



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

INFORME UGR

DISPOSITIVO DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS EN IFMIF-DONES A 5 MEV

FERNANDO ARIAS DE SAAVEDRA
IGNACIO PORRAS
JAVIER PRAENA
ANDRES ROLDAN
ELENA LÓPEZ MELERO
LAURA FERNÁNDEZ MAZA

JULIO DE 2023
UNIVERSIDAD DE GRANADA



INDICE

1	OBJETO	1
2	INTRODUCCIÓN	2
3	RADIOISÓTOPOS PARA PET	3
4	DISPOSITIVO	

1. OBJETO

El presente informe corresponde a los resultados de un estudio técnico sobre un dispositivo para la producción de radioisótopos con deuterones de 5 MeV en IFMIF-DONES.

2. INTRODUCCIÓN

El campo de la medicina nuclear cubre todos los usos médicos de fuentes radiactivas abiertas que emiten radiaciones ionizantes que se introducen en el paciente con una finalidad diagnóstica o terapéutica. Cada año más de 30 millones de procedimientos de medicina nuclear se realizan en todo el mundo. Éstos incluyen procedimientos de diagnóstico para detectar, localizar o estadificar la progresión de una enfermedad, parámetros decisivos para la elección de opciones de tratamiento, así como procedimientos en los que los radionucleidos se utilizan para terapia, mediante su acumulación selectiva en los sitios a tratar, ya sea en forma elemental o ligados a moléculas vectores.

Los radionucleidos son el combustible esencial que impulsa todas las aplicaciones de la medicina nuclear. Con pocas excepciones los radionucleidos requeridos no están presentes en cadenas radiactivas naturales, y *tienen* que ser producidos por transmutación artificial, mediante bombardeo de elementos estables con partículas impulsadas por aceleradores o reactores nucleares.

Por tanto, según su aplicación, distinguimos entre radioisótopos de uso en **diagnóstico** y los de uso para **terapia**, principalmente del cáncer. Algunos de ellos pueden servir para ambos propósitos, a los que se conoce como radioisótopos **teragnósticos** (terapia y diagnóstico).

Según su disponibilidad, se denominan **establecidos** a aquellos radioisótopos de uso común en los procedimientos de medicina nuclear (aunque su disponibilidad pueda estar en ocasiones muy comprometida, como es el caso del ^{99}Mo , generador del $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Se denominan **emergentes** a aquellos para los que conocen sus posibilidades de uso médico (mejorando a los establecidos), pero que aun no se encuentran en la práctica clínica rutinaria, posiblemente debido a una limitación importante en su producción a cantidades de uso en investigación.

Según su forma de desintegrarse (lo que condicionara sus posibles aplicaciones, distinguimos entre los radioisótopos emisores α , emisores β^+ , emisores β^- , emisores γ , emisores de electrones Auger y emisores que combinan más de un tipo de radiación (prácticamente no existen emisores gamma puros, sino que la emisión gamma se produce tras una desintegración de otro tipo). El alcance de la radiación es la que condiciona su aplicación (Figura 1). Los electrones Auger tienen un alcance nanométrico lo cual los hace los candidatos ideales si se pueden unir a moléculas que se unan al DNA de las células tumorales, ya que no producirían daño en ningún otro lugar, por ello son objeto de gran interés en investigación. Le siguen los radioisótopos α , con alcance micrométrico y a continuación los β^- , cuyos electrones tienen un alcance milimétrico. Según la aplicación en terapia, se pueden emplear unos u otros según la captación en la región del tumor. Los emisores γ y β^+ producen fotones de largo alcance que permiten la detección del lugar donde se encuentra el radioisótopo dentro del cuerpo. En la emisión β^+ los fotones no se emiten directamente sino mediante aniquilación de los positrones emitidos, que salen por parejas en direcciones opuestas y permiten mejorar las técnicas de imagen (PET) respecto a la de los emisores gamma (SPECT) [1].

