

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Department Chemie

Institut und Lehrstuhl für Radiochemie

**Radium-Aufreinigung zur Herstellung von
Actinium-225 am Zyklotron für die Alpha-Immuntherapie**

Sebastian Markus Marx

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Michael Schuster
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Andreas Türler
2. Univ.-Prof. Dr. Klaus Köhler

Die Dissertation wurde am 01.07.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 23.09.2014 angenommen.

Deine Zukunft ist, wozu du sie machen willst. Zukunft heißt wollen.

Patrick Victor Martindale

Für Lea

Mein tiefer Dank gilt
Dr. Eva Kabai,
die mir eine
sehr gute
Kollegin
war und mir
dabei viel über
Radium beigebracht hat,

meinem Lehrer
Dr. Josue Moreno Bermudez,
der mich immer unterstützt hat und
mir auf diese Weise den Rücken gestärkt
hat,

Dr. Richard Henkelmann und **Dr. Mark Harfensteller,**
die mir das Gefühl gegeben haben in einem wunderbaren Team
zu arbeiten, auf das man sich wirklich verlassen kann,

Dr. Konstantin Zhernosekov für
die konstruktive Durchsicht dieser Arbeit,

sowie **Oliver Leib**, der mir all die Stunden verkürzt hat und mir so eine
angenehme und in jeder Hinsicht kurzweilige Zeit im Büro ermöglicht hat, **Elena Dobrota**,
die eine hervorragende Laborkollegin war, **Dr. Dirk Dautzenberg**, der mit zahlreichen ICP-
OES Analysen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat, und auch **Julia Jeschko**, **Ralf
Schuber**, **Annett Klaschwitz**, **Reimer Gregor**, **Sylvia Lehenberger**, **Guy Birebent**, **Denis
Jurkin**, **Rolf Bühnemann** und vielen anderen Mitarbeitern des Lehrstuhls und Instituts für
Radiochemie, die mir eine angenehme und unterhaltsame Zeit geschaffen haben,

und natürlich besonders **Prof. Dr. Andreas Türler**,
der es mir gestattete, meinem wissenschaftlichen Interesse in einer freien
und ungezwungenen Weise nachzugehen und unerschütterliche Geduld bei der Erstellung
dieser Arbeit aufwies.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Die Rolle von Radionukliden im Tumormanagement	1
1.2 Radiopharmaka in der Tumorthherapie.....	3
1.3 Alpha-Emitter für die Tumorthapie	6
2 MOTIVATION UND ZIELSETZUNG	10
2.1 Produktionspfade zur Gewinnung von Actinium-225	10
2.2 Ziel dieser Arbeit.....	12
2.3 Vorgehensweise.....	13
3 DAS AUSGANGSMATERIAL RADIUM-226	15
3.1 Kontakt der Bevölkerung mit Radium und seinen Zerfallsprodukten.....	15
3.2 Radium in Medizin und Technik	16
3.3 Radiumquellen.....	18
3.4 Gewinnung von Radium-226.....	18
4 HERSTELLUNG VON ACTINIUM-225 DURCH PROTONENBESTRAHLUNG VON RADIUM	21
4.1 Hintergrund	21
4.2 Actinium-Produktion in Garching	22
4.2.1 Zielsetzung	22

4.2.2 Überblick	22
4.3 Reindarstellung von Radium.....	24
4.3.1 Verunreinigungen.....	24
4.2.2 Erschließung und Isolierung des Radium-226	25
4.4 Herstellung von Radium-Targets	26
4.4.1 Herstellung von Radium-Targets durch elektrolytische Abscheidung	27
4.4.2 Herstellung von Radium-Targets durch Eintropfen	28
4.5 Bestrahlung von Radium im Zyklotron	29
4.6 Gewinnung von Actinium aus Zyklotron-bestrahlten Radium-226 Targets.....	31
5 RADIOCHEMISCHE METHODEN.....	35
5.1 Analytik.....	35
5.1.1 Hintergrund	35
5.1.2 Gamma-Spektroskopie mit Germanium-Halbleiterdetektoren	35
5.1.2.1 Grundprinzip	35
5.1.2.2 Funktionsweise.....	36
5.1.2.3 Kalibrierung und Messung	37
5.2 Radium-Aufreinigung.....	38
5.3 Radium-Aufreinigung mittels Kationenaustauscherchromatographie.....	39
5.4 Radium-Barium Trennung.....	41
5.4.1 Radium-Barium Trennung durch fraktionierte Kristallisation und Fällung.....	41
5.4.2 Radium-Barium Trennung mittels Kationenaustauschern und Komplexbildnern.....	42
5.4.3 Radium-Barium Trennung mittels Extraktionschromatographie	43
6 EXPERIMENTALTEIL.....	48
6.1 Überblick.....	48
6.2 Erschließung einer Radium-Quelle von 200 mg in Edelstahl-Kapseln	48
6.3 Radium-Aufreinigung.....	49

6.4 Radium-Aufreinigung mittels Kationenaustauscher	49
6.4.1 Bestimmung der Kapazität von bestrahltem und unbestrahltem AG-MP 50.....	50
6.4.2 Radium-Aufreinigung mittels Kationentauscher und HCl.....	50
6.4.3 Radium-Aufreinigung mittels Kationentauscher und HNO ₃	51
6.5 Radium-Barium Trennung.....	51
6.5.1 Radium-Barium Trennung mittels Kationenaustauscher und EDTA	52
6.5.1.1 Herstellung der Elutionslösungen für Radium und Barium.....	52
6.5.1.2 Durchführung der Abtrennung.....	53
6.5.2 Radium-Barium Trennung mittels Extraktionschromatographie	53
6.5.2.1 Ermittlung der Kapazitätsfaktoren für Radium und Barium auf Sr Resin.....	53
6.5.2.2 Bestimmung der Kapazität von bestrahltem und unbestrahltem Sr Resin.....	55
6.5.2.3 Radium-Barium Trennung im Milligramm-Maßstab.....	55
6.5.2.4 Trennung im Gramm-Maßstab.....	56
7 ERGEBNISSE UND DISKUSSION	58
7.1 Erschließung einer Radium-Quelle von 200 mg in Edelstahl-Kapseln	58
7.1.1 Bearbeitung und Wiederfindung	58
7.1.2 Chemische und radionuklidische Reinheit.....	59
7.2 Radium-Aufreinigung mittels Kationenaustauscher	61
7.2.1 Kapazität von bestrahltem und nicht bestrahltem AG-MP 50	61
7.2.2 Radium-Aufreinigung mittels Kationentauscher und HCl.....	62
7.2.3 Radium-Aufreinigung mittels Kationentauscher mit HNO ₃	66
7.3 Radium-Barium Trennung.....	67
7.3.1 Radium Barium Trennung mit EDTA.....	67
7.3.2 Radium Barium Trennung mit Sr Resin.....	70
7.3.2.1 Kapazitätsfaktoren für Radium und Barium auf Sr Resin.....	70
7.3.2.2 Kapazität von bestrahltem und unbestrahltem Sr Resin.....	72
7.3.2.3 Analyse der Radium-Barium Trennung auf Sr Resin	73
7.3.3 Vergleich der Trennung mittels Kationentauscher und EDTA sowie auf Sr Resin....	75
7.3.4 Isolierung von Radium aus Milligramm-Mengen Barium.....	76
7.3.5 Isolierung von Radium aus Gramm-Mengen Barium.....	78

8 ZUSAMMENFASSUNG	82
9 SUMMARY.....	86
10 BERECHNUNG DER UNSICHERHEITEN	89
11 LITERATURVERZEICHNIS	91
12 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	102
13 TABELLENVERZEICHNIS	103
14 FORMELVERZEICHNIS	104

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Å	Ångstrom (10^{-10} m)
A_i	Aktivität der Probe i
AIT	Alpha-Immuntherapie
Abb	Abbildung
ADC	Analog-Digital-Converter
An	Actinoide
Bq	Becquerel
Ci	Curie
CMPO	Octyl(phenyl)-N,N-diisobutylcarbamoylphosphinoxid
CT	Computer Tomographie
d	Deuteron
d.d.	doppelt destilliert
DGA	Diglycolamid
DGL	Differentialgleichung
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetat
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure (diethylene triamine pentaacetic acid)
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FWHM	Full Width at Half Maximum
GBq	Gigabecquerel
Gl	Gleichung
h	Stunde
HV	Hochspannung (high voltage)
HDNNS	Dionyl-Naphtalensulfonsäure
HWZ	Halbwertszeit
ICP-OES	Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy
ISOCS	In Situ Object Counting Systems
keV	Kiloelektronenvolt
k_w	Verteilungskoeffizient
LET	Linearer Energietransfer
Ln	Lanthanoide

Abkürzungsverzeichnis

M	Molar
MAk	Monoklonale Antikörper
µg	Mikrogramm
MGy	Megagray
min	Minute
µm	Mikrometer
mBq	Millibecquerel
MCA	Mehrkanal-Analysator
mCi	Millicurie
MeV	Megaelektronenvolt
MRI	Magnetresonanztomographie (magnetic resonance imaging)
n	Neutron
ORNL	Oak Ridge National Laboratory
p	Proton
PET	Positron Emission Tomography
QC	Qualitätskontrolle (Quality control)
RE	Rare Earth
RIT	Radioimmuntherapie
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TBP	Tributylphosphat
TOC	Total Organic Carbon
V	Verstärker
VV	Vorverstärker

1 Einleitung

1.1 Die Rolle von Radionukliden im Tumormanagement

In Europa stellen bösartige Tumoren heute die zweithäufigste Todesursache nach Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems dar. Allein für das Jahr 2012 wird die Zahl der Neuerkrankungen (ohne weißen Hautkrebs) auf 3,5 Millionen geschätzt, die Zahl der tumorbedingten Todesfälle auf 1,8 Millionen. Am häufigsten trat Brustkrebs auf (464.000 Fälle), gefolgt von Darmkrebs (447.000 Fälle) sowie Tumoren in Prostata (417.000 Fälle) und Lunge (410.000 Fälle). Die Inzidenzrate für bösartige Tumore steigt jedes Jahr weiter an [Ferlay et al. 2013].

Ein Grund für die Zunahme der Tumorerkrankungen in den entwickelten Industrienationen ist die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung. Defekte im Genom des Menschen werden mit den Lebensjahren durch Stoffwechselfvorgänge, Zellteilung und Zellalterung, Umweltgifte und andere Faktoren häufiger. Negative Auswirkungen dieser Gendefekte auf den Gesamtorganismus zum Beispiel in Form von Tumoren treten meist in einem mittleren oder späteren Lebensabschnitt auf. So ist, beispielsweise in Deutschland, Krebs die Haupttodesursache in der Altersgruppe von 25 bis 75 Jahren [Statistisches Bundesamt 2011]. Ein weiterer Grund für die steigende Inzidenzrate ist auch in der verbesserten Diagnostik zu sehen. Tumordiagnostik ist heutzutage im Allgemeinen ein multimodaler Prozess, der sich auf klinische Symptome, biochemische Marker, den Hormonhaushalt, radiologische sowie nuklearmedizinische Methoden stützt, meist durch histologische Untersuchungen begleitet. Die dabei zur Anwendung kommenden invasiven Methoden reichen von Bluttests bis zu Knochenmarkentnahmen, Endoskopie und Biopsie. Unter den nicht-invasiven Methoden kommen morphologische Bildgebungsverfahren wie Ultraschall, Mammographie, Computer Tomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRI, magnetic resonance imaging) sowie Selektive Angiographie zum Einsatz.

Zu den nicht-invasiven Methoden zählen auch die in der Nuklearmedizin eingesetzten molekularen Bildgebungsverfahren Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und Positron Emission Tomography (PET). Die Stärke dieser bildgebenden Verfahren liegt darin, Einblicke in physiologische Vorgänge und molekulare Zusammenhänge zu ermöglichen [Cherry 2004, 2006]. Da diese Techniken jedoch nur wenig anatomische Information bieten, werden sie meist mit anderen bildgebenden Verfahren kombiniert. Durch die Überlagerung von physiologischen und anatomischen Informationen stellen Techniken

wie SPECT/CT, PET/CT oder PET/MRI höchst leistungsfähige Bildgebungsverfahren dar [Cherry 2004, 2006].

Das Prinzip dieser diagnostischen Methoden ist die Detektion der von radioaktiven Nukliden emittierten Strahlung. Durch die Wahl eines geeigneten, mit den Nukliden markierten Substrats, das sich an Zielstrukturen anlagert oder in molekularen Prozessen umgesetzt wird, lassen sich Stoffwechselforgänge und -störungen aufklären, Gewebeanomalien darstellen sowie Tumore und deren Metastasen identifizieren. Bei diesen Untersuchungen gewonnene Informationen bilden eine wichtige Entscheidungsgrundlage für das Vorgehen bei der Behandlung von Tumorerkrankungen [Cherry 2004, 2006]. Die am häufigsten für derartige Techniken eingesetzten Radionuklide sind Technetium-99m für SPECT/CT und Fluor-18 für PET/CT [Vértes et al. 2003].

Neben ihrem Einsatz in der Diagnostik werden Radionuklide auch in der Therapie von Tumoren eingesetzt. Dabei wird ausgenutzt, dass die emittierte Strahlung, je nach ihren nuklidspezifischen Eigenschaften, eine für Zellen zerstörerische Wirkung entfalten kann [Wynn et al. 1999]. Die ersten therapeutischen Ansätze wurden bereits zu Beginn des 20ten Jahrhunderts erprobt. Dabei wurde die physikalische Wirkung der Strahlung von Radium-226 äußerlich angewendet [Simpson 1922]. Bei dieser als „Brachytherapie“ bezeichneten Methode wird das Radionuklid in eine Form gebracht, die es erlaubt, die betroffene Stelle am Körper einer Dosis auszusetzen. Mögliche Applikationsformen sind radioaktive Pflaster, Nadeln oder Sonden (vgl. Abschnitt 3.2) [Simpson 1922].

Neben ihrem Einsatz als Strahlenquellen für externe Bestrahlungen wurden bereits frühzeitig Radionuklide auch zur inneren Anwendung eingesetzt. Schon in den 1950er Jahren wurde Jod-131 in der so genannten Radiojodtherapie eingesetzt [Primus et al. 1973], um zum Beispiel Hyperthyreose (Schilddrüsen-Überfunktion) zu bekämpfen [Moka et al. 2002]. Möglich wurde dies bereits zu jener Zeit, da die Schilddrüse das Jod selbstständig anreichert, während andere Organe praktisch kein Jod speichern. Somit kann einfach eine Natriumjodid enthaltende Kapsel peroral verabreicht werden. Anschließend werden die Patienten stationär aufgenommen, was jedoch nur aus Gründen des Strahlenschutzes nötig ist [Hall et al. 1992]. Noch heute stellt die Radiojodtherapie aufgrund des großen therapeutischen Erfolgs eine wichtige Behandlungsmethode bei Schilddrüsenenerkrankungen dar. Das Risiko, an einer durch die Behandlung mit dem Radioisotop induzierten Krebserkrankung, wie zum Beispiel Leukämie, zu erkranken, ist nicht signifikant. Hall et al konnten dies in Kohorten-Studien mit mehreren zehntausend Patienten aufzeigen [Hall et al. 1992].

1.2 Radiopharmaka in der Tumorthherapie

In Tabelle 1 ist eine Übersicht über therapeutische Präparate gegeben, bei denen Radionuklide als aktive Wirkstoffe zum Einsatz kommen. Einige dieser Radiotherapeutika sind mittlerweile bereits zugelassen. So erwirkte beispielsweise Bayer im Jahr 2013 die Zulassung für XofigoTM. Die Wirkung dieses Medikaments zur Behandlung von Knochenmetastasen bei Prostata-Patienten basiert auf dem Zerfall von Radium-223. Damit stellt es das erste zugelassene therapeutische Präparat dar, das auf einem Alpha-Emitter beruht [2013 EMEA].

Molekül / Substanz	Handelsname	Art der Moleküle	Radionuklid
Natriumjodid		NaI	¹³¹ I
Radiumchlorid	Alpharadin TM , Xofigo TM	RaCl ₂	²²³ Ra
Metaiodobenzyl-Guanidin	MIBG	“Small molecule”	¹³¹ I
Somatostatin Analoga	(DOTATOC, DOTATATE)	Peptide	⁹⁰ Y, ¹⁷⁷ Lu
Tositumomab	Bexxar TM	Antikörper	¹³¹ I
Ibritumomab Tiuxetan	Zevalin TM	Antikörper	⁹⁰ Y

Tabelle 1: Therapeutische radioaktive Präparate

Beim Zerfall von Radionukliden im Körper wird entsprechend der Reichweite der emittierten Strahlung in einem gewissen Umkreis eine Dosis in dem Gewebe deponiert. Mit zunehmender Dosis und abhängig von der Art und den damit verbundenen Eigenschaften der Strahlung kommt es in immer mehr Zellen zu gravierenden Schäden, die von zellinternen Reparaturmechanismen nicht mehr behoben werden können [Kassis 2008].

