



[¹⁸F]Flor üretiminde hedef olarak kullanılan [¹⁸O]H₂O içindeki organik safsızlıkların giderimi

Nuray Yıldız*, Deniz Kıvrakdal Özkul

Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 06100, Tandoğan, Ankara, Türkiye

Ö N E Ç İ K A N L A R

- ¹⁸F üretiminde kullanılmış [¹⁸O]H₂O'deki, organik safsızlıkların giderimi
- Giderim için ozonlama, ultrasonikasyon ve damıtma yöntemlerinin ayrı ayrı ve birleştirilmiş olarak örneklere uygulanması
- Saflaştırılmış [¹⁸O]H₂O ile [¹⁸F]flor ve [¹⁸F]FDG üretimi

Makale Bilgileri

Geliş: 20.05.2016

Kabul: 27.01.2017

DOI:

10.17341/gazimmfd.322186

Anahtar Kelimeler:

[¹⁸O]H₂O,
[¹⁸F] Flor,
siklotron,
ultrasonikasyon,
ozonlama

ÖZET

Pozitron yayıcı bir radyoizotop olan [¹⁸F]flor, parçacık hızlandırıcılarda hedef olarak kullanılan [¹⁸O]H₂O'un proton bombardımanı ile elde edilmektedir. Pahalı olan ve doğada çok az oranlarda bulunan [¹⁸O]H₂O'yu ışınlamadan sonra tekrar kullanmak radyofarmasötik üretim merkezleri açısından avantajlıdır. Ancak ışınlanmış [¹⁸O]H₂O'nun içerdiği organik ve inorganik safsızlıklar düşük [¹⁸F]flor verimine neden olmaktadır. Bu nedenle, ışınlanmış [¹⁸O]H₂O'nun safsızlıklarının giderimi ve [¹⁸F] üretiminde yeniden kullanılması, üretim merkezleri açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, [¹⁸F]FDG ([¹⁸F] florodeoksiglukoz) sentezi için gerekli olan ¹⁸F üretiminde kullanılmış [¹⁸O]H₂O'deki, organik safsızlıkların giderilmesi için ozonlama, ultrasonikasyon ve damıtma yöntemleri ayrı ayrı ve birleştirilmiş olarak örneklere uygulanmıştır. Bu çalışmada, organik safsızlıkların giderilmesi için belirlenen yöntemler ilk olarak hazırlanan model çözeltilerde denenmiştir. Işınlanmış [¹⁸O]H₂O'yu saflaştırmak için en uygun yöntem olduğu belirlenen ozonlama+ultrasonikasyon birleştirilmiş yöntemi ile aseton, asetonitril ve etanol gibi safsızlıkların giderimi sadece ozonlama ve ultrasonikasyon işlemlerinin uygulandığı durumlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu yöntemle saflaştırılan [¹⁸O]H₂O ile [¹⁸F]flor ve [¹⁸F]FDG üretimi yapılmış, saflaştırılmış [¹⁸O]H₂O ile verim %69 iken, taze [¹⁸O]H₂O ile %72 olarak elde edilmiştir. Sonuçlar, [¹⁸F]FDG verimindeki düşüşün sadece ışınlama aşamasından kaynaklanmış olabileceğini ve birleştirilmiş yöntemle safsızlıkların giderilmiş ışınlanmış [¹⁸O]H₂O ile elde edilen [¹⁸F]FDG veriminin kliniklerde kullanım için yeterli olduğunu göstermiştir.

Purification of organic impurities from [¹⁸O]H₂O used for production of [¹⁸F]fluoride as target material

H I G H L I G H T S

- Removing of organic impurities from [¹⁸O]H₂O which is used as target water to produce [¹⁸F] fluoride
- For removing, application of ozonolysis, ultrasonication, distillation methods separately and their combined forms
- Producing of [¹⁸F] fluoride and [¹⁸F] FDG by purified [¹⁸O]H₂O

Article Info

Received: 20.05.2016

Accepted: 27.01.2017

DOI:

10.17341/gazimmfd.322186

Keywords:

[¹⁸O]H₂O,
[¹⁸F] fluoride,
cyclotron,
ultrasonication,
ozonolysis

ABSTRACT

[¹⁸F]fluoride, which is a positron emitting radioisotopes, is obtained by proton bombardment of [¹⁸O]H₂O as target material with accelerated protons in particle accelerators. Due to its high cost and very low natural abundance of [¹⁸O]H₂O, using of recycled [¹⁸O]H₂O after irradiation is more advantageous for many radiopharmaceutical production centers. However, irradiated [¹⁸O]H₂O contains impurities which result in low [¹⁸F] fluoride yields. So, purification of irradiated [¹⁸O]H₂O and using it for routine production of [¹⁸F] is important. In this study, to remove organic impurities from [¹⁸O]H₂O, which is used as target water to produce [¹⁸F] fluoride for [¹⁸F] FDG ([¹⁸F] fluorodeoxyglucose) synthesis, ozonolysis, ultrasonication, distillation methods separately and their combined forms were applied to samples. The removing of acetone, acetonitrile and ethanol using a combination of ozonization+ultrasonication method, the more suitable method for purification of [¹⁸O]H₂O, was found higher than that of ozonization and ultrasonication methods alone. While the yield of [¹⁸F] FDG from fresh [¹⁸O]H₂O was 72%, the yield of [¹⁸F] FDG from purified [¹⁸O]H₂O was 69%. The results showed that the decrease in [¹⁸F] FDG yield may be attributed to irradiation step only and obtained yield from purified irradiated [¹⁸O]H₂O using combined purification method was sufficient for clinical purpose.

* Sorumlu Yazar/Corresponding author: nyildiz@eng.ankara.edu.tr / Tel: +90 312 203 3437

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Radyofarmasötikler, nükleer tıpta teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan ve hastaya en çok damar yoluyla verilen radyokimyasallardır. Görüntüleme kullanılan radyofarmasötikler genel olarak belli bir organ ya da dokuya yerleşmesini sağlayan bir biyokimyasal ajan ve yaydığı ışının kamera sistemleri ile belirlenerek tutulduğu dokunun izlenebilmesini sağlayan bir radyoaktif ajandan oluşmaktadır. Son yıllarda mannozla birleştirilerek elde edilen [¹⁸F]FDG (¹⁸F radyoizotopu ile işaretlenmiş Florodeoksiglukoz), pozitron emisyon tomografi ile görüntüleme yaygın olarak kullanılan bir ¹⁸F radyofarmasötikidir [1]. [¹⁸F]Flor nükleer tıpta görüntüleme amacıyla kullanılan pozitron yayıcı bir radyoizotoptur. Bu izotop parçacık hızlandırıcılarda (siklotron) hedef olarak kullanılan ¹⁸O'ce zenginleştirilmiş suyun ([¹⁸O]H₂O, zenginleşme oranı %95-97 olan) proton bombardımanı ile elde edilmektedir. Elde edilen [¹⁸F]Flor bir kimyasal sentez işleminden sonra hastada görüntülenmesi hedeflenen organa gidebilecek kimyasal forma getirilir. Doğada %0.2 oranında bulunan [¹⁸O]H₂O ticari olarak kademeli damıtma kolonlarında elde edilmektedir. [¹⁸O]H₂O pahalı olduğu için üretim merkezleri açısından yeni [¹⁸O]H₂O satın alma yerine ışınlanmış suyu tekrar kullanmak daha avantajlıdır [2, 3]. Gerek ışınlama, gerek kimyasal sentez işlemleri ¹⁸O'ce zenginleştirilmiş suyun kirlenmesine [4] ve ışınlanmış [¹⁸O]H₂O içindeki safsızlıklar ise [¹⁸F] veriminin düşmesine neden olur [5]. Işınlanmış suyun, [¹⁸O]H₂O, tekrar kullanılması içindeki organik (etanol, metanol, asetonitril) [2] , inorganik (K⁺, Na⁺, Cl⁻ vb) [2] ve radyonüklidik safsızlıkların [6] giderilmesi ile gerçekleştirilebilir. İnorganik (iyonik) safsızlıkları gidermede yaygın olarak katı faz ekstraksiyonu yöntemi kullanılmaktadır [7]. Araştırmacılar, ışınlanmış [¹⁸O]H₂O içindeki organik safsızlıkları gidermek için, ozon [8] , damıtma[9] , UV ile oksidasyon[2], He gazı geçirme [5], elektrolitik saflaştırma [10], fotokatalitik yanma [11] gibi çeşitli yöntemler denemişlerdir. Moon vd. [2] UV ışınlama ve ozonlama işlemlerini birlikte uygulamışlardır. Elde edilen ¹⁸F ve ¹⁸F [FDG] verimleri, saflaştırılmış ve ilk kez kullanılmış [¹⁸O]H₂O için yaklaşık aynı olduğunu belirlemişlerdir. Asti vd. [8], ışınlanmış [¹⁸O]H₂O içindeki organik safsızlıkları gidermede ozonlama ve damıtma yöntemlerini kullanmış ve işlem sonunda safsızlık miktarında büyük oranda düşüş olduğunu saptamışlardır. Çalışmalar, damıtma, UV ışınlama, ozonlama gibi organik safsızlıkları gidermede kullanılan yöntemlerin [12, 13] birleştirilmiş şekilde uygulanmasının [14, 15] tek tek uygulanmasına göre daha etkin olduğunu göstermiştir. Son yıllarda ileri oksidasyon proseslerinden biri olan sonokimyasal oksidasyon yöntemi, atık sularda bulunan klorlu aromatik ve alifatik bileşikler, alkoller ve ilaçlar gibi organik safsızlıkların gideriminde yaygın olarak kullanılmaktadır [16, 17]. Sonokimyasal oksidasyon yöntemi, kavitasyon yolu ile oksidatif bir ortam oluşturmak için ses (sonik) ve ses ötesi (ultrasonik) dalga uygulamalarını içermektedir. Kavitasyon baloncuklarındaki