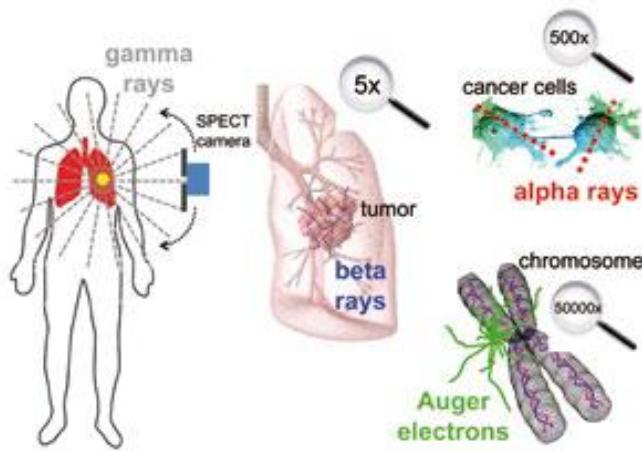


Figura 1. Ilustración del alcance de los distintos tipos de radiación [2].

3. RADIOISOTOPOS PARA PET (POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY)

Las características físicas ideales de un radioisótopo para PET son [2]:

- Período de semidesintegración (semi-vida) lo más corto posible. El mínimo ideal sería del orden del tiempo necesario entre la infusión y la toma de la imagen PET. Esto hace que la actividad específica (número de desintegraciones por unidad de masa) sea mayor y produzca mejor imagen y al mismo tiempo deposite una menor dosis total en el paciente, al estar emitiendo radiación muy poco tiempo después de la toma de la imagen.
- Un alto *branching ratio* de desintegración beta+, y poca o ausencia de emisiones gamma (que se desintegre al estado fundamental del núcleo hijo), lo que implica que la mayor parte de la radiación emitida es aprovechable para la imagen PET, minimizando la dosis de radiación en el paciente. Una excepción a esta regla constituye la aplicación combinada Gamma-PET, en la que se detectan hasta tres fotones en coincidencia y produce una mejora en la resolución (esta técnica, aunque muy prometedora, está aún poco extendida), o en una aplicación combinada de diagnóstico-terapia donde interese que la muestra radiactiva sufra dos tipos de



desintegración distintas (ej. Beta+/Beta-). De ambas hablaremos hacia el final de esta sección.

- Energía liberada (positrones) baja para que el recorrido de estos sea verdaderamente corto y pueda aproximarse el lugar del cual se emiten los fotones con donde se produjo la desintegración.

Las características ideales desde un punto de vista químico serían las de poder fijarse a una molécula que juegue un papel bioquímico relevante para la aplicación concreta, por ello los preferidos son isótopos de los elementos presentes en moléculas orgánicas, como C, O, N, S o que puedan fácilmente adherirse a ellas como el Flúor.

Radioisótopos establecidos para PET

Los radioisótopos principales establecidos para el diagnóstico PET se muestran en la Tabla 1.

Radioisótopo	Semivida (m)	Branching Beta+ (%)	Energía media (MeV)	Alcance Positrones (mm)
¹⁸ F	110	96.7	0.25	0.6
¹¹ C	20	99.8	0.39	1.1
¹³ N	10	99.8	0.49	1.5
¹⁵ O	2	99.9	0.74	2.4

Tabla 1. Radioisótopos establecidos para el diagnóstico PET.

La semivida ultracorta de los tres últimos hace que la práctica totalidad de los diagnósticos PET se realicen con ¹⁸F, ya que los demás solo podrían emplearse en instalaciones muy próximas al acelerador donde se produzcan. Es por ello por lo que solamente se han comercializado distintos compuestos de este, pese a lo que los otros podrían ser más convenientes, tanto por la menor dosis de radiación producida en el individuo, como por que son isótopos de los elementos presentes de forma natural en las moléculas marcadoras. Asimismo, posibilitan otras aplicaciones que no son posibles de abordar con ¹⁸F, como enunciaremos más adelante (véanse ejemplos en Tabla 2).

Radiofármacos de ¹⁸F

Con diferencia, el compuesto dominante en el diagnóstico clínico uso es la ¹⁸F-FDG (fluorodeoxiglucosa). Es una glucosa modificada que la incorporan las células después de la fosforilación, pero no puede ser metabolizada. De este modo se mantiene atrapada en la célula un tiempo suficiente para permitir la formación de la imagen PET. Muchos tumores malignos muestran un mayor metabolismo de la glucosa y por lo tanto pueden observarse fácilmente mediante esta técnica. Además, la FDG puede detectar lugares de infección y emplearse en estudios de metabolismo de la glucosa en el cerebro.