Das Ziel beim Einsatz therapeutischer Radionuklide ist es, möglichst viele Tumorzellen irreversibel zu schädigen und so in die Apoptose zu zwingen. Da jedoch nicht nur Tumorzellen durch die Wirkung der Strahlung geschädigt werden, ist die einzusetzende Aktivität so zu wählen, dass ein Optimum zwischen der gewünschten therapeutischen Wirkung und Schonung des gesunden Gewebes erreicht wird [Wynn et al. 1999]. Die Belastung des Organismus durch eine Radionuklidtherapie ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. So wird die Zielstruktur des Radiopharmakons auf der Tumorzelle im Allgemeinen auch von gesunden Zellen exprimiert, zudem bindet ein Teil des applizierten Radiopharmakons unspezifisch [Wynn et al. 1999]. Je nach Energie und damit Reichweite der vom zytotoxischen Agens emittierten Strahlung wird auch tumornahes Gewebe durch die auf den Tumor wirkende Dosis belastet. Besonders stark belastet werden die Ausscheidungsorgane wie die Nieren, über die der größte Teil der eingesetzten Aktivität meist schnell aus dem Körper ausgeschieden wird („Clearance“) [Behe 2002]. Dadurch kann

es zu schweren Schäden oder komplettem Funktionsverlust dieser Organe kommen. Etwas gemildert wird dieser Effekt, wenn es gelingt, diese unerwünschte Aufnahme der Radioaktivität zu reduzieren („Blocking“). So führt beispielsweise eine vor der Injektion des Radiopharmakons verabreichte Lösung der Aminosäuren Lysin und Arginin zu einer verminderten Aufnahme von radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga wie DOTATOC in die Nieren [Behe 2002].

Der Grad der Schädigung der Zellen hängt nicht allein von der deponierten Dosis ab. Ein weiterer entscheidender Aspekt ist die Ionisationsdichte, die die Strahlung beim Durchdringen des Gewebes verursacht. Diese wird durch den Wert des Linearen Energie Transfers (LET) widerspiegelt, welcher ein Maß für die pro Wegstrecke deponierte Energie darstellt (Abb. 1).

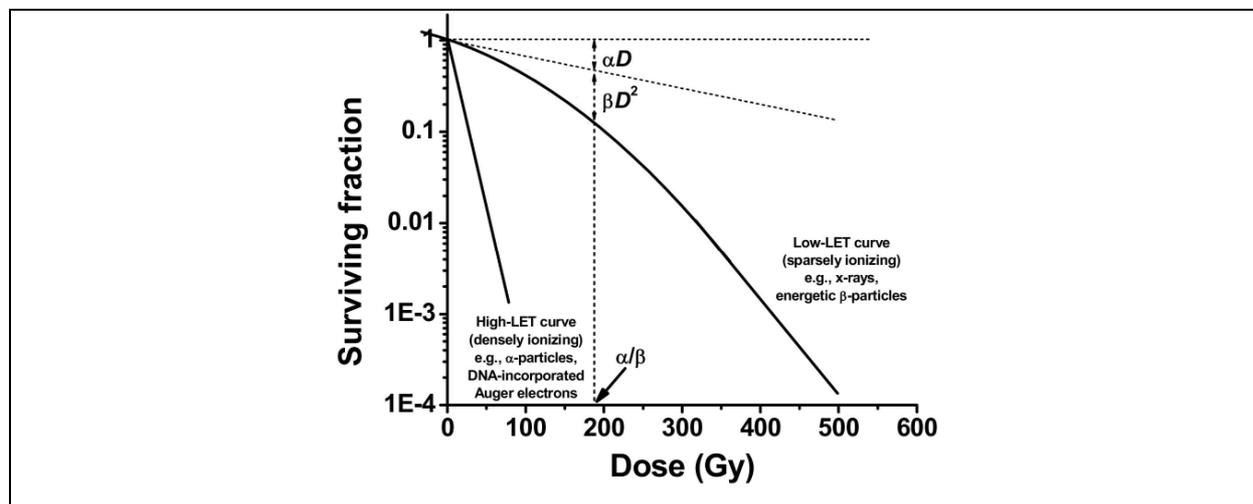


Abbildung 1: Überlebensrate in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis [Kassis 2008]

Der LET hängt von der Art sowie der Energie der Strahlung ab. Eine hohe Ionisationsdichte (High-LET), wie beispielsweise von Alpha-Partikeln verursacht, führt mit deutlich größerer Wahrscheinlichkeit zum Zelltod als eine niedrigere Ionisationsdichte (Low-LET), ausgelöst durch beispielsweise Beta-Strahlung [Nayak et al. 2005] (vgl. Abschnitt 1.3). Neben diesen physikalischen Eigenschaften der Strahlung spielt auch die räumliche Nähe der Radionuklide zur DNA der Zelle eine entscheidende Rolle. Wird das Radionuklid in die Zelle inkorporiert oder an die DNA assoziiert, wird die Radiotoxizität signifikant erhöht [Kassis 2008].

In Tabelle 2 sind Beispiele für therapeutisch einsetzbare Radionuklide und der maximalen Energien der von ihnen emittierten therapeutisch relevanten Strahlung sowie der resultierenden Eindringtiefe in menschliches Gewebe dargestellt.

Radionuklid	$t_{1/2}$	E_{\max} , keV	E (γ) keV	Max. Eindringtiefe
Y-90	64 h	2284 β	-	12 mm
Re-188	17 h	2120 β	155	11 mm
I-131	8 d	606 β	364	3 mm
Lu-177	7 d	498 β	208	2 mm
Tb-161	7 d	522 β	75	2 mm
Bi-213	46 min	5870 α	440	45 μ m
Ac-225	10 d	5830 α	100	45 μ m

Tabelle 2: Charakteristika von therapeutischen Radionukliden

Je höher die Energie der emittierten Strahlung, desto größer die Reichweite in Gewebe und damit das Volumen, innerhalb dessen eine hohe Dosis auf das Gewebe einwirkt. Dieses als „Kreuzfeuer“ bezeichnete Phänomen ist besonders im Fall großvolumiger Tumoren erwünscht, da auch Zellen der Wirkung der radioaktiven Strahlung ausgesetzt sind, die selbst nicht oder nicht ausreichend mit dem Radiotherapeutikum in Wechselwirkung treten [Kassis et al. 2005]. Bei großvolumigen Tumoren kann somit durch den Einsatz von hochenergetischen Beta-Strahlern wie zum Beispiel Yttrium-90 eine Dosisverteilung im gesamten Bereich des Tumors erreicht werden.

Yttrium-90 deponiert in einem Tumor mit einem Durchmesser von 1 cm nur etwa 66 % der Dosis, die von dem im Tumorgewebe absorbierten Radiopharmakon ausgeht. Dies bedeutet eine Belastung für das umliegende Gewebe mit 34 % der Dosis. Im selben Tumor wird dagegen beim Einsatz von Lutetium-177 97 % der Dosis im Tumorgewebe deponiert. Daher sind bei kleineren oder stark metastasierten Tumoren sowie Tumoren in sensitiven Bereichen Beta-Strahler wie I-131 oder Lu-177 vorzuziehen, die Strahlung geringerer Energie emittieren [Jong et al. 2005]. Bei kleineren Tumoren und Mikrometastasen mit Durchmessern im Bereich von 1 mm wird selbst bei der Behandlung mit Lutetium-177 schon 37 % der Dosis nicht im Tumor, sondern im umgebenden gesunden Gewebe deponiert [Jong et al. 2005].

Für die Bekämpfung von Tumorgewebe mit Ausdehnungen in Bereich von 1 mm oder kleiner bis hin zu einzelnen Zellen sind diese Radionuklide somit nicht optimal geeignet. Aufgrund der geringen Reichweite in Gewebe stellt der Einsatz von Alpha-Emittern einen interessanten Ansatz zur Behandlung solcher Tumore dar [Nayak et al. 2005].

1.3 Alpha-Emitter für die Tumorthherapie

Im Gegensatz zu einer Therapie mit Beta-Strahlern tritt der Effekt des Kreuzfeuers bei der Alpha-Therapie aufgrund der deutlich geringeren Reichweite (vgl. Tabelle 2) praktisch nicht auf. Tumorzellen, an die das Radiopharmakon nicht bindet, werden somit kaum oder gar nicht von primären Strahlungseinflüssen betroffen [Miederer et al. 2003]. Dagegen ist die Anzahl der Alpha-Teilchen, die eine Zelle treffen müssen um sie abzutöten, etwa um den Faktor 100 geringer als bei der Einwirkung von Beta-Teilchen. Nayak et al. zeigten dies anhand des Somatostatin-Analogenes DOTATOC, das sie mit Lutetium-177 und Bismut-213 markierten und damit eine Zelllinie bestrahlten, die Somatostatin-Rezeptoren überexprimierte [Nayak et al. 2005]. Dies rührt zum Teil daher, dass Alpha-Teilchen eine um den Faktor 5 - 10 höhere Energie aufweisen (vgl. Tabelle 2). Der entscheidende Faktor ist jedoch der um 2 Größenordnungen höhere LET. Dieser beträgt bei hochenergetischen Beta-Strahlern wie Yttrium-90 $0,2 \text{ keV}/\mu\text{m}$, während von Alpha-Strahlern je nach Energie $60\text{-}230 \text{ keV}/\mu\text{m}$ deponiert werden [Mulford et al. 2005]. Die gesamte Energie des Alpha-Teilchens, die es beim Alpha-Zerfall erhält, konzentriert sich auf eine Wegstrecke, die in der Größenordnung eines Zelldurchmessers liegt, während Beta-Strahlen $10 - 1000$ Zellen durchqueren können [Hassfjell et al. 2001].

Der Zelltod wird bei der Therapie mit Alpha-Strahlern nur dann ausgelöst, wenn das Alpha-Teilchen den Zellkern durchquert. Aufgrund des hohen LET führt dies aber mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer irreparablen Zerstörung der DNA [Pandita et al. 2000]. Aufgrund dieser hohen lokal deponierten Dosis eignen sich Alpha-Emitter daher für die Bekämpfung kleiner Tumore im Millimeter-Bereich sowie von Mikrometastasen und Einzelzell-Erkrankungen wie Leukämie [Beyer et al. 2004].

Unter den Alpha-emittierenden Radionukliden gibt es nur wenige, die für den Einsatz in der Tumorthherapie in Frage kommen. Der Alpha-Zerfall kommt im Allgemeinen nur bei Elementen mit hohen Ordnungszahlen vor. Viele Nuklide der Transuran-Elemente sind relativ langlebig und daher ungeeignet [Zalutsky et al. 1996]. Innerhalb der natürlichen Zerfallsreihen kommen Alpha-Emitter mit geeigneten Halbwertszeiten vor, die meisten weisen jedoch eine Zerfallskette auf, in der wieder langlebige Nuklide auftreten, was sie für den Einsatz in vivo disqualifiziert. Ein weiteres Problem ist deren Zugänglichkeit. So erfordern die mit den Halbwertszeiten der langlebigen Mutternuklide einhergehenden niedrigen Aktivitätskonzentrationen die Umsetzung großer Mengen an Rohmaterialien, um ausreichende Aktivitäten für den Einsatz in der Nuklearmedizin zu erhalten [Zalutsky et al. 1996].

Dennoch gibt es etliche geeignete Nuklide, die für die Tumorthherapie in Frage kommen, sowohl natürlich vorkommend wie auch künstlich hergestellt. Ein solches stellt zum Beispiel das bereits erwähnte Radium-223 mit einer Halbwertszeit von 11,4 d dar. Das Radium-223 kann beispielsweise aus einem Actinium-227/Radium-223 Generatorsystem erhalten werden [Mulford et al. 2005]. Das Mutternuklid kann durch die Bestrahlung von Radium-226 mit Neutronen in einem Reaktor erhalten werden. Dabei findet die Kernreaktion $\text{Ra-226}(n, \gamma)\text{Ra-227}$ statt. Das Radium-227 zerfällt in einem Beta-Zerfall mit einer Halbwertszeit von 42 min zum Actinium-227, das eine Halbwertszeit von 21,8 a aufweist. Somit können ausreichende Mengen des Radionuklids für ein Generatorsystem generiert werden [Mulford et al. 2005]. Aufgrund der schwierigen Komplexchemie des Erdalkalielements Radium-223 und seiner schnellen Anlagerung an das Skelett wird es bisher unkonjugiert zur Behandlung von Brust- und Prostatapatienten mit Knochenmetastasen eingesetzt. Mulford et al. führten bereits 2005 die ersten klinischen Studien der Phase I durch [Mulford et al. 2005]. Im Jahr 2013 wurde es schließlich zugelassen (vgl. Abschnitt 1.2).

In der Zerfallsreihe von Uran-232 findet sich das Bismut-212 mit einer Halbwertszeit von 60,6 min. Isoliert man ausreichend Thorium-228 ($t_{1/2}$: 1,9 a) aus dem Uran-232, kann man in regelmäßigen Abständen Radium-224 extrahieren, um daraus ein Radium-224/Bismut-212 Generatorsystem aufzubauen [Couturier et al. 2005]. Bismut kann aufgrund seiner guten Komplexierbarkeit in einem weiten Feld eingesetzt werden. Ein gravierender Nachteil des Systems ist die Emission des Edelgases Radon-220 („Thoron“) [Couturier et al. 2005]. Zudem emittiert das Tochternuklid des Bismuth-212, das Thallium-208, hochenergetische Gamma-Quanten mit einer Energie von 2,6 MeV. Dies führt zu hohen unerwünschten Strahlenbelastungen in der Klinik und erfordert einen sehr gut geschirmten Radionuklidgenerator [Mulford et al. 2005]. Bismut-212 wurde in präklinischen Studien zur Behandlung von Leukämie mit dem Antikörper Anti-CD25 eingesetzt [Kozak et al. 1986], [Hartmann et al. 1994].

Das in der Gruppe der Halogene beheimatete Astat-211 wird durch den Beschuss von Bismut im Zyklotron über die Kernreaktion $\text{Bi-207}(\alpha, 2n)\text{At-211}$ hergestellt [Zalutsky et al. 2000]. Es kann durch einen Sublimationsprozess mit hoher Reinheit aus dem Target erhalten werden [Zalutsky et al. 1988]. Mit einer Halbwertszeit von 7,2 h und einer Alpha-Energie von 6,8 MeV kommt es für viele Anwendungen in Frage. Da nicht viele nuklearmedizinische Einrichtungen über ein Zyklotron verfügen, das mit Alpha-Teilchen betrieben werden kann muss es zentral hergestellt und verteilt werden. Durch eine ausreichend schnelle Logistik könnte so die Versorgung einiger Regionen ermöglicht werden. Astat-211 wurde bereits mit

erfolgsversprechenden Ergebnissen in einer klinische Studie der Phase I mit dem Chimären Antikörper 81C6 zur Behandlung vom Gliomen eingesetzt [Zalutsky et al. 1994].

Ein weiteres interessantes Radionuklid mit einer Halbwertszeit von 4,1 h und einer relativ niedrigen Alpha-Energie von 3,97 MeV ist Terbium-149. Neben diesen für den Einsatz in der Nuklearmedizin gut geeigneten physikalischen Größen ist die Koordinationschemie des Lanthanids optimal, um stabile Komplexe mit den gängigen Chelatoren einzugehen. Es kann über verschiedene Produktionsrouten hergestellt werden. Eine Variante ist die Schwerionenbestrahlung im Zyklotron. So kann Praseodym-141 mit Kohlenstoff-12 beschossen werden, wobei die Kernreaktion $\text{Pr-141}(\text{C-12}, 5\text{n})\text{Tb-149}$ abläuft [Zaitseva et al. 2003]. Eine indirekte Route läuft über die Reaktion $\text{Nd-142}(\text{C-12}, 5\text{n})\text{Dy-149}$ [Maiti et al. 2011]. Das Dysprosium-149 zerfällt in 4 min zum Terbium-149. Neben einigen weiteren Produktionsrouten mit schweren Projektilen kann Terbium-149 auch durch Spallation erhalten werden, indem Tantal-Targets mit hochenergetischen Protonen im GeV-Bereich bestrahlt werden [Beyer et al. 2002]. Auch die direkte Herstellung von Terbium-149 durch den Beschuss mit Protonen ist möglich. Allerdings benötigt man auch für die Kernreaktion $\text{Gd-152}(\text{p}, 4\text{n})\text{Tb-149}$ Protonen mit Energien im Bereich von 50 MeV, was weit über der Energie der meisten zur Verfügung stehenden Protonen-Zyklotrone liegt. Somit kann Terbium-149 wie das Astat-211 in spezialisierten Zentren eingesetzt werden, die in der Nähe von leistungsfähigen Beschleunigern liegen [Beyer et al. 2002].