su buharı ve oksijen ısı ayrışmaya uğrayarak H₂, OOH, OH radikalleri ve O atomlarını oluştururlar. Oluşan hidroksil radikalleri, hidrojenle tepkimeye girerek su oluşturur ya da organik bileşiğin bozunmasını sağlar [18, 19]. Bu durum ses ötesi etkilerin, ¹⁸F [FDG] sentezi için gerekli ¹⁸F in üretiminde hedef olarak kullanılan ve ışınlama sonunda bir tür atık su olan [¹⁸O]H₂O 'in saflaştırılmasında da kullanılabilceğini göstermektedir. Literatür araştırmaları sonunda ışınlanmış [¹⁸O]H₂O saflaştırılmasında ses ötesi dalgaların tek başına ya da diğer yöntemlerle birleştirilmiş halde kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada su içindeki organik madde gideriminde oldukça etkili olan ultrasonikasyon yöntemi de ışınlanmış [¹⁸O]H₂O için ilk kez denenmiştir. Ozonlama, ultrasonikasyon ve damıtma yöntemlerinin arıtmadaki etkinlikleri tek tek ve birleştirilmiş yöntemler üzerinde incelenmiştir.

2. DENEYSEL METOT (EXPERIMENTAL METHOD)

Bu çalışmada, CTI model siklotronunda [¹⁸F]Flor üretiminde kullanılmış olan ışınlanmış [¹⁸O]H₂O Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler A. Ş.'den (Türkiye) temin edilmiştir. Organik bileşikler gaz kromatografi (Agilent 6890, DB-WAX kolon), radyonüklidik safsızlıklar çok kanallı analizör, Fe²⁺, Cu²⁺ and Zn²⁺ gibi kanyonlar atomik absorpsiyon spektroskopisi (Perkin Elmer Analyst 800AAS) diğer iyonlar ise iyon kromatografi (Dionex ICS-3000) ile analiz edilmiştir. Her [¹⁸F]Flor üretiminde 2 mL [¹⁸O]H₂O kullanılmaktadır. [¹⁸F]Flor üretildikten sonra sentez cihazından alınan kullanılmış [¹⁸O]H₂O miktarı az olduğundan saflaştırma işlemi için uygulanması planlanan yöntemler hazırlanan model çözeltiler üzerinde denenmiştir. Model çözelti derişimleri kullanılmış [¹⁸O]H₂O içindeki safsızlık miktarları dikkate alınarak belirlenmiştir. Aseton (Merck) 300-42000 ppm, etanol (Merck) 40-55000 ppm ve asetonitril (Merck) 30-5500 ppm derişim aralığında hazırlanmıştır. Aynı sentez cihazından farklı üretimler sonucu alınarak karıştırılmış ışınlanmış [¹⁸O]H₂O örneklerinin analizleri ayrı ayrı yapılmış ve örnekler S1, S2, S3 olarak etiketlenmiştir (Tablo 1). Çalışılan model çözeltiler ise M1, M2 ve M3 şeklinde etiketlenmiştir.

Tablo 1. CTI model siklotronunda [¹⁸F]Flor üretiminde kullanılmış olan ışınlanmış [¹⁸O]H₂O örnekleri (Irradiated [¹⁸O]H₂O used [¹⁸F] fluoride production in CTI model cyclotron)

Örnek No	Aseton (ppm)	Etanol(ppm)	Asetonitril (ppm)
S1	-	300	5500
S2	35000	50000	5000
S3	400	-	30

Organik safsızlıkları gidermek için ozonlama, ultrasonikasyon, damıtma yöntemleri ve ozonlama-damıtma, ultrasonikasyon+damıtma ardışık işlemleri, ozonlama+ ultrasonikasyon eş anlı işlemleri önce model bileşiklere sonra etiketlenmiş örneklere uygulanmıştır. Ozonlama işlemi için kapasitesi 400 mg/h olan OPAL OG

400 marka ozon jeneratörü, ultrasonikasyon işlemi için 20 kHz frekansta ve 300 W gücünde SONICS VIBRA CELL marka bir cihaz ve damıtma işlemi için laboratuvarında kurulmuş basit bir düzenek kullanılmıştır. Ayrıca [¹⁸F]Flor üretimi için SIEMENS CTI marka siklotron, [¹⁸F]FDG üretimi için ise IBA - Synthera marka sentez cihazı kullanılmıştır.

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR (RESULTS AND DISCUSSIONS)

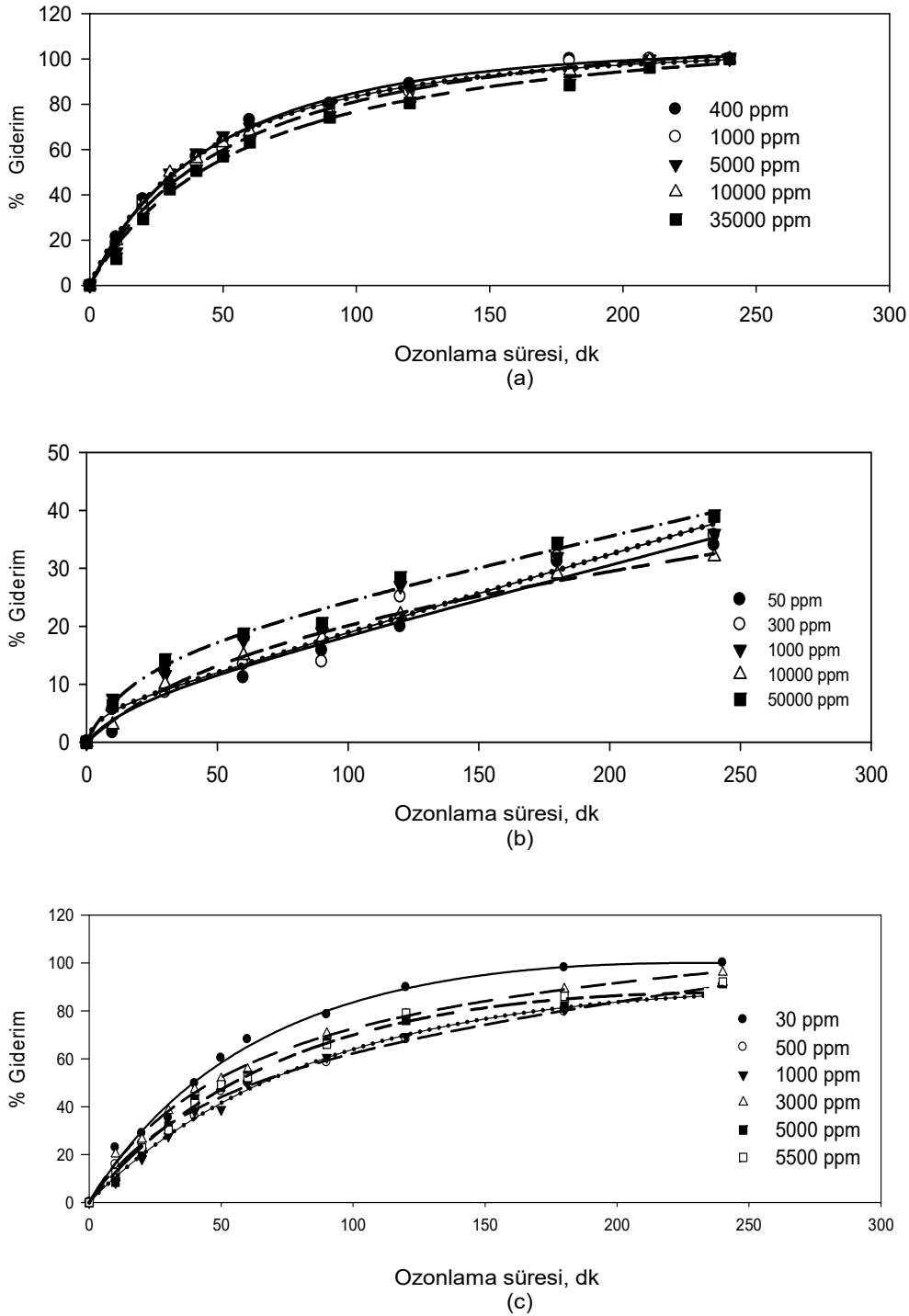
Işınlanmış [¹⁸O]H₂O içindeki iyonik, radyonüklidik ve organik safsızlıkların analizi yapılarak miktarları belirlenmiş ve saflaştırma işlemleri uygulanmıştır. Yapılan analizler sonucu ışınlanmış [¹⁸O]H₂O örnekler içindeki iyonik safsızlık miktarlarının siklotronda ışınlamaya ya da üretim verimine etki etmeyecek ölçüde olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Literatürde, eser miktardaki iyonik safsızlıkları içeren ışınlanmış [¹⁸O]H₂O ve taze [¹⁸O]H₂O ile elde edilen üretim verimleri birbirine çok yakın olduğu bulunmuştur [2, 4]. Analizlenen [¹⁸O]H₂O örnekleri içinde radyonüklidik safsızlığa rastlanmamıştır. Işınlanmış [¹⁸O]H₂O daki organik safsızlık içeriğinin 30-5500 ppm asetonytril, 400-35000 ppm aseton ve 300-50000 ppm etanol olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Farklı sentez cihazlarından elde edilen örnekler kullanılan kimyasal maddelere bağlı olarak farklı derişimde kirletici içermekle birlikte aynı sentez cihazından farklı üretimler sonunda alınan örneklerin de organik safsızlık içerikleri farklı olabilmektedir (Tablo 1). Öncelikle örneklerde belirlenen derişim oranları dikkate alınarak hazırlanan model çözeltiler ile saflaştırma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Ozonlama işleminin organik madde giderimine etkisini görmek için ilk olarak organik safsızlıkları tek tek içeren model çözeltiler hazırlanmış ve ozonlama işlemi uygulanmıştır. Bu işlemde model çözeltiler içindeki organik maddeler tamamen giderilinceye kadar ozonlanmıştır. Çalışmalar farklı başlangıç derişimindeki çözeltiler için yapılarak başlangıç derişimi ve ozonlama süresinin organik kirliliklerin giderimine etkisi araştırılmıştır. Sadece aseton,