Los aniones fluoruro tienden a fijarse en el hueso, con lo cual una disolución simple de una sal como NaF (con ¹⁸F) permite realizar exploraciones óseas mediante PET, como alternativa a las realizadas con ^{99m}Tc [3] (ver Figura 2).

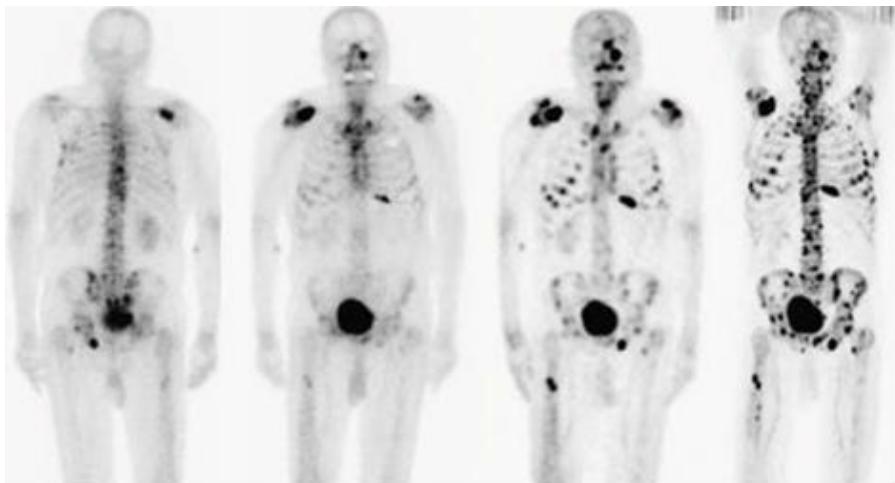


Figura 2. Metástasis óseas observadas mediante inyección de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ observadas en un scanner plano (visión posterior: izquierda, visión anterior: centro - izquierda), en una cámara SPECT (centro-derecha), comparadas a una imagen PET con $^{18}\text{F}\text{-fluoruro}$ (derecha). R

La ^{18}F -Fluorotimidina (FLT) sirve como marcador para la proliferación celular. Se acumula en las células cancerosas que están proliferando rápidamente y que, por lo tanto, genera nuevo ADN que incluye timidina como uno de los nucleósidos. El diagnóstico PET con FLT puede servir para la validación muy temprana de la respuesta a una terapia o para adaptar la misma en consecuencia. Muchos otros compuestos de ^{18}F se han desarrollado o están en fase de desarrollo. Se utilizan en oncología como alternativas a la FDG para formación de imágenes de cánceres específicos o para la imagen de la apoptosis en el seguimiento del progreso de una terapia del cáncer. Otros varios compuestos de ^{18}F permiten la visualización de placa beta-amiloide para la detección de la enfermedad de Alzheimer.

Se está empleando también un derivado de la Colina, la ^{18}F -Colina para la detección del cáncer de próstata por la dificultad de observarlo con FDG, al eliminarse por la orina y acumularse en la vejiga, dificultando la imagen prostática. Sin embargo, este compuesto se emplea en centros que no disponen de producción propia de radioisótopos como alternativa a la Colina marcada con ^{11}C (^{11}C -Colina), que es más ventajosa por su semivida más corta (20 minutos) pero imposible de suministrar a centros alejados del acelerador.

Radiofármacos de ^{11}C

El ^{11}C es de muy corta duración, lo que hace que su procesamiento sea más difícil, pero puede etiquetar a una gran variedad de moléculas orgánicas. Como ventaja, deja una menor dosis de radiación en el paciente. Además de la mencionada ^{11}C -Colina, existen otros compuestos de ^{11}C aplicados a la imagen de neorreceptores para la detección de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

En la Tabla 2 se ilustran diversas aplicaciones de los compuestos de ^{11}C .

