

친전자성 치환반응을 위한 [¹⁸F]F₂ Gas의 생산 연구

원자력의학원 RI 및 방사성의약품개발실¹, 핵의학연구소², 핵의학과³
문병석¹ · 김재홍¹ · 이교철¹ · 안광일¹ · 천기정^{1,2,3} · 전권수¹

Production of [¹⁸F]F₂ Gas for Electrophilic Substitution Reaction

Byung Seok Moon, M.S.¹, Jae Hong Kim, Ph.D.¹, Kyo Chul Lee, Ph.D.¹, Gwang Il An, Ph.D.¹,
Gi Jeong Cheon, M.D. & Ph.D.^{1,2,3}, and Kwon Soo Chun, Ph.D.¹

¹Laboratory of Radiopharmaceuticals, ²Laboratory of Nuclear Medicine, ³Department of Nuclear Medicine, Korea
Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), Seoul, Korea

Purpose: Electrophilic ¹⁸F (T_{1/2}=110 min) radionuclide in the form of [¹⁸F]F₂ gas is of great significance for labeling radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET). However, its production in high yield and with high specific radioactivity is still a challenge to overcome several problems on targetry. The aim of the present study was to develop a method suitable for the routine production of [¹⁸F]F₂ for the electrophilic substitution reaction. **Materials and Methods:** The target was designed water-cooled aluminum target chamber system with a conical bore shape. Production of the elemental fluorine was carried out via the ¹⁸O(p,n)¹⁸F reaction using a two-step irradiation protocol. In the first irradiation, the target filled with highly enriched ¹⁸O₂ was irradiated with protons for ¹⁸F production, which were adsorbed on the inner surface of target body. In the second irradiation, the mixed gas (1% [¹⁸F]F₂/Ar) was loaded into the target chamber, following a short irradiation of proton for isotopic exchange between the carrier-fluorine and the radiofluorine absorbed in the target chamber. Optimization of production was performed as the function of irradiation time, the beam current and ¹⁸O₂ loading pressure. **Results:** Production runs was performed under the following optimum conditions: The 1st irradiation for the nuclear reaction (15.0 bar of 97 % enriched ¹⁸O₂, 13.2 MeV protons, 30 μA, 60-90 min irradiation), the recovery of enriched oxygen via cryogenic pumping; The 2nd irradiation for the recovery of adsorbed radiofluorine (12.0 bar of 1% [¹⁸F]fluorine/argon gas, 13.2 MeV protons, 30 μA, 20-30 min irradiation), the recovery of [¹⁸F]fluorine for synthesis. The yield of [¹⁸F]fluorine at EOB (end of bombardment) was achieved around 34±6.0 GBq (n=10). **Conclusion:** The production of ¹⁸F electrophilic agent via ¹⁸O(p,n)¹⁸F reaction was much under investigation. Especially, an aluminum gas target was very advantageous for routine production of [¹⁸F]fluorine. These results suggest the possibility to use [¹⁸F]F₂ gas as a electrophilic substitution agent. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(4):228-232)

Key Words: [¹⁸F]fluorine, aluminium target, electrophilic substitution, PET

서 론

기체 상태의 방사성동위원소 [¹⁸F]F₂는 방사성의약품에 ¹⁸F을 표지할 수 있는 물질 중에 하나이다.¹⁾ [¹⁸F]F₂ (fluorine)는 친핵성 치환반응으로 ¹⁸F을 도입할 수 있는 fluoride와 달리 표지화합물 합성에서 친전자성 치환반응이 일어나므로 6-fluoro-L-dopa,^{2,3)} fluoro-α-m-tyrosine,^{4,5)}

4-borono-2-[¹⁸F]fluoro-L-phenylalanine (FBPA)⁶⁾ 등 친핵성 치환반응으로 표지하기 어려운 다양한 ¹⁸F 표지화합물을 합성하는데 이용되고 있다. [¹⁸O]H₂O에 양성자 빔을 조사하여 생산하는 [¹⁸F]fluoride 형태의 친핵성 치환반응이 편리함에도 불구하고 많은 화합물들에 [¹⁸F]fluoride를 도입의 한계로 인하여 아직까지 [¹⁸F]F₂는 방사성의약품개발 분야에서 유용하게 사용되고 있다. [¹⁸F]F₂를 생산하는데 가장 제한적인 부분은 표적장치의 제작부분이다. 다양한 표적재료(Ni, Au plated Cu, Glassy carbon, Stainless steel, Aluminium body 등)가 많은 연구진들에 의해 생산수율에 대해 연구되었지만 현재까지 알루미늄 표적이 가장 좋은 생산수율을 나타내는 것으로 보고되었다.^{7,8)}

