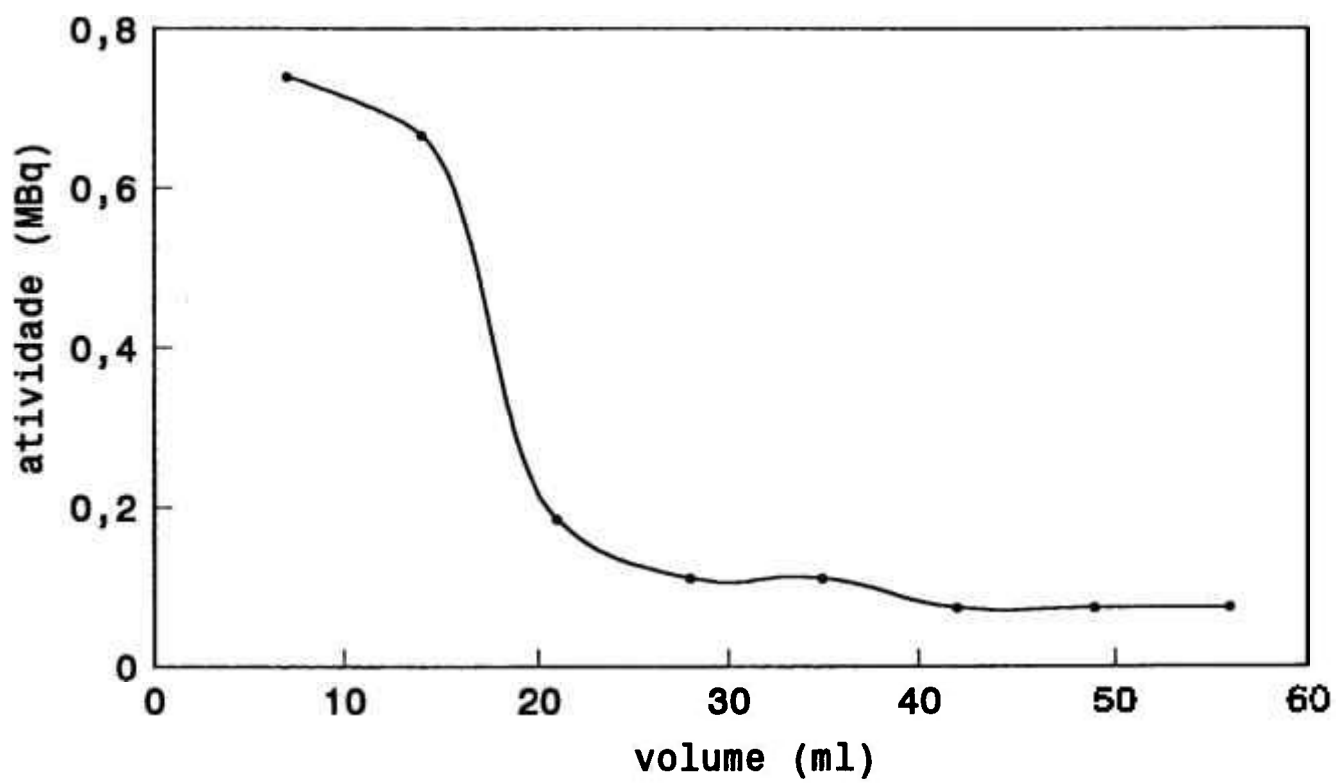


Figura 4.9: Curva de eluição do  $^{18}\text{F}$ .



#### 4.4.2- Pureza Radionuclídica

As amostras de volume total coletado, nas irradiações com água bidestilada, mostraram que foi produzido  $^{48}\text{Sc}$ , provavelmente devido à presença de cálcio neste tipo de água, através da reação nuclear  $^{48}\text{Ca}(p,n)^{48}\text{Sc}$  ( $t_{1/2} = 44$  h e energias  $\gamma$  observadas, 984 keV, 1038 keV e 1312 keV).

Nas amostras do eluído do volume total coletado, após passar pela resina, nenhum radionuclídeo foi identificado, quando utilizada água deionizada ou bidestilada, confirmando as medidas de atividade feitas anteriormente.

Portanto, todos os espectros de fótons gama, exceto para o caso já citado, revelaram que somente o fóton de 511 keV do  $^{18}\text{F}$ , devido à aniquilação de  $\beta^+$ , estava presente nas soluções de contagem. A figura 4.10 mostra o espectro de  $^{18}\text{F}$  de uma irradiação.

#### 4.4.3- Atividade Específica

As análises de  $\text{F}^-$  (íon fluoreto inativo) mostraram que este íon estava presente em concentrações maiores que  $1\mu\text{g/ml}$  (1 ppm) , apenas no eluído do volume total coletado, quando água bidestilada foi utilizada para irradiação; em concentrações menores que  $0,2\mu\text{g/ml}$  (0,2 ppm) , nas amostras de água, bidestilada ou deionizada, não irradiadas e nas amostras do eluído do  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , seja com utilização de água bidestilada ou deionizada (tabela 4.2). De acordo com este último resultado (das amostras do eluído do  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) foram feitos cálculos para a atividade específica.