Radiofármaco	Aplicación
^{11}C -Metionina	Su principal aplicación clínica es estudiar tumores cerebrales, su recurrencia y la valoración de la respuesta a la radioterapia.
^{11}C -Colina	Marcador específico para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata y el estudio de su extensión



11C-Flumazenil	Se utiliza para localizar focos epileptógenos en la valoración quirúrgica de la epilepsia.
11C-Dihidrotetabenazina	Permite estudiar pérdidas neuronales en enfermedades neurodegenerativas, como Parkinson, la atrofia multi-sistema, desórdenes del sueño (fase REM) y la determinación de densidad neuronal mediante PET.
11C-Acetato	Radiofármaco utilizado en indicaciones cardiológicas (visualización del metabolismo oxidativo miocárdico) y oncológicas (principalmente hepatocarcinomas).
11C-Hidroxiefedrina	Visualización de la inervación miocárdica.
11-C-PIB	Marcador central en la enfermedad de Alzheimer que identifica placas amiloideas en el cerebro.

Tabla 2. Algunos radiofármacos de ^{11}C de interés y sus aplicaciones.

Radiofármacos de ^{15}O y ^{13}N

Los radioisótopos ^{15}O ($T = 2$ min) y ^{13}N ($T = 10$ min) son de vida ultra corta y se utilizan como compuestos simples (^{15}O -agua o ^{13}N -amoníaco, respectivamente) para estudios de perfusión miocárdica como alternativas al uso de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{201}Tl . Por su corta duración, la producción tiene que estar situada muy cerca del escáner PET.

Radioisótopos PET obtenibles a partir de generadores

Estos radioisótopos se comenzaron a estudiar por la posibilidad de producirlos mediante generadores (sin necesidad de producirlos de forma inmediata en un acelerador), es decir produciendo un isótopo de semivida más larga que se desintegre espontáneamente en los mismos, produciéndolos de forma continua, como se ilustra en la Tabla 3.

Radioisótopo	Semivida (h)	Branching Beta+ (%)	Energía Media (MeV)	Rango Positrones (mm)	Progenitor	Semivida (d)
^{68}Ga	1.13	89.1	0.83	2.8	^{68}Ge	271.
^{82}Rb	0.02	95.4	1.48	5.4	^{82}Sr	25.3

Tabla 3. Radioisótopos para PET obtenibles mediante generadores.

Por ejemplo, el ^{82}Rb , obtenido a partir de un generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ e inyectado directamente como catión Rb^+ , es otra alternativa para la imagen cardiaca. En estudios de perfusión cardiaca ha mostrado una mejor especificidad y exactitud en comparación con los habituales isótopos SPECT, reduciendo al mínimo, debido a su corta semivida, la exposición a la radiación del paciente. Por lo tanto, este isótopo es muy prometedor, pero en la actualidad la capacidad de producción del mismo es muy inferior a la demanda potencial.



El ^{68}Ga , que se obtiene convenientemente a partir de un generador de ^{68}Ge de larga vida, es cada vez más utilizado y se postula para convertirse en el "equivalente al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para el PET". Como pequeño ión trivalente puede etiquetar muchas biomoléculas mediante el uso de quelantes macrocíclicos. En la actualidad es el principal isótopo PET utilizado para formación de imágenes de receptores de péptidos. Fijado a aerosoles de carbono permite realizar estudios de ventilación pulmonar con PET, como una alternativa a la correspondiente con trazadores SPECT.

Radioisótopos PET de vida más larga

No todas las aplicaciones pueden ser cubiertas con isótopos de vida corta. Biomoléculas más grandes, como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos muestran una biocinética relativamente lenta (varias horas). En consecuencia, se requieren isótopos PET de vida más larga para seguir la absorción dinámica o para llevar a cabo la imagen PET una vez se ha alcanzado la captación óptima.

Poseen la ventaja de poder ser distribuidos a grandes distancias del centro de producción, lo que los hace especialmente interesantes para una instalación como IFMIF-DONES.

En la tabla 4 recogemos los principales radioisótopos para PET de semivida más larga.

Radioisótopo	Semivida (h)	Branching Beta+ (%)	Energía media (MeV)	Rango positrones (mm)
Sc-44	3.97	94.3	0.63	2.0
Cu-64	12.7	17.6	0.28	0.7
Br-76	16.2	55	1.18	4.7
Y-86	14.7	31.9	0.66	2.1
Zr-89	78.4	22.7	0.40	1.1
I-124	100	22.8	0.82	2.9

Tabla 4. Radioisótopos para PET de vida más larga.