etanol ya da asetonytril içeren farklı başlangıç derişimindeki model çözeltilerin ozonlama işlemi sonuçları Şekil 1a, Şekil 1b ve Şekil 1c'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde aseton için başlangıç derişiminin organik madde giderimini büyük ölçüde etkilemediği görülmüştür. 4 saat ozonlama işlemi ile 400 - 35000 ppm derişiminde aseton içeren çözelti içindeki asetonun tamamı giderilebilmektedir. Etanol giderimi incelendiğinde etanolün, aseton ve asetonytrile göre daha yavaş giderildiği gözlemlenmiştir. Bu durum alkollerin suda çözünmüş halde bulunmalarına bağlı olarak ozon gibi elektrofillere ulaşmasının zor olması ile açıklanabilir. Benzer bulgular süreli yayınlarda rastlanmaktadır [20]. 4 saat ozonlama işlemi sonunda etanolün %30-40 civarında giderildiği saptanmıştır. Farklı başlangıç derişimlerinde hazırlanan asetonytril çözeltilerinin ozonlama işlemi sonuçları incelendiğinde ise asetonytril gideriminin asetona göre daha yavaş olduğu gözlenmiştir. 50 dk sonunda asetonytril giderimi %50 civarında iken, aseton giderimi %60-70'e kadar çıkmıştır. Başlangıç derişimine bağlı olarak 4 saat işlem sonundaki giderim oranı %90 ile %100 arasında değişmektedir.

Ultrasonikasyon yöntemi ışınlanmış [¹⁸O]H₂O'ın saflaştırılması için ilk kez denenmiştir. Ultrasonikasyon işlemi için de ozonlama işleminde olduğu gibi önce model çözeltilerle çalışılmış ve uygun koşullar belirlendikten sonra bu koşullarda yöntem ışınlanmış [¹⁸O]H₂O örneklerine uygulanmıştır. İlk olarak organik safsızlıkları tek tek içeren model çözeltiler hazırlanmış ve bir saat boyunca ultrasonikasyon işlemi uygulanmıştır. Yapılan ilk çalışmada sıcaklık artışı çok olduğu için bütün deneyler su-buz banyosunda, sıcaklık 20-25°C'da tutularak gerçekleştirilmiştir. Sıcaklık kontrolü zor olduğu için ultrasonikasyon işlemi örneklere bir saat uygulanmış bulgular Şekil 2a, Şekil 2b ve Şekil 2c'de verilmiştir. 1 saat ultrasonikasyon uygulanmış model bileşiklerde başlangıç derişimine bağlı olarak aseton gideriminin %30-70, etanol gideriminin %4-15 ve asetonytril gideriminin ise %20-45 arasında olduğu belirlenmiştir. Başlangıç derişimi ile %

Tablo 2. Farklı sentezlerden alınan ışınlanmış [¹⁸O]H₂O örneklerinin iyon analizi
(Ion analysis of [¹⁸O]H₂O samples obtained from different synthesis)

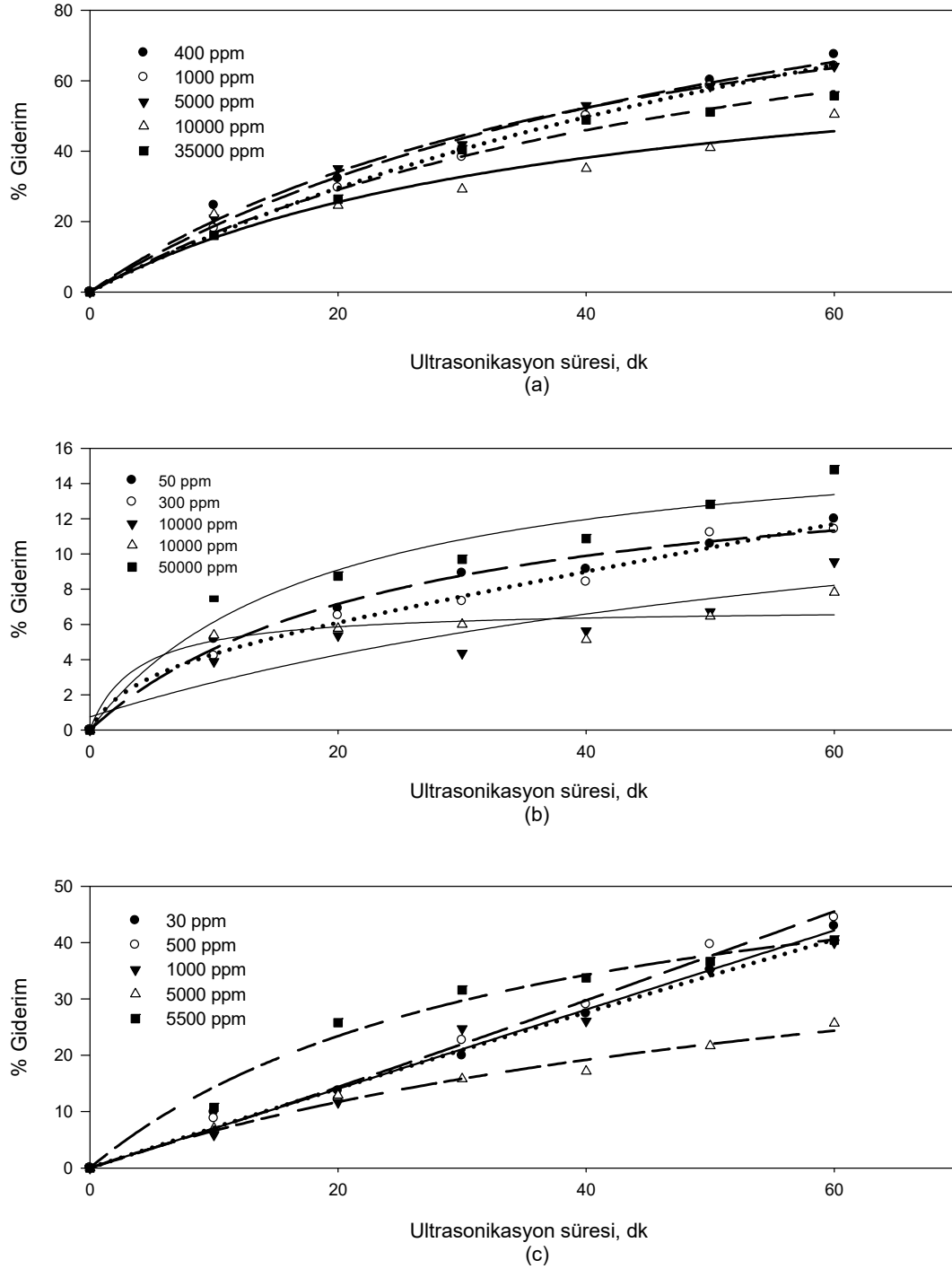
Test	S1	S2	S3	Spesifikasyon mg/mL
Ca ²⁺	0,6144	0,0021	0,2110	< 1
Mg ²⁺	0,0374	0,0058	0,2208	< 1
Na ⁺	0,3011	0,0686	2,1672	< 2
K ⁺	4,2481	1,5046	0,2827	< 1
Fe ²⁺	0,0769	0,0856	0,0397	< 0,1
NH ₄ ⁺	0,6654	0,1293	0,2501	< 1
Zn ²⁺	0,0305	0,1937	0,5003	< 1
Cu ²⁺	0,0389	0,0005	0,0345	< 1
F ⁻	0,5722	0,9158	0,0627	< 1
Cl ⁻	2,5623	0,6402	0,3085	< 1
Br ⁻	0,1287	0,1775	0,0977	< 1
NO ₃ ⁻	0,4462	0,1284	0,3368	< 1
PO ₄ ³⁻	0,8975	0,0021	0,0024	< 1
SO ₄ ²⁻	0,1625	0,1754	0,1391	< 1