Aufgrund seiner Halbwertszeit von 10 d und der Fähigkeit, stabile Komplexe mit in der Nuklearmedizin verwendeten Chelatoren wie DTPA oder DOTA einzugehen, stellt das Actinium-225 aus der Gruppe der Actiniden ein vielversprechendes Radionuklid für den Einsatz in der Tumorthherapie dar [Geerlings 1993]. Es kommt als natürliches Radionuklid in der Neptunium-Zerfallsreihe als Tochternuklid des Thorium-229 vor. Der Einsatz von Actinium-225 sowie des Tochternuklids Bismut-213 in der Nuklearmedizin wurde bereits Anfang der 1990er Jahre propagiert [Geerlings 1993], [Geerlings et al. 1993]. Das Bismut-213 kann über ein Actinium-225/Bismut-213 Generatorsystem bereitgestellt werden [Apostolidis et al. 2003]. In vorklinischen Studien mit Bismut-213 und dem humanisierten anti-CD33 Antikörper HuM195 wurden sehr gute Resultate bezüglich der Biodistribution und Tumorabtötung in Mäusen erhalten. Desweitern wurde in vitro gezeigt, dass bei Anbindung von nur 2 Bismut-213 Atomen 50 % der Zellen absterben [Nikula et al. 1999]. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden im Jahr 2002 klinische Studien der Phase I durchgeführt. Damit wurde erstmals das Konzept der Alpha-Immuntherapie (AIT) am Menschen getestet. In 18 Patienten mit fortgeschrittener myeloischer Leukämie wurden jeweils 37 MBq eines mit

Bismut-213 markierten HuM195-Präparats pro kg Körpergewicht injiziert und die Biodistribution über die 440 keV Gamma-Linie des Bismuts untersucht. Bei 14 Patienten konnte der Zustand verbessert werden. Eine vollständige Remission wurde bei keinem Patient erreicht. Es ergab sich eine um den Faktor 1000 bessere Verteilung der Dosis zwischen Tumor und gesundem Gewebe als bei vergleichbaren Untersuchungen mit HuM195 und Yttrium-90 [Jurcic et al. 2002]. Darauf aufbauend wurde eine klinische Studie Phase II durchgeführt, bei der die Patienten zuerst einer Chemotherapie unterzogen wurden. Nachfolgend wurden sie mit verschiedenen Mengen mit Bismut-213 markierten HuM195 zwischen 18,5 MBq/kg und 46,5 MBq/kg behandelt. Die Resultate zeigten, dass eine erfolgreiche Behandlung der myeloischen Leukämie mit der AIT möglich ist [Burke et al. 2002]. Ein Problem dabei stellen jedoch die großen Mengen an Bismut-213 dar, die benötigt werden. McDevitt et al. zeigt bereits 2001 in einer präklinischen Studie an Mäusen mit einem menschlichen Prostatakarzinom, dass der direkte Einsatz des Actinium-225 sehr viel effizienter ist [McDevitt 2001].

Aufgrund dieser zahlreichen vorklinischen und klinischen Erfahrungen sowie der physikalischen Eigenschaften haben Actinium-225 und Bismut-213 das Potential, sich als die Standardnuklide für die Alpha-Therapie zu etablieren. Actinium-225 kann zentral produziert und aufgrund seiner Halbwertszeit weltweit versendet werden. Die Versorgung mit Bismut-213 kann durch einen vor Ort in den Kliniken positionierten Radionuklidgenerator erreicht werden.

2 Motivation und Zielsetzung

2.1 Produktionspfade zur Gewinnung von Actinium-225

Zur Herstellung von Actinium-225 kann über verschiedene Routen erfolgen. In Abbildung 2 sind mögliche Produktionspfade dargestellt.

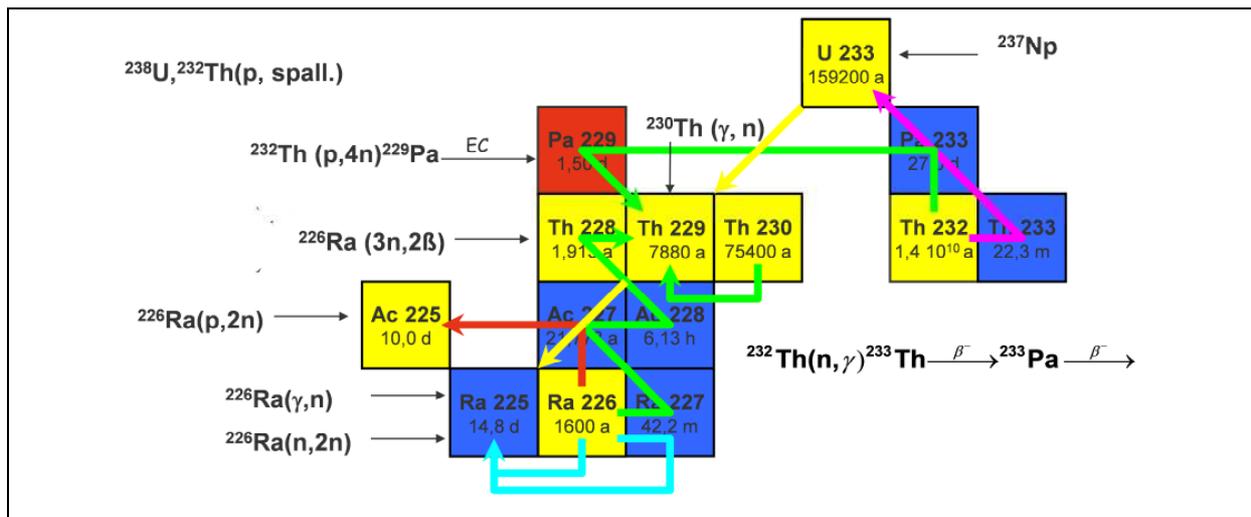


Abbildung 2: Mögliche Produktionspfade zur Gewinnung von Actinium-225

Der Stand der Technik für die Produktion von Actinium-225 ist die Abtrennung des beim Zerfall von Thorium-229 entstehenden Actinium-225 von seinem Mutternuklid. An einigen Standorten stehen seit einigen Jahren bereits Thorium-229 Quellen zur Verfügung, die genutzt werden, um Actinium-225 auf diese Weise zu produzieren [Apostolidis et al. 2005b]. Zur Produktion größerer Mengen Actinium-225 werden aufgrund der Halbwertszeit des Thorium-229 von 7340 Jahren Gramm-Mengen des Nuklids benötigt. Eine Möglichkeit, Thorium-229 zu erhalten, besteht darin, es aus Uran-233 zu extrahieren. Dies bringt jedoch mannigfaltige technische Schwierigkeiten mit sich. So müssen für die Produktion von Thorium-229 zur Bereitstellung therapeutischer Mengen Actinium-225 im Gigabecquerel-Bereich etwa 100 g Uran-233 umgesetzt werden. Außer den großen Mengen Uran, die benötigt werden, besteht bei dieser Gewinnungsmethode das Problem, dass das Actinium-225 in diesem Fall auch mit anderen Actinium-Isotopen sowie Folgeprodukten der natürlichen Zerfallsreihen von Thorium-232, Uran-238 und Uran-235 verunreinigt erhalten wird [Koch et al. 1997]. Ein anderer Weg ist die gezielte Herstellung von Thorium-229, zum Beispiel über die Bestrahlung von angereichertem Thorium-228 oder Radium-226 im thermischen Neutronenfluss eines Reaktors. Dabei wird das Radium-226 über die Kernreaktion

Ra-226(n, γ)Ra-227 und einen nachfolgenden Beta-Zerfall in Actinium-227 umgewandelt. Dieses bildet über die Reaktion Ac-227(n, γ)Ac-228 und einen weiteren Beta-Zerfall das Thorium-228, welches schließlich über einen weiteren Neutroneneinfang in das Thorium-229 übergeht [van Geel et al. 1991]. Neben der langen Zeit, die das Radium im Reaktor bebrütet werden muss um über den 3-fachen Neutroneneinfang in Thorium-229 überzugehen und der Tatsache, dass es nur verunreinigt mit dem Thorium-228 erhalten werden kann, ist der Nachteil der Methode auch darin zu sehen, dass sehr große Radiummengen eingesetzt und gehandhabt werden müssen. So müsste man für 100 g Thorium-229 etwa 1 kg Radium-226 für 3 a bei einem Neutronenfluss von $4,7 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ bestrahlen [van Geel et al. 1991]. Dies ist sowohl aufgrund der langen Bestrahlung als auch der erforderlichen Menge an Radium kaum realistisch durchführbar. Des Weiteren entsteht aufgrund des Thorium-228 Gehalts im resultierenden Produkt das Radium-224 und somit das Edelgas Radon-220, das die Handhabung bei der Abtrennung von Actinium-225 und Radium-225 zusätzlich erschwert [Geerlings et al. 2004].

Bei der Gewinnung von Actinium-225 über die Thorium-229 Route wird das Radionuklid nach dem Einwachsen durch den Einsatz eines Trennsystems isoliert und steht für den Einsatz zur Verfügung. Des Weiteren wird das direkt durch einen Alpha-Zerfall des Thorium-229 entstehende Radium-225 abgetrennt, das mit einer Halbwertszeit von 14,9 d durch einem Beta-Zerfall in Actinium-225 übergeht. Nach dem Einwachsen des Actinium-225 führt man mit dieser Radium-Fraktion eine Radium-Actinium Trennung durch und kann so weiteres Actinium bereitstellen [Apostolidis et al. 2005b].

Insgesamt sind heute weltweit vermutlich ca. 5 - 10 GBq Actinium-225 pro Monat über diesen Produktionsweg verfügbar. Dies deckt jedoch bei weitem nicht den Bedarf, wenn man über den Einsatz von Actinium-225 als Therapienuklid in der Nuklearmedizin nachdenkt. Zudem sind die Kosten für das Radionuklid aufgrund der schlechten Verfügbarkeit sehr hoch, was die Durchführung von präklinischen und klinischen Studien zum Einsatz des Isotops behindert. Eine deutliche Aufstockung der Weltjahresproduktion von Actinium-225 über die Thorium-229 Route ist aufgrund der oben aufgeführten Beschränkungen jedoch kaum realistisch [Koch et al. 1997].

Ein anderer Weg ist die künstliche Herstellung von Actinium-225. Es sind mehrere Kernreaktionen denkbar, um Actinium-225 direkt zu erzeugen. So kann beispielsweise Thorium-232 mit Protonen oder Deuteronen in Beschleunigern beschossen werden. Dabei laufen die Kernreaktionen Th-232($p, 4n$)Pa-229 bzw. Th-232($d, 5n$)Pa-229 ab. Das resultierende Protactinium-229 geht mit einer Zerfallswahrscheinlichkeit von 0,4 % in das

Actinium-225 über, das leicht isoliert werden kann. Die Nachteile der Methode sind in der langen Bestrahlungszeit sowie den geringen Ausbeuten zu sehen [Morgenstern et al. 2005].

Theoretisch besteht die Möglichkeit, Actinium-225 durch den Beschuss von Radium mit hochenergetischen Gamma-Quanten herzustellen. Durch die Kernreaktion $\text{Ra-226}(\gamma, n)\text{Ra-225}$ lässt sich so Radium-225 herstellen, das wiederum als Quelle für Actinium-225 genutzt werden kann. Technisch ist dieses Konzept aufgrund des nötigen hohen Photonenflusses der Gamma-Quelle schwer zu realisieren.

Eine realistische Methode zur Bereitstellung bedarfsangepasster Mengen an Actinium-225 stellt die Erzeugung von Actinium-225 durch Protonenbestrahlung von Radium-226 im Zyklotron über die Kernreaktion $\text{Ra-226}(p, 2n)\text{Ac-225}$ dar [Apostolidis et al. 1998]. Zum einen kann das Ausgangsmaterial, da es bei der Bestrahlung kaum abgebrannt wird, immer wieder für den Produktionsprozess eingesetzt werden, ohne nennenswerte Mengen Radium-226 neu einführen zu müssen. Dies setzt einen effizienten Recyclingprozess zur Rückgewinnung des Radium-226 voraus. Zum Anderen kann auf diesem Weg sehr reines Actinium-225 erhalten werden, was es für seinen Einsatz in der Nuklearmedizin prädestiniert.

2.2 Ziel dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit werden Methoden zur Bereitstellung von Radium-226 mit einem hohen Reinheitsgrad entwickelt, das sich als Ausgangsnuklid für die Herstellung von Actinium-225 durch die Bestrahlung von Radiumtargets im Zyklotron eignet. Dieses Actinium-225 soll in klinischen Studien zur Alpha-Immuntherapie eingesetzt werden. Radionuklide, die in der Medizin eingesetzt werden, müssen hohe Qualitätsstandards erfüllen. Definiert werden diese im Europäischen Arzneibuch [2009 European Pharmacopoeia]. Durch den Herstellungsprozess muss sichergestellt werden, dass das Produkt immer in der geforderten Reinheit erhalten wird. Besondere Anforderungen werden an die chemische Reinheit, die radiochemische Reinheit und die radionuklidische Reinheit solcher pharmazeutischer Radionuklide gestellt. Da das Actinium-225 noch nicht gängig in der klinischen Anwendung ist, existiert noch keine Monographie, die die Qualität einer radiopharmazeutischen Markierungslösung mit diesem Radionuklid definiert. Daher müssen eigene Qualitätsstandards geschaffen werden, die den Einsatz des Actinium-225 in der Alpha-Immuntherapie ermöglichen. Die Maßgabe ist dabei, eine höchstmögliche Reinheit mit einem verhältnismäßigen technischen Aufwand zu erzielen. So muss die chemische Reinheit des Radionuklids ausreichend hoch sein, um damit Radiomarkierungen im gewünschten

Verhältnis von Aktivität zu Biomolekül durchführen zu können. Desweiteren soll eine radionuklidische Reinheit des Actinium-225 von über 99 % sichergestellt werden, um unnötige Belastungen der Patienten und der Umwelt mit unerwünschten Radionukliden zu vermeiden. Um diese Standards zu erfüllen, muss der Produktionsprozess geeignet sein. Des Weiteren muss das Ausgangsmaterial in der erforderlichen Qualität vorliegen. Diese definiert sich durch die technischen und physikalischen Gegebenheiten des Herstellungsprozesses. So müssen zur Einbringung des Materials in das Target für die Bestrahlung 100 mg Radium-226 in Nitrat-Form in 5 ml Reinstwasser lösbar sein. Dies gelingt nur, wenn das Radiumnitrat eine hohe chemische Reinheit aufweist. Zudem muss der Gehalt an Verunreinigungen im Radium-226, die zu einer Kontamination des Endprodukts mit anderen Radionukliden führen können, entsprechend minimiert werden.

Es sollen Verfahren entwickelt werden, die diese Qualität des Radium-226 garantieren können, unabhängig davon, welcher Art und in welcher Menge die Verunreinigungen im Radium vorliegen.

2.3 Vorgehensweise

Die Qualität des Radiums aus verschiedenen Quellen, wie beispielsweise 100 Jahre alte Glasampullen, Aluminium-Kapseln oder Targets aus vorhergehenden Produktionszyklen, wird mittels ICP-OES und Gamma-Spektroskopie untersucht. Anschließend wird das Radium-226 entsprechend den Erfordernissen gereinigt. Je nach Art und Menge der enthaltenen Verunreinigungen kommen verschiedene Techniken zum Einsatz. Sind hauptsächlich Verunreinigungen durch Metalle enthalten, die sich vom Radium chemisch ausreichend unterscheiden, erfolgt die Abtrennung mittels Ionenchromatographie. Dabei werden verschiedene Eluenten untersucht. Für die Abtrennung der dem Radium homologen schweren Erdalkalielelementen wie Barium werden verschiedene Methoden entwickelt und verglichen. So wird die Abtrennung des Bariums vom Radium durch den Einsatz von Kationenaustauscher unter Verwendung von EDTA als komplexierendem Eluenten analysiert. Des Weiteren wird die Abtrennung von Barium mittels Extraktionschromatographie untersucht. Dabei kommt Sr Resin der Firma Eichrom zum Einsatz. Es werden die optimalen chemischen Bedingungen für die Methoden eruiert. Dazu werden die Parameter in Batchexperimenten variiert und die erhaltenen Ergebnisse wie die optimale Säurestärke oder die Kapazitätsfaktoren diskutiert. Desweiteren werden Parameter wie die Kapazität oder die Radiolysebeständigkeit unter dynamischen Bedingungen untersucht. Die zu vergleichenden

Methoden werden bezüglich der erhaltenen chromatographischen und radiochemischen Ergebnisse analysiert und aufbauend auf dem Ergebnis ein Trennverfahren zur Separierung von Radium-226 von mehreren Milligramm Barium aufgebaut. Dies wird zur Aufreinigung von Radiumfraktionen für deren Einbringung in den Produktionsprozess eingesetzt. Aufbauend auf den Erfahrungen wird eine Methode zur Isolierung von Radium-226 aus Gramm-Mengen an Barium entwickelt.