Una estrategia para la detección de células tumorales que sobreexpresen un determinado receptor (antígeno) es la llamada Inmuno-PET, en la que se marca con un radioisótopo Beta+ un anticuerpo con afinidad por adherirse a dichos receptores. De momento, los preferidos para esta aplicación son ^{64}Cu , ^{89}Zr y ^{124}I .

El cobre es un elemento especial ya que tiene dos estados de oxidación (I y II) capaz de diferenciar las regiones con falta de oxígeno (hipoxicas). Ciertos tumores pueden hipoxicos, es decir, muestran concentraciones de oxígeno más bajas que de costumbre. Esto se asocia a menudo con los tipos más agresivos de cáncer y con una mayor resistencia de las células cancerígenas a la radioterapia. Para la planificación de un tratamiento óptimo es necesario para identificar tales áreas hipoxicas. Cu-II adherido al compuesto ATSM (diacetil-bis (N4) - methylthiosemicarbazone), al llegar a regiones hipoxicas puede reducirse a Cu-I, que deja el compuesto y permanece interiorizado en la célula. En consecuencia, la mayor concentración de Cu, visualizado con PET, hace visible dichas regiones hipoxicas. El cobre tiene cuatro

emisores beta+ con diferentes vidas medias: ^{60}Cu (24 min), ^{61}Cu (3,3 h), ^{62}Cu (9,7 min) y ^{64}Cu (12,7 h). Los de vida más corta son también útiles para estudios de perfusión renal y miocárdica.

El ^{44}Sc está indicado para el marcaje de biomoléculas de tamaño medio como los péptidos, empleados en la detección de procesos biológicos relacionados con el cáncer.

Es interesante hacer notar existencia de un isótopo Beta- que puede ser observado mediante PET. Una pequeña fracción del isótopo terapéutico ^{90}Y se desintegra a través de un estado excitado 0^+ , que decae en parte a través de creación interna de pares e-e+, lo que conduce a la emisión de 3×10^{-5} positrones por desintegración, suficiente para permitir la imagen PET de actividades terapéuticas de ^{90}Y . (~ GBq) [4] (ver Figura 3).

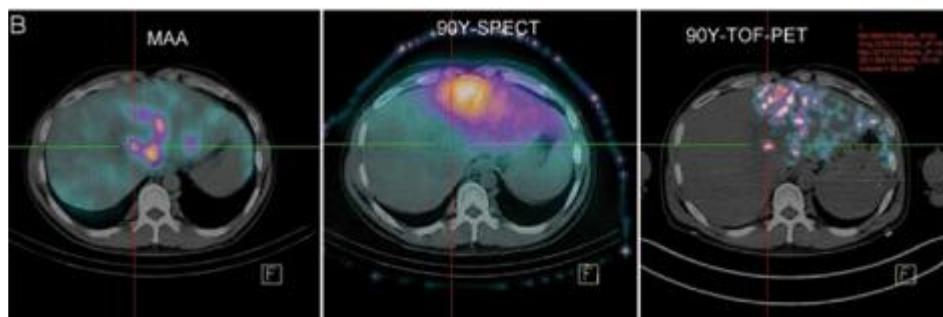


Figura 3. Diferentes técnicas de imagen para el seguimiento de un tratamiento de radioembolización de un tumor hepático con microesferas de ^{90}Y . A la izquierda, imagen con $^{99m}\text{Tc-MAA}$. En el centro, imagen SPECT de Bremsstrahlung del ^{90}Y , y a la derecha imagen PET por tiempo de vuelo del ^{90}Y , mostrando en mayor detalle la acumulación de microesferas.

Radioisótopos para Gamma-PET

En algunos isótopos la emisión de positrones se acompaña de emisión de rayos gamma, pues la desintegración beta+ se realiza a un estado excitado del núcleo hijo. La emisión abundante de fotones energéticos es generalmente un inconveniente ya que esta radiación inútil aumenta la dosis de radiación en el paciente, impone requisitos de blindaje para el transporte y la manipulación e induce ruido de fondo en la imagen PET. Principalmente debido a estos inconvenientes, ninguno de estos isótopos es muy utilizado en la actualidad. Sin embargo, se están desarrollando cámaras de 3 fotones (también llamadas γ -PET), que serán capaces de detectar el rayo gamma en coincidencia con la pareja de fotones de aniquilación de 511 keV. Cada evento puede entonces proporcionar información 3D de la información del radioisótopo, con lo cual se requieren muchos menos eventos para la reconstrucción de imágenes que mediante las líneas de respuesta en el PET habitual. De esta manera es posible reducir la dosis de radiación suministrada al paciente. Las perspectivas del desarrollo de las cámaras de 3 fotones determinarán la demanda a medio plazo de estos prometedores isótopos PET, que mostramos en la siguiente tabla:

Radio-nuclide	Half-life (h)	BR β^+ + γ (%)	E _{mean} (MeV)	Range (mm)	E γ (keV)	I γ (%)
Cl-34m	0.53	54.3	0.84	2.8	2127	43

Sc-44	3.97	94.3	0.63	2.0	1157	100
Mn-52	134	29.6	0.24	0.6	1434	100
Y-86	14.7	31.9	0.66	2.1	1077	83
Tc-94	4.9	10.5	0.36	1.0	703	100
Tc-94m	0.87	70.2	1.07	3.7	871	94
I-124	100	12	0.82	2.1	603	61
Tb-152	17.5	12	1.08	3.5	344	65

Tabla 5. Radioisótopos con emisión simultánea de positrones para PET y fotones

Cabe destacar que la mayoría de estos isótopos son de gran interés para aplicaciones clínicas puesto que los métodos para la síntesis y el marcaje de los fármacos con dichos elementos ya están desarrollados (tecnecio, yodo, metales trivalentes). Cabría en algunos de estos casos incluso la posibilidad de abordar el marcaje con un par coincidente de dos distintos isótopos del mismo elemento para emplear dos técnicas simultáneamente (ej. ^{90}Y - ^{86}Y , que permitiría visualización 3D de una aplicación terapéutica de ^{90}Y).

Centros PET y centros de producción de radioisótopos en España

La técnica de diagnóstico PET es una técnica de relativamente reciente desarrollo en España. Comenzó en 1995 con la puesta en marcha en marcha de un primer scanner PET y un ciclotrón para la producción de los radioisótopos gracias a la colaboración entre la Universidad Complutense de Madrid y el Instituto Tecnológico PET (entidad privada).

Desde entonces el crecimiento del número de centros PET (así como el de ciclotrones, aunque en menor medida) ha sufrido un aumento continuado, como se refleja en la Figura 4.

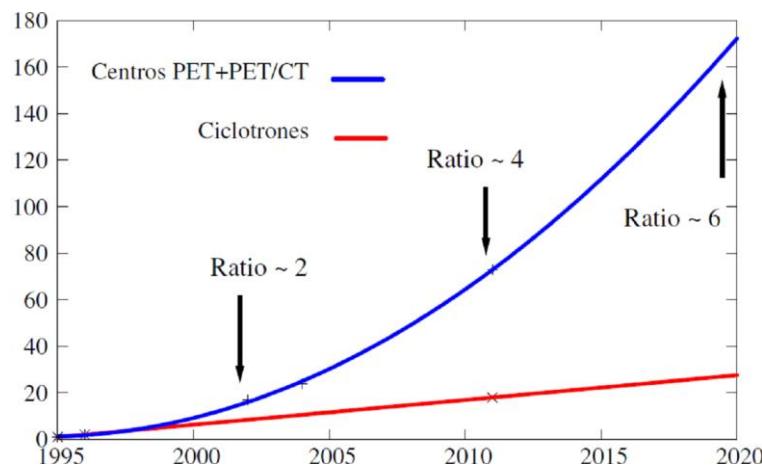
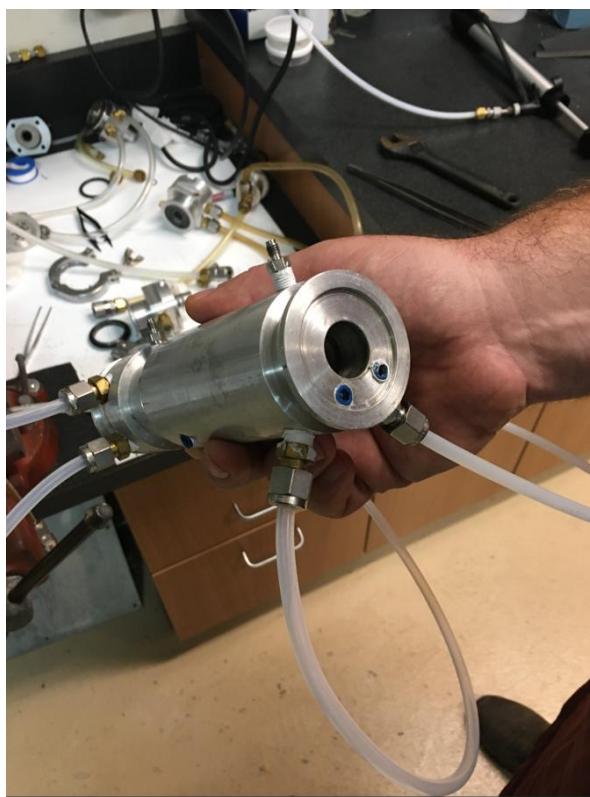


Figura 4. Evolución del número de centros en España de diagnóstico PET (azul) y de producción de radiofármacos (rojo), desde 1995 a 2020. Se ha destacado también la evolución aproximada de la ratio entre unos y otros, representativo del número de centros servidos por cada acelerador.

Podemos observar, a la vista de esta gráfica, como la producción de radioisótopos es una actividad donde la demanda está garantizada, de la que se espera un aumento en un futuro próximo. Hay que considerar, asimismo, que el suministro de radioisótopos (en su mayoría a centros públicos) se garantiza mediante contratos multimillonarios con la administración que suelen cubrir varios años y ofrecen garantías para la recuperación de la inversión.

4. DISPOSITIVO

El dispositivo se basa en el paso del haz de deuterones por una grid muy fina que conectaría el acelerador con el blanco productor sobre el que impactarían los deuterones [5]. Proporcionamos las características principales del diseño y fotos de un prototipo.



Water-cooled grid-supported target



80 holes of 1.7 mm diameter, 1.9 mm between centers

KF-40 flange (40 mm diameter)

12.5 mm deep (grid)

Area 2.85 cm² (grid)

Water flow:

18°C at 2.3 liters/min

Foil:

25.4 um Al

Foil compressed with Viton O-ring

Gas flow:

In: 1/8-inches NPT fitting

Out: 1/16 inches NPT fitting

Feeding: stainless tube 1/8-inches outer diameter, short PTFE section for insulation

Exit through 30 m HPLC grade stainless steel tube (0.8 mm internal diameter) or PTFE tube (same diameter)

Rate of extraction: 300 ml/min at STP (0°C, 1 atm)

Target body: 6061-T1 Aluminum, 12.7 cm long, 1.9 cm internal diameter (cylindrical)

Gas target:

Typical gas pressures: (0.1 MPa- 0.35 MPa)

Solid targets:

As gas targets but with lower pressure of the sweeping gas.

Ramp of 15° angle for the solid target

Notes on Gas targets

Radioisotope production in gas targets allows testing of the grid system under a wide range of production regimes. Flow-through gas targets are used on the accelerator for the production of [11C]CO₂ and [11C]CH₄.

Fig. 1 shows a typical example of gas target layout and assembly.

Mixed target gases feed the target via stainless tube (1/8 in OD) with a short PTFE section for electrical isolation.

The gas enters the target at the downstream end through a stainless steel 1/8 in-NPT fitting, and exits through a 1/16 in-NPT fitting within 1 cm of the upstream end.

The radioactive gas is then delivered to the analysis station through 30m of HPLC grade stainless-steel tube (0.8mm I.D.) or PTFE tube (0.8mm I.D.), at a rate of up to 300 ml/min (@ STP).

The target pressure is monitored with a corrosion-resistant capacitance manometer (Entran Devices, Inc. 10 Washington Ave., Fairfield, NJ 07004-3877, USA) mounted on the gas line near the target feed.

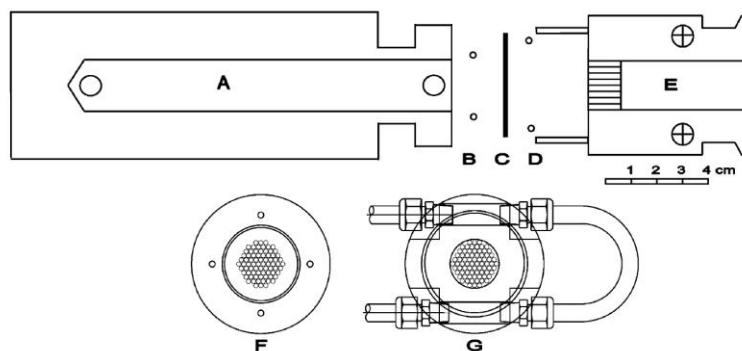
The target pressure is controlled by the gas flow, supply pressure, and the impedance set by a needle valve on the end of the gas delivery line.

A typical water cooled target body is 6061-T1 aluminum with a cylindrical bore 12.7 cm long by 1.9 cm I.D.

Gas pressures of the targets typically operate at 0.1–0.35 MPa O2 or N2 gas,

The targets are mounted to the support grid with the thin entrance window foil compressed between Viton O rings.

Beam profiles for irradiating on the standard large bore gas targets are typically held from 8 to 10mm FWHM.



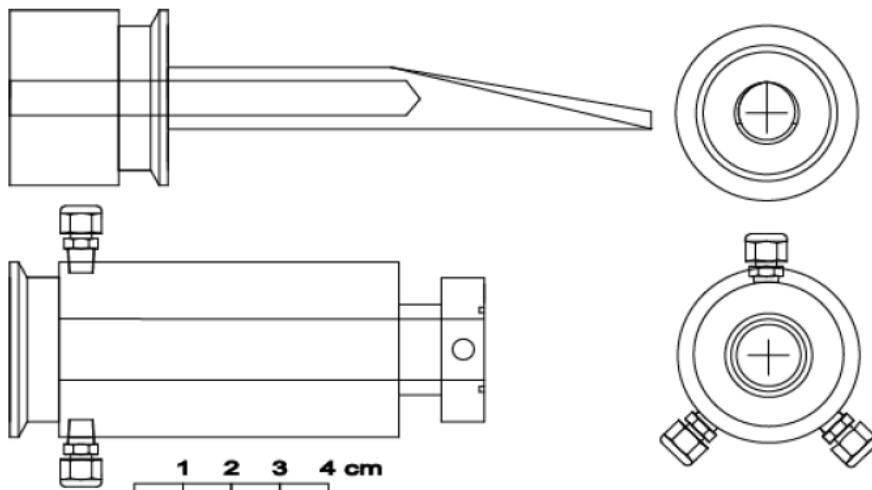
Notes on Solid targets

Solid target systems are used for the production of [11C]CO2 and [13N]NH3. The target is the same basic design as the gas target system, with the addition of a concave brass ramp cut to a 15° angle.

The target material does not contact the window or the target grid.

Low-pressure gas continuously sweeps the target chamber.

The ramp is filled with B2O3 for [11C]CO2 or with coconut charcoal for [13N]NH3 production.



5. CONCLUSIONES

De este estudio preliminar se han seleccionado dos diseños de prototipos para producción de radioisótopos con 5 MeV de deuterones en IFMIF-DONES.

6. REFERENCIAS

- [1] C. M. L. West, T. Jones y P. Price, The potential of positron-emission tomography to study anticancer-drug resistance, *Nature Reviews Cancer* 4, 457 (2004)
- [2] Nuclear Physics European Collaboration Committee (NuPECC), Report *Nuclear Physics for Medicine* (2014). http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Nuclear_Physics_in_Medicine.pdf
- [3] Even-Sapir E *et al.*, The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: 99Tc-MDP Planar Bone Scintigraphy, Single- and Multi-Field-of-View SPECT, 18F-Fluoride PET, and 18-Fluoride PET/CT, *J Nucl Med* 47, 287 (2006).
- [4] T. Carlier *et al.*, Assessment of acquisition protocols for routine imaging of Y-90 using PET/CT, *EJNMMI Research* 3, 11 (2013).
- [5] T. E. Barnhart *et al*, Water-cooled grid support for high-power irradiation with thin target Windows. *Applied Radiation and Isotopes* 58 (2003) 21-26.