[¹⁸F]F₂ 생산에 사용하는 핵반응은 일반적으로 ²⁰Ne(d, α)¹⁸F와 ¹⁸O(p,n)¹⁸F 두 가지 방법이 있다. 두 핵반응의 누적

• Received: 2006. 6. 1. • Accepted: 2006. 7. 20.

• Address for reprints Kwon Soo Chun Ph.D., Laboratory of Radiopharmaceuticals, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 215-4 Gongneung-Dong, Nowon-Gu, Seoul, 139-706, Korea

Tel: 82-2-970-1337, Fax: 82-2-970-2409

E-mail: kschun@kcch.re.kr

※ 본 연구는 과학기술부 원자력 중장기 연구사업의 연구비 보조로 이루어졌음

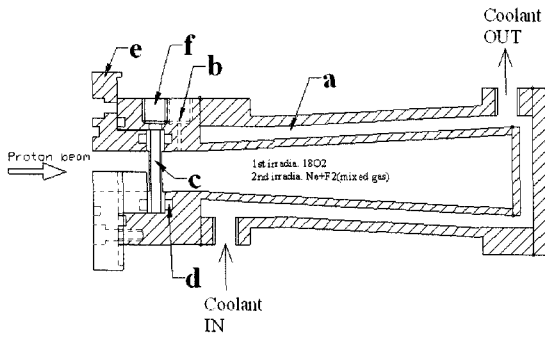


Fig. 1. Cross section view of the $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ gas target chamber: a) water jacket for the target cooling; b) $^{18}\text{O}_2$ gas inlet (1 mm); c) Al plate energy degrader (30 MeV to 13.2 MeV); d) viton O-ring; e) target mount assembly; f) water cooling for the energy degrader.

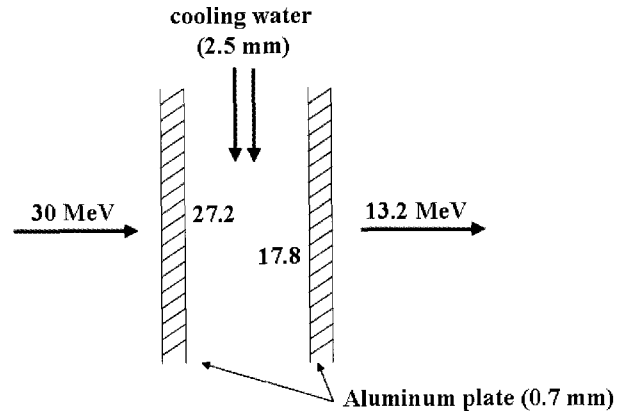


Fig. 2. Energy degrader calculated with Williamson's stopping power.

생산수율은 약 13 MeV의 입자를 사용할 경우 각각 약 70 mCi/ μAh 와 200 mCi/ μAh 로 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ 핵반응이 세 배 정도 수율이 높고 또한 양성자 빔 조사가 중양자 빔 조사보다 용이하므로 후자의 핵반응을 사용하는 것이 보다 유리하다.^{9,10)} 그러나 후자의 핵반응은 고가의 농축표적 $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ 가스를 사용하므로 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 생산 후 재사용을 위한 농축표적 회수기술 확보가 필수적이기 때문에 장치가 복잡한 단점이 있다. 전자의 경우는 천연 가스(Ne gas)를 사용하므로 표적 물질의 가격이 저렴하고 표적조사장치가 상대적으로 간단하다.

양성자 빔을 사용한 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 생산을 위한 빔 조사 방법은 single-step, Two-step, 변형된 two-step의 3가지 방법을 사용하고 있으나, 고가의 $^{18}\text{O}_2$ 회수 사용 및 가스 조작 장치의 복잡함을 고려하여 two-step 조사법이 일반적으로 사용되고 있다. Two-step 조사법은 먼저 농축가스 $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ 를 표적 챔버에 충전하고 양성자 빔을 조사하여 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ 핵반응을 일으켜 ^{18}F 를 생산한다. 생산된 ^{18}F 는 표적 챔버 기벽에 흡착된다. 첫 번째 빔 조사 후 액체 질소를 이용하는 냉각포획법으로 $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ 를 보관통으로 회수한다. 기벽에 흡착되어 있는 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 를 회수하기 위하여 1% $[^{19}\text{F}]\text{F}_2/\text{Ar}$ 가스를 충전한 다음 양성자 빔을 조사하여 생산된 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 가스 형태의 방사성동위원소를 회수한다.

본 연구에서는 $[^{18}\text{F}]\text{fluorine}$ 의 높은 생산수율과 높은 비방사능을 얻기 위해서 two-step 방법을 사용하였다. 표적 챔버는 원자력의학원에서 알루미늄으로 자체 제작하였으며, 13.2 MeV의 양성자 빔을 조사하고, 빔전류 세기, 빔 조사 시간, $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ 충전 압력 등을 변화시키면서 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 의 생산수율의 최적화 조건을 연구하였다.

대상 및 방법

1. 재료

본 연구에 사용된 가스는 $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ (농축도 97%), 1% F_2/Ar (99.99%)를 사용하였으며, 표적 챔버는 알루미늄으로 제작하였고, 표적의 모양은 원추형 형태로 제작하였다.

2. 기체 표적 장치 설계 및 제작

$[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ 기체표적을 위한 표적 챔버를 Fig. 1과 같이 설계 제작하였다. 구성은 표적 챔버, 표적 냉각용 재킷, 빔 에너지 감쇠기/표적전면부 판, 빔 전송 연결 장치 등으로 구성하였고, 재질은 알루미늄을 사용하여 가공하였다. 표적 챔버의 길이는 Williamson의 stopping power¹¹⁾를 이용하여 계산하였으며 157 mm로 제작하였다. 그 길이는 $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ 의 충전 압력(15 bar), 빔조사 중 챔버내에서 발생하는 $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ 의 밀도 감소 현상 등을 고려하여 결정하였다. 표적 챔버의 모양은 원추형(전단부 직경 16 mm, 후단부 직경 30 mm) 제작하였으며, 그 각도는 표적 챔버에서 양성자 입자의 산란 각도를 TRIM 코드¹²⁾를 이용하여 계산하였다. 원추형 표적 챔버는 빔이 표적 기벽과 충돌하지 않고 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ 핵반응만 일어

Table 1. Part List of the $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ Target System

Manual Valve	Nupro ss-DLVCR4	4 ea
Pneumatic Valve	Swagelok ss-HBVCRC4-C	7 ea
Storage Vessel	Swagelok ss-4CS-TW-50	1 ea
Pneumatic Cylinder	FESTO FEN-12-200-KF	1 ea
	FESTO DSN-16-70-PPV	1 ea
Thermocouple	OMEGA EQIN-18U-12	1 ea
Vacuum Gauge	PFEIFFER APR267	1 ea
Pressure Gauge	PFEIFFER IKR251	1 ea
	PGS-25L-3000	1 ea
Dewer Vessels	50 L, 200 mL	1 ea

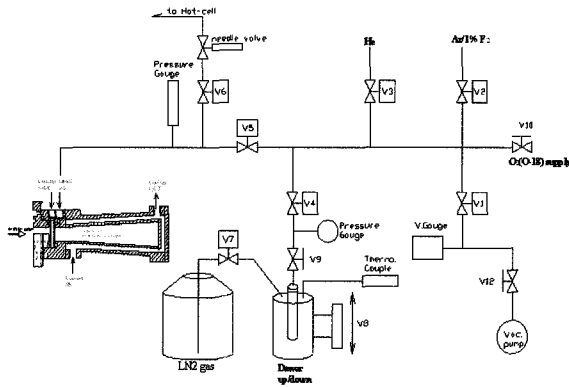


Fig. 3. Schematic drawing of the (¹⁸O)₂ target system.

나게 설계하였다. 표적에 13.2 MeV의 양성자를 조사하기 위하여 알루미늄 판으로 에너지를 감쇠시키고(30 MeV → 13.2 MeV), 발생하는 열은 약 20°C 물로 냉각하였다. Fig. 2에서 보여 주듯이 에너지 감쇠용 알루미늄 두께(0.7 mm × 2)와 냉각수의 두께(3.7 mm)는 Williamson의 stopping power로 계산하여 최종 13.2 MeV의 양성자가 표적 물질에 조사되도록 설계하였다.

3. [¹⁸O]₂ 충전 장치 설계 및 제작

[¹⁸O]₂ 충전 장치는 Fig. 3과 같이 설계 제작하였다. 구성은 표적 조사 부분, [¹⁸O]₂ 충전 및 회수용 냉각 포획 장치, 진공펌프, 진공 게이지, thermocouple, 농축표적 [¹⁸O]₂ 공급 장치, 1% [¹⁹F]F₂/Ar 공급 장치 등으로 구성하였고, 모든 tubing은 고순도 1/8" ss tubing을 사용하였으며, 밸브는 높은 청정도를 유지해야 하므로 VCR type을 사용하였다. System 구성에 사용한 부품은 Table 1에 나타내었다.

4. 빔조사 protocol

본 실험의 빔 조사는 원자력의학원의 MC-50 가속기를 사용하였으며 30 MeV 양성자 빔을 표적에 조사하였다. 4-sector carbon collimator를 표적 전면에 부착하여 빔 크기 및 방향을 조정하였으며 보다 정확한 빔 방향과 전류를 측정하기 위해 최적의 빔 조건에서 조사 초기 압력의 증감이 ± 0.3 bar 범위 안에서 조사하였다.

[¹⁸F]Fluorine의 생산을 위한 프로토콜은 ¹⁸F 생성을 위한 조사 단계와 생성된 [¹⁸F]F₂ 회수를 위한 조사 단계로 구성된 two-step 조사 방법을 사용하였다. 표적 내부에 고순도 [¹⁸O]₂ 가스를 약 15.0 bar를 채우고 양성자 빔(10 μA-40 μA)을 10분간 조사하였다(첫 번째 조사). 첫 번째 빔 조사

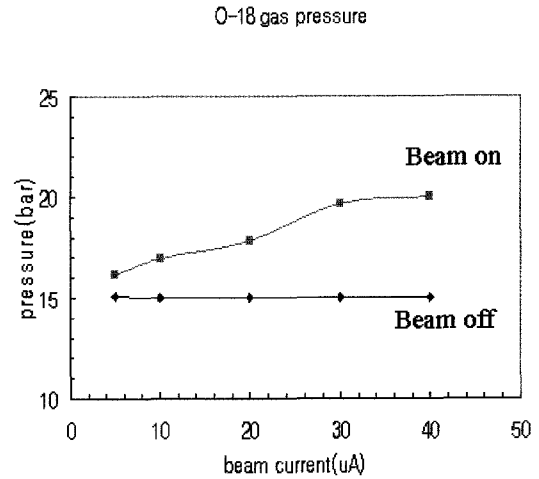


Fig. 4. Pressure versus beam current for the (¹⁸O)₂ gas target.

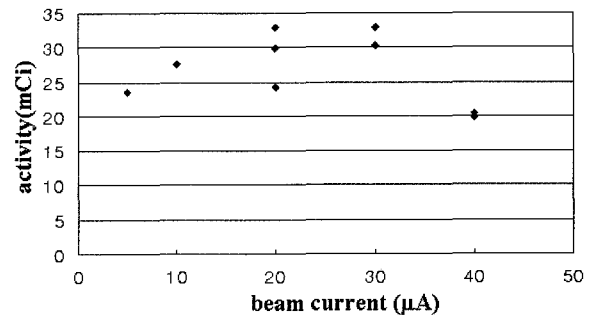


Fig. 5. Recovered (¹⁸F)F₂ activity (mCi/μAh at EOB) depending on the beam current with 13.2 MeV proton by two-step irradiation.

후 [¹⁸O]₂를 냉각포획(-196°C) 방법으로 회수하고, 기체에 흡착된 ¹⁸F를 회수하기 위해 1% [¹⁹F]F₂/Ar를 표적 챔버에 약 12.0 bar로 충전한 후 두 번째 빔 조사를(5-10분) 하였다(두 번째 조사). 두 번째 조사 후 액체 질소를 이용한 냉각포획(-196°C) 방법으로 75 mL stainless steel 실린더로 회수하여 [¹⁸F]fluorine의 생산량을 측정하였다.

결 과

1. 빔 전류 변화에 대한 표적 내부의 압력변화 측정

방사성 동위원소의 생산 수율은 빔 전류에 비례하여 증가하나 높은 빔 전류를 사용하면 표적 내부의 압력이 증가되어 표적 챔버의 포일이 손상될 가능성이 높아진다. 본 연구에서 수행한 바와 같이 two-step 방법으로 빔을 조사할 때 빔 전류변화에 대한 표적 내의 압력변화를 Fig. 4에 나타내었다. 초기에 표적 내에 충전된 가스(¹⁸O₂) 압력 15.0 bar는 빔 전

Table 2. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ Production with 13.2 MeV Proton by Two-step Irradiation Method

Expt.	beam ($\mu\text{A}/\text{min}$)		^{18}F Activity ^{a)} Recovered (mCi)	Recovery ^{b)} yield (%)
	1st irradi.	2nd irradi.		
1	5/10	5/5	17.1	23.3
2	10/10	10/5	40.0	27.2
3	20/10	20/5	70.5	24.0
4	20/10	20/10	95.4	32.4
5	20/10	20/20	81.1	27.6
6	30/10	30/5	143.5	32.5
7	30/10	30/10	131.5	29.8
8	30/10	30/20	127.4	28.9
9	40/10	40/5	115.2	19.6
10	40/10	40/10	116.5	19.8

a) Saturation yield at EOB

$$\text{b) recovery yield (\%)} = \frac{\text{recovered } ^{18}\text{F activity at EOB1}}{\text{theoretical production yield (14.7 mCi} \times \mu\text{A) at EOB with 10 min irradiation}} \times 100$$

류가 5 μA 에서 40 μA 까지 증가하므로 압력도 서서히 증가하다가 40 μA 를 조사하였을 때 약 3초 이내에 표적 압력은 약 20-21 bar로 증가되었다.(Fig. 4)

2. 빔전류 변화에 대한 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 회수량 측정

빔 전류 변화에 대한 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 의 생산 수율을 Table 2에 나타내었고, 회수 수율을 Fig. 5에 나타내었다. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 의 회수율은 여기합수¹⁰⁾를 이용하여 계산한 이론적인 생산수율(14.7 mCi/ μA , 조사조건: 13.2 MeV, 10분 빔조사)과 실제 표적 장치에서 생산한 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 생산량을 비교하여 계산하였다.

Table 2의 실험 결과에 따르면 빔 전류를 5 μA 에서 30 μA 로 증가시키에 따라 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 의 생산량은 증가하나, 40 μA 에서는 오히려 감소하는 양상을 보여준다. 이는 본 연구에서 제작된 표적 시스템에서 30 μA 가 최적의 빔 전류 조건임을 알 수 있으며, 회수를 위한 두 번째 조사 시간의 증가는 20 μA 일 때 시간에 따라 증가하지만, 최적의 빔 전류 조건인 30 μA 일 때는 빔 조사 시간의 증가에 따라 생산수율은 감소하고 40 μA 조건에서는 거의 변화 없음을 관찰하였다. $[^{19}\text{F}]\text{F}_2$ 의 농도에 따른 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 의 생산수율은 $[^{19}\text{F}]\text{F}_2$ 의 충전 압력이 12.0 bar 이상일 경우 큰 생산수율의 변화는 없었으며, 회수 단계의 빔 조사를 한 번 더 수행하더라도 (3rd irradiation) 보고¹³⁾된 바와 달리 생산수율의 변화는 거의 없었다.

3. 빔 전류 30 μA 에서 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 가스의 대량 생산

최적화된 빔 조사 조건(1st irradiation beam current: 30 μA , 2nd irradiation beam current: 30 μA)으로 실제로 친전자성 표지 반응에 이용될 수 있는 양을 생산하기 위해서 빔

전류는 30 μA , 조사시간은 ^{18}F 를 생산하기 위해 약 60-90분, $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 를 회수하기 위해 20-30분 조사하였다. $[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ 충전 압력은 약 15.0 bar, 1% $[^{19}\text{F}]\text{F}_2/\text{Ar}$ 충전 압력은 약 12.0 bar을 사용하였다. 생산량은 EOB 기준으로 약 34 ± 6.0 GBq ($n > 10$)이었으며, 회수 수율은 약 28-32% 이었다.

고 찰

친전자성 핵종 $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ 를 생산하기 위해 원자력의학원에서 알루미늄 표적장치를 자체 제작하였고, 제작된 표적의 특성을 빔 전류와 조사시간의 함수로 회수율에 대한 최적조건을 확립하였다. 최적의 대량 생산 조건에서 일회 생산량은 34.0 GBq 정도, 회수율은 30% 정도이었다. 본 연구에서는 2 단계 조사 방법으로 수행하였고, 첫 번째 빔 조사는 충전물질 $^{18}\text{O}_2$ 에 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ 핵반응을 통한 ^{18}F 을 생성하는 단계이다. Fig. 4에 따르면, 빔 전류가 증가 할수록 표적 내부의 압력은 증가하다가 30 μA 의 이상에서는 내부 압력이 증가된 정도가 작으면서 회수율은 감소하는 경향을 가진다. 본 연구의 빔 전류에 따른 압력 변화는 최적의 빔 전류 값은 다르지만 다른 연구 결과와 경향은 일치한다. 이는 양성자와 벽에 흡착된 ^{18}F 과의 상호작용으로 벽으로부터 탈착되어 손실이 발생함으로 고려되며, 빔이 표적물질과의 충돌로 인해 퍼짐성이 커짐으로 이해된다. 이러한 상호작용을 줄이기 위해서는 표적의 직경을 크게 하거나 냉각을 충분히 하면 높은 전류로 빔 조사가 가능하여 생산량이 증가 할 것으로 기대된다. 두 번째 단계의 빔 조사는 벽에 흡착된 ^{18}F 을 분리하여 충전물질(1% $[^{19}\text{F}]\text{F}_2/\text{Ar}$)과의 반응을 유도하는 단계이다. 이 과정에서 회수율을 높이기 위해서는 첫 번째 단계와는 반대로 양성자 빔을 많이 산란시켜 벽에 흡착된 ^{18}F 을 탈착시

킴으로써 회수물질에 반응이 높도록 해야 하지만, 두 번의 양성자 빔 조사 조건을 달리 해야 하는 어려움이 있다. 본 연구 결과는 친전자성 치환 반응을 이용하여 다양한 방사성의약품 개발에 유용하게 이용될 것이다.

요 약

목적: [¹⁸F]F₂ (T_{1/2}=110 min) 기체를 이용하여 친전자성 치환반응으로 방사성동위원소 ¹⁸F을 표지하는 방법은 새로운 양성자방출단층촬영용 방사성의약품 개발 분야에서 유용하게 이용되고 있다. 그럼에도 불구하고 [¹⁸F]F₂를 높은 생산수율과 비방사능으로 생산하기 위한 표적 개발 연구는 아직도 진행 중에 있다. 본 연구에서는 친핵성 치환반응으로 ¹⁸F을 도입하기 어려운 방사성의약품에 친전자성 치환반응으로 방사성동위원소를 도입할 수 있는 [¹⁸F]F₂ 가스의 효율적인 생산에 관해 연구하였다. **대상 및 방법:** 표적은 원추형 모양의 알루미늄 재질로 제작하였다. [¹⁸F]F₂ 생산을 위한 핵반응으로 ¹⁸O(p,n)¹⁸F를 사용하였으며, two-step 빔 조사 방법을 이용하였다. 첫 번째 조사는 농축 [¹⁸O]O₂ 가스를 표적에 충전한 후 빔 조사하여 ¹⁸O(p,n)¹⁸F 핵반응을 일으킴으로써 ¹⁸F를 생산한다. 생산된 ¹⁸F은 표적 챔버 기벽에 흡착된다. [¹⁸O]O₂은 재사용을 위하여 냉각포획법으로 회수하였으며, ¹⁸F를 회수하기 위해 1% [¹⁹F]F₂/Ar 가스를 충전한 후, 두 번째 빔을 조사하여 방사성불소를 회수하는 방법으로 구성된다. 본 연구에서는 최적의 방사성불소 생산 조건을 찾기 위해 빔 조사 시간, 빔 전류 세기, 농축 [¹⁸O]O₂ 충전 압력 등의 변화에 따라 생산량을 평가하였다. **결과:** 빔 조사 시간, 빔 전류, 농축 [¹⁸O]O₂ 충전 압력 등의 조건을 변화시키면서 생산량을 평가한 결과 최적의 빔 조사 조건은 다음과 같다. 첫 번째 조사: 농축 [¹⁸O]O₂을 약 15.0 bar 충전, 13.2 MeV, 30 μA로 60-90분 조사; 두 번째 조사: 1% [¹⁹F]F₂/Ar 혼합가스 12.0 bar 충전, 13.2 MeV, 30 μA로 20-30분 조사 후 아르곤 가스로 회수하였을 때 EOB(end of bombardment) 기준으로 약 34±6.0 GBq(n>10)의 [¹⁸F]F₂를 얻었다. **결론:** ¹⁸O(p,n)¹⁸F 핵반응을 이용하여 친전자성 방사성동위원소 [¹⁸F]F₂를 생산하였다. 표적 챔버는 알루미늄으로 제작하였

으며 본 연구에서 연구된 [¹⁸F]F₂ 가스는 친핵성 치환반응으로 방사성동위원소를 도입하기 어려운 다양한 방사성의약품 개발에 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

References

- Guillaume M, Luxen A, Neveling B, Argentini M, Clark JC, Pike VW. Recommendations for fluorine-18 production. *Appl Radiat Isot* 1991;42:749-62.
- Luxen A, Perlmutter M, Bida GT, Van Moffaert G, Cook JS, Satyamurthy N, et al. Remote, semiautomated production of 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa for human studies with PET. *Appl Radiat Isot* 1990;41:275-81.
- Namavari M, Bishop A, Satyamurthy N, Bida G, Barrio JR. Regioselective radiofluorodestannylation with [¹⁸F]F₂ and [¹⁸F]CH₃COOF; A high yield synthesis of 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa. *Appl Radiat Isot* 1992;43:989-96.
- Namavari M, Satyamurthy N, Phelps ME, Barrio JR. Synthesis of 6-[¹⁸F]fluoro-L-m-tyrosines via regioselective radiofluorodestannylation. *Appl Radiat Isot* 1993;44:527-36.
- Perlmutter MM, Satyamurthy N, Luxen A, Phelps ME, Barrio JR. Synthesis of 4-[¹⁸F]fluoro-L-m-tyrosine: A model analog for the in-vivo assessment of central dopaminergic function. *Appl Radiat Isot* 1990;41:801-7.
- Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, Kusuki T, Ono K, Fujii R, et al. Fluorine-18-labeled fluoroborophenylalanine PET in patients with Glioma. *J Nucl Med* 1998;39:325-33.
- Bida GT, Hendry GO, Bishop AJ, Satyamurthy N. [¹⁸F]F₂ production via low energy proton irradiation of [¹⁸O]O₂ plus F₂. *Proc. IVth Int. Workshop on Targetry and Target Chemistry*, Paul Scherrer Institut, September 1992;p130.
- Wieland BW, Bida GT, Padgett HC, Hendry GO. Current status of CTI target systems for the production of PET radiochemicals. *Proc. 3rd Workshop on Targetry*, Vancouver, Canada. 1989;p34.
- Casella V, Ido T, Wolf AP, Fowler JS, MacGregor RR, Ruth TJ. Anhydrous ¹⁸F labelled elemental fluorine for radiopharmaceutical preparation. *J Nucl Med* 1980;21:750-7.
- Ruth TJ, Wolf AP. Absolute cross sections for the production of ¹⁸F via the ¹⁸O(p,n)¹⁸F reaction. *Radiochemica Acta* 1979;26:21-4.
- Williams CF, Boujot JP, Picard J. Tables of range and stopping power of chemical elements for charged particles of energy 0.5 to 500 MeV. *Rapport CAE-R* 1966;3024.
- Ziegler JF, Biersack JP, Littmaga U. The stopping and range of ions in solids, *Pergamon Press*, New York 1985.
- Chirakal R, Adams RM, Firnau G, Schrobilgen GJ, Coates G, Garnett ES. Electrophilic ¹⁸F from a Siemens 11 MeV proton-only cyclotron. *Nucl Med Biol* 1995;22:111-6.