3 Das Ausgangsmaterial Radium-226

3.1 Kontakt der Bevölkerung mit Radium und seinen Zerfallsprodukten

Alle Lebewesen sind in ständigem Kontakt mit Radium-226 und seinen Folgeprodukten. So fließt Wasser durch Gesteinsschichten, aus denen Radium ausgewaschen wird. Im Trinkwasser ist daher Radium nachweisbar, sowohl im Leitungswasser als auch in abgefüllten Mineralwässern, mehr sogar in letzteren [Bünger 2006], [Beyermann et al. 2009]. Des Weiteren ist das vom Radium-226 emanierte Edelgas Radon-222 mit einer Halbwertszeit von 3,8 d praktisch allgegenwärtig. Da das Edelgas schwerer als Luft ist, sammelt es sich in Vertiefungen und Hohlräumen, in denen es nicht durch Winde und Luftströmungen in der Atmosphäre verteilt werden kann. Seit der Mensch in Unterkünften wie Höhlen Schutz sucht, ist er daher einer erhöhten Belastung durch das Radon ausgesetzt. Auch in heutigen Wohnhäusern sind die Radon-Werte in der Luft erhöht. Noch im 20sten Jahrhundert wurden teils stark Radium-haltige Baustoffe eingesetzt [2011 BfS]. Beispielsweise wurden Fliesen verbaut, deren Farbe auf Uran-Verbindungen zurückzuführen ist. Aufgrund der natürlichen Uran-Radium-Zerfallsreihe finden sich somit nicht unerhebliche Mengen an Radium-226 in diesen Materialien, was zur Bildung des Edelgases führt. Aber auch ohne Uran- bzw. Radium-haltige Baustoffe zu verwenden, ist die Radon-Belastung in Wohnhäusern, besonders im Kellern und im Erdgeschoss, durch das aus der Erdkruste austretende Radium nicht vernachlässigbar. Das Ausmaß ist jedoch regional sehr verschieden und hängt von dem Urangehalt des Bodens ab. Im Durchschnitt beträgt die Radon-Konzentration in Wohnhäusern 50 Bq/m^3 , in Einzelfällen bis zu 10 kBq/m^3 [2011 BfS]. Das Risiko, aufgrund dieser Belastung an Lungenkrebs zu erkranken, steigt mit der Konzentration. So bedeutet ein lebenslanges Wohnen bei einer Radon-Konzentrationen im Bereich von $100 - 200 \text{ Bq/m}^3$ ein um 20 % erhöhtes Lungenkrebsrisiko im Vergleich zu einer Wohnung, die einen Gehalt von 25 Bq/m^3 aufweist [Menzler et al. 2006]. Auch durch den Einsatz fossiler Brennstoffe wie Kohle, Erdgas oder Erdöl findet eine Radon-Exposition der Bevölkerung statt, ebenso durch Lebensgewohnheiten wie beispielsweise das Rauchen von Zigaretten. Radon zerfällt über einige kurzlebige Nuklide zu Blei-210, welches im Skelett des Menschen eingelagert werden kann. Mit einer Halbwertszeit von 22,3 a zerfällt es über Bismut-210 und den toxischen Alpha-Emitter Polonium-210 zum stabilen Blei-206. Nichtsdestotrotz werden auch heute noch Radon-Kuren in bestimmten Heilstollen und Heilbädern mit Radon-Aktivitäten im

Bereich vom mehreren MBq/m³ im Rahmen der Radon-Balneologie für bestimmte Erkrankungen angeboten [Moder 2010].

3.2 Radium in Medizin und Technik

Nach der Entdeckung des Phänomens der Radioaktivität wurde die neue Stoffeigenschaft in diversen Gebieten genutzt. Radium als eines der ersten zugänglichen Radionuklide spielte eine besondere Rolle dabei. Zum Beispiel hatte man von nun an die Möglichkeit, Zifferblätter herzustellen, die ohne äußere Lichtquellen von selbst leuchteten und damit auch in völliger Dunkelheit ablesbar blieben [Rowland 1994]. Aber gerade auch in der Medizin wurde Radium eingesetzt. So wurden beispielsweise zur Simulation der in Abschnitt 3.1 erwähnten Bedingungen in Heilstollen Radon-Quellen hergestellt. Dazu wurde Radium in ein Gefäß eingeschlossen. So konnte man durch das Öffnen eines Ventils das eingewachsene Radon zu Inhalationszwecken entnehmen [Simpson 1922]. Aber auch der langlebige Alpha-Strahler Radium-226 selbst wurde zur inneren Anwendung angeboten. Ein stark Radium-haltiges, in kleinen Fläschchen erhältliches Wasser namens „Radithor“ sollte bei regelmäßiger Einnahme zu einer Verbesserung des körperlichen Zustands führen. Die Fläschchen enthielten meist etwa 74 kBq Radium-226. Zur Anwendung gegen Bluthochdruck, allgemeine Schwäche sowie andere Leiden sollte täglich ein Fläschchen konsumiert werden. Allein von „Radithor“, welches nicht das einzige, wenn auch das bekannteste Präparat darstellte, wurden zwischen 1925 und 1930 etwa eine halbe Million Fläschchen verkauft [Rowland 1994]. Kosmetika wie Lippenstifte und Puder wurden ebenso angeboten wie radiumhaltige Badezusätze. Bis in die späten 1930er Jahre des letzten Jahrhunderts hinein wurde die Gefahr, die diese neue Stoffeigenschaft mit sich bringt, praktisch nicht erkannt. Dass dies so lange gedauert hat, obwohl ja schon die große Vorreiterin und Entdeckerin des Radiums, Marie Curie, für ihren offenen, durch Unkenntnis zu sorglosen Umgang mit der Radioaktivität mit dem Leben bezahlt hatte, ist darauf zurückzuführen, dass die Menschheit damals wissenschaftlichen Entdeckungen und Errungenschaften noch weitestgehend positiv gegenüber stand. Die ersten Studien, die sich mit der Tatsache auseinandersetzten, dass die Malerinnen, die Radium als Leuchtfarbe auf Uhren und anderes aufbrachten, sehr häufig an Zersetzungsercheinungen ihrer Kiefer sowie anderer Krankheiten wie Leukämie litten, kamen zu dem Schluss, dass der in der Farbe enthaltene Phosphor daran schuld war [Rowland 1994]. Diese Arbeiterinnen nahmen täglich etwa 500 kBq Radium allein dadurch auf, dass sie die verwendeten Pinsel mit ihren Lippen anspitzten, dazu kam die Aufnahme durch die Luft sowie externe

Strahlenbelastung. Allein bis 1921 verarbeiteten diese Radium-Malerinnen weltweit 28 g Radium auf diese Weise [Rowland 1994]. Erst mit dem Tod des bekannten Geschäftsmanns MacBurney Byers 1932 änderte sich die Sichtweise. Er hatte etwa 1400 Fläschchen „Radithor“ und damit etwa 3 mg Radium eingenommen [Rowland 1994]. Die Todesursachen waren vielfältig, neben Kiefer-Nekrose wie bei den Radium-Malerinnen hatte er Abszesse im Gehirn, Anämie und eine nicht mehr heilende Lungenentzündung.

Es wurden jedoch von Anfang an Therapieansätze verfolgt, die auch aus heutiger Sicht noch als sinnvoll und erfolgversprechend einzuordnen sind. So wurde zum Beispiel die Bestrahlung innerer Tumore durch das Einführen von Radium-gefüllten Glasampullen direkt in das Tumorgewebe frühzeitig untersucht. Des Weiteren wurden Radiumnadeln mit bis zu 60 mg Radium zur Behandlung von äußeren Hautproblemen wie Ekzemen sowie gutartigen oder bösartigen Hauttumoren eingesetzt. Auch Radium-Pflaster aus Leinen sowie mit Radium beschichtete, formbare Gummiträger wurden bei dieser frühen Form der Brachytherapie als Applikatorsysteme verwendet, um großflächige, schwer zugängliche äußere Tumoren zu bestrahlen [Simpson 1922]. Besonders bei der Behandlung von Hautkrebs wurden sehr gute Resultate erzielt. In Abbildung 3 ist ein Patient vor und nach einer solchen Behandlung dargestellt [Simpson 1922].



Abbildung 3: Hautkrebs-Patient von 1920 [Simpson 1922]

3.3 Radiumquellen

Radium-226 ist ein radioaktives Zerfallsprodukt des Uran-238 innerhalb der so genannten Uran-Zerfallsreihe. Das Ausgangsnuklid Uran-238 hat eine Halbwertszeit von $4,5E9$ a. Dieses Radionuklid ist schon bei der Entstehung des Planeten auf der Erde vorhanden gewesen und wird wie die Elemente Rubidium-87, Rhenium-187, Lutetium-176, Thorium-232, Kalium-40, Uran-235 und 25 weitere Radionuklide als primordiales Radionuklid bezeichnet. Aufgrund der langen Halbwertszeit des Uran-238 ist seit der Erdentstehung nur ungefähr die Hälfte des Nuklids zerfallen. Die Tatsache, dass die Halbwertszeit von Radium mit 1600 a geologisch betrachtet relativ kurz ist, hat zur Folge, dass man das Nuklid in der Natur vergesellschaftet mit seinem Mutternuklid Uran-238 auffindet, kaum jedoch mit den anderen schweren Elementen der Gruppe der Erdalkalimetalle, denen es chemisch zuzuordnen ist. Hauptsächlich ist Radium in Pechblende (UO_2) enthalten, findet sich jedoch auch in anderen Uranerzen wie zum Beispiel Carnotid ($K_2(UO_2)_2[V_2O_8] \cdot 3H_2O$) wieder. Da die Halbwertszeit des Radium-226 sehr viel kleiner ist als die des Uran-238, stellt sich ein säkulares Gleichgewicht ein. Damit bilden sich genauso viele Becquerel Radium-226 wie Becquerel Uran-238 im Material enthalten sind. Die in Pechblende enthaltene Menge an Radium ist demensprechend gering. So finden sich in einer Tonne Uran-238 nur 0,34 g des Nuklids Radium-226, was einem Atom Radium auf 2,8 Millionen Atome Uran entspricht. Nichtsdestotrotz weist Pechblende aufgrund des eingewachsenen Radiums und dessen Zerfallsprodukten eine deutlich höhere Aktivität auf als isoliertes Uran-238. Die führte sowohl zur frühen Entdeckung des Radium-226 im Jahr 1898 durch das Ehepaar Marie und Pierre Curie so wie auch zu seiner Namensgebung (lat. Radius = Strahlung) [Gmelin 1928].

Zu der Entdeckung kam es, da die beiden Wissenschaftler bei der Untersuchung verschiedener Uranerze feststellten, dass manche dieser Erze eine mehrfach größere ionisierende Wirkung zeigten als Uran-238 alleine. Sie schlossen daraus, dass noch eine andere, unbekannte Substanz enthalten sein müsse [Gmelin 1928].

3.4 Gewinnung von Radium-226

Bei der aus dem Aufschluss von Uranerzen gewonnenen Lösung wurde in einer bei einem H_2S Fällungsgang erhaltenen Bismutfraktion ein neues radioaktives Element entdeckt. Das Ehepaar Marie und Pierre Curie benannten das Element mit dem Namen Polonium [Curie et al. 1898]. Bei weiterführenden Untersuchungen entdeckten sie ein weiteres Element bei der aus der Pechblende abgeschiedenen Bariumfraktion [Gmelin 1928]. Es handelte sich um

Radium, dass sich aufgrund seiner Identität als Erdalkalimetall vergesellschaftet mit dem Barium abscheidet. Unmittelbar nach der Entdeckung wurde die Existenz des in der Barium-Fraktion gefundenen neuen Elements durch spektralanalytische Untersuchungen, die noch im selben Jahr 1898 von Demarçay durchgeführt wurden, bestätigt [Demarçay 1898]. Zeitgleich mit ihnen hatte F. Giesel aus Uranlaugenrückständen BaSO_4 abgetrennt [Giesel 1899]. Der erhaltene Niederschlag wies eine sehr hohe Aktivität auf, deren Ursprung ebenfalls auf das Nuklid Radium-226 zurückgeführt werden konnte. Besonderes Interesse erweckte das Radium in der folgenden Zeit auch aufgrund der Tatsache, dass es als einziges der neu entdeckten so genannten „Radioelemente“ mit den damaligen Techniken in ausreichender Menge dargestellt werden konnte, um mit den zu der Zeit üblichen Methoden der Chemie seine Eigenschaften untersuchen zu können [Gmelin 1928]. Des Weiteren diente das Radium-226 auch zur Schaffung der Kenngröße bei der Einführung eines Systems zur Angabe von Aktivitätsmengen. So wurde die Anzahl an Zerfällen in 1 g Radium-226 pro Sekunde zur Ehrung der Entdecker als 1 Ci („Curie“) bezeichnet. Später wurde diese Maßeinheit durch die heutzutage geläufige SI-Einheit Bq („Becquerel“) ersetzt ($1 \text{ Ci} \triangleq 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$). In der Nuklearmedizin wird allerdings bis heute häufig mit der Einheit „mCi“ gearbeitet.

Die ersten Fabriken zur Produktion von Radium-226 entstanden 14 Jahre nach der Entdeckung des Nuklids. Wieder waren Pierre und Marie Curie Wegbereiter dieser Entwicklung. Allerdings wurden praktisch in derselben Zeit auch in Deutschland von F. Giesel und in England von W. Ramsay ähnliche Projekte ins Leben gerufen [Gmelin 1928]. Auch in Russland, Australien und den USA wurde die Radium-Herstellung in den folgenden Jahren industriell durchgeführt. Anfang der 1920er Jahre wurden 4/5 der Weltjahresproduktion in den USA hergestellt, bis in Belgien die letzte große Radium-Fabrik mit einer Kapazität von 6 g Radium pro Monat entstand [Gmelin 1928]. Weltweit wurden zwischen 1902 und 1954 etwa 2,5 kg Radium-226 produziert [Terrill et al. 1954].

Heutzutage wird kein Radium mehr hergestellt. Das zur Produktion von Actinium-225 verwendete Radium stammt somit ausschließlich aus historischen Quellen. So wurden beispielsweise Radium-Primärstandards aus dem „Wiener Radiuminstitut“ geöffnet. Hönigschmid et al. reinigten zu ihrer Herstellung etwa 1,5 g Radium enthalten in Proben mit verschiedenen Mengen Barium auf. Für die Aufreinigung des Radiums nutze er wie Marie Curie die fraktionierte Kristallisation der Chloride. Allerdings ermittelten sie den verbliebenen Barium-Anteil über Bestimmung des Atomgewichts durch Wägung und Bestimmung der Chlorid-Menge über Silbernitrat und nicht durch eine Spektralanalyse wie Marie Curie [Hönigschmid 1911]. Dabei erhält er einen Wert für Radium vom 225,95 g/mol

und korrigiert somit den von Marie Curie erhaltenen und von der internationalen Atomgewichtskommission akzeptierten Wert von 226,45 g/mol. Zudem wirft er ihr neben Mängeln bei der verwendeten Analyse-Methode im Allgemeinen auch Rechenfehler vor, so hätte sie auch bei ihrer Methode 226,37 mol/g erhalten müssen [Hönigschmid 1911]. Daraufhin bereitete Marie Curie nach ihrer Methode einen Radium-Standard vor, den sie beim Internationalen Büro für Maße und Gewichte (Bureau International des Poids et Mesures, BIPM) in Paris vorlegte, mit ihrem Wert von 226,45 g/mol für die Molmasse [Curie 1912]. In der Folge veröffentlichte Haschek et al, wie auch Hönigschmid aus dem Wiener Radiuminstitut und mit ihm als Co-Autor, eine kritische Auseinandersetzung mit dem Titel „Zur Frage der Reinheit des internationalen Radiumstandards“ [Haschek et al. 1912]. Nach einem Vergleich zwischen den Primärstandards von Curie und Hönigschmid wurden Curies Standards schließlich von der Kommission des BIPM anerkannt, da die Abweichung nur im Bereich von 0,2 % lag [Schwind et al. 1950]. Dieser wissenschaftliche Diskurs fand auch in den Lehrbüchern der Zeit Eingang, so zum Beispiel in Gmelins „Handbuch der organischen Chemie“ von 1928, in dem beide Molmassen für Radium angegeben werden [Gmelin 1928]. Nach fast 100 Jahren werden einige der Ampullen mit dem historischen Radium aus Hönigschmids Laboratorium geöffnet und als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Actinium-225 zur Entwicklung der Alpha-Immuntherapie eingesetzt.

4 Herstellung von Actinium-225 durch Protonenbestrahlung von Radium

4.1 Hintergrund

Das erste Patent zur Herstellung von Actinium-225 über die Protonenbestrahlung von Radium-226 im Zyklotron wurde bereits 1997 veröffentlicht [Koch et al. 1997]. Die Machbarkeit des Konzepts wurde aber erst später durch tatsächlich durchgeführte Bestrahlungen von Apostolidis et al. belegt, der sein Verfahren 1998 zum Europäischen Patent anmeldete. Das Patent wurde 1999 veröffentlicht [Apostolidis et al. 1998]. Ein weiteres Patent derselben Arbeitsgruppe, indem sie die einzusetzende Protonenenergie exakter bestimmten, folgte ein Jahr später [Abbas et al. 2004]. Die durchgeführten Experimente wurden 2005 veröffentlicht [Apostolidis et al. 2005a]. So führten sie vier Experimente zur Bestimmung des Wirkungsquerschnitts für die Kernreaktion $\text{Ra-226}(p, 2n)\text{Ac-225}$ in Abhängigkeit von der Protonenenergie durch und verglichen dies mit den theoretischen Werten einer Modell-Rechnung auf Basis des ALICE Codes (vgl. Abbildung 4).

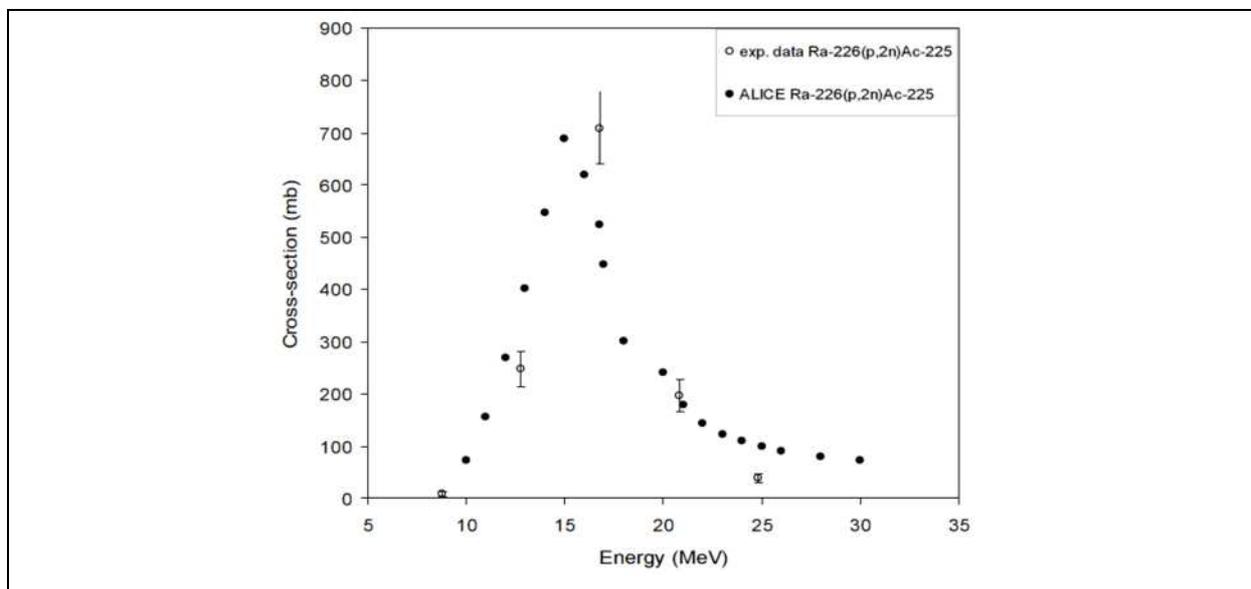


Abbildung 4: Wirkungsquerschnitt für die Kernreaktion $\text{Ra-226}(p, 2n)\text{Ac-225}$ [Apostolidis et al. 2005a]

Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass die optimale Protonenenergie 15 MeV beträgt. In den Experimenten wurden bis zu 30 mg Radium-226 als Chlorid eingesetzt, das sie in einer Matrix aus 300 mg Barium in Chloridform verdünnten [Apostolidis et al. 2005a].

Zur Targetherstellung wurde das Radium/Barium Gemisch eingedampft und zu Pellets verpresst. Diese wurden in Silberkapseln gasdicht eingeschlossen. Die Radium-Actinium

Trennung erfolgte mittels LN Resin der Firma Eichrom, die Aufreinigung des Actinium-225 zur Abtrennung der Zerfallsprodukte des Radiums wie Polonium-210 und Blei-210 erfolgte mittels Sr Resin [Apostolidis et al. 2005a]. Kritisch zu betrachten ist die an dem Ansatz das im Überschuss eingesetzte Barium, da durch die Bildung von Lanthan-Isotopen potentielle radionuklidische Verunreinigungen des erhaltenen Actinium-225 gebildet werden (vgl. Abschnitt 4.3.1).

Es gelang ihnen auf diesem Weg erstmals, über die Kernreaktion $\text{Ra-226}(p, 2n)\text{Ac-225}$ signifikante Mengen an Actinium-225 herzustellen. Bei der Bestrahlung von 30 mg Radium-226 mit einem Strom von 50 μA wurden 485 MBq Actinium-225 erhalten [Apostolidis et al. 2005a]. Obwohl damit der Grundstein für eine mögliche Weiterentwicklung von Technologien basierend auf dieser Kernreaktion gelegt war, wurde anschließend nichts mehr über die Herstellung von Actinium-225 durch Protonenbestrahlung von Radium-226 von dieser Arbeitsgruppe publiziert. Bisher ist neben den Karlsruher und Garching Gruppen von keiner anderen Arbeitsgruppe oder Einrichtung der Versuch unternommen worden, signifikante Mengen an Actinium-225 auf diesem Weg herzustellen.

4.2 Actinium-Produktion in Garching

4.2.1 Zielsetzung

An der Technischen Universität München konnte aufgrund des Vorhandenseins eines Zyklotrons ausreichender Strahlstromstärke sowie der Möglichkeiten des Instituts für Radiochemie zur Handhabung ausreichend großer Mengen an Radium-226, eine Kooperation mit Actinium Pharmaceuticals Inc. mit dem Ziel ins Leben gerufen werden, Actinium-225 für die Alpha-Immuntherapie bereitzustellen.

Die konkrete Aufgabe bestand darin, aufzuzeigen, dass es technisch möglich ist, über die Protonenbestrahlung von Radium-226 die für den Einsatz in der Nuklearmedizin benötigten Aktivitäten an Actinium-225 zu produzieren.

4.2.2 Überblick

Der Prozess zur Herstellung von Actinium-225 durch Protonenbestrahlung von Radium-226 beginnt mit der Erschließung von Radiumquellen und der Reindarstellung des Ausgangsmaterials. Es muss nach der Aufreinigung ausreichende Qualität besitzen, um den

Anforderungen des Produktionsprozesses zu genügen und eine hohe chemische und radionuklidische Reinheit des Actinium-225 zu gewährleisten (vgl. Abschnitt 2.2). Zur Bestrahlung muss das Radium in ein Target eingebracht werden, das den Bedingungen einer Bestrahlung im Zyklotron standhält und das Material dabei sicher einschließt. Anschließend wird so lange bestrahlt, bis sich die geplante Menge Actinium-225 aus dem Radium-226 gebildet hat (vgl. Abschnitt 4.5). Das erhaltene Gemisch muss aus dem Target ausgelöst werden. Dann wird eine Radium-Actinium Trennung durchgeführt und die Actinium-Fraktion weiter aufgereinigt, bis das Nuklid in ausreichender Qualität erhalten wird. Die Radium-Fraktion wird einem Recyclingprozess unterzogen, um für weitere Produktionszyklen zur Verfügung zu stehen. Der Prozess ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

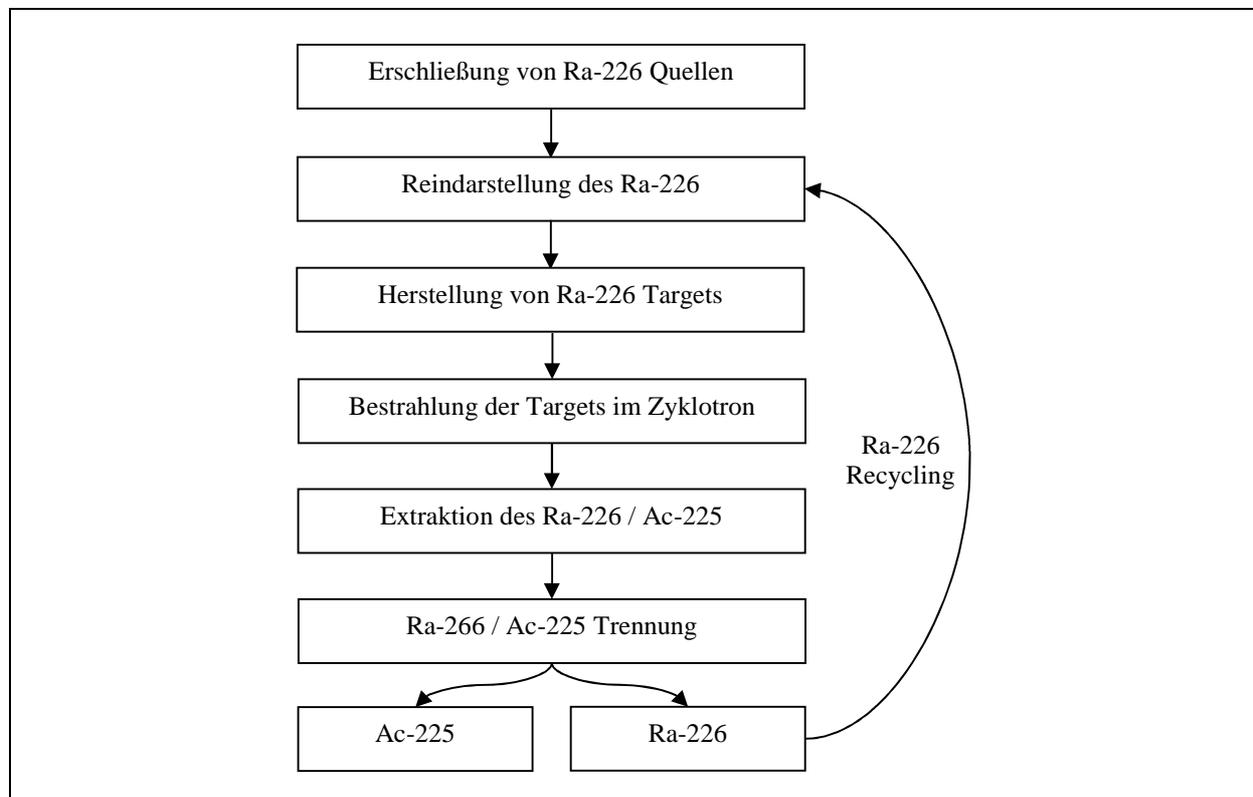


Abbildung 5: Überblick über den Prozess zur Herstellung von Actinium-225

4.3 Reindarstellung von Radium

4.3.1 Verunreinigungen

Der erste Schritt zur Herstellung von Actinium-225 durch die Kernreaktion $\text{Ra-226}(p, 2n)\text{Ac-225}$ ist die Beschaffung der Radiumquellen. Da Radium heute nicht mehr industriell hergestellt wird, ist es notwendig, auf alte Bestände zurück zu greifen. So wurden zum Beispiel die unter Abschnitt 3.4 beschriebenen Standardampullen aus dem Wiener Radium-Institut verarbeitet, die im Rahmen der Bestimmung des Atomgewichts von Radium hergestellt wurden. Diese Proben waren zum Zeitpunkt ihrer Herstellung rein. Nach bald einem Jahrhundert Lagerung haben sich aber im Lauf der Zeit die Zerfallsprodukte angereichert. So steht das Radium in diesen Proben fast im säkularen Gleichgewicht mit Blei-210 und Polonium-210. Des Weiteren ist das stabile Blei-206 eingewachsen, das den Endpunkt der Uran-Radium-Zerfallsreihe darstellt.

Andere Radiumquellen enthalten ein Vielfaches des Radium-Anteils an verschiedensten Elementen wie beispielsweise Aluminium, Eisen, Kalzium, Zink oder Barium. Letzteres kann aufgrund der Abtrennung von Radium aus Pechblende durch die Mitfällung mit Bariumsulfat enthalten sein, häufig wurde Barium jedoch auch als Träger zu Radiumproben zugegeben, um die Handhabung zu vereinfachen, daher kann um Größenordnungen mehr Barium als Radium vorliegen. Die Verunreinigung mit Barium ist als kritisch anzusehen, zum Einen ist es aufgrund seiner chemischen Verwandtschaft mit dem Radium schwer von diesem abzutrennen. Zum Anderen entstehen bei der Bestrahlung im Zyklotron über die Kernreaktion $\text{Ba}(X)(p, 2n)\text{La}(X-1)$ radioaktive Lanthan-Isotope, die sich dem Actinium-225 ähnlich verhalten und im durchgeführten Aufreinigungsprozess für das Actinium-225 (vgl. Abschnitt 4.6) nicht abgetrennt werden, was zu einer Verminderung der radionuklidischen Reinheit des therapeutischen Radionuklids führen kann.

Radium, das schon einmal den Produktionsprozess durchlaufen hat und recycelt werden muss, wurde mit zunehmend konzentrierter Mineralsäure aus einem Target ausgelöst. Dementsprechend sind große Mengen Aluminium, der Hauptbestandteil des Targets, im Radium zu finden. Außerdem werden bei dem Auslöseprozess Magnesium, Eisen und Mangan in die Radium-Fraktion eingebracht. Dazu kommen weitere durch den Prozess eingetragene Verunreinigungen. Die häufigsten radionuklidischen Verunreinigungen des Radiums nach der Bestrahlung sind Radium-224 und seine Tochternuklide, Beryllium-7,

Vanadium-48, Crom-51, Mangan-52, Mangan-54, Cobalt-55, Cobalt-56, Nickel-57, Zink-65, Gallium-67, Barium-156m und Blei-210.

4.2.2 Erschließung und Isolierung des Radium-226

Jede Radium-Probe muss individuell betrachtet werden, um die richtige Strategie für die Aufreinigung zu definieren. Das Vorgehen bei der Planung und Durchführung des Prozesses ist in Abbildung 6 dargestellt.

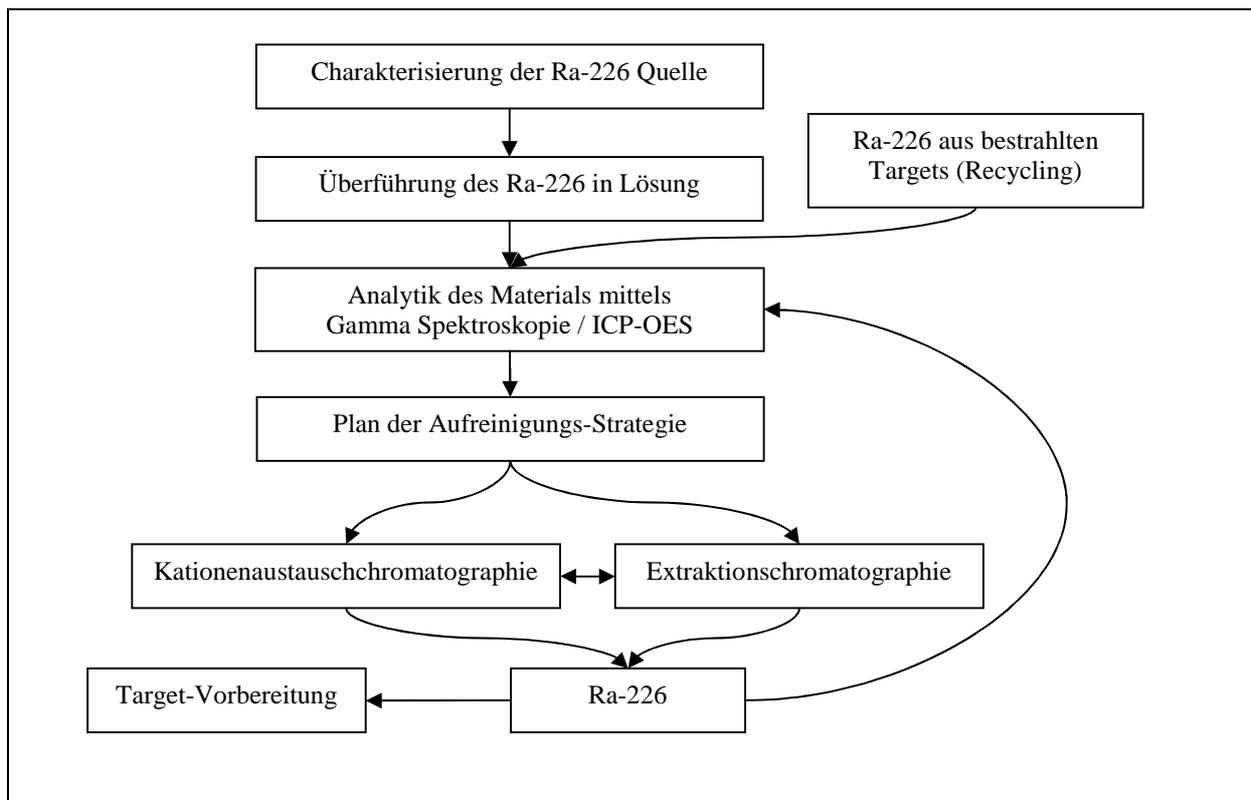


Abbildung 6: Schema des Prozesses zur Reindarstellung von Radium

Den Anfang der Erschließung der Proben stellt die genaue Begutachtung dar. Das Radium war auf verschiedene Arten umschlossen worden. Das bereits erwähnte Radium aus dem Wiener Radiuminstitut, war in Glasampullen eingeschweißt, ebenso wurden jedoch auch geschlossene Iridium-Platin-Kapseln sowie verschraubte Aluminium-Kapseln für die Einlagerung verwendet. Aufgrund des Alters der Proben ist die zugehörige Dokumentation häufig lückenhaft. Je nach Art der Verpackung muss eine genaue Strategie für die Erschließung des Materials gefunden werden, die eine saubere, möglichst verlustfreie Überführung des Materials in die jeweilige Anordnung ermöglicht, in der die weiteren Prozessschritte folgen. Des Weiteren muss den Gesichtspunkten des Strahlenschutzes entsprochen werden, nicht nur aufgrund der hohen Dosisleistung, die von Radium und seinen,

durch die lange Lagerzeit bedingt, fast vollständig eingewachsenen Tochternukliden ausgeht, sondern besonders auch wegen des beim Öffnen schlagartig austretenden radioaktiven Edelgases Radon-222, das durch sein Einwachsen einen Überdruck in den Behältnissen erzeugt. Nach dem Lösen des Materials und der Bestimmung und Quantifizierung der Verunreinigungen wird die Strategie zur Aufreinigung geplant. Organische Bestandteile werden durch die Nassveraschung mit Salpetersäure, durch den Einsatz von Pre-Filter Resin (Eichrom) oder eine Kombination aus beidem entfernt. Die metallischen Verunreinigungen werden durch den Einsatz von Kationenaustauschchromatographie oder Extraktionschromatographie entfernt. Die Kationenaustauschchromatographie eignet sich für die Abtrennung des Radiums von vielen Elementen. Kabai et al. reichte im Jahr 2007 ein Patent zur Aufreinigung von Radium aus verschiedenen Quellen auf Basis dieser Methode ein [Kabai et al. 2007]. Die Kationenaustauschchromatographie kommt sowohl für Radiumquellen zum Einsatz, die aufgrund ihres Alters von Blei-210, Po-210 und dem stabilen Blei-206 befreit werden müssen, wie auch bei Radiumchargen, die bereits einen Produktionszyklus durchlaufen haben und daher in einem Recycling-Schritt von großen Mengen Aluminium und verschiedenen radionuklidischen Verunreinigungen befreit werden müssen. Nicht abgetrennt werden mit dieser Methode dagegen die schweren homologen Erdalkalimetalle wie Barium. Ist Barium enthalten, werden daher weitere Reinigungsschritte wie die Extraktionschromatographie oder eine selektive Elution von Radium und Barium mittels Komplexbildnern von Austauschersäulen eingesetzt. Nach jedem Reinigungsschritt wird das erhaltene Radium erneut analysiert und gegebenenfalls weitere Reinigungsschritte durchgeführt. Ist die Qualität ausreichend, wird das Material für den Prozess der Target-Herstellung eingelagert.

4.4 Herstellung von Radium-Targets

Das Radium-226, das zu Herstellung von Actinium-225 verwendet werden soll, muss in ein Target eingebracht werden, das den extremen physikalischen und chemischen Belastungen während einer Bestrahlung standhält. Als Targetmaterial ist Aluminium besonders geeignet, da es sich im Vergleich zu anderen Materialien durch Protonen-Bestrahlung ähnlich wie durch Neutronen-Bestrahlung kaum aktivieren lässt, da es sowohl für Neutronen als auch für Protonen einen niedrigen Einfangquerschnitt aufweist. Für die Einbringung des Radium-226 in die Aluminium-Targets wurde die elektrolytische Abscheidung sowie das Eintropfen mit anschließender Verdampfung untersucht.

4.4.1 Herstellung von Radium-Targets durch elektrolytische Abscheidung

Bei der Herstellung von Radium-Targets durch elektrolytische Abscheidung wird das Radium als Radiumperoxid auf einer Aluminium-Oberfläche mit größtmöglicher Ausdehnung, zum Beispiel einem feinmaschigen Netz aufgebracht. Die Schwierigkeit der elektrolytischen Abscheidung von Radium ist der stark elektropositive Charakter des Erdalkalielements. Es empfiehlt sich daher die Abscheidung des Peroxids aus organischer Lösung, um die anzulegende Spannung niedrig zu halten. Die erste Veröffentlichung zur Elektroabscheidung von Radium unter Verwendung von organischen Lösemitteln erschien 1972 [Soret et al. 1972]. Es wurde eine Spannung von 600 V bei einer Stromstärke von 12 mA angelegt. Abgeschieden wurde aus einem Gemisch aus Isopropanol und HCl. Von Hancock und Martin wurden weitere Untersuchungen zur Elektroabscheidung von Radium aus ethanolischer Lösung unter Verwendung eines Zusatzes aus Gemischen aus 0,05 M HCl / 0,1 M HNO₃ durchgeführt [Hancock et al. 1991]. Whitehead et al. verwendeten Lösungen aus Isopropanol unter Verwendung von 10 % 0,05 M HNO₃ [Whitehead et al. 1992]. Sie konnten wesentliche Verbesserungen bezüglich Wiederfindung und Reproduzierbarkeit erreichen, indem sie eine rotierende Kathode verwendeten.

Nach einem ähnlichen Verfahren wurde auch bei der Herstellung von Radiumtargets für die Zyklotron-Produktion von Actinium verfahren, das 2005 von Moreno et al. patentiert wurde [Moreno et al. 2005]. Für die Elektroabscheidung wird der Träger für das Radium als Kathode geschaltet. Das Radium wird in 0,05 M HNO₃ gelöst und mit so viel Isopropanol versetzt, dass der organische Anteil an der Abscheidungslösung 90 % beträgt. Die Abscheidung erfolgt bei pH 4 bis pH 5 bei einem Stromfluss von 60 mA und der entsprechend resultierenden Spannung bis 200 V. Dabei lässt sich eine sehr homogene Verteilung des Radiums auf dem Aluminium-Träger erreichen [Moreno et al. 2005]. Eine Abscheidungsanordnung mit einem Aluminium-Netz sowie ein Target, in das das Netz eingebracht werden kann, sind in Abbildung 7 dargestellt.



Abbildung 7: Abscheidungs- und Target-Apparatur

Der Vorteil des Prozesses ist in der selektiven Abscheidung des Radiumperoxids mit hohem gravimetrischen Faktor zu sehen. Zudem ist der Vorgang der eigentlichen Elektroabscheidung leicht automatisierbar und damit für die Herstellung von großen und dementsprechend sehr aktiven Targets geeignet. Ein Nachteil dieser Methode besteht in der Überführung des mit Radium-226 beschichteten Aluminiums in die für die Bestrahlung benötigte Form, die eine hermetische Barriere für das Radium-226 unter extremen Bedingungen bieten muss. Der für die Abscheidung verwendete Träger muss aus der Abscheidungsapparatur entfernt, gespült, und anschließend passgenau in das Target überführt werden. Dies erfordert einen großen technischen Aufwand, der die leichte Automatisierung der Abscheidung selbst zunichtemacht [Harfensteller 2009]. Zudem besteht beim Einsatz von brennbaren organischen Lösungsmitteln und gleichzeitigem Einsatz von Hochspannung die Gefahr der Entstehung von Feuer, was insbesondere durch die Anwesenheit des langlebigen Radium-226 zu einem weiteren gravierenden Nachteil der Methode wird.

4.4.2 Herstellung von Radium-Targets durch Eintropfen

Eine Alternative bietet das Einbringen des Radiums in Form einer festen Verbindung. So kann das Material als Pulver in eine Target-Geometrie eingefüllt werden. Aufgrund der dadurch auftretenden staubförmigen Kontaminationen mit dem langlebigen Radioisotop Radium-226 scheidet diese Möglichkeit jedoch aus. Eine technische Lösung ist das Eintropfen einer Radium-Nitrat-Lösung in das Target. Die Lösung wird dabei über eine Kapillare in die dafür vorgesehene Nut im Bereich des Strahlfensters eingegeben. Die Flüssigkeit wird dabei mittels einer Infrarot-Heizung bei 60 °C verdampft, wobei das Radium in Nitrat-Form zurückbleibt. Dies ist von Vorteil gegenüber anderen Radium-Salzen, da der erste Schritt der anschließenden Radium-Actinium-Trennung in 1 – 2 M HNO₃ erfolgt. Ein

auf diese Weise hergestelltes Target mit dem eingetropften und getrockneten Targetmaterial ist in Abbildung 8 zu sehen.



Abbildung 8: Target mit eingetropftem und getrocknetem Targetmaterial

Das Verfahren wurde 2005 patentiert [Harfensteller et al. 2005]. Das im Rahmen dieser Arbeit aufgereinigte Radium wird in Targets eingesetzt, die auf diese Weise hergestellt wurden. Durch die Art der Targetherstellung ergeben sich für das Radium die Bedingungen, in einem möglichst kleinen Volumen löslich zu sein und eine hohe Reinheit aufzuweisen, da sonst ein sauberes Einbringen des Materials in den Bereich des Strahlfensters nicht gewährleistet werden kann.

4.5 Bestrahlung von Radium im Zyklotron

Wird Radium im Zyklotron mit Protonen bestrahlt, so kommt es zu verschiedenen Kernreaktionen. Neben der gewünschten $\text{Ra-226}(p, 2n)\text{Ac-225}$ Reaktion finden je nach Protonenenergie auch die Nebenreaktionen $\text{Ra-226}(p, n)\text{Ac-226}$ und $\text{Ra-226}(p, 3n)\text{Ac-224}$ statt [Abbas et al. 2004] (vgl. Abb. 9).

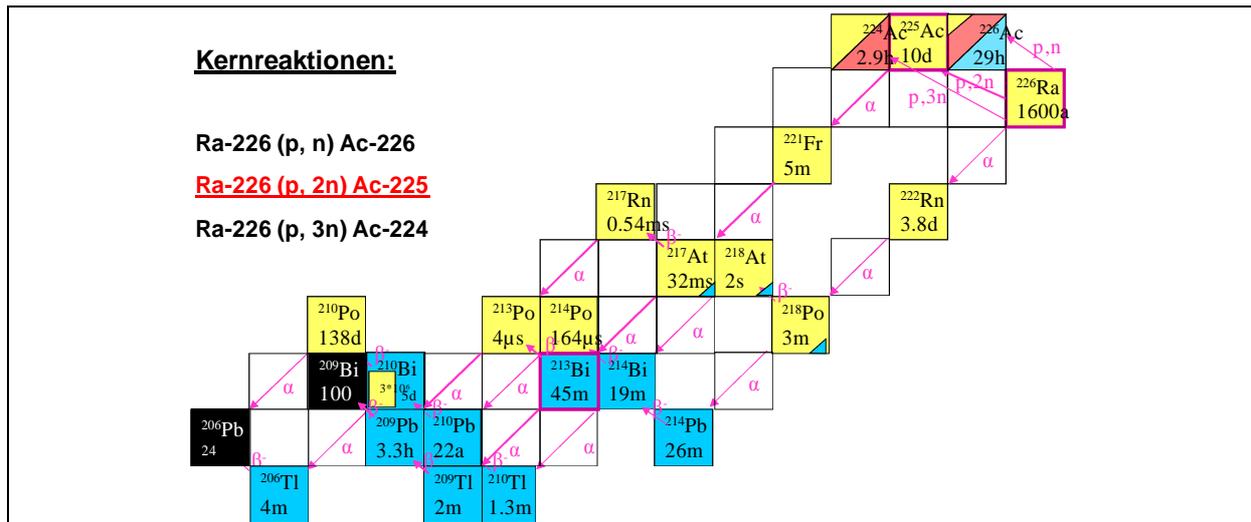


Abbildung 9: Kernreaktionen beim Beschuss von Radium-226 mit Protonen

Während die (p, n)-Reaktion ihre maximale Ausbeute schon bei niedrigeren Protonenenergien erreicht als die gewünschte (p, 2n)-Reaktion und somit nicht vermeidbar ist, steigt der Wirkungsquerschnitt für die (p, 3n) Reaktion erst bei höheren Energien signifikant an. Daher liegt die optimale Protonenenergie für die Herstellung von Actinium-225 durch Protonenbeschuss von Radium-226 zwischen 16 und 19 MeV. Bei 19 MeV beträgt der Wirkungsquerschnitt auf der Basis einer Monte-Carlo-Simulation für die (p, 2n)-Reaktion 650 mbarn, für die (p, n)-Reaktion 25 mbarn und für die (p, 3n)-Reaktion etwa 27 mbarn [Abbas et al. 2004] (vgl. Abschnitt 4.1). Zudem sind die Halbwertszeiten der durch die unerwünschten Kernreaktionen gebildeten Actinium-Isotope Actinium-224 (2,9 h) sowie Actinium-226 (29 h) im Vergleich zu der Halbwertszeit des Actinium-225 von 10 d ausreichend kurz, um keine signifikanten Mengen dieser Actinium-Isotope im finalen Produkt zu erhalten. Zusätzlich zu den dargestellten Kernreaktionen läuft die Kernreaktion $\text{Ra-226}(p, pn)\text{Ra-225}$ ab. Da das Radium-225 jedoch zum Actinium-225 zerfällt, trägt diese Kernreaktion positiv zur Ausbeute bei. Zum Zeitpunkt der Aufarbeitung des Targets noch nicht zum Actinium-225 zerfallenes Radium-225 wird mit der Radium-Fraktion abgetrennt.

Die Bestrahlung der Radium-Targets erfolgt im 22 MeV Protonen-Zyklotron des Departments für Physik der Technischen Universität München. Beschleunigt werden dabei H^+ Ionen. Nachdem sie ihre Maximalenergie und damit maximalen Bahnradius erreicht haben, passieren sie eine Extraktionsfolie, die die Elektronen von Protonen abstreift, wodurch eine Umpolung der Ladung erreicht wird. Die im Magnetfeld des Zyklotrons auf die Teilchen wirkende Lorentzkraft bewirkt nun, dass sich negative und positive Teilchen auf entgegengesetzten Kreisbahnen bewegen. Damit verlassen die erhaltenen Protonen nach dem Passieren der

Extraktionsfolie den internen Bereich des Zyklotrons. Der extrahierte Protonen-Strahl wird durch weitere Magnetfelder auf die externe Targetstation für das Radium-Target umgelenkt. In Abbildung 10 sind das Zyklotron und die externe Targetstation dargestellt.



Abbildung 10: Zyklotron mit externer Targetstation

Das vorbereitete Radium-Target wird an die Targetstation angedockt und die Bestrahlung gestartet. Während der Bestrahlung rotiert das Target mit einer sehr hohen Umlaufgeschwindigkeit und wird von der dem Strahl abgewandten Seite fortwährend mit Wasser gekühlt. Das Aluminium-Fenster für den Eintritt der Protonen in das Target ist so gewählt, dass die Protonen auf dem Weg durch das Metall etwa 5 MeV verlieren, was der Energiedifferenz zwischen der Energie des Strahls von 22 MeV und dem Optimum der Kernreaktion zwischen 16 und 19 MeV entspricht. Je nach Stärke des Strahls wird das Target bis zu einer Woche bestrahlt, damit sich eine auf das Target geschossene Gesamtladungsmenge von 10-13 mAh ergibt. Die bei der Bestrahlung erreichbare normalisierte Ausbeute ist definiert als Aktivität von Actinium-225 in mBq hergestellt bei der Bestrahlung von 1 Bq Radium-226 in 1 h bei einem Protonenstrom von 1 μA . Es werden Werte zwischen 0,6 und 0,1 mBq(Ac-225)/Bq(Ra-226)/ μA erreicht. Somit können pro Bestrahlungszyklus innerhalb einer Woche beim Einsatz von 100 mg Radium-226 etwa 4 GBq Actinium-225 erhalten werden.

4.6 Gewinnung von Actinium aus Zyklotron-bestrahlten Radium-226 Targets

Für die Gewinnung des Actinium-225 aus den bestrahlten Targets muss das Radium-226/Actinium-225 Gemisch aus den Targets ausgelöst werden. Dazu wird das bestrahlte Target von der Bestrahl-Station automatisch abgekoppelt und zu einer Messstation

transferiert. Nach einer ersten in-situ Gammamessung zur Quantifizierung des entstandenen Actiniums wird das Target in eine heiße Zelle überführt. Dort wird das Target an die Auslösestation angekoppelt und mit einer Spritzenpumpe verbunden. Nun wird zuerst Wasser in kleinen Volumina hin und her durch das geschlossene Target bewegt, in eine Verdampfungsvorrichtung überführt und dort eingengt. Dieser Prozess wird anschließend mit zunehmend konzentrierter Salpetersäure so oft wiederholt, bis das gesamte Radium-226/Actinium-225 Gemisch ausgelöst ist.

Aus dem so erhaltenen Material muss das Actinium extrahiert werden. Die Radium-Actinium Trennung erfolgt mittels Extraktionschromatographie. Zum Einsatz kommen dabei das RE Resin sowie das DGA Resin der Firma Eichrom, welche die Fähigkeit aufweisen, 3-wertige Actinoide (An) und Lanthanoide (Ln) aus salpetersauren Lösungen zu extrahieren. Dies beruht beim RE Resin auf den Eigenschaften des in der stationären Phase des Harzes in Tributylphosphat gelösten Extraktanten CMPO (Octyl(phenyl)-N,N-diisobutylcarbamoylphosphinoxid). Der Extraktionskoeffizient für 3-wertige Actiniden und Lanthaniden ist auf dem DGA Resins größer als auf dem RE Resin [Horwitz et al. 2005]. Dafür verantwortlich ist der Extraktant DGA (N,N,N',N'-tetra-n-octyldiglycolamide). Die Strukturen des CMPO und des DGA sind in Abbildung 11 dargestellt.

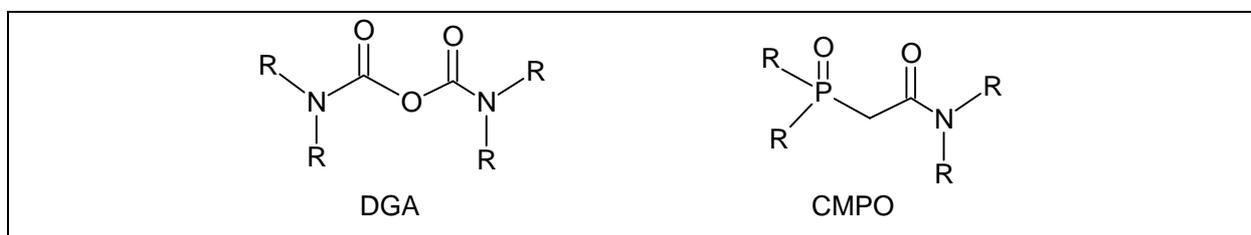


Abbildung 11: Strukturformel von CMPO

Bereits Mitte der 1980 Jahre wurden Arbeiten veröffentlicht, die sich mit der Extraktion von Actiniden aus salzsauren Lösungen beschäftigten [Horwitz et al. 1984], [Horwitz et al. 1993]. Untersucht wurde sowohl die Verwendung von Carbamoyl-Phosphonaten (CMP) als auch von Carbamoyl-Phosphin-Oxiden (CMPO). Dabei konnte beobachtet werden, dass sich Komplexe der 3-wertigen Actiniden mit jeweils 3 Molekülen CMPO, im RE Resin in der stationären Phase, und 3 Nitrat-Molekülen, bei der der Radium-Actinium Trennung in der als mobilen Phase verwendeten salpetersauren Lösung enthalten, bilden. Die Bildung des Actinid-DGA-Komplexes auf DGA Resin ist dahingehend noch nicht untersucht, es kann jedoch aufgrund der Ähnlichkeit der Moleküle davon ausgegangen werden, dass derselbe Mechanismus vorliegt:



Der dabei erzielte hohe Extraktionskoeffizient für Actiniden wie Actinium-225 ist durch eine zweizählige Koordination zu erklären. Die schematische Struktur des Komplexes am Beispiel des CMPO mit Actinium ist in Abbildung 12 dargestellt [Arnaud-Neu et al. 1996].

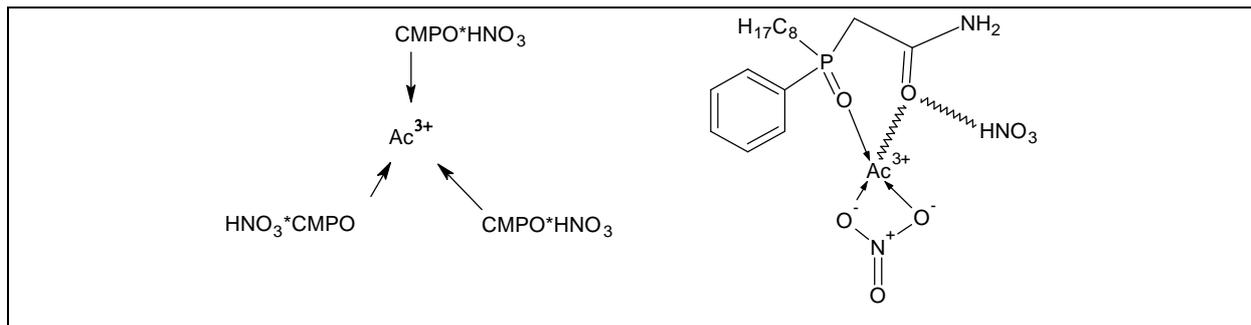


Abbildung 12: Schematische Struktur von $\text{Ac}(\text{III})(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{CMPO}_3$

Zur Bestimmung von Radium in Umweltproben wurde das RE Resin bereits 1995 von Burnett et al. eingesetzt, um Radium-226 von Actinium-228 zu separieren [Burnett et al. 1995], auch zur Bestimmung von Americium und Plutonium in Umweltproben wurde es verwendet [Moreno et al. 1997], [Moreno et al. 1998].

Das aus der Bestrahlung von Radium-Targets erhaltene Radium-226/Actinium-225 Gemisch wird in HNO_3 gelöst und durch einer Filterfritte von größeren Partikeln befreit. Diese Lösung wird auf eine Säule mit 2 g RE oder DGA Resin aufgegeben. Zur Elution des Radiums und anderer Aktivierungsprodukte spült man mit 50 ml 1 M HNO_3 . Das Actinium-225 wird durch Elution mit 50 ml 0,05 M HNO_3 erhalten. Zur Abtrennung verbliebenen Radiums wird die Actinium-Fraktion mit 10 ml 6 M HNO_3 auf etwa 1 M HNO_3 eingestellt und auf eine zweite RE (DGA) Säule aufgegeben und die Trennung nach der gleichen Prozedur durchgeführt. Zur Elution des Actiniums werden allerdings zusätzlich 10 ml 0,1 m HNO_3 eingesetzt.

Die Actinium-Fraktion der zweiten DGA Säule wird zur Abtrennung eventuell vorhandener Spuren von Po-210 und Blei-210 mit 10 ml 6 M HCl auf etwa 1 M HCl eingestellt und auf eine 2 g Sr Resin Säule aufgegeben. Von dieser wird die Actinium-Fraktion mit 20 ml 1 M HCl erhalten, während die Verunreinigungen auf der Säule verbleiben. Die so erhaltene Actinium-Fraktion kann direkt auf die finale DGA Resin Säule aufgegeben werden, von der die Verunreinigungen mit 50 ml 2M HNO_3 eluiert werden. Die Actinium-Fraktion wird wieder mit 50 ml 0,05 M HNO_3 und 10 ml 0,1 M HNO_3 erhalten. Diese wird über eine Pre-Filter Säule mit 8 ml Säulenvolumen gegeben, um organische Verunreinigungen zu entfernen.

Aus der so erhaltenen Lösung werden die Proben für die Qualitätskontrolle entnommen. Anschließend wird die Actinium-Fraktion in einem Quarzvial eingedampft. Durch mehrmalige Nassveraschung mit 6 M HNO₃ werden letzte Reste organischer Verbindungen entfernt. Auf diese Weise kann das Actinium-225 in einer Qualität erhalten werden, die den Einsatz des Endprodukts in der Nuklearmedizin ermöglicht [Marx 2006]. Die dargestellte Methode zur Abtrennung von Actinium-225 aus Zyklotron-bestrahlten Radium-226 Targets wurde von Moreno et al. im Jahr 2007 patentiert [Moreno et al. 2007].

Die aus den beiden Trennungen gewonnenen Radium-Fractionen bestehend aus ca. 60 ml Ladelösung und 2 mal 50 ml Volumen der Radium-Fractionen werden vereinigt. Mittels der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Techniken kann das enthaltene Radium-226 recycelt werden und steht anschließend wieder für einen weiteren Produktionszyklus zur Verfügung.

5 Radiochemische Methoden

5.1 Analytik

5.1.1 Hintergrund

Die Identifikation und Quantifizierung von inaktiven Elementen und dem Gesamtkohlenstoffgehalt in den Messproben erfolgt mittels der optischen Methode der Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spektroskopie (ICP-OES).

Für die Analytik von radioaktiven Isotopen eignen sich Methoden, die auf der Messung der Emission von Teilchen und Gamma-Quanten aus dem Atomkern basieren. Kernstrahlungs-Messtechniken ermöglichen die Analyse mehrerer Radionuklide nebeneinander, wenn die emittierte Strahlung charakteristisch für die entsprechenden Nuklide ist. Insbesondere mittels Gamma-Spektroskopie unter Verwendung eines Germanium-Halbleiterdetektors lassen sich schnell und einfach viele Quantifizierungen parallel durchführen, häufig ohne aufwendige Probenvorbereitung. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher Gamma-Spektrometer mit Germanium-Halbleiterdetektoren zur Analytik der Radioisotope eingesetzt. Für Proben mit niedriger Gamma-Aktivität wurde der Detektor GX4018 vom Canberra eingesetzt. Für aktivere Proben wurde der portable Detektor GL0055/S, ebenfalls von Canberra, verwendet.

5.1.2 Gamma-Spektroskopie mit Germanium-Halbleiterdetektoren

5.1.2.1 Grundprinzip

Von einer Messprobe werden Gamma-Quanten emittiert. Entsprechend dem Raumwinkel zwischen Probe und Detektor wird dieser von einem bestimmten Anteil der Quanten erreicht. Die meisten durchqueren den Detektor, ohne Wechselwirkungen mit dem Material einzugehen. Ein geringer Anteil deponiert jedoch Energie im Kristall. Die dafür hauptsächlich verantwortlichen Wechselwirkungen sind Absorption (Photoeffekt, dominant unterhalb 100 keV), Streuung (Comptoneffekt), oder Paarbildung (ab 1022 keV, mit zunehmender Energie dominant). Beim Photoeffekt wird die Energie des eintreffenden Gamma-Quants vollständig aufgenommen, so dass ein Rückschluss von der deponierten Energie auf die Energie des Photons gezogen werden kann. Die auf diese Weise erhaltenen Signale ermöglichen die Identifizierung und Quantifizierung von Radionukliden. Auch bei Signalen, die durch

Compton-Streuung oder Paarbildung entstehen, kann dieser Rückschluss gezogen werden, wenn die Energie des eintreffenden Photons vollständig vom Detektormaterial absorbiert wird. Die Sensitivität steigt daher mit der Größe der Detektoren. Der im Rahmen dieser Arbeit für hochaktive Proben eingesetzte portable Detektor GL0055/S weist einen aktiven Durchmesser des Halbleiterkristalls von 8 mm bei einer Dicke von 1 mm auf, der sensitive GX4018 für schwach aktive Proben dagegen einen Durchmesser von 61 mm und eine Höhe von 58 mm.

5.1.2.2 Funktionsweise

Ein Germanium-Detektor arbeitet nach dem Prinzip einer Diode mit p-n Struktur. Zwischen der positiven (p) und der negativen (n) Schicht liegt eine Zone, die beim Anlegen einer Sperrspannung wenig freie Ladungsträger aufweist und somit isolierend wirkt. Um dies zu erreichen, wird ein hochreiner Germanium-Kristall verwendet, der zudem gekühlt werden muss, um der spontanen thermischen Entstehung von freien Ladungsträgern und damit einem starken Rauschen des Detektors entgegenzuwirken. Dies geschieht meist mit flüssigem Stickstoff.

Deponiert ein Gamma-Quant Energie im Detektor, werden entsprechend der Energiemenge Elektronen aus dem Valenzband des Halbleiters angeregt, so dass sie die Bandlücke überschreiten und in das Leitungsband gelangen. Dort werden sie durch die anliegende Spannung zur Kathode geleitet. Der Ladungsträgerfluss wird vom Vorverstärker integriert und ein der resultierenden Ladung entsprechender Spannungspuls an den Verstärker übertragen. Dieser gibt die Signale in verstärkter Form an den Analog-Digital-Konverter, der sie entsprechend der Pulshöhen in verschiedene Kanäle einsortiert und diese Signale in digitaler Form an den Mehrkanalanalysator, der gleichzeitig die Signale mehrere Kanäle aufsummiert und an ein Darstellungsgerät wie einen Computer weiterleitet.

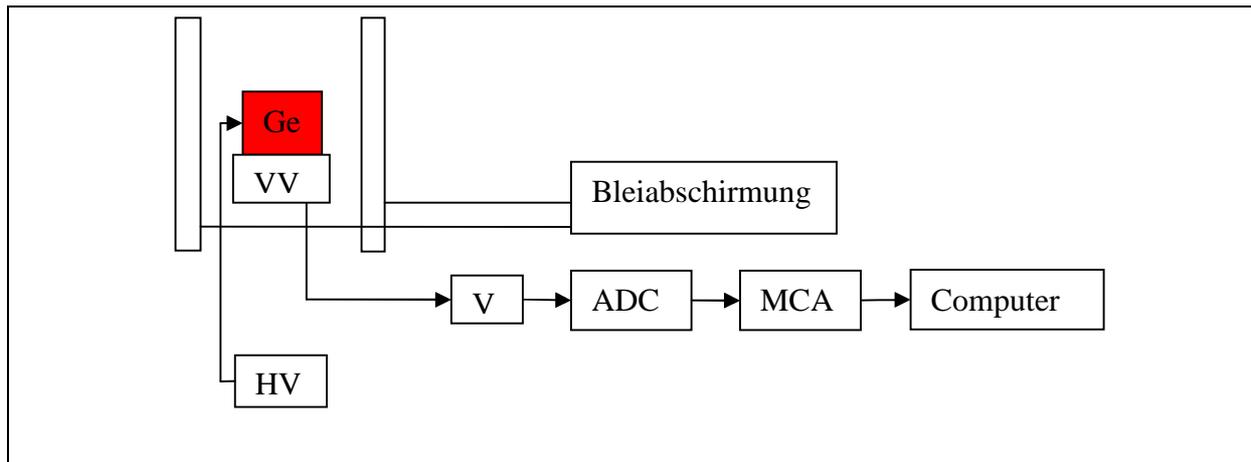


Abbildung 13: Schematischer Aufbau eines Gamma-Spektrometers

Ge	Germanium-Kristall
HV	Hochspannung
VV	Vorverstärker
V	Verstärker
ADC	Analog-Digital-Konverter
MCA	Mehrkanal-Analysator

5.1.2.3 Kalibrierung und Messung

Bei der Messung einer Probe werden die erhaltenen Signale entsprechend ihrer Energie den unter Abschnitt 5.1.2.2 beschriebenen Kanälen zugeordnet. Zur Identifikation von Radionukliden über die von ihnen emittierten charakteristischen Gamma-Energien, die in Nuklid-Datenbanken vorliegen, wird eine Energiekalibrierung des Detektors durchgeführt. Dazu wird ein Radionuklidstandard vermessen, bei dem die Nuklide und die von ihnen emittierten Gamma-Energien bekannt sind. Anschließend wird eine Zuordnung der Kanäle und der zugehörigen Energien durchgeführt.

Zur Quantifizierung von Radionukliden wird die Effizienz des Detektors bestimmt. Diese ist abhängig von der Energie der Gamma-Quanten. Um diese Abhängigkeit zu ermitteln, wird ein Multielement-Standard vermessen, bei dem die Identität sowie die Quantität der Nuklide zum Zeitpunkt der Messung bekannt sind. Die Gamma-Energien der gewählten Radionuklide sollen einen möglichst großen Energiebereich abdecken. Aus den erhaltenen Ergebnissen lässt sich so die Effizienz des Detektors bei den Gamma-Energien ermitteln, die von den eingesetzten Radionukliden emittiert werden. Um auch Quantifizierungen bei anderen Energien zu ermöglichen, wird durch die Wahl eines geeigneten Fittings ein mathematischer

Zusammenhang zwischen der Effizienz des Detektors und der Energie hergestellt, der über möglichst große Bereiche des Spektrums verlässliche Aussagen zulässt.

Des Weiteren muss bei der Messung die Art der Probe berücksichtigt werden. So sind die Form der Probe, der Abstand vom Detektor sowie das Material entscheidend für die Quantifizierung. Dies kann dadurch gelöst werden, dass immer die gleiche Geometrie mit immer dem gleichen Material eingesetzt wird. Durch den Vergleich mit einer Referenzprobe gleicher Art kann auf diese Weise eine Quantifizierung durchgeführt werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, durch geeignete Software-Programme eine Umrechnung einer gegebenen Geometrie in eine andere durchzuführen. Dazu ist eine exakte individuelle Charakterisierung der Detektoren erforderlich. Beide Gamma-Detektoren, die im Rahmen dieser Arbeit zum Einsatz kommen, sind von der Firma Canberra Industries entsprechend ISOCS charakterisiert (In Situ Object Counting Systems). Nach der Kalibrierung mit einer Probe bekannter Geometrie und Aktivität können mit dem Software-Paket ISOCS/LABSOCS daher quantitative Messungen von Proben in unterschiedlichsten Geometrien und Materialien durchgeführt werden. Die Proben für die Kalibrierungen wurden aus Radiotracer-Standardlösungen der Firma AEA Technology QSA GmbH hergestellt. Für Barium-133 kam die Tracerlösung BDZ44 zum Einsatz, für Radium-226 war es der Standard RAY44. Als Kalibrationsquellen für hochaktive Proben wurden ungeöffnete Radiumstandards des Wiener Radiuminstituts eingesetzt (vgl. Abschnitt 3.4).

5.2 Radium-Aufreinigung

Zur Bearbeitung und Beprobung werden die Radium-Proben in eine flüssige Form überführt. Dazu wird das Radium mit H_2O und zunehmend konzentrierter HNO_3 gelöst, wobei das Lösungsmittel gegebenenfalls erwärmt wird, um die notwendige Kontaktzeit mit dem Radium zu verringern. Durch das Anlegen eines Vakuums wird die Lösung in einen Rotationsverdampfer überführt. Dieser Schritt wird gegebenenfalls so oft wiederholt, bis das Radium nahezu vollständig aus der Primärverpackung ausgewaschen ist. Aus dem nun vorliegenden großen Volumen wird ein Aliquot für die Analytik entnommen und die Verunreinigungen bestimmt und quantifiziert. Je nach Art der Kontamination des Materials werden verschiedene Methoden wie Kationenaustauschchromatographie sowie Extraktionschromatographie oder eine Kombination zur Isolierung des Radium-226 eingesetzt. Nach dem Durchlaufen eines Reinigungsschritts wird erneut eine Probe für die

Analytik gezogen. Sind noch zu viele Verunreinigungen enthalten, wird der nächste Reinigungsschritt geplant. Ist die Qualität zufriedenstellend, wird die Lösung zur Trockene gebracht und so das Radon vollständig entfernt. Das Radium wird in die für den weiteren Einsatz notwendige Nitrat-Form überführt und in einem Quarzvial zur Trockene gebracht.

5.3 Radium-Aufreinigung mittels Kationenaustauscherchromatographie

Die Trennung von Ionen mittels Ionenaustauschchromatographie beruht auf einem Ionenaustauschprozess zwischen einer mobilen Phase und den an einem Trägermaterial fixierten Austauschergruppen. Das Trägermaterial, die stationäre Phase, besteht aus einem Harz auf der Basis von Styrol-, Methylacrylat- oder Ethylvinylbenzoleinheiten, die mit Divinylbenzol copolymerisiert sind. Die am häufigsten eingesetzten Substratmaterialien sind dabei Styrol/Divinylbenzol-Copolymere. Da sie zwischen pH 0 und pH 14 stabil sind, bieten sie maximale Flexibilität bezüglich des Elutionsmittels [Weiß 2001]. Die Copolymerisation mit Divinylbenzol dient dazu, dem Harz die nötige Stabilität zu verleihen. Dabei vernetzen die beiden funktionellen Gruppen des Divinylbenzols zwei Polystyrolketten miteinander (vgl. Abb. 14).

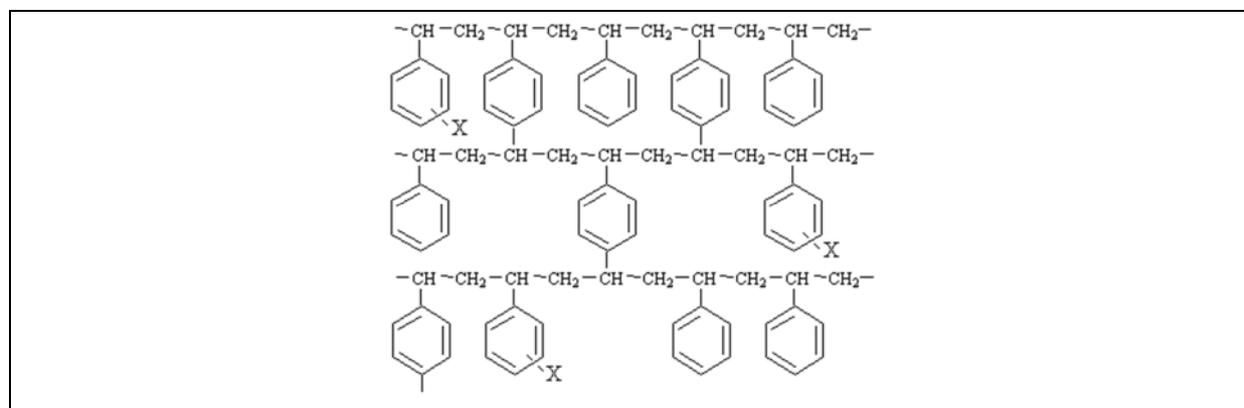


Abbildung 14: Struktur des Substrats von Styrol/Divinylbenzol Copolymeren

Der prozentuale Anteil des eingesetzten Divinylbenzols wird in der Spezifikation des Harzes als „% Quervernetzung“ angegeben. Prinzipiell wird zwischen Gel-artigen und Netz-artigen Substraten unterschieden. Bedingt durch die Herstellung sind bei den Gel-artigen Substraten die Poren durch den Grad der Quervernetzungen definiert. Dies führt bei einem Vernetzungsgrad von mehr als 10 % zu Ausschlusseffekten bei großen Ionen und zu einer geringeren Säuleneffizienz [Weiß 2001]. Bei den Netz-artigen Substraten wird vor der Polymerisation ein chemisch inertes Lösungsmittel untergemischt. Dieses wird in die

Netzstruktur eingebaut und nach Abschluss der Reaktion entfernt. Dadurch entsteht eine makroporöse Struktur (vgl. Abb. 15).

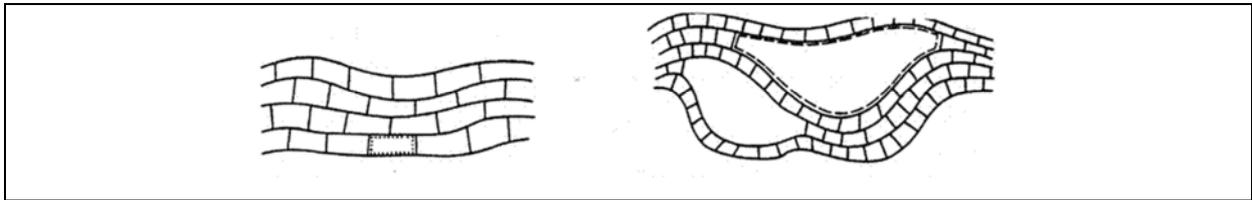
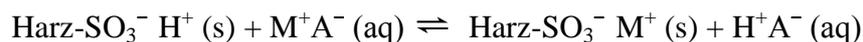


Abbildung 15: Vergleich von Gel-artigem und makroporösem Substrat

Makroporöse Harze zeichnen sich dadurch aus, dass sie einen Vernetzungsgrad bis zu 20% aufweisen können, ohne dass ihre Funktionalität negativ beeinflusst wird. Dadurch sind sie zum Einen sowohl chemisch als auch mechanisch sehr stabil, zum Anderen steigt mit dem Vernetzungsgrad auch die Selektivität des Kationentauschers [Helfferich 1995].

Auf diesen Trägern sind die Austauscherguppen fixiert. Im Fall von Anionenaustauscherharzen handelt es sich dabei um quartäre Ammoniumbasen, bei Kationenaustauschern kommen Carboxyl-, Phosphonat- oder Sulfonatgruppen zum Einsatz, letztere bei stark sauren Kationenaustauscherharzen. Sie werden durch Umsetzung des Substrats mit konzentrierter Schwefelsäure aufgebracht. Der Grad der Sulfonierung bestimmt die resultierende Kapazität des Harzes. Der Austauschprozess auf Kationenaustauschern kann wie folgt dargestellt werden:



Belädt man eine Kationenaustauschersäule mit Kationen, die unterschiedliche Affinität zu dem Harz aufweisen, können sie durch den Einsatz von Säuren verschiedener Konzentrationen voneinander getrennt werden. Kationen geringerer Affinität werden dabei durch Säuren niedrigerer Molalität eluiert als Kationen mit größerer Affinität zum Austauscherharz.

Bereits 1948 wurde die Reinigung von Radium durch den Einsatz von Kationenaustauscherharzen etabliert. Damit konnte das Radium bereits mit einem sehr hohen Reinheitsgrad erhalten werden [Tompkins 1948a]. Auch gab es bereits seit 1934 eine spektroskopische Methode zur Bestimmung der Reinheit von Radium [Gerlach and Riedl 1934].

Zur Reindarstellung des Radium-226 für die Herstellung von Actinium-225 kommt das makroporöse Kationenaustauscherharz AG-MP50 (Biorad) zum Einsatz. Es wird die Kapazität des Kationenaustauschers für Radium anhand einer Barium-Modelllösung bestimmt. Durch Bestrahlung in einer Cobalt-60-Quelle wird die Alterung des Harzes unter dem Einfluss ionisierender Strahlung simuliert, deren Auswirkung ebenfalls über Kapazitätstests untersucht wird. Es werden verschiedene Eluenten zur Entfernung der Verunreinigungen untersucht. Nach der Aufgabe des Radiums werden die Verunreinigungen durch den Einsatz zunehmend konzentrierterer Salzsäure oder Salpetersäure eluiert. Das Radium wird anschließend durch die Elution mittels großer Volumina höher konzentrierter Salpetersäure erhalten. Anschließend wird das Eluat in einem Quarzvial zur Trockene gebracht. Ist Barium im Radium enthalten, werden weitergehende Maßnahmen notwendig.

5.4 Radium-Barium Trennung

5.4.1 Radium-Barium Trennung durch fraktionierte Kristallisation und Fällung

Zu Beginn der industriellen Produktion von Radium wurde die Abtrennung von Barium durch fraktionierte Kristallisation der Halogene erreicht [Hönigschmid 1911]. Um eine Mischung aus $Ra/Ba = 1/400000$, wie sie nach der Extraktion von Radium aus Pechblende durch Mitfällung mit Bariumsulfat vorliegt, auf ein Verhältnis von $Ra/Ba = 9/1$ anzureichern, sind dabei 23 Kristallisationsschritte nötig. Salutsky et al setzten im Jahr 1955 auf die im Vergleich zur fraktionierten Kristallisation wesentlich schnellere Methode der fraktionierten Fällung [Salutsky and Stites 1955]. Sie wählten die Chromat-Salze von Radium und Barium. Die Fällungen erfolgten aus verdünnter salpetersaurer Lösung durch Neutralisation mit Ammoniak. In einer Fällungskaskade konnten sie so in acht Fällungsschritten eine Anreicherung von $Ra/Ba = 1/102300$ auf $Ra/Ba = 1/2530$ erreichen. Auch wenn diese Methoden gerade bei großen Stoffmengen sehr effizient sind, ist ein hoher Arbeitsaufwand und Zeitaufwand mit der Durchführung verbunden, da sehr viele Fraktionen einem Recyclingprozess unterzogen werden müssen, um nicht sehr große Verluste in Kauf nehmen zu müssen [Tompkins 1948b], so dass sich Methoden durchgesetzt haben, die auf chromatographischen Prinzipien beruhen.

5.4.2 Radium-Barium Trennung mittels Kationenaustauschern und Komplexbildnern

Am Oak Ridge National Laboratory (ORNL) entwickelten Tompkins et al bereits im Jahr 1948 eine auf Ionenaustauscherharzen wie Amberlit IR-1 oder dem damals neu entwickelten Dowex 50 basierende Methode zur Trennung von Radium und Barium [Tompkins 1948a]. Dabei wird ausgenutzt, dass die Bindung der Erdalkalimetalle an Kationenaustauscher in der Reihe von Kalzium zu Radium zunimmt, die Fähigkeit zur Bildung von Komplexen jedoch abnimmt. Nutzt man diese gegenläufigen Prinzipien aus, indem man die zu trennenden Metalle auf einen Kationenaustauscher aufträgt und mittels eines Komplexbildners eluiert, addieren sich die Unterschiede zwischen den Erdalkalimetallen. Damit kann eine effektive Trennung erreicht werden. Die Auftrennung der Erdalkalielemente Strontium, Barium und Radium gelang ihnen durch die Elution mittels 0,5 M Ammoniumzitatrat bei einer Flussrate von 0,3 ml pro Minute. Dabei wurden jedoch nur Mikrogrammmengen Radium-226 von jeweils 20 Milligramm Barium und Strontium getrennt. Diese Methode wurde 1951 patentiert [Tompkins 1948b]. Auch an der Université de Liège in Belgien wurde eine analytische Methode zur Trennung der Erdalkalimetalle entwickelt, ebenfalls basierend auf der selektiven Elution der Erdalkalimetalle vom Kationenaustauscher Dowex 50 mittels eines Komplexbildners. Allerdings setzten sie auf EDTA anstelle des Zitrats. Zudem änderten sie für die Elution den pH Wert der eingesetzten 0,01 M EDTA-Lösung von pH 7,4 am Anfang auf pH 9 nach der Elution des Strontiums [Duyckaerts and Lejeune 1960]. Der erreichte Trennfaktor $D_v(\text{Ra})/D_v(\text{Ba}) = 7$ wurde am ORNL von Nelson et al bestätigt, wobei sie für die Elution des Radiums den pH auf 10,5 erhöhten, um das Radium in einem kleineren Volumen erhalten zu können [Nelson 1964]. Laskorin et al. entwickelten diese Methoden 1959 systematisch weiter. Sie untersuchten die Kapazitätsfaktoren (k') von Radium und Barium in salzsaurer Lösung auf vielen der damals erhältlichen Kationenaustauscherharze. Gleichzeitig untersuchten sie die Komplexbildungskonstanten der Erdalkalielemente mit verschiedenen Komplexbildnern wie EDTA oder Ammoniumzitatrat. Nach erfolgreichen Experimenten mit Tracermengen führten sie die Trennung mittels EDTA im industriellen Maßstab durch und konnten bei der Aufarbeitung von 100 kg Barium für das Radium einen Anreicherungsfaktor von 5000 erzielen. Ihre Kationenaustauschersäule hatte ein Volumen von 0,5 m³, das Elutionsvolumen betrug dabei 8 m³ [Laskorin et al. 1961].

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Abtrennung von Radium und Barium mittels Komplexbildnern mit EDTA in Anlehnung an die Arbeiten von Nelson und Laskorin weiter untersucht. Dazu wird das Dinatriumsalz Na₂H₂EDTA mittels einer in Ammonium-Form überführten Dowex 50-X8 Säule in das Diammoniumsalz (NH₄)₂H₂EDTA überführt und der

pH Wert durch Ammoniakzugabe eingestellt. Die Proben werden in einem kleinen Volumen bei pH 3 aufgegeben und die Barium-Fraktion mittels 0,01 M $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{EDTA}$ bei pH 8,5 erhalten. Die Radium-Fraktion wird in kleinem Volumen 0,01 M $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{EDTA}$ bei pH 10,5 erhalten.

5.4.3 Radium-Barium Trennung mittels Extraktionschromatographie

Das Grundprinzip der Extraktionschromatographie gleicht dem der Flüssig-Flüssig-Extraktion. Dabei wird der abzutrennende Stoff durch einen geeigneten Extraktanten aus einer wässrigen Phase in eine organische Phase oder aus einer organischen in eine wässrige Phase überführt. Die beiden Phasen werden anschließend durch einen Scheidetrichter voneinander separiert, wodurch die gewünschte Trennung erzielt wird. Kann ein Extraktant in geeigneter Weise auf einen Träger aufgebracht werden, so besteht prinzipiell die Möglichkeit, das Verfahren der Flüssig-Flüssig Extraktion zu extraktionschromatographischen Verfahren weiter entwickeln zu können.

Ein extraktionschromatographisches System besteht aus einem inerten Trägermaterial, einer stationären Phase und einer mobilen Phase. Bei dem Trägermaterial handelt es sich um Umkehrphasen-Silikat oder ein organisches Polymer, meist vorliegend in Korngrößen zwischen 50 und 150 μm . Die stationäre Phase bildet ein in flüssiger Form vorliegender Extraktant, der meist durch langkettige, hydrophobe organische Verbindungen verdünnt ist. Die stationäre Phase liegt als flüssiger Film in den Poren des inerten Trägermaterials vor. Die mobile Phase stellt eine wässrige Lösung dar. Die Trennung mittels Extraktionschromatographie beruht auf der selektiven Extraktion von Kationen aus der mobilen Phase durch den Extraktanten der stationären Phase.

An der Kanazawa University in Japan beschrieben Jin et al. 1978 erstmals die Trennung von Radium und Barium unter Verwendung eines extraktionschromatographischen Verfahrens [Jin et al. 1978]. Sie verwendeten 2-Thenoyl-trifluoraceton (TTA) gelöst in Methyl-Isobutylketon (MIBK) als Extraktanten und Polytrifluorchlorethylen (40-80 mesh) als inerten Träger für die stationäre Phase. Die Herstellung dieses Säulenmaterials wurde erstmals von Akaza beschrieben, der mit diesem System die Trennung der Erdalkalimetalle von Magnesium bis einschließlich Strontium beschrieb [Akaza et al. 1973]. Dazu wurde eine Lösung, zu gleichen Teilen bestehend aus 1,5 M TTA in MIBK und 0,5 M Ammoniumacetat, vorbereitet. Das inerