



تولید و کنترل کیفی سدیم فلوئورید (Na^{18}F) و پخش آن در بافت‌های موش صحرایی به عنوان رادیوداروی تصویربرداری استخوانی با PET

مهدی اخلاقی*، محمد میرزایی، امیررضا جلیلیان، نامی شادانپور، صدیقه مرادخانی، فریبا سدادی، مهسا مستعان،
غلامرضا اصلانی، محمدرضا انصاف
مرکز تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۴۹۸-۳۱۴۸۵، کرج - ایران

چکیده: سدیم فلوئورید (Na^{18}F)، رادیوداروی توموگرافی گسیل پوزیترونی (PET) است که در تصویربرداری از استخوان کاربرد دارد. یونهای فلوئورید-۱۸ در اثر بمباران آب غنی شده H_2^{18}O با پروتونهای شتاب داده شده در سیکلوترون، تولید و به محلول قابل تزریق سدیم فلوئورید، تبدیل شدند. کنترل کیفی محلول سدیم فلوئورید با بررسی خلوص رادیونوکلئیدی، خلوص رادیوشیمیایی، خلوص شیمیایی و تستهای میکروبی به انجام رسید. پس از کنترل کیفی، محلول سدیم فلوئورید به موش صحرایی تزریق گردید و چگونگی پخش یونهای فلوئورید-۱۸ در بافتهای موش صحرایی با تصویربرداری به وسیله سیستم تصویربرداری همزمانی بررسی شد. در این مقاله فرایند و پارامترهای تولید و روشهای کنترل کیفی محصول نهایی بررسی شده است. همچنین تصاویر همزمانی از بافتهای موش صحرایی و چگونگی پخش یونهای فلوئورید-۱۸ در بافتهای آن بررسی شده است. تصاویر، بیشترین تجمع یونهای فلوئورید-۱۸ را در بافتهای استخوانی نشان می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: سدیم فلوئورید (Na^{18}F)، فلوئورید ۱۸، بافتهای استخوان، رادیوداروها، تصویربرداری استخوان، توموگرافی گسیل پوزیترون، آب غنی شده، کنترل کیفی، تجمع

Production and Quality Control of Sodium Fluoride (Na^{18}F) and It's Distribution in Rate's Lesions as PET Radiopharmaceutical for Bone Scan

M. Akhlaghi*, M. Mirzaii, A.R. Jalilian, N. Shadanpoor, S. Moradkhani, F. Saddadi, M. Mostaan,
G.R. Aslani, M.R. Ensaf

Nuclear Research Center for Agriculture and Medicine, AEOL, P. O. Box: 31485-498, Karaj - Iran

Abstract: Sodium fluoride (Na^{18}F) is the positron emission tomography (PET) radiopharmaceutical for skeletal imaging. The fluoride-18 ions are produced in NRCAM cyclotron IBA, Cyclone-30 by bombardment of enriched water (H_2^{18}O) with accelerated protons. The produced fluoride-18 ions are converted to injectable sodium fluoride solution. Then, the quality control of sodium fluoride solution is carried out with identification of the radionuclide, radiochemical and chemical purity, pyrogenicity and sterility. After the quality control, the sodium fluoride solution is injected into the rate's lesion and the distribution of fluoride-18 ions is investigated with imaging by the use of a dual-headed coincidence system. In this paper the process and parameters of the production, methods of the quality the control, and the coincidence images of the rat's lesions and the distribution of fluoride-18 ions are described. The obtained images show that the maximum uptake of the fluoride-18 ions is in the bone lesions.

Keywords: Sodium Fluoride (Na^{18}F), Fluoride 18, Bone Tissues, Radiopharmaceuticals, Skeletal Imaging, Positron Emission Tomography, Enriched Water, Quality Control, Uptake

*email: makhlaghi@nrcam.org

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۴/۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۵



۱- مقدمه

سیکلوترون IBA-Cyclone30 استفاده شد. میزان آکتیویته با کوریومتر مدل CAPINTEC-CRC-15 اندازه‌گیری و طیف گاما با آشکارساز ژرمانیوم بسیار خالص، مدل CanberraTM-GC1020-7500SL تهیه شد. اندازه‌گیری خلوص رادیوشیمیایی با روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا و دستگاه Shimadzu-LC10AT که متصل به یک تجزیه‌گر سوسوزن جریانی (flow scintillation analyzer)، مدل CanberraTM-APACKARD بود، به انجام رسید و تصویربرداری با دستگاه تصویربرداری همزمان دو سره (dual-headed coincidence imaging system)، مدل DST-XL ساخت شرکت SMV صورت گرفت.

۳- تولید

تولید رادیوداروی سدیم فلورید در دو مرحله، تولید یونهای فلورید-۱۸ و تبدیل یونهای تولید شده به صورت شیمیایی سدیم فلورید انجام گرفت.

۱-۳ تولید یونهای فلورید-۱۸

یونهای فلورید-۱۸ با بمباران آب غنی شده ($H_2^{18}O$) در محفظه هدف توسط پروتونهای شتاب داده شده در سیکلوترون، در اثر واکنش هسته‌ای $^{18}O(p,n)^{18}F$ تولید شدند. محفظه هدف از جنس فلز نقره می‌باشد که دیواره داخلی آن با لایه نازکی از طلا به ضخامت حدود $20 \mu m$ ، به منظور کاهش برهمکنش شیمیایی آب غنی شده با نقره، پوشانده شده است. حجم محفظه هدف ۲ml و پنجره ورود پروتونها به محفظه هدف از جنس فلز تیتانیوم می‌باشد. انرژی پروتونها ۱۷ MeV، شدت جریان ۸μA و حجم آب غنی شده در محفظه هدف ۱/۳-۱/۵ml است.

۲-۳ تولید سدیم فلورید

پس از پایان بمباران، آب غنی‌شده که حاوی یونهای فلورید-۱۸ است با فشار گاز هلیوم به دستگاه تولید سدیم فلورید واقع در اتاقی با پرتوایبی بالا (Hot Cell) منتقل گردید و از درون ستون کوچک مبادله یونی از نوع QMA عبور داده شد. یونهای فلورید-۱۸ در ستون جذب شدند و آب غنی‌شده بعد از عبور از ستون در ظرفی برای استفاده مجدد جمع‌آوری

سدیم فلورید ($Na^{18}F$) به صورت رادیوداروی توموگرافی گسیل پوزیترونی در تصویربرداری از استخوان برای تشخیص حوزه‌های تشکیل نابهنجار استخوان^(۱) که در بیماریهای استخوانی متاستاتیک^(۲)، بیماری پاژه^(۳)، بیماری التهاب مفصل، استخوان و مغز استخوان و شکستگی‌ها رخ می‌دهد، کاربرد دارد [۱ تا ۱۳]. همچنین در ارزیابی تغییرات سوخت و ساز استخوانی [۷، ۱۴ و ۱۵]، سینتیک یون فلورید در استخوان [۱۶، ۱۷ و ۱۸]، شناسایی پایگاههای شکل‌گیری خارج از استخوان^(۴) یا کلسیومی شدن^(۵) [۳] و تغییرات استخوان [۱۹ و ۲۰] استفاده می‌شود. سدیم فلورید در بررسی افزایش جریان خون و فعالیتهای استخوان‌سازی در پیوندهای سطح استخوان^(۶) و مناطق تشکیل استخوان نیز مورد استفاده است [۲۱] و در بیماریهای استخوانی و بیماران مبتلا به سارکوما استئوژنیک^(۷) برای بررسی تأثیر رادیوتراپی و تشخیص زود هنگام بازپیدایش بیماری استفاده شده است [۲۲ تا ۲۶]. همچنین به عنوان روش مکمل برای تصویربرداری‌های دیگر مانند تصویربرداری از مغز استخوان و ریه‌ها و تصویربرداری عمومی بدن با ^{18}F FDG، برای ترسیم استخوانها استفاده می‌شود [۲۷].

روش متداول تولید محلول سدیم فلورید، بمباران آب غنی شده ($H_2^{18}O$) با پروتونهای شتاب گرفته در سیکلوترون و به دنبال آن جداسازی یونهای فلورید-۱۸ و بازآوری آب غنی شده با استفاده از رزینهای تعویضگر آنیونی و سپس شستشوی رزین با حلال مناسب می‌باشد [۲۸ تا ۳۱].

در این مقاله فرایند و پارامترهای تولید محلول سدیم فلورید و روشهای کنترل کیفی آن بررسی شده است. همچنین عملکرد رادیودارو پس از تزریق به موش صحرایی و تصویربرداری با دستگاه تصویربرداری همزمان مورد ارزیابی قرار گرفته و در نهایت کیفیت محصول با کیفیت ذکر شده در دارونامه ایالات متحده مقایسه شده است.

۲- مواد و دستگاهها

آب غنی شده (۹۵٪) از شرکت کورتک (CORTEC) و ستون مبادله یونی از نوع QMA از شرکت Waters تهیه شدند. برای شتاب دادن پروتونها و بمباران هدف، از



محاسبه درصد خلوص رادیونوکلئیدی، به فرض اینکه هسته‌های نیتروژن-۱۳ به عنوان تنها ناخالصی موجود باشند از معادله ۱ استفاده شد. هسته‌های نیتروژن-۱۳ از بمباران آب معمولی در اثر واکنش هسته‌ای $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ تولید می‌شوند.

$$A_0(F-18)\% = \frac{A_t}{e^{0.693t/110}} \frac{A_0 e^{0.693t/10}}{e^{0.693t/10}} \times 100 \quad (1)$$

A_0 آکتیویته فلونوئید-۱۸ در زمان صفر، $A_0(F-18)$ آکتیویته کل در زمان صفر، A_t آکتیویته کل در زمان t است.

۲-۴ خلوص شیمیایی

خلوص شیمیایی محلول نهایی با استفاده از روشهای رنگ‌سنجی برای بررسی حضور یونهای فلزی که احتمال می‌رود از دیواره محفظه هدف و پنجره هدف جدا شده و وارد محلول نهایی شوند، انجام گرفت. دیواره داخلی محفظه هدف از جنس طلا و پنجره ورود پروتون به محفظه هدف از جنس تیتانیوم می‌باشد. برای تعیین مقدار طلا و تیتانیوم به ترتیب از ترکیبهای رودامین-B [۳۳] و پتاسیوم تیوسیانات [۳۴] به عنوان عوامل رنگساز استفاده شد.

۳-۴ خلوص رادیوشیمیایی

تعیین خلوص رادیوشیمیایی به روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) انجام گرفت. در این روش از ستون کروماتوگرافی فاز معکوس، نوع RP-Rogel-Inchorm با قطر ۴/۶mm، طول ۲۵۰mm و اندازه ذرات پرکننده ۵μm استفاده شد. فاز متحرک برای شستن، محلول ۰/۰۳ نرمال اسید سولفوریک و سرعت عبور آن از ستون ۲ ml/min انتخاب گردید. در این شرایط مدت زمان شستن یونهای فلونوئید-۱۸، ۰/۸۱ دقیقه بود. دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا برای اندازه‌گیری نسبت جزءهای رادیوآکتیو موجود در محلول به یک تجزیه‌گر سوسوزن جریانی متصل است.

۴-۴ تست‌های میکروبی

تست پیروژن و کدورت‌سنجی با کیت‌های LAL و تست استریل به روش انتقال مستقیم به محیط کشت، جهت رشد

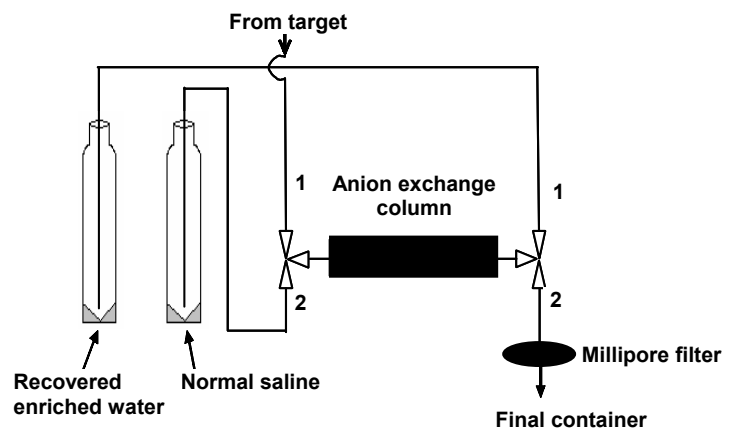
شد. بعد از این مرحله، ستون با محلول سدیم کلراید (۰/۹٪) تزریقی، برای آزاد کردن یونهای فلونوئید-۱۸ جذب شده، شستشو داده شد. محلول حاصل از شستشو از یک صافی میلی‌پور ۰/۲۲μm عبور داده شده و در ظرف نهایی جمع‌آوری گردید. محلول نهایی در دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه در اتوکلاو قرار داده شد. طرح فرایند تولید سدیم فلونوئید در شکل ۱ نشان داده شده است.

۴- کنترل کیفی

برای اطمینان از کیفیت محصول نهایی می‌بایست کنترل کیفی که شامل بررسی خلوص رادیونوکلئیدی، خلوص شیمیایی، خلوص رادیوشیمیایی و تستهای میکروبی است، انجام گیرد. برای این منظور بعد از پایان مراحل تولید، از محلول قبل و بعد از اتوکلاو کردن نمونه برداری شد.

۱-۴ خلوص رادیونوکلئیدی

خلوص رادیونوکلئیدی محلول با شمارش پرتوهای گامای منتشر شده از ۲ میکرولیتر محلول، با دستگاه گاما اسپکترومتر برای بدست آوردن طیف گاما، مطابق با دارونامه ایالات متحده انجام گرفت [۳۲]. همچنین برای بررسی کاملتر خلوص رادیونوکلئیدی، آکتیویته ۲ میکرولیتر محلول در زمانهای مختلف برای رسم منحنی کاهش آکتیویته با گذشت زمان و مقایسه آن با منحنی کاهش نرمال آکتیویته فلونوئید-۱۸ انجام گرفت [۳۳]. ناخالصیها نیمه‌عمری متفاوت با نیمه‌عمر فلونوئید-۱۸ دارند و انحراف منحنی کاهش آکتیویته محلول از منحنی کاهش نرمال آکتیویته فلونوئید-۱۸، نشان‌دهنده وجود ناخالصی است. برای



شکل ۱- طرح فرایند تولید سدیم فلونوئید.



بررسی کاهش آکتیویته بر حسب زمان و تعیین نیمه عمر (جدول ۳ و شکل ۳)، همچنین استفاده از معادله ۱، در صورتی که هسته نیتروژن-۱۳ به صورت ناخالصی وجود داشته باشد، خلوص بالای ۹۹/۵ درصد را برای رادیوایزوتوپ فلئورید-۱۸ نشان می‌دهد. نیمه عمر محلول سدیم فلئورید در حدود ۱۱۰ دقیقه است که با نیمه عمر تعیین شده در دارونامه ایالات متحده برای محلول سدیم فلئورید مطابقت دارد.

با توجه به رفتارهای شیمیایی فلزات طلا و تیتانیوم از جمله واکنش پذیری کم و سختی زیاد آنها احتمال وجود یونهای این فلزات به عنوان ناخالصی‌های شیمیایی در محلول نهایی بسیار اندک است. نتایج رنگ‌سنجی برای بررسی خلوص شیمیایی نشان داد که مقدار یونهای طلا و تیتانیوم کمتر از حد تشخیص عوامل رنگساز می‌باشد و مقادیر آنها از حد مجاز تعیین شده در دارونامه ایالات متحده بسیار پایینتر است.

خلوص رادیوشیمیایی با بررسی طیف بدست آمده از HPLC (شکل ۴) صورت گرفته و نتایج آن در جدول ۱ مندرج است. نتایج بدست آمده کیفیت قابل قبولی را در مقایسه با دارونامه ایالات متحده نشان می‌دهد.

جدول ۱- مقدار آکتیویته فلئورید-۱۸ بر حسب مدت زمان بمباران، عملکرد ستون مبادله آنیونی در جذب و رهاسازی یونهای فلئورید-۱۸ و آکتیویته محصول نهایی برای سری‌های تولید.

مدت زمان بمباران (min)	آکتیویته فلئورید-۱۸ بعد از بمباران (mCi)	درصد جذب فلئورید توسط ستون (توسط ستون محلول NaCl (%/۹))	درصد یون فلئورید-۱۸ رها شده از ستون با محلول NaCl (%/۹)	مقدار آکتیویته سدیم فلئورید (mCi)	خلوص رادیوشیمیایی با HPLC	خلوص محاسبه شده با فرمول ۱-
۶۰	۲۵۰	۹۹	۹۸	۲۲۸	۹۹/۷۸	۹۹/۷
۴۰	۱۴۷	۹۸/۵	۹۸/۸	۱۴۰	۹۹/۸۵	۹۹/۸
۳۸	۱۴۰	۹۹/۵	۹۹/۵	۱۳۵	۹۹/۸۷	۹۹/۸
۲۲	۶۸	۹۸	۹۹	۶۴	۹۹/۹۱	۹۹/۹
۱۵	۵۴	۹۹/۵	۹۹	۵۰	۹۹/۹۱	۹۹/۹

جدول ۲- پارامترهای کیفیت قابل قبول برای رادیو داروی سدیم فلئورید بر اساس دارونامه ایالات متحده.

پارامترهای میکروبی و ظاهری	خلوص رادیوشیمیایی	خلوص شیمیایی	خلوص رادیونوکلئیدی		پارامترها
			خلوص	نیمه عمر	
باید استریل، مقدار اندوتوکسین آن پایین تر از ۱۷۵ EU/ml، بی‌رنگ و شفاف باشد.	آکتیویته جزء سدیم فلئورید می‌بایست بالاتر از ۹۵ درصد کل آکتیویته باشد.	ناخالصی‌های احتمالی می‌بایست پایینتر از حد مجاز باشند.	رادیوایزوتوپ فلئورید-۱۸ می‌بایست بالاتر از ۹۹/۵ درصد کل رادیوایزوتوپهای موجود باشد.	۱۱۵-۱۰۵ دقیقه	مقادیر قابل قبول

باکتری و قارچ و کپک، بر روی هر دو نمونه قبل و بعد از اتوکلاو کردن، بر اساس روش تعیین شده در دارونامه ایالات متحده برای کنترل میکروبی رادیوداروها، به انجام رسید [۳۵].

۵- تزریق به موش و تصویربرداری

برای بررسی چگونگی پخش و عملکرد رادیوداروی سدیم فلئورید در موجود زنده، آزمایشهایی بر روی موش صحرایی انجام گرفت. برای این منظور، مقدار ۳۰۰ میکروکوری رادیوداروی سدیم فلئورید از ناحیه دم به موش صحرایی تزریق گردید و تصویربرداری از پخش رادیودارو در بدن موش صحرایی با استفاده از سیستم تصویربرداری همزمانی در زمانهای ۱۵، ۳۴، ۴۹، ۶۲ و ۷۹ دقیقه بعد از تزریق انجام گرفت.

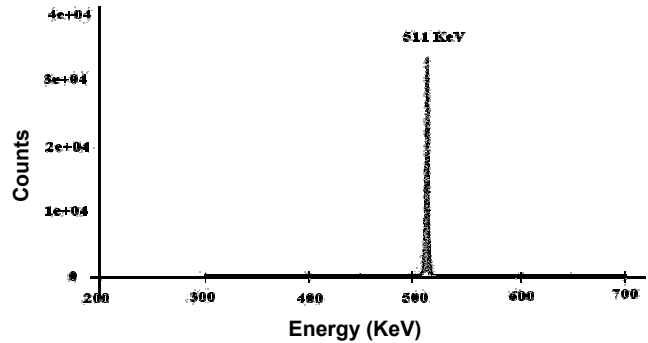
۶- بحث و نتایج

مقدار تولید فلئورید-۱۸ در حین بمباران پروتونی، به مدت زمان بمباران بستگی دارد. ظرفیت و کارایی جذب ستون مبادله یونی استفاده شده برای جداسازی یونهای فلئورید-۱۸ از آب غنی شده بالاتر از ۹۸ درصد و شستشوی یونهای فلئورید با محلول سدیم کلرید (۰/۹٪)، نیز بالاتر از ۹۸ درصد می‌باشد. نتایج بدست آمده برای سریهای تولید در جدول ۱ درج شده است. کیفیت محلول نهایی باید با کیفیت تعیین شده در دارونامه ایالات متحده برای رادیوداروی سدیم فلئورید مطابقت داشته باشد. پارامترهای کیفیت برای رادیوداروی سدیم فلئورید تعیین شده در دارونامه ایالات متحده در جدول ۲ مندرج است [۳۲].

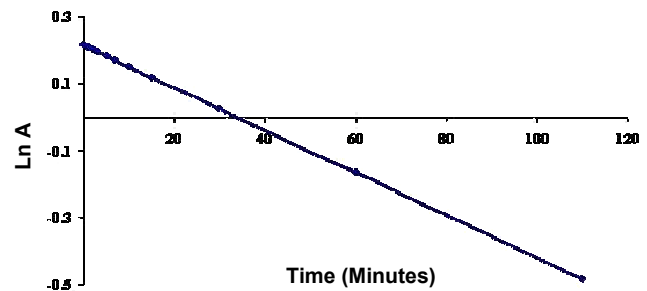
طیف گامای بدست آمده برای بررسی خلوص رادیونوکلئیدی در شکل ۲ نشان داده شده است. این طیف نشان می‌دهد که خلوص رادیونوکلئیدی محلول، بالاتر از ۹۹/۵ درصد و مطابق با دارونامه ایالات متحده برای محلول سدیم فلئورید می‌باشد.



نتایج تستهای میکروبی نشان داد که هر دو نمونه قبل و بعد از اتوکلاو کردن، دارای مقدار اندوتوکسین کمتر از حد مجاز تعیین شده در دارونامه ایالات متحده می‌باشند و مقایسه نتایج بدست آمده برای دو نمونه نشان داد که اتوکلاو کردن محصول باعث بهبود کیفیت شده است. حد مجاز اندوتوکسین برای رادیوداروی سدیم فلوئورید در دارونامه ایالات متحده ۱۷۵ EU/ml (واحد اندوتوکسین در میلی‌لیتر محلول) می‌باشد. محلول نهایی به صورت محلول شفاف، بی‌رنگ، استریل و عاری از عوامل تب‌زا بوده و اکتیویته ویژه آن ۴۰-۱۰ mCi/ml است. تصاویر همزمان گرفته شده از موش صحرایی بعد از تزریق رادیودارو نشان داد که بیشترین محل تجمع رادیودارو در بافت‌های موش صحرایی، بافت‌های استخوانی می‌باشد. شکل ۵ تصاویر توزیع رادیودارو در بافت‌های موش صحرایی در زمانهای ۱۵، ۳۴، ۴۹، ۶۲ و ۷۹ دقیقه بعد از تزریق را نشان می‌دهد. بیشترین حد تجمع در زمان‌های بیش از ۷۰ دقیقه بعد از تزریق مشاهده می‌شود.



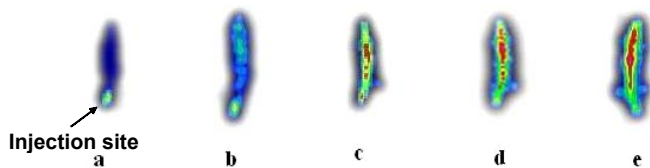
شکل ۲- طیف گامای محلول سدیم فلوئورید.



شکل ۳- منحنی لگاریتم نمایی اکتیویته بر حسب زمان برای تعیین نیمه عمر.

جدول ۳- کاهش اکتیویته بر حسب زمان برای نمونه آزمایشی و تئوری.

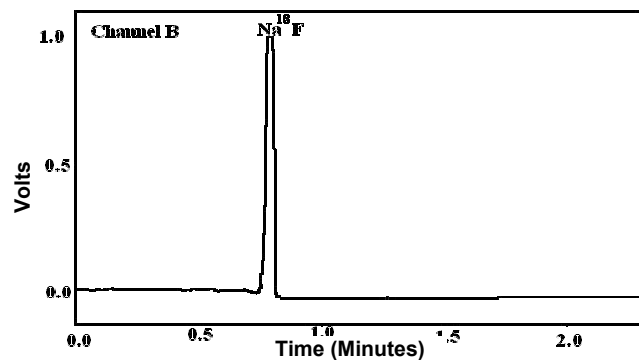
زمان (دقیقه)	اکتیویته-آزمایشی (mCi)	اکتیویته-تئوری (mCi)
۰	۱/۲۳۸	۱/۲۳۸
۱	۱/۲۳۰	۱/۲۳۰۱۹۷
۲	۱/۲۲۲	۱/۲۲۲۴۴۴
۳	۱/۲۱۴	۱/۲۱۴۷۳۹
۵	۱/۱۹۹	۱/۱۹۹۴۷۵
۷	۱/۱۸۴	۱/۱۸۴۴۰۲
۱۰	۱/۱۶۳	۱/۱۶۲۱۴۸
۱۵	۱/۱۲۶	۱/۱۲۵۹۸۳
۳۰	۱/۰۲۵	۱/۰۲۴۱۰۲
۶۰	۰/۸۴۵	۰/۸۴۷۱۶۱
۱۱۰	۰/۶۱۷	۰/۶۱۷۵۴۷



شکل ۵- نماهای انتخابی از اسکن هم زمانی (co-incidence) تمام بدن یک موش در زمانهای مختلف بعد از تزریق: a-۱۵، b-۳۴، c-۴۹، d-۶۲، e-۷۹ دقیقه.

پی‌نوشت‌ها:

- ۱- Osteogenesis
- ۲- Metastatic
- ۳- Paget Disease
- ۴- Extraosseous
- ۵- Calcification
- ۶- Onlay Bone Grafts
- ۷- Osteogenic Sarcoma



شکل ۴- طیف HPLC محلول سدیم فلوئورید.



References:

1. L.R. Holsti and L.K. Patomaki, " ^{18}F scanning of primary and metastatic bone tumours," *Ann. Med. Intern. Fenn.* **56**, No. 3, 131-135 (1967).
2. V.S. Lee, M.S. Webb, S. Martinez, C.P. McKay, G.S. Leight, "Uremic leontiasis ossea: "bighead" disease in humans? Radiologic, clinical, and pathologic features," *Radiology* **199**, No. 1, 233-240 (1996).
3. N. Tse, C. Hoh, R. Hawkins, M. Phelps, J. Glaspy, "Positron emission tomography diagnosis of pulmonary metastases in osteogenic sarcoma," *Am. J. Clin. Oncol.* **17**, No. 1, 22-25 (1994).
4. M.P. Mallmin, "Clinical and experimental imaging of breast cancer metastases in the spine," *Acta. Radiol. Suppl.* **391**, 1-23 (1994).
5. M. Blau, W. Nagler, M.A. Bender, "A new isotope for bone scanning," *J. Nucl. Med.* **3**, 332-334 (1962).
6. D.V. Dyke, H.O. Anger, Y. Yano, C. Bozzini, "Bone blood flow shown with F-18 and the positron camera," *Am. J. Physiol.* **209**, No. 1, 65-70 (1965).
7. C.K. Hoh, R.A. Hawkins, M. Dahlbom, J.A. Glaspy, L.L. Seeger, Y. Choi, C.W. Schiepers, S. C. Huang, N. Satyamurthy, J. R. Barrio, "Whole body skeletal imaging with F-18 fluoride ion and PET," *J. Comput. Assist. Tomogr.* **17**, No. 1, 34-41 (1993).
8. R.D. D'Ambrosia, R.S. Riggins, S.J. DeNardo, G.L. DeNardo, "Fluoride-18 scintigraphy in avascular necrotic disorders of bone," *Clin. Orthop.* **107**, 146-55 (1975).
9. G.J.R. Cook and I. Fogelman, "The role of positron emission tomography in skeletal disease," *Semin Nucl. Med.* **31**, No. 1, 50-61 (2001).
10. G.J.R. Cook and I. Fogelman, "Detection of bone metastases in cancer patients by ^{18}F -fluoride and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography," *Q. J. Nucl. Med.* **45**, No. 1, 47-52 (2001).
11. R. Bares, "Skeletal scintigraphy in breast cancer management," *Q. J. Nucl. Med.* **42**, No. 1, 43-48 (1998).
12. M.P. Mallmin, I. Andreasson, O. Ljunggren, H. Ahlstrom, J. Bergh, G. Antoni, B. Langstrom, M. Bergstrom, "Skeletal metastases from breast cancer: uptake of ^{18}F -fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT," *Skeletal Radiol.* **27**, No. 2, 72-76 (1998).
13. T. Hamaoka, J.E. Madewell, D.A. Podoloff, G.N. Hortobagyi, N.T. Ueno, "Bone imaging in metastatic breast cancer," *Journal of Clinical Oncology*, **22**, No 14, 2942-2953 (2004).
14. M.L. Frost, G.J.R. Cook, G.M. Blake, P.K. Marsden, N.A. Benatar, I. Fogelman, "A prospective study of risedronate on regional bone metabolism and blood flow at the lumbar spine measured by ^{18}F -fluoride positron emission tomography," *J. Bone Miner. Res.* **18**, No. 12, 2215-2222 (2003).
15. W. Brenner, C. Vernon, M. Muzi, D.A. Mankoff, J.M. Link, E.U. Conrad, J.F. Eary, "Comparison of different quantitative approaches to ^{18}F -fluoride PET scans," *Journal of Nuclear Medicine* **45**, No. 9, 1493-1500 (2004).
16. G.J.R. Cook, M.A. Lodge, G.M. Blake, P.K. Marsden, I. Fogelman, "Differences in skeletal kinetics between vertebral and humeral bone measured by ^{18}F -fluoride positron emission tomography in postmenopausal women," *J. Bone Miner. Res.* **15**, No. 4, 763-769 (2000).
17. R.A. Hawkins, Y. Choi, S.C. Huang, C.K. Hoh, M. Dahlbom, C. Schiepers, N. Satyamurthy, J.R. Barrio, M.E. Phelps, "Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET," *Journal of Nuclear Medicine* **33**, No. 5, 633-642 (1992).
18. C. Schiepers, J. Nuyts, G. Bormans, J. Dequeker, R. Bouillon, L. Mortelmans, A. Verbruggen, M.D. Roo, "Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine-18-fluoride PET," *Journal of Nuclear Medicine* **38**, No. 12, b1970-1976 (1997).



19. G.M. Blake, S.J. Park-Holohan, G.J.R. Cook, I. Fogelman, "Quantitative studies of bone with the use of ^{18}F -fluoride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate," *Semin. Nucl. Med.* **31**, No. 1, 28-49 (2001).
20. R.C. Puche, A. Rigalli, L. Trumper, O. Dip, J.L. Pereyra, G. Poudes, A. Roberti, R. Bocanera, R. Tozzini, "Estimation of bone turnover in climacteric women by the whole body retention of fluoride," *Maturitas*, **14**, No.1, 57-64 (1991).
21. G. Berding, W. Burchert, J. van den Hoff, et al. Evaluation of the incorporation of bone grafts used in maxillofacial surgery with F-18 fluoride ion and dynamic positron emission tomography," *Eur. J. Nucl. Med.* **22**, No. 10, 1133-1140 (1995).
22. C. L. Harmer, J. E. Burns, A. Sams, M. Spittle, "The value of fluorine-18 for scanning bone tumors," *Clin. Radiol.* **20**, No. 2, 204-212 (1969).
23. H. G. Kampffmeyer, H. Dworkin, E. A. Carr, F. E. Bull, "The effect of drug therapy on the uptake of radioactive fluorine by osseous metastases," *Clin. Pharmacol. Ther.* **8**, No. 5, 647-57 (1967).
24. G.J.R. Cook and I. Fogelman, "The role of positron emission tomography in the management of bone metastases," *Cancer* **88**, No. 12, 2927-33 (2000).
25. W. Brenner, K.H. Bohuslavizki, J.F. Eary, "PET Imaging of Osteosarcoma," *J. Nucl. Med.* **44**, No. 6, 930-942 (2003).
26. H. Schirrmeister, G. Glatting, J. Hetzel, K. Nussle, C. Arslanemir, A.K. Buck, K. Dziuk, A. Gabelmann, S.N. Reske, M. Hetzel, "Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and ^{18}F -labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer," *J. Nucl. Med.* **42**, No. 12, 1800-1804 (2001).
27. N.A. Gomzina, D.A. Vasil'ev, R.N. Krasikova, "Optimization of automated synthesis of 2- ^{18}F Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose involving base hydrolysis," *Radiochemistry* **44**, No. 4, 403-409 (2002).
28. D.M. Jewett, S.A. Toorongian, M.A. Bachelor, M.R. Kilbourn, "Extraction of ^{18}F from ^{18}O water by fast fibrous anion exchange resin," *Appl. Radiat. Isot.* **41**, No. 6, 583-586 (1990).
29. C. Lemaire, P. Damhaut, B. Lauricella, C. Mosdzianowski, J.L. Morelle, M. Monclus, J.V. Naemen, E. Mulleneers, J. Aerts, A. Plenevaux, C. Brihaye, A. Luxen, "Fast ^{18}F FDG synthesis by alkaline hydrolysis on a low polarity solid phase support," *J. Label. Compd. Radiopharm.* **45**, 435-447(2002).
30. H.H. Coenen, V.W. Pike, G. Stoklin, R. Wangner, "Recommendation for a practical production of ^{18}F FDG," *Appl. Radiat. Isot.* **38**, No. 8, 605-610 (1987).
31. K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin, "Efficient stereospecific synthesis of non-carrier-added 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution," *J. Nucl. Med.* **27**, No. 2, 235-38 (1986).
32. United State Pharmacopeia, USP **25**, 754-745 (2002).
33. Z. Marczenko, "Spectrophotometric Determination of Elements," Holsted Press, 281 (1976).
34. Z. Marczenko, "Spectrophotometric Determination of Elements," Holsted Press, 555 (1976).
35. United State Pharmacopeia, USP **24**, Vol 71 and 151 (2000).