Şekil 1. Ozonlama süresi ve başlangıç derişiminin organik safsızlık giderimine etkisi a)Aseton b) Etanol c) Asetonitril
(The effect of ozonolysis time and initial concentration on removal of organic impurities a) Acetone b) ethanol c) Acetonitril)

giderim değerlerinde anlamlı bir değişim olmamakla birlikte etanol ve asetoneitril için yüksek derişimlerde de yüksek %giderim elde edilmiştir. Organik safsızlıkların tek tek ozonlanması incelendikten sonra üç organik safsızlığı da içeren model çözeltiler hazırlanmış ve ozonlama, ultrasonikasyon ve damıtma işlemleri uygulanmış, sonuçlar Tablo 3’de verilmiştir. Organik maddeleri tek tek içeren

model çözeltilerde organik madde giderimi ile üç organik safsızlığı da içeren model çözelti içindeki ozonlama ile giderim oranları karşılaştırıldığında asetone ve asetoneitril için % giderim değerlerinde bir fark olmadığı söylenebilir; ancak etanol ve asetoneitrili birlikte içeren çözeltide, derişimi düşük olmasına rağmen etanol gideriminin asetoneitril gideriminden daha düşük olduğu gözlenmiştir.



Şekil 2. Ultrasonikasyon süresi ve başlangıç derişiminin organik safsızlık giderimine etkisi a)Aseton b) Etanol c) Asetonitril (The effect of ultrasonication time and initial concentration on removal of organic impurities a)Acetone b) Ethanol c)Acetonitrile)

Üç safsızlığı da içeren model çözeltiler içindeki asetonun ultrasonikasyon yöntemi ile giderimi, sadece aseton içeren model çözeltilerle karşılaştırıldığında, daha düşük olduğu gözlenmiştir. 1000 ppm aseton içeren çözeltideki aseton giderimi %65 iken (Şekil 2a), üç safsızlığı da içeren çözeltideki (Tablo 3) aseton giderimi %55'dir. Ultrasonikasyon yönteminde ortamda etanol ve asetonitrilin varlığı aseton giderimini olumsuz etkilemektedir. 5500 ppm

derişiminde asetonitril içeren karışım halindeki çözeltide (Tablo 3) giderim %35 civarındadır. Bu değer sadece asetonitril içeren çözeltide (Şekil 2c) elde edilen sonuç ile aynıdır; ancak bu durum ikili karışımlar için değişmektedir. Sadece 30 ppm derişiminde asetonitril içeren (Şekil 2c) çözeltide giderim %45 iken etanol ve asetonitril içeren model çözeltide (Tablo 3) asetonitril giderimi %25 civarında kalmıştır. Aseton ve asetonitril içeren model

çözeltilerdeki (Tablo 3) asetonitril giderimi incelendiğinde ise %25 civarında olduğu görülmüştür. Aynı derişimde sadece asetonitril içeren çözeltilerdeki (Şekil 2c) giderim ise %45'dir. Model çözeltileri karışımlarından organik safsızlıkların giderimi damıtma yöntemi ile de gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir. Damıtma ile elde edilen giderim oranları ozonlama ve ultrasonikasyon yöntemi ile elde edilenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak toplam madde kaybı damıtma işlemi için bir dezavantajdır. Deneysel sonuçlar saflaştırma işleminden sonra toplam örneğin yaklaşık %70 inin F¹⁸ sentezinde kullanım için uygun olduğunu ortaya koymuştur. Model çözeltilerle farklı derişimlerde ve ikili - üçlü kirletici içeren örneklerde giderim için gerçekleştirilen ozonlama, ultrasonikasyon ve damıtma ön deneylerinden sonra, ışınlanmış [¹⁸O]H₂O içindeki safsızlıkların giderimi için ozonlama ve ultrasonikasyon işlemleri uygulanmış sonuçlar Şekil 3 ve Şekil 4'de verilmiştir. Elde edilen sonuçlar model çözeltiler ile elde edilenler ile benzer bulunmuştur. Sonuçlar ozonlama işleminin organik madde gideriminde oldukça etkili bir yöntem olmasına rağmen H₂O oluşumundan dolayı uzun ozonlama sürelerinin organik maddelerin giderimi için uygun olmadığını göstermiştir. Ozonlama işlemi sonucu organik maddelerin oksidasyonu ile CO₂ ve H₂O gibi ürünlerin oluştuğu bilinmektedir [8].

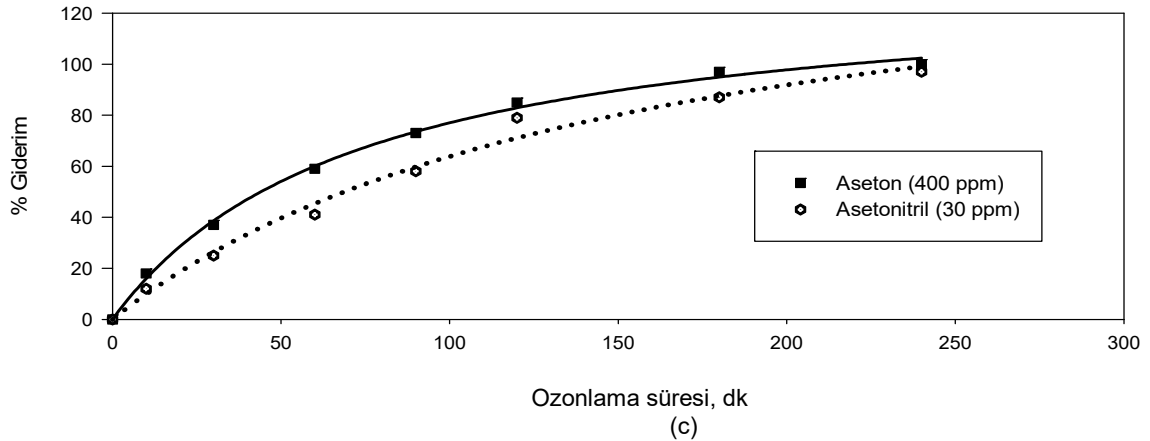
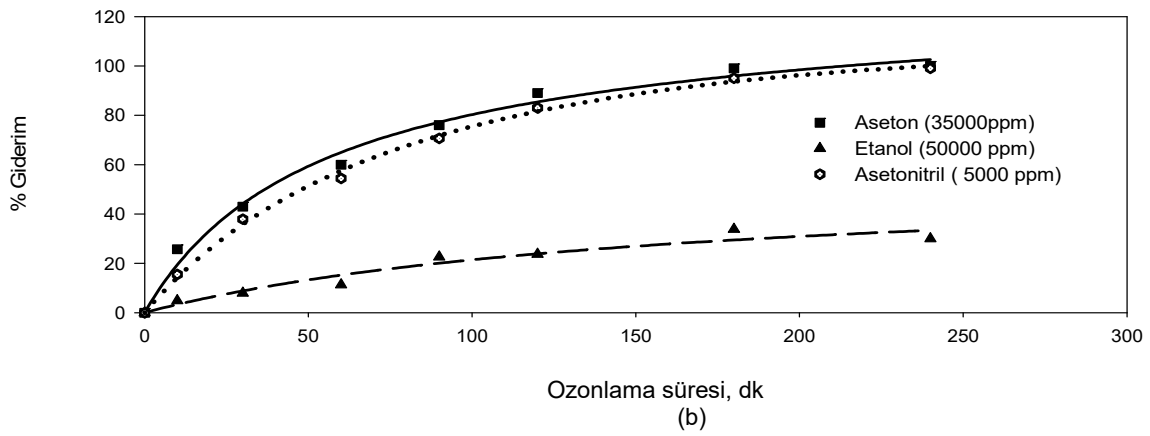
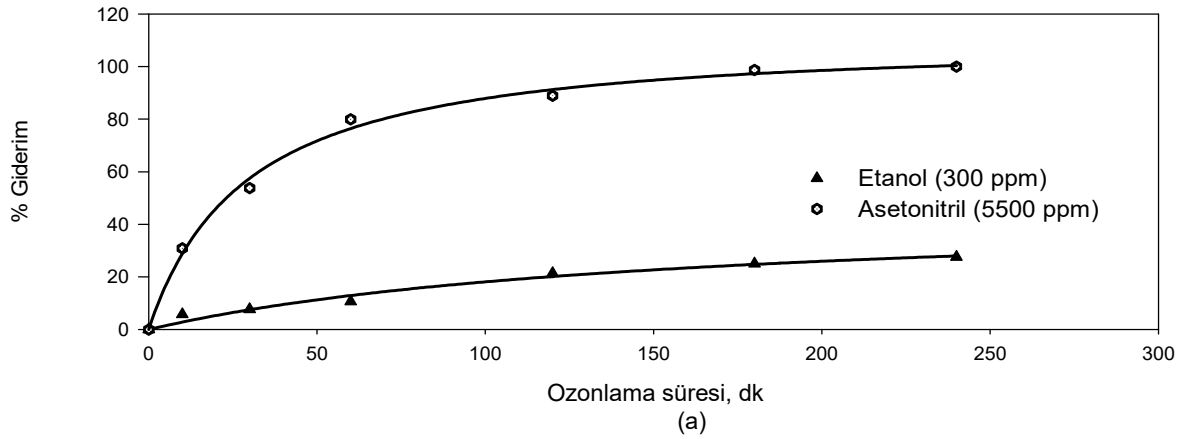
Oluşan H₂O, [¹⁸O]H₂O içindeki % O-18 miktarını azaltacağı için, en uygun ozonlama süresi belirlenmelidir. Bunu belirlemek için Fawdry'nin [3] çalışmasında yararlandığı gravimetrik analiz yöntemi uygulanmıştır. Üç farklı ışınlanmış [¹⁸O]H₂O örneği 4 saat boyunca ozonlanmış ve belirli sürelerde örnek alınarak organik safsızlıklar için gaz kromatografi analizleri yapılmış ve % O-18 miktarları gravimetrik olarak belirlenmiştir (Tablo 4). Sonuçlar incelendiğinde % O-18 miktarının azalmaması için en uygun ozonlama süresinin 10 dakika olduğuna karar verilmiştir, ancak 10 dakika ozonlama işlemi ile organik maddelerin tümü giderilememiştir (Şekil 3). Bu nedenle ozonlama işleminin diğer yöntemlerle birleştirilerek uygulanması gerektiği düşünülmüştür. Ozonlama işlemine benzer olarak ultrasonikasyon işlemi de oluşan hidroksil radikallerinin hidrojenle birleşmesi ile su oluşur. Oluşan su % O-18 miktarını azaltacağı için ultrasonikasyon işlemi

sonucu ışınlanmış [¹⁸O]H₂O içindeki % O-18 miktarları belirlenmiştir [3]. Üç farklı ışınlanmış [¹⁸O]H₂O örneğine bir saat boyunca ultrasonikasyon işlemi uygulanmış ve belirli sürelerde örnek alınarak % O-18 miktarı gravimetrik olarak belirlenmiştir (Tablo 4). Örneklerin ultrasonikasyon ile organik madde giderim sonuçları Şekil 4'de verilmiştir. Şekil 4 ve Tablo 4 incelendiğinde ultrasonikasyon süresinin artması ile giderilen organik madde miktarının arttığı ancak % O-18 miktarının azaldığı görülmektedir. Siklotronda saflaştırılmış [¹⁸O]H₂O nin hedef olarak kullanılabilirliği kimyasal saflığı yanında % O-18 zenginliği de göz önünde bulundurularak değerlendirilir. Bu yüzden ultrasonikasyon süresi % O-18 miktarını etkileyen önemli bir parametredir. Organik madde miktarı az olduğunda % O-18 miktarında büyük bir değişiklik olmadan bir saat ultrasonikasyon işlemi ile organik safsızlıklar giderilebilmektedir; ancak safsızlıkların tümü giderilemediği için ultrasonikasyon işlemine ek olarak başka yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Ozonlama, ultrasonikasyon ve damıtma işlemleri organik maddelerin gideriminde etkin yöntemler olmasına rağmen, yöntemlerin tek başına uygulanması yukarıda sıralanan nedenlerden dolayı [¹⁸O]H₂O in saflaştırılmasında uygun değildir. Bu nedenle ozonlama+damıtma, ultrasonikasyon+damıtma ardışık işlemleri ve ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı yöntemlerinin model çözeltilerdeki organik safsızlıkların giderimindeki etkinlikleri incelenmiş ve sonuçlar Tablo 5'de verilmiştir. Ozonlama işleminde su miktarındaki artış nedeni ile ozonlama süresi 10 dakika olarak alındığını belirtmiştik. 10 dakika ozonlama işlemi ile de organik maddelerin tamamı giderilemediği için ozonlama işleminden sonra damıtma işlemi uygulanmış ve organik madde giderimi incelenmiştir. Yapılan ozonlama işlemi sonuçlarında organik madde gideriminin başlangıç derişimi ile doğrudan ilgili olmadığı belirlenmişti. Bu yüzden 10 dk ozonlama işlemi ile elde edilen % giderim değerleri üç örnekte de birbirine yakın bulunmuştur. 10 dk ozonlama işleminden sonra yapılan damıtma işlemi ile de organik safsızlıklar büyük ölçüde giderilmiştir. Ozonlama-damıtma ardışık işlemi tek başına damıtma işlemi ile karşılaştırıldığında üç organik safsızlığı da içeren örnekte toplam % geri kazanım oranı ozonlama-damıtma ardışık işlemiyle daha yüksek olmuştur (Tablo 6).

Tablo 3. Ozonlama, ultrasonikasyon ve damıtma işlemi uygulanmış ikili ya da üçlü kirletici içeren model çözeltilerde % giderim

(% removal in model solutions containing dual or ternary contaminants applied ozonolysis, ultrasonication and distillation)

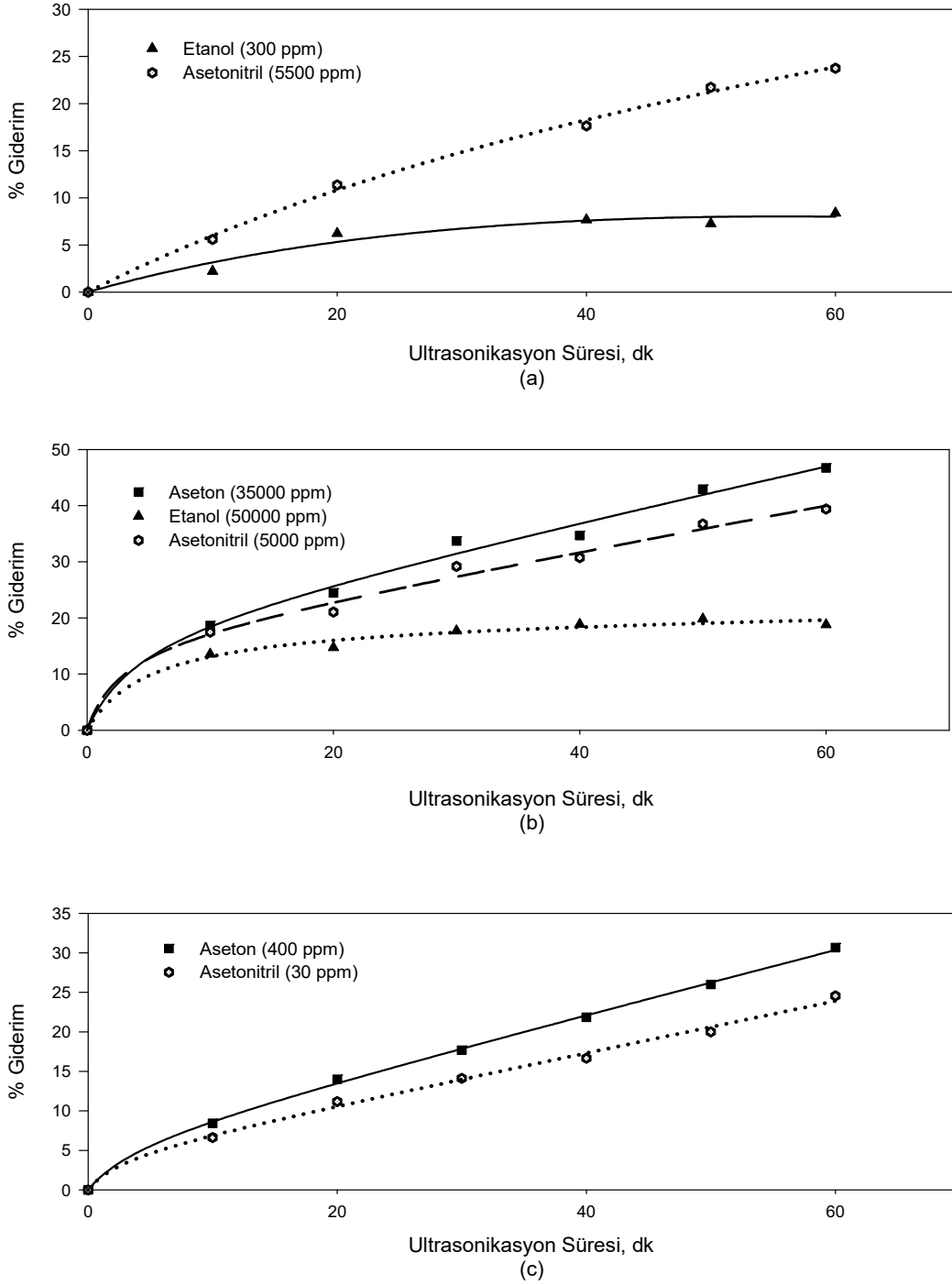
Örnek No	Organik kirletici (ppm)	% Giderim Ozonlama işleminden sonra (240 dk)	% Giderim Ultrasonikasyon işleminden sonra (60 dk)	% Giderim damıtma işleminden sonra
M1	Etanol (300)	20	7	74
	Asetonitril (5500)	100	25	100
M2	Aseton(900)	100	55	94
	Etanol (50)	30	20	56
M3	Asetonitril (5500)	100	35	89
	Aseton (400)	100	32	100
	Asetonitril (30)	100	24	100