Baseados no rendimento médio obtido de  $4,81\text{MBq}/\mu\text{A.h}$  ( $130,11\mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$ ) e considerando a corrente de feixe máxima testada, bem como o tempo de

irradiação máximo testado, encontramos um valor para a atividade produzida no fim do bombardeamento:

$$A(\text{EOB}) = 4,81 \times 34 \times 2 = 327,08 \text{ MBq}$$

Adotando o valor de 86 % para o rendimento máximo de eluição com  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , citado no item 4.3 , encontramos 281,2 MBq de  $^{18}\text{F}$  (7,6 mCi) no fim do bombardeamento, que podem ser separados. A atividade contida em 1 ml de solução é:

$$A \geq \frac{A}{m} = \frac{7,6}{0,2} \frac{\text{mCi}}{\mu\text{g}} = 38 \times 10^3 \frac{\text{Ci}}{\text{g}} = 718,3 \frac{\text{Ci}}{\text{mmol}} = 2,65 \times 10^{13} \frac{\text{Bq}}{\text{mmol}}$$

Porém, nas nossas condições experimentais, com 40 ml de solução final e percentagem natural em  $^{18}\text{O}$  de 0,2 % , a atividade específica é maior ou igual a  $3,515 \times 10^{13} \text{ Bq/g}$  (950 Ci/g) ou  $6,623 \times 10^{11} \text{ Bq/mmol}$  (17,9 Ci/mmol).

Figura 4.10: Espectro de fótons gama.

16:27:52 Espectro a:fluor.chm  
Cini = 817 Ymax = 16384 Cursor = 1024 Conteudo = 14145  
Cfim = 1195 Total = 124826 Energia = 510.8 Net.Int = 92548

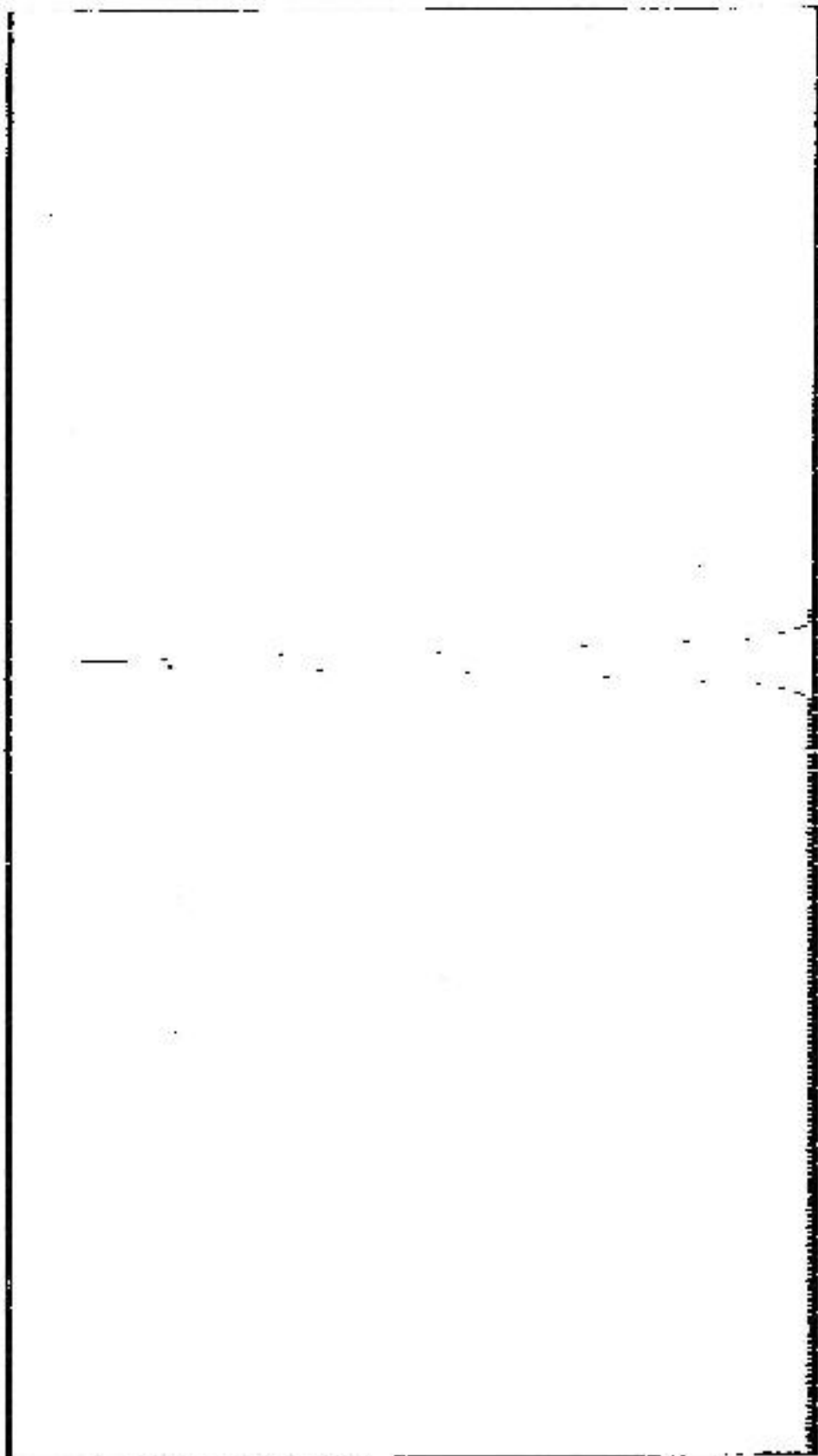


Tabela 4.2: Análises de F<sup>-</sup> (inativo) pela técnica do Eletrodo Seletivo.

Amostra	Concentração de F <sup>-</sup> (µg/ml)
água deionizada	< 0,2
água bidestilada	< 0,2
eluído do K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>(a)</sup>	< 0,2
eluído do K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>(b)</sup>	< 0,2
eluído do volume total coletado <sup>(a)</sup>	> 1

(a) quando água bidestilada foi irradiada

(b) quando água deionizada foi irradiada

#### 4.5- Troca de Calor

De acordo com as equações 3.2 e 3.4 (Capítulo 3), foram feitos os cálculos do aumento de temperatura do alvo, para vários valores de corrente de feixe, onde:

$d$  = espessura da parede de aço inoxidável = 0,01 m

$h$  = comprimento da câmara (cilindro) = 0,05 m

$K$  = condutividade térmica do aço = 50,3 W/m.°C

$D$  = diâmetro do cilindro = 0,02 m

$E$  = energia do feixe de prótons = 24 MeV

Assim, foi construído um gráfico que compara os valores obtidos teoricamente, com valores experimentais de uma irradiação (figura 4.11).

A figura 4.12 mostra uma análise feita através da equação 3.4, para o comportamento da prata e do alumínio, como materiais da janela do porta-alvo. A área das janelas utilizada nos cálculos foi  $78,54 \times 10^{-6} \text{ m}^2$ .

Figura 4.11: Comparação de aumento de temperatura da água do alvo, entre valores teóricos e experimentais. Os valores experimentais foram obtidos com sistema de refrigeração da BAR.

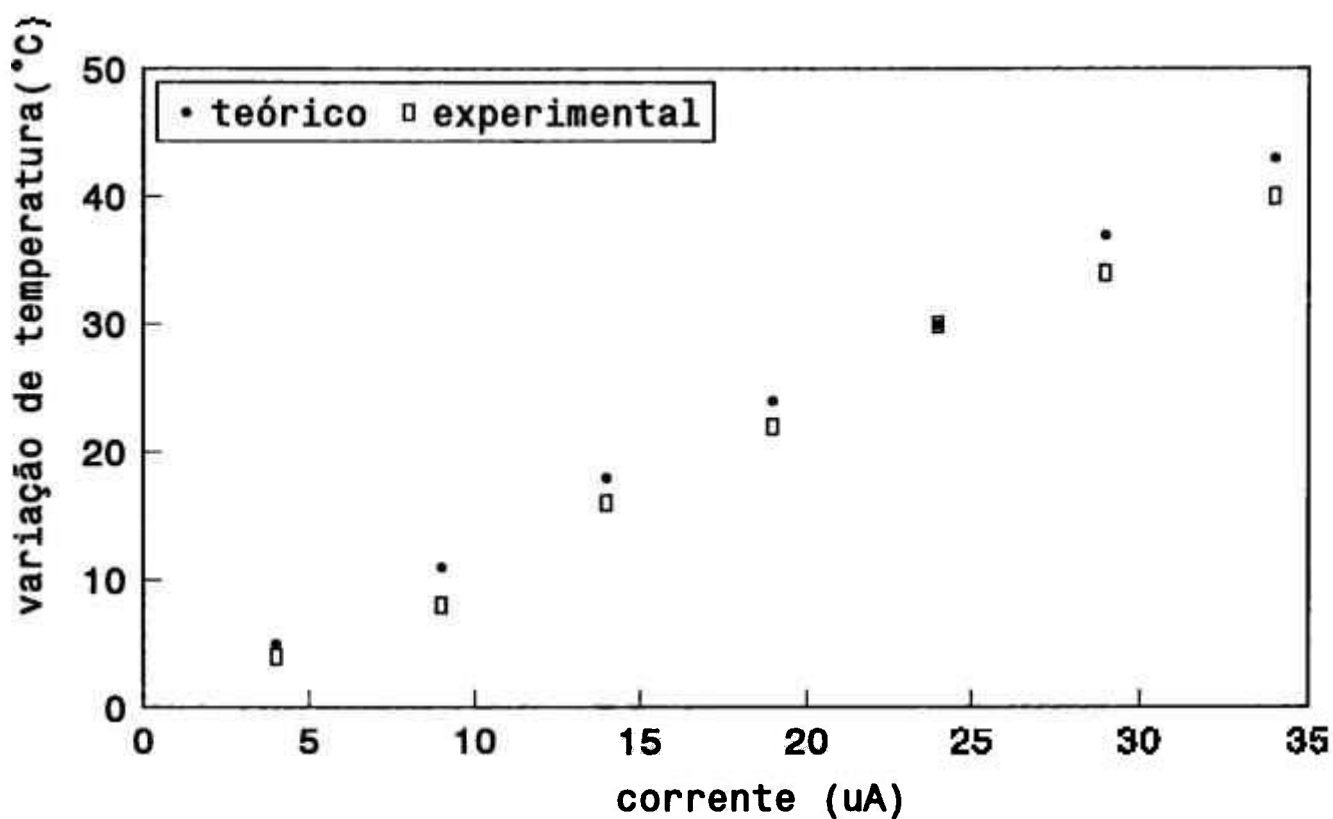
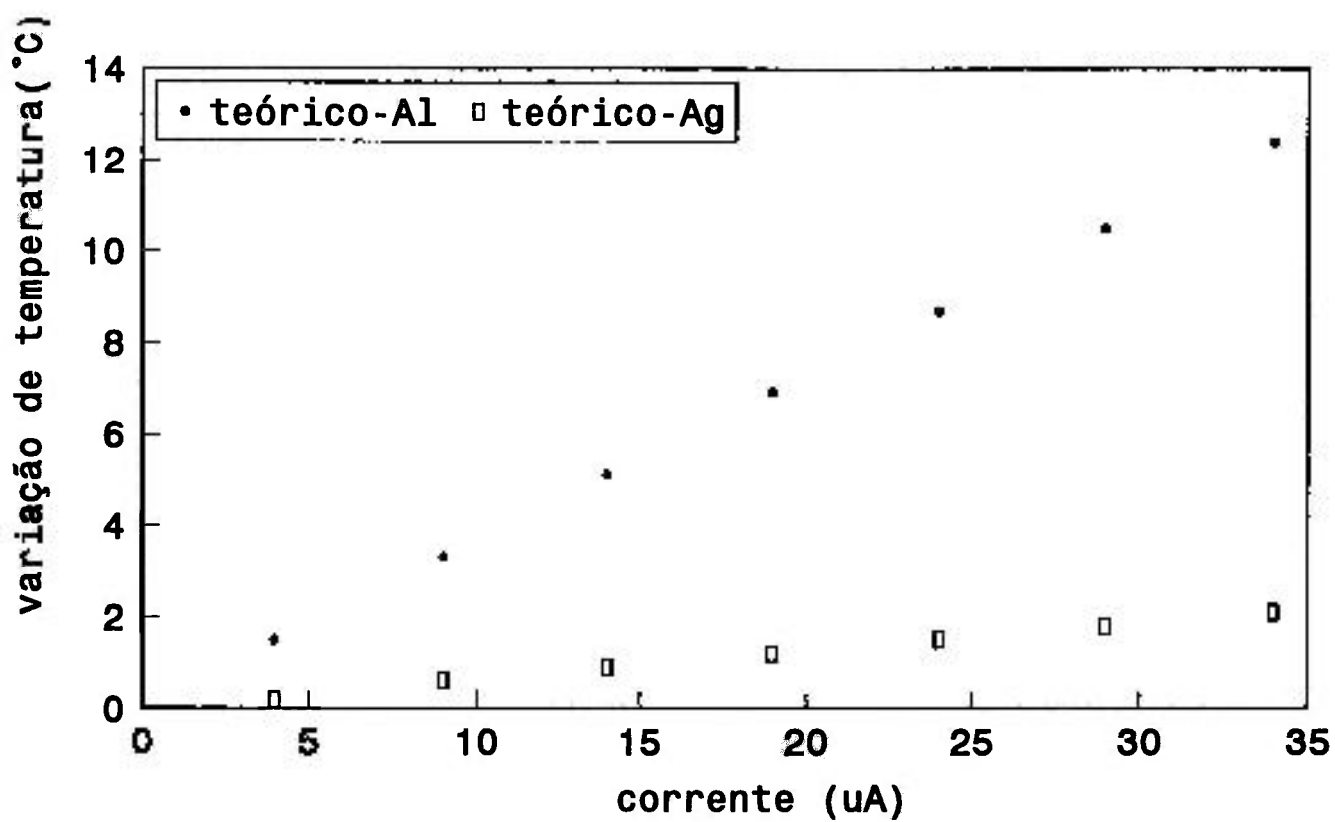




Figura 4.12: Variação de temperatura da água do alvo, utilizando janela de prata e de alumínio, baseada na equação 3.4.



## CAPÍTULO 5

### DISCUSSÃO

#### 5.1- Comportamento do sistema

O sistema de irradiação de água estudado é confiável, operacional, além de ser automatizado e permitir várias irradiações, sem quaisquer danos que possam inviabilizá-lo.

#### 5.2- Rendimentos de produção

O rendimento médio de produção de  $^{18}\text{F}$  de  $4,81 \pm 0,42 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$  ( $130,11 \pm 11,22 \mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$ ) foi obtido em situações nas quais a percentagem natural do  $^{18}\text{O}$  é 0,2 % . A tabela 5.1 mostra os valores dos rendimentos de produção de outros trabalhos e os compara com o deste. Pela tabela, pode-se verificar que fizemos uma correção do nosso rendimento para os vários casos de enriquecimento da água em  $^{18}\text{O}$  citados nos trabalhos. A última coluna da tabela apresenta os desvios obtidos, sendo que estes mostram que os nossos valores estão dentro do esperado. Ainda pode-se notar que o valor para o rendimento de  $^{18}\text{F}$  da referência 41, comparado com outros valores da tabela para o mesmo caso de enriquecimento da água em  $^{18}\text{O}$ , está muito aquém do esperado. O mesmo acontece quando este valor é comparado com o rendimento de  $^{18}\text{F}$  deste trabalho. Isto pode ser explicado pelo fato de serem utilizadas faixas diferentes de energia do feixe de prótons (ref. 27, St. Louis, 16-0 MeV ; ref. 27, Jülich, 16,5 MeV; ref. 41, 10,5-0 MeV). A mesma situação acontece com as referências 40, 15-10 MeV; ref. 27, Turku, 12 MeV; ref. 27, Villigen, 16 MeV. É interessante verificar, além disso, que a referência 27, Liège, comparada com este trabalho, não apresenta desvio . A energia do feixe de prótons utilizada naquele foi 22,6 MeV e neste, 22,84 - 0 MeV. Fazendo uma comparação da figura 3.3 (secção de choque x

energia) com a figura 3.4 (rendimento x energia), ambas do capítulo 3 deste trabalho, percebe-se que a secção de choque máxima para a reação  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  ocorre com aproximadamente 5 MeV e que o rendimento máximo se dá com prótons de 6 MeV. Como nos nossos experimentos utilizamos toda faixa de energia (22,84 - 0 MeV), há uma pequena vantagem na obtenção dos rendimentos de produção.

Além das faixas de energia do feixe de prótons serem diferentes, outros fatores contribuem para a verificação dos desvios: o primeiro deles é que quando extrapolamos os valores dos rendimentos de produção de  $^{18}\text{F}$ , consideramos volumes grandes de água irradiada, o que melhora, e muito, as condições experimentais, já que a perda de água é insignificante, além do sistema de refrigeração ser mais eficiente, ajudado pelo fato do alvo circular o tempo inteiro durante a irradiação. Isto não aconteceria com alvos enriquecidos, pois não podem ser usados grandes volumes de água. Porém com um pequeno volume sendo irradiado, a preocupação com a perda de alvo é muito maior, pois o custo da água enriquecida é alto e é preciso recuperá-la após o processamento químico. Tornam-se importantes, também, a radiólise e ebulição da água, provocando aumento de pressão ou formação de bolhas em alvos fechados, com efeito sobre o rendimento. Tudo isto torna impraticável o uso de altas correntes de feixe para obtenção de rendimentos altos. Outro fator é o uso de materiais diferentes para construção do porta-alvo e da janela, que durante a irradiação sofrem liberação de íons de suas paredes.

O rendimento de produção de  $^{13}\text{N}$  de 910,2 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  (24,6 mCi/ $\mu\text{A}$ ) obtido em uma irradiação é comparado, também, com outros trabalhos, como pode ser visto na tabela 5.2. Pode-se verificar através da última coluna, que o valor do rendimento do  $^{13}\text{N}$  deste trabalho está dentro do que se presume obter. Igualmente, são observadas algumas discrepâncias nos valores dos rendimentos deste trabalho, comparado com outras referências. É o que acontece com a referência 48, que apresenta um desvio de + 59,3 % . A energia do feixe de

prótons utilizada pelos autores desta referência foi de 10 MeV, o que explica esta diferença grande, já que a secção de choque máxima para a reação  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$  ocorre com prótons de 23 MeV <sup>(47)</sup>. As referências 44 e 45 fornecem valores da atividade de saturação, após o processamento, o que dificulta uma comparação mais correta. E ainda mais, em nosso trabalho não havia preocupação com o  $^{13}\text{N}$ . Sendo assim, grande parte dele pode ter se perdido na irradiação, diminuindo o seu rendimento, pelo fato de ser usado um sistema aberto de operação.

Tabela 5.1: Comparação de rendimentos de produção de  $^{18}\text{F}$ .

Referência	Enr. da água em $^{18}\text{O}$ (%)	$R_T$ (MBq/ $\mu\text{A.h}$ )	$R_N$ (MBq/ $\mu\text{A.h}$ )	$\Delta$ (%)
27 - St. Louis	97	2220	2331	+ 4,8
27 - MRCCU	20	407	481	+ 15,4
27 - Jülich	97	2405	2331	- 3,2
40	76,3	703	1813	+ 61,2
40	98,5	962	2368	+ 59,4
41	97	999	2331	+ 57,1
27 - Sendai	20	333	481	+ 30,8
27 - Turku	98	1110	2356,9	+ 52,9
27 - Liège	5	118,4	118,4	zero
27 - Villigen	98	2072	2356,9	+ 12,1

$R_T$  = Rendimento de  $^{18}\text{F}$  (EOB)

$R_N$  = Rendimento de  $^{18}\text{F}$  (EOB) deste trabalho, corrigido.

Desvio relativo percentual:

$$\Delta (\%) = \frac{(R_N - R_T)}{R_N} \times 100$$

Tabela 5.2: Comparação de rendimentos de produção de  $^{13}\text{N}$ .

Referência	$A_G$ (MBq/ $\mu\text{A}$ )	$A_N$ (MBq/ $\mu\text{A}$ )	$\Delta$ (%)
42	917,6	910,2	- 0,8
43	1232,1	910,2	- 35,4
44	296 <sup>(a)</sup>	910,2	+ 67,5
45	462,5 <sup>(a)</sup>	910,2	+ 49,2
46	1073	910,2	- 17,9
47	1184	910,2	- 30,1
48	370	910,2	+ 59,3

(a) após processamento

$A_G$  = Atividade de saturação de  $^{13}\text{N}$  (EOB)

$A_N$  = Atividade de saturação de  $^{13}\text{N}$  deste trabalho (EOB)

Desvio relativo percentual:

$$\Delta (\%) = \frac{(A_N - A_G)}{A_N} \times 100$$

### 5.3- Atividade Específica

A tabela 5.3 mostra comparações de atividade específica deste trabalho com valores obtidos por outros grupos. Pode-se verificar através dela, que os valores diferem muito de um grupo para outro. Vale notar ainda que todos estão muito abaixo da atividade específica máxima teórica, que pode ser obtida para o  $^{18}\text{F}$ ,  $3,525 \times 10^{12}$  MBq/g ( $9,527 \times 10^7$  Ci/g) ou  $6,700 \times 10^{10}$  MBq/mmol ( $1,811 \times 10^6$  Ci/mmol). O valor obtido neste trabalho é, no mínimo,  $3,515 \times 10^7$  MBq/g (950 Ci/g) ou  $6,623 \times 10^5$  MBq/mmol (17,9 Ci/mmol), já que os resultados das análises de íon fluoreto forneceram valores abaixo do limite de detecção, que é  $0,2 \mu\text{g/ml}$ . Steinbach et al <sup>(50)</sup> já relataram que as atividades específicas de  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}^-$  obtidas diretamente dos alvos podem alcançar de  $2,96 \times 10^5$  MBq/ $\mu\text{mol}$  a  $51,8 \times 10^5$  MBq/ $\mu\text{mol}$  (8 Ci/ $\mu\text{mol}$  a 140 Ci/ $\mu\text{mol}$ ). Quando extrapolamos o nosso valor, para os casos de enriquecimento da água em  $^{18}\text{O}$ , verificamos que alguns deles estão entre este intervalo.

Tabela 5.3: Comparação de atividade específica do  $^{18}\text{F}$ .

Referência	Enr. da água em $^{18}\text{O}$ (%)	A.E. <sub>G</sub> (MBq/mmol)	A.E. <sub>N</sub> ≥ (MBq/mmol)	Δ (%)
49	98,5	$148 \times 10^6$	$326,2 \times 10^6$	+ 54,6
19	97	$370 \times 10^6$	$321,2 \times 10^6$	- 15,2
27 - MRCCU	20	$11,1 \times 10^6$	$66,2 \times 10^6$	+ 83,2
27 - Jülich	97	$7400 \times 10^6$	$321,2 \times 10^6$	- 2203,7
18	97	$1850 \times 10^6$	$321,2 \times 10^6$	- 475,9
27 - Sendai	20	$148 \times 10^6$	$66,2 \times 10^6$	- 123,5
27 - Liège	5	$370 \times 10^6$	$16,6 \times 10^6$	- 2134,6
27 - Turku	98	$5180 \times 10^6$	$324,5 \times 10^6$	- 1496,2

A.E.<sub>G</sub> = Atividade Específica

A.E.<sub>N</sub> = Atividade Específica deste trabalho, corrigido

Desvio relativo percentual:

$$\Delta (\%) = \frac{(A.E._N - A.E._G)}{A.E._N} \times 100$$



#### 5.4- Troca de Calor

O modelo utilizado para o cálculo de troca de calor mostrou uma ótima correlação com os valores experimentais (figura 4.11) e dele se extrapola uma corrente de feixe máxima de 63  $\mu\text{A}$  para chegar à ebulição da água do alvo. A figura 4.12 mostra que o melhor material para a janela, usando o modelo de troca de calor exposto, seria a prata, pois provoca aumentos de temperatura menores. Mas isto não ficou demonstrado experimentalmente, porque o que se media era o calor depositado no grande volume de água irradiada. As relações da figura 4.6 (Capítulo 4) mostram, ainda, que não há grande diferença nos valores experimentais, para a variação da temperatura do alvo, apesar da condutividade térmica da janela de prata ser duas vezes maior que a da janela de alumínio ( $K_{\text{Ag}} = 419 \text{ W/m}\cdot^{\circ}\text{C}$  e  $K_{\text{Al}} = 210 \text{ W/m}\cdot^{\circ}\text{C}$ ). Porém, com o uso de um alvo estático (proposta para continuação deste trabalho, com irradiação de água enriquecida em  $^{18}\text{O}$ ), esta diferença seria verificada, através da utilização de pequenos volumes.

## CAPÍTULO 6

### CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, podemos concluir que a melhor situação de irradiação foi a utilização de água deionizada como alvo, separada do vácuo do cíclotron por uma janela de alumínio de 250  $\mu\text{m}$  de espessura, apesar da janela de prata também poder ser usada em produção rotineira. Com estes, melhores rendimentos de produção foram obtidos. O melhor sistema de refrigeração foi o independente, apesar das diferenças de temperatura não serem muito grandes, comparando-se com o sistema de refrigeração da BAR, como pode ser visto nas figuras 4.7 e 4.8 (Capítulo 4). Uma das vantagens daquele sistema é fornecer água de refrigeração com temperaturas menores. O limite de corrente testado foi de 34  $\mu\text{A}$ , com 71 °C de temperatura da água na saída do porta-alvo. Este limite de corrente foi do cíclotron, pois esperava-se irradiar com correntes maiores e temperaturas de até cerca de 85 °C.

O sistema de irradiação, no qual foram estudados os parâmetros envolvidos, quando se irradia água, é confiável. Os objetivos deste trabalho foram alcançados. Nele é possível produzir quantidades de  $^{18}\text{F}$  suficientes para o início do trabalho de marcação de moléculas (259-296 MBq), ou quantidades maiores, se houver a possibilidade de irradiação com feixe de  $^3\text{He}^{++}$ . A resina e a solução para eluição testadas proporcionaram resultados que variavam muito, apesar do objetivo principal não ser, nesta etapa, a separação química do produto.

Este trabalho deve ter prosseguimento com o estudo de alvo líquido estático (água), para pequenos volumes, visando a irradiação de água enriquecida em  $^{18}\text{O}$ , e também, na consequência natural de se estudar alvos gasosos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. YAMAMOTO, Y.L.; THOMPSON, C.J.; DIKSIC, M.; MEYER, E.; FEINDEL, W.H. Positron Emission Tomography. Radiat. Phys. Chem., 24(3/4):385-403, 1984.
2. HELUS, F. Radionuclides Production. Florida, CRC Press, 1983. v.2, p.13;104.
3. QAIM, S.M.; STÖCKLIN, G. Production of Some Medically Important Short-Lived Neutron Deficient Radioisotopes of Halogens. Radiochimica Acta, 34:25-40, 1983.
4. OSSO JÚNIOR, J.A. <sup>77</sup>Br Isotope Production for Medical Use. Manchester, England, 1986. (Doctor of Philosophy, Faculty of Science, University of Manchester). p.11;13;107;112.
5. QAIM, S.M. Target Development for Medical Radioisotope Production at a Cyclotron. Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A 282:289-95, 1989.
6. Instruction and Service Manual for the Cyclotron Corporation's- Model CV-28 Cyclotron- Ser.No.604, São Paulo, 1976 (TCC Ins-26).
7. MESTNIK, S.A.C.; MENGATTI, J.; NIETO, W.; YANAGAWA, S.I.; SUMIYA, L.C.A.; SILVA, C.P.G.; OSSO Jr., J.A. Production of <sup>123</sup>I Using the Cyclotron at IPEN-CNEN/SP. J. Radioanal. Nucl. Chem. Letters, 175(2):75-80, 1993.
8. CUNINGHAME, J.G.; MORRIS, B.; NICHOLS, A.L.; TAYLOR, N.K. Large Scale Production of <sup>123</sup>I from a Flowing Liquid Target Using the (p,5n) Reaction. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 27:597-603, 1976.

9. BETT, R.; CUNINGHAME, J.G.; HILL, J.I.S.; JONES, I.G.; TAYLOR, N.K.; WINTER, J.A.; NICHOLS, A.L. Development of a Process for Routine Production of  $^{123}\text{I}$  Using the  $^{127}\text{I}(p,5n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$  Reaction. J. Radioanal. Chem., 56(1/2):237-49, 1980.
10. JUNGERMAN, J.A.; LAGUNAS-SOLAR, M.C. Cyclotron Production of High-Purity Iodine-123 for Medical Applications. J. Radioanal. Chem., 65(1/2):31-45, 1981.
11. WEINREICH, R.; HUSZAR, I.; JEGGE, J.; WILLAX, H.; REIST, H.W.; OEHNINGER, H. Large-Scale Production of Radioisotopes on the SIN Cyclotron Facilities. In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds: proceedings of an International Conference on..., held in Tokyo, 22-26 October, 1984. Vienna, 1985. p. 55-66.
12. OSSO JÚNIOR, J.A. Comunicação Pessoal.
13. WAGNER, R. [Fluorine-18] $\text{F}_2$  Production with 8,5 MeV Deuterons. In: PAUL SCHERRER INSTITUT. Targetry and Target Chemistry: proceedings of the 4<sup>th</sup> International Workshop on ..., held in Villigen, 9-12 September, 1991. Villigen, Switzerland, 1992. p. 127-9.
14. SCHLYER, D.J.; WOLF, A.P.; FIROUZBAKT, M.L. Production of Iodine-123 from Xenon-124: Cross-Section and Yields. Radiochimica Acta, 56:167-71, 1992.
15. STÖCKLIN, G. Evolution of PET and SPECT Tracers from Cyclotrons: Production and Application. In: INSTITUT FÜR NUKLEARCHEMIE. Evolution in Beam Applications: proceedings of International Conference on..., held in Takasaki, 5-8 November, 1991. Takasaki, 1991. p. 511-6.

16. ERLANDSSON, K.; STRAND, S. A New Approach to Three-Dimensional Image Reconstruction in PET. IEEE Trans. Nucl. Sci., **39**(5):1438-42, 1992.
17. TILBURY, R.S.; DAHL, J.R.; MAMACOS, J.P.; LAUGHLIN, J.S. Fluorine-18 Production for Medical Use by Helium-3 Bombardment of Water. Int. J. Appl. Radiat. Isot., **21**: 277-81, 1970.
18. KILBOURN, M.R.; JERABEK, P.A.; WELCH, M.J. An Improved [ $^{18}\text{O}$ ]Water Target for [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride Production. Appl. Radiat. Isot., **36**(4):327-8, 1985.
19. KILBOURN, M.R.; HOOD, J.T.; WELCH, M.J. A Simple  $^{18}\text{O}$  Water Target for  $^{18}\text{F}$  Production. Int. J. Appl. Radiat. Isot., **35**(7):599-602, 1984.
20. KNUST, E.J.; MACHULLA, H.J.; RODEN, W. Production of Fluorine-18 Using an Automated Water Target and a Method for Fluorinating Aliphatic and Aromatic Compounds. Appl. Radiat. Isot., **37**(8):853-6, 1986.
21. IWATA, R.; IDO, T.; BRADY, F.; TAKAHASHI, T.; UJIIE, A. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride Production with a Circulating [ $^{18}\text{O}$ ]Water Target. Appl. Radiat. Isot., **38**(11):979-84, 1987.
22. QAIM, S.M.; BLESSING, G.; STÖCKLIN, G. Routinely used Cyclotron Targets for Radioisotope Production at KFA Jülich. In: DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM. Targetry and Target Chemistry: proceedings of the 2<sup>nd</sup> Workshop on ..., held in Heidelberg, 22-25 September, 1987. Heidelberg, Germany, 1987. p. 50.
23. RAYUDU, G.V.S. Radiotracers for Medical Applications. Florida, CRC Press, 1983. v.1, p. 33; p.224; p.230.

24. LEDERER, C.M.; SHIRLEY, V.S. Table of Isotopes. 7<sup>th</sup> ed. New York, N.Y., John Wiley & Sons, 1978. p.24.
25. BLAU, M.; NAGLER, W.; BENDER, M.A. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. J. Nucl. Med., 3:332, 1962.
26. RUTH, T.J.; WOLF, A.P. Absolute Cross Sections for the Production of  $^{18}\text{F}$  via the  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  Reaction. Radiochimica Acta, 26:21-4, 1979.
27. GUILLAUME, M.; LUXEN, A.; NEBELING, B.; ARGENTINI, M.; CLARK, J.C.; PIKE, V.W. Recommendations for Fluorine-18 Production. Appl. Radiat. Isot., 42(8):749-62, 1991.
28. SEELMANN-EGGEBERT, W.; PFENNIG, G.; MUNZEL, H.; KLEWENEBENIUS, H. Karlsruher NuklidKarte. Auflage, 1981.
29. CHALY, T.; BANDYOPADHYAY, D. MATACCHIERI, R.; MARGOULEFF, D. An Update on the Recovery of [ $^{18}\text{O}$ ]Water During the Synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG by a Simple Modification in the Procedure. Appl. Radiat. Isot., 43(9):1089-91, 1992.
30. RUIZ, H.V. Report of an International Atomic Energy Agency's Consultants' Meeting on Fluorine-18: Reactor Production and Utilization. Appl. Radiat. Isot., 39(1):31-9, 1988.
31. LAGUNAS-SOLAR, M.C.; CARVACHO, O.M.; CIMA, R.R. Cyclotron Production of PET Radionuclides:  $^{18}\text{F}$  (109,77 min;  $\beta^+$  96,9% ; EC 3,1%) from High-energy Protons on Metallic Aluminum Targets. Appl. Radiat. Isot., 39(1):41-7, 1988.

32. WAY, K. Proton Range-Energy Tables, 1 keV-10 GeV. Atom. Dat. Nucl. Dat. Tabl., 27(2/3):338-9, 1982.
33. KNUST, E.J.; MACHULLA, H.J. High Yield Production of  $^{18}\text{F}$  in a Water Target via the  $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$  Reaction. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 34(12):1627-28, 1983.
34. KELLER, K.A.; LANGE, J.; MUENZEL, H. Excitation Functions for Nuclear Reactions. Landolt-Börnstein, 1974. v.5. Part C.
35. SCHLYER, D.J.; BASTOS, M.A.V.; ALEXOFF, D.; WOLF, A.P. Separation of [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride from [ $^{18}\text{O}$ ]Water Using Anion Exchange Resin. Appl. Radiat. Isot., 41(6): 531-3, 1990.
36. RUIZ, H.V.; MARCUS, C.S.; PIKE, V.W.; COENEN, H.H.; FOWLER, J.S.; MEYER, G.J.; COX, P.H.; VAALBURG, W; CANTINEAU, R.; HELUS, F.; LAMBRECHT, R.M. Report of an International Atomic Energy Agency's Advisory Group Meeting on "Quality Control of Cyclotron-produced Radiopharmaceuticals". Nucl. Med. Biol., 17(5): 445-56, 1990.
37. HORTON, P.W. Radionuclide Techniques in Clinical Investigation. Glasgow, Scotland, Adam Hilger Ltd., 1982. v.12, p.18.
38. BITELLI, T. Dosimetria e Higiene das Radiações. São Paulo, S.P., Ed. do Grêmio Politécnico, 1982. p. 242.
39. PIRES, M.A.F.; BELLINTANI; S.A. Método para a Determinação Rotineira de Fluoreto em Urina por meio de Eletrodo Seletivo de Íons. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 1985 (Publicação IPEN 81).

40. HUSZAR, I.; WEINREICH, R. Production of  $^{18}\text{F}$  with an  $^{18}\text{O}$  Enriched Water Target. J. Radioanal. Nucl. Chem. Letters, 93(6):349-54, 1985.
41. SOLIN, O.; BERGMAN, J.; HAAPARANTA, M.; REISSELL, A. Production of  $^{18}\text{F}$  from Water Targets Specific Radioactivity and Anionic Contaminants. Appl. Radiat. Isot., 39(10):1065-71, 1988.
42. TILBURY, R.S.; DAHL, J.R.  $^{13}\text{N}$  Species Formed by Proton Irradiation of Water. Radiat. Res., 79:22-33, 1979.
43. McELFRESH, M.W.; MEEKS, J.C.; PARKS, N.J. The Synthesis of  $^{13}\text{N}$ -Labelled Nitrite of High Specific Activity and Purity. J. Radioanal. Chem., 53(1/2):337-44, 1979.
44. SUZUKI, K.; IWATA, R. A Multi-Target Assembly in an Irradiation with High Energy Particles. Simultaneous Production of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{62}\text{Zn}$  and  $^{13}\text{NH}_3$ . Int. J. Appl. Radiat. Isot., 28:663-5, 1977.
45. BOLOMEY, L. Rapid Production of Positron Emitting Labelled Compounds for use in Cardiology PET Studies. Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., B10/11:969-71, 1985.
46. PARAS, N.J.; KROHN, K.A. The Synthesis of  $^{13}\text{N}$  Labeled Ammonia, Dinitrogen, Nitrite, and Nitrate using a Single Cyclotron Target System. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 29:754-6, 1978.
47. LINDNER, L.; HELMER, J.; BRINKMAN, G.A. Water "Loop"-target for the In-Cyclotron Production of  $^{13}\text{N}$  by the Reaction  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ . Int. J. Appl. Radiat. Isot., 30:506-7, 1979.



48. NICKLES, R.J.; DAUBE, M.F.; HUTCHINS, G.D. Smaller Colder Targets. J. Labelled Compd. Radiophar., 19(11/12):1364-5, 1982.
49. VOGT, M.; HUSZAR, I.; ARGENTINI, M.; OEHNINGER, H.; WEINREICH, R. Improved Production of [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride via the [ $^{18}\text{O}$ ]H $_2\text{O}$ (p,n) $^{18}\text{F}$  Reaction for No-Carrier-Added Nucleophilic Synthesis. Appl. Radiat. Isot., 37(5):448-9, 1986.
50. STEINBACH, J.; GUENTHER, K.; LOESEL, E; GRUNWALD, G; MIKECZ, P.; ANDO, L.; SZELECSÉNYI, F.; BEYER, G.J. Temperature Course in Small Volume [ $^{18}\text{O}$ ]Water Targets for [ $^{18}\text{F}$ ]F $^-$  Production. Appl. Radiat. Isot., 41(8):753-6, 1990.