Şekil 3. Işınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ örneklerine ozonlama işlemi uygulaması a) S1 b) S2 c) S3
(Application of ozonolysis process on irradiated $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ samples a) S1 b) S2 c) S3)

Üç safsızlığı da içeren 150 mL örneğin tek başına damıtma işlemi ile % 73'ü (110 mL) aseton miktarı 4 ppm, etanol miktarı 7 ppm ve asetonitril miktarı 110 ppm değerine düşürülmüştür. Aynı miktarda safsızlık içeren örneğe 10 dk ozon ardından damıtma işlemi uygulandığında ise 150 mL örneğin % 87'si (130 mL) geri kazanılmıştır. Bu örnek içindeki aseton miktarı 50 ppm, etanol miktarı 10 ppm ve asetonitril miktarı 320 ppm dir (Tablo 6). Etanol ve

asetonitril (M1) ya da aseton ve asetonitril (M3) içeren örneklerin geri dönüşümleri incelendiğinde ise tek başına damıtma işlemi ve 10 dk ozonlama ardından damıtma işlemleri arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Etanol ve asetonitril içeren örneğe tek başına damıtma işlemi uygulandığında örneğin %87'si (130 mL) etanol miktarı 300 ppm değerinde, asetonitril ise tamamen giderilmiş şekilde geri kazanılmıştır. Aynı örneğe 10 dk ozon ardından



Şekil 4. Işınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ örneklerine ultrasonikasyon işlemi uygulaması a)S1, b) S2, c) S3
(Application of ultrasonication process on irradiated $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ samples a)S1, b)S2, c)S3)

damıtma işlemi uygulandığında ise geri dönüşüm oranı damıtma işlemindeki gibi %87 olarak belirlenmiştir. Bu örnek içindeki etanol miktarı 260 ppm, asetonyitril miktarı ise 4 ppm dir. Aseton ve asetonyitril içeren örneğe uygulanan tek başına damıtma işlemi ile 10 dk ozonlama ardından damıtma işlemi sonuçları karşılaştırıldığında ise iki işlem sonucunda elde edilen saflaştırılmış örnek miktarları arasında fark olmadığı gözlenmiştir. İki uygulamada da % geri dönüşüm %93'dür ve safsızlıklar

tamamen giderilmiştir. Sonuç olarak safsızlık miktarları yüksek olduğunda ozonlama işlemi ardından damıtma işlemi, tek başına damıtma işlemine göre geri kazanım oranı açısından daha uygun olduğu belirlenmiştir. Safsızlık miktarları daha az olduğunda ise iki uygulama arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle safsızlık miktarı az olduğunda enerji ve zaman kaybına neden olmamak için tek başına damıtma işlemi uygulamak daha avantajlı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 4. Işınlanmış örneklerin ozonlama, ultrasonikasyon ve ozonlama+ ultrasonikasyon işlemlerinden sonra gravimetrik olarak belirlenmiş % O-18 değerleri

(O-18 % data of irradiated samples determined as gravimetrically after ozonolysis, ultrasonication and ozonolysis+ultrasonication process)

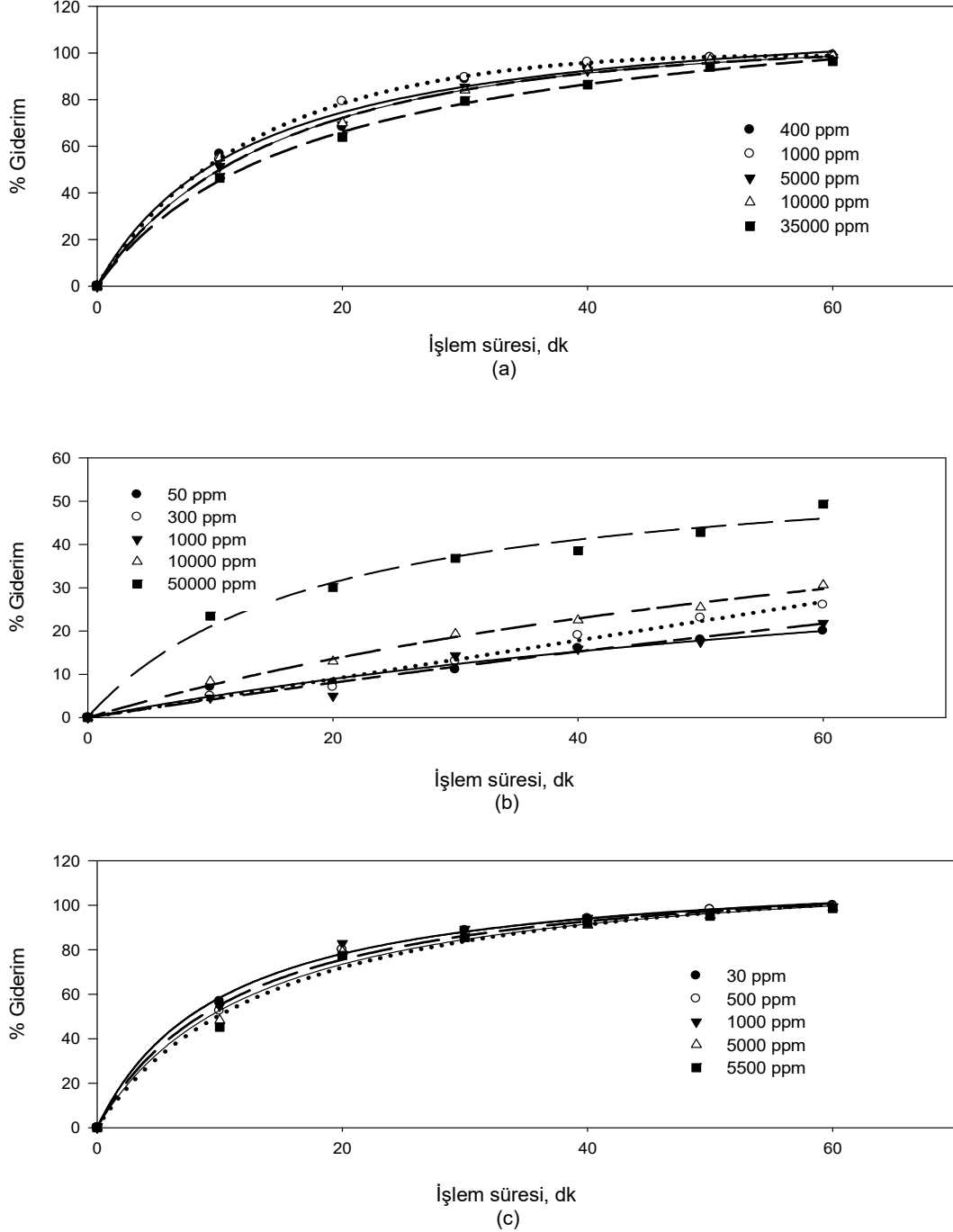
Örnek No	Işınlanmış [¹⁸ O]H ₂ O	% [¹⁸ O]					
		Ozonlama Süresi (dk)					
		10	30	60	120	180	240
S1	91,21	90,15	87,18	88,76	89,98	87,18	81,21
S2	92,30	90,37	90,42	89,32	86,69	84,93	78,79
S3	89,71	86,62	86,37	86,45	84,52	85,40	79,62
		Ultrasonikasyon Süresi (dk)					
		10	20	30	40	50	60
S1	91,21	88,86	88,92	90,69	89,99	89,63	89,52
S2	92,30	78,8	75,32	74,98	73,27	73,51	73,04
S3	89,71	89,28	88,57	88,29	86,45	85,98	85,28
		Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi süresi (dk)					
		10	20	30	40	50	60
S1	91,21	90,68	90,15	89,97	89,61	89,08	87,31
S2	92,30	80,95	80,42	78,11	77,06	76,53	76,00
S3	89,71	90,09	89,87	89,13	88,65	88,11	87,97

Tablo 5. Birleştirilmiş yöntemler için organik safsızlıkların % giderim (Removal % of organic impurities for combined methods)

Örnek No	Organik safsızlık	%Giderim ozonlama+damıtma	%Giderim ultrasonikasyon+damıtma	%Giderim ozonlama+ultrasonikasyon
M1	etanol	75	-	35
	asetonitril	88	-	95
M2	aseton	94	97	100
	etanol	82	80	40
	asetonitril	95	67	100
M3	aseton	100	-	100
	asetonitril	100	-	100

Tablo 6. M2 örneği için damıtma ve ozonlama+damıtma işlemi geri kazanım miktarları (Recycling amount of M2 samples for distillation and ozonolysis+distillation process)

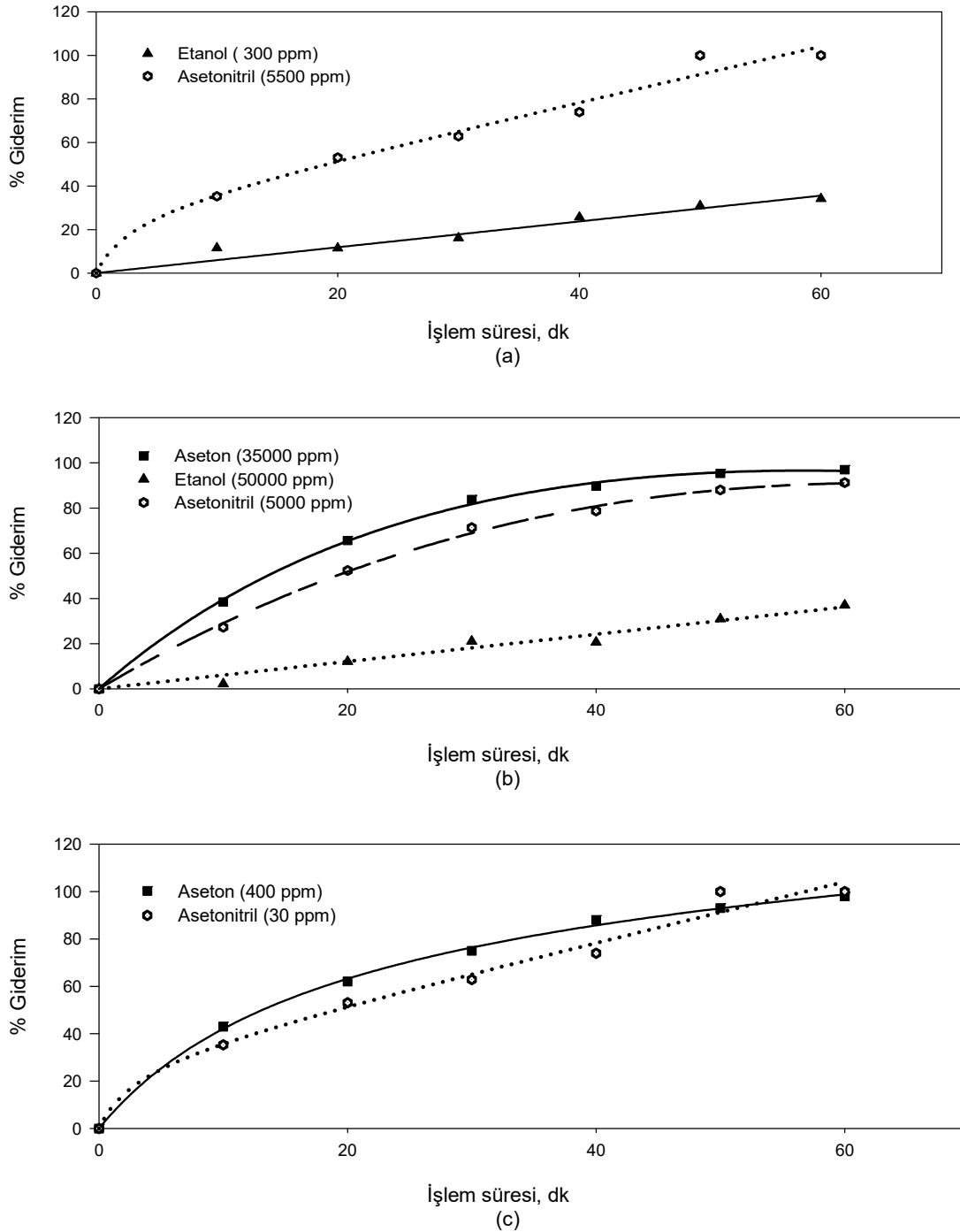
Damıtma	Aseton (mg/mL)	Etanol (mg/mL)	Asetonitril (mg/mL)
Model çözelti (150 mL)	0,90	0,05	5,50
Birinci örnek (20 mL)	6,15	0,20	36,60
İkinci örnek (20 mL)	0,40	0,11	3,90
Balonda kalan örnek (110 mL)	0,004	0,007	0,11
Ozonlama +damıtma			
Model çözelti (150 mL)	0,90	0,05	5,5
10 dk ozon	0,77	0,05	4,9
Birinci örnek (20 mL)	6,2	0,3	39
Balonda kalan örnek (130 mL)	0,05	0,01	0,32



Şekil 5. Ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işleminin % giderime derişim ve sürenin etkisi
a)Aseton b)Etanol c) Asetonitril (The effect of concentration and time on ozonolysis+ultrasonication process)

Örneklere ultrasonikasyon+damıtma ardışık işlemleri uygulanmış ve %giderim ve % geri kazanım oranlarında belirgin bir değişim gözlenmediğinden, ultrasonikasyon işleminin ardından damıtma işleminin uygulanmasının avantaj sağlamayacağı sonucuna varılmıştır. Literatür çalışmaları oksidasyon proseslerinin birlikte uygulanmasının organik madde giderimini hızlandırdığını göstermektedir [21]. Bu avantajdan yararlanmak için ışınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ içindeki organik safsızlıkların giderilmesinde ozonlama ve

ultrasonikasyon yöntemleri birlikte uygulanmıştır. İlk olarak organik safsızlıkları tek tek içeren model çözeltiler hazırlanmış ve bir saat boyunca ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin uygulanması, sonuçlar Şekil 5’de verilmiştir. Organik maddelerin giderimi tek tek incelendikten sonra üç safsızlığı da içeren model çözeltiler hazırlanmış ve bir saat boyunca ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işleminin uygulanması, sonuçlar Tablo 5’de verilmiştir. Ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde



Şekil 6. Işınlanmış $[^{18}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$ örneğine ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işleminin uygulaması a) S1 b) S2 c) S3
(Application of ozonolysis+ultrasonication process at the same time on to irradiated $[^{18}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$ sample)

giderimi oldukça yüksektir. Şekil 5 incelendiğinde 1000 ppm derişimindeki çözeltiye 20 dk ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile asetonun %80'i giderildiği görülmüştür. Aynı derişimde aseton içeren çözeltiye yalnız ozonlama işlemi (Şekil 1) uygulandığında elde edilen derişim % 40, yalnız ultrasonikasyon işlemi uygulandığında (Şekil 2) ise giderim %30 civarlarındadır. Bir saat ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile de başlangıç derişimleri yüksek de olsa asetonun tamamının giderildiği

belirlenmiştir. Etanol giderimi ise asetona oranla daha yavaştır; ancak işlem süresi arttıkça etanol giderimi de artmaktadır. Ayrıca tek başına ozon ve tek başına ultrasonikasyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile daha yüksek oranlarda etanol giderimi sağlanmıştır. Tek başına ozonlama işlemi ile 60 dakikada (Şekil 1) etanolün % 13'ü, sadece ultrasonikasyon işlemi (Şekil 2) ile %11'i giderilirken, ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile bu

değer %35 civarındadır. Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi aseton da olduğu gibi asetonitril için de yüksek oranlarda giderim sağlamıştır. 500 ppm asetonitril içeren çözeltiliye 20 dakika işlem uygulandığında asetonitrilin %80'e yakını giderilmiştir. Aynı derişimde asetonitril içeren çözeltiliye tek başına ozonlama işlemi 20 dakika uygulandığında (Şekil 1) giderim %25, tek başına ultrasonikasyon uygulandığında (Şekil 2) ise %12 değerlerinde kalmıştır. Üç safsızlığı da içeren model çözeltilerdeki giderimler (Tablo 5) incelendiğinde de aseton ve asetonitrilin gideriminin oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. Etanol gideriminin ise aseton ve asetonitril ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu belirlenmiştir; ancak ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işlem süresi arttıkça etanol giderimi de artmaktadır. Bu uygulama sonucu oluşan su, % O-18 miktarını azaltacağı için uygulamadan önce ve sonra kullanılmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ örneklerine gravimetrik analiz yöntemi uygulanmış ve %O-18 miktarı belirlenmiştir (Tablo 4). Ozonlama-ultrasonikasyon süresinin artması ile $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ örneklerindeki $[^{18}\text{O}]$ miktarlarının düştüğü belirlenmiştir. İşlem süresini uzatma organik safsızlıkların %giderimini artırırken, $[^{18}\text{O}]$ oranını düşürmesi ışınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ nin tekrar kullanılabilirliğini olumsuz etkileyeceğinden 1 saatten fazla uygulanmamıştır.

Sentez cihazından alınarak S1, S2 ve S3 olarak etiketlenmiş ışınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ örneklerine ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi uygulanmış ve Şekil 6'da verilmiştir. Şekil 6 incelendiğinde, ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik safsızlıkları oldukça etkili bir şekilde giderdiği saptanmıştır. Tek başına ozon ya da tek başına ultrasonikasyon yöntemiyle karşılaştırıldığında ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işlemiyle organik madde giderimi oldukça hızlıdır. Işınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ örneği

içindeki 400 ppm asetonun bir saat ozonlama işlemi ile (Şekil 3c) %60'ı, bir saat ultrasonikasyon işlemi ile (Şekil 4c) 30'u giderilirken, bir saat ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile (Şekil 6c) çözeltili içindeki asetonun tamamı giderilmiştir. 30 ppm asetonitrilin ise bir saat ozonlama işlemi ile (Şekil 3c) % 40'ı, bir saat ultrasonikasyon işlemi ile (Şekil 4c) %25'i giderilirken bir saat ozon+ultrasonikasyon işlemi (Şekil 6c) ile tamamı giderilmiştir. Gravimetrik analiz sonuçları incelendiğinde ise %O-18 miktarındaki düşüş, dört saat ozonlama ve bir saat ultrasonikasyon işlemi sonucunda gerçekleşen düşüşten daha azdır (Tablo 4). Yapılan çalışmalar sonunda en iyi ve en hızlı organik madde gideriminin ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile sağlandığı belirlenmiştir. Bu işlem bir saat süreyle ışınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ örneğine uygulanmış ve organik safsızlıklar giderildikten sonra $[^{18}\text{F}]$ flor ve $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ üretilmiştir. Saflaştırılmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ içindeki % O-18 miktarı %87, etanol miktarı 110 ppm iken aseton ve asetonitrilin tamamen uzaklaştırıldığı belirlenmiştir. Işınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ içindeki safsızlıklar sentez veriminin düşmesine ve siklotronda basınç yükselmesine neden olabilir [8]. Çalışmamızda saflaştırılan $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile yapılan üretim sırasında herhangi bir sorun yaşanmamıştır. Saflaştırılan $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile elde edilen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ verimleri, taze $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile yapılan üretim verimleri ile karşılaştırılarak Tablo 7'de verilmiştir. Sonuçlardan görüldüğü gibi taze ve saflaştırılmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile yapılan üretim verimleri birbirine oldukça yakındır (saflaştırılmış ve taze örnek için sırasıyla %69 ve %72). Sentezlenen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ için kalite kontrol testleri de yapılmış ve sonuçlar Tablo 8'de verilmiştir. Saflaştırılmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile üretilen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 'nin spesifikasyonlarının taze $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile üretilen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ spesifikasyon değerlerine uygun olduğu belirlenmiştir.

Tablo 7. Taze ve saflaştırılmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile yapılan üretim verimleri
(The yields obtained by fresh and purified $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$)

	$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$
Taze $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	% 72
Saflaştırılmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	% 69

Tablo 8. Taze $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ve saflaştırılmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile üretilen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ için kalite kontrol verileri
(The quality control data for $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ produced by fresh and purified $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$)

Test	Taze $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile üretilen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	Saflaştırılmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile üretilen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	Spesifikasyon
pH	5,5	5,3	4,5-8,5
Radyonüklidlik Safılık	% 0,00	% 0,00	Değişkenlik \leq % 3
Radyokimyasal Safılık	98,84	98,97	$\text{FDG} \geq$ % 95
Kimyasal Safsızlıklar	Etanol:42mg/beç	Etanol:36 mg/beç	Etanol+Aseton:50mg/beç Asetonitril: 4,1 mg/ mL
Bakteriel Endotoksin	< 175 EU/beç	< 175 EU/beç	< 175 EU/beç

4. SONUÇLAR (CONCLUSIONS)

Işınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 'nun saflaştırılmasında ses ötesi dalgaların tek başına ya da diğer yöntemlerle birleştirilerek ilk kez kullanıldığı bu çalışmada, % giderimler ve madde kayıpları karşılaştırıldığında en uygun yöntemin ozonlama+ultrasonikasyon eşanlı işlemi olduğuna karar verilmiştir. Bu yöntemle saflaştırılan $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ kullanılarak üretilen $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ verimi % 69 olarak gerçekleşirken taze $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ile yapılan üretimde $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ verimi % 72 olmuştur. Sonuç olarak uygulanan yöntem ile, ışınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ içindeki safsızlıklar giderilerek tekrar kullanılabilirliği belirlenmiştir.

TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGEMENT)

Bu çalışmada ışınlanmış $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ örnekleri Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler A.Ş.'den temin edilmiştir. Desteklerinden ötürü yazarlar Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler A.Ş.'ye teşekkür eder.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Fowler J.S., Volkow N.D., Molecular imaging: Positron Emission Tomography Springer Science-Business Media, New York, 2016.
2. Moon W., Oh S., Cheon J., Chae W., Simple purification of recovered $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ by UV, ozone and solid-phase extraction methods, Applied Radiation and Isotopes, 65 (6), 635-40, 2007.
3. Fawdry R.M., A simple effective method for estimating the $[^{18}\text{O}]$ enrichment of water mixtures, Applied Radiation and Isotopes, 60, 23-26, 2004.
4. Kitano H., Magata Y., Tanaka A., Mukai T., Performance assessment of O-18 water purifier, Annals of Nuclear Medicine, 15 (1), 75-78, 2001.
5. Nishijima K., Kugea Y., Tsukamoto E., Sekic K., Increased $[^{18}\text{F}]\text{2-fluoro-deoxy-d-glucose}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) yield with recycled target $[^{18}\text{O}]\text{water}$: factors affecting the $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ yield, Applied Radiation and Isotopes, 57, 43-39, 2002.
6. Ito S., Sakane H., Deji S., Saze T., Radioactive byproducts in $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ used to produce ^{18}F for $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ synthesis, Applied Radiation and Isotopes, 64, 298-305, 2006.
7. Razpotnik P., Tarsic J., Veber M., Novic M., Efficiency and characteristic of solid-phase (ion-exchange) extraction for removal of Cl- matrix, Issue series title J.Cromotography A, 999 (1), 23-29, 2003.
8. Asti M., Grassi E., Sghedoni R., De Pietri G., Purification by ozonolysis of ^{18}O enriched water after cyclotron irradiation and the utilization of the purified water for the purification $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, Applied Radiation and Isotopes, 65, 831-835, 2007.
9. Berridge M.S., Kjellström R., Design and use of silver targets for $[^{18}\text{F}]\text{fluoride}$ production, Applied Radiation and Isotopes, 50, 699-705, 1999.
10. Weber K., Marx H., Vierling J., Wittstadt U., Eisenhut M., Electrolytic purification of $[^{18}\text{O}]$ water. J. Labeled, Compounds Radio-Pharmaceuticals, 46 (1) S279, 2003.
11. Mangner T.J., Mulholland G.K., Toorongian S.A., Jewett D.M., Kilbourn M.R., Purification of used O-18 target water by photochemical combustion, Journal of Nuclear Medicine, 33, 982-983, 1992.
12. Hernandez R., Zappi M., Colucci J., Jones R., Comparing the performance of various advanced oxidation processes for treatment of contaminated water, Journal of Hazardous Materials, 92, 33-50, 2002.
13. Gökkuş Ö., Çiner F., Investigation of color and cod removal from wastewater containing disperse yellow 119 and disperse red 167 using fenton oxidation process, Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University, 25 (1), 49-55, 2010.
14. Jyothi K.P., Yesodharan S., Yesodharan E.P., Ultrasound (US), Ultraviolet light (UV) and combination (US+UV) assisted semiconductor catalysed degradation of organic pollutants in water: Oscillation in the concentration of hydrogen peroxide formed in situ, 21, 1787-1796, 2014.
15. Suzuki H., Araki S., Yamamoto H., Evaluation of advanced oxidation processes (AOP) using O_3 , UV and TiO_2 for degradation of phenol in water, Journal of Water Process Engineering, 7, 54-60, 2015.
16. He L.L., Liu X.P., Wang Y.X., Wang Z.X., Yang Y.J., Gao Y.P., Sonochemical degradation of methyl orange in the presence of Bi_2WO_6 : Effect of operating parameters and the generated reactive oxygen species, Ultrasonic Sonochemistry, 33, 90-98, 2016.
17. Tran N., Drogui, P., Brar S.K., Sonochemical techniques to degrade pharmaceutical organic pollutants, Environmental Chemistry Letters, 13, 251-268, 2015.
18. Jyothi K.P., Yesodharan S., Yesodharan E.P., Ultrasound (US), Ultraviolet light (UV) and combination (US + UV) assisted semiconductor catalysed degradation of organic pollutants in water: Oscillation in the concentration of hydrogen peroxide formed in situ, Ultrasonic Sonochemistry, 21, 1787-1796, 2014.
19. Harichandran G., Prasad S., Sonofenton degradation of an azo dye, direct red, Ultrasonic Sonochemistry, 29, 178-185, 2016.
20. Onuki S., Koziel J.A., Jenks W.S., Cai L., Rice S., Leeuwen J.H., Ethanol purification with ozonation, activated carbon adsorption and gas stripping, Separation and Purification Technology, 151, 165-171, 2015.
21. Naffrechoux E., Chanoux S., Petrier C., Suptil J., Sonochemical and photochemical oxidation of organic matter, Ultrasonic Sonochemistry, 7, 255-259, 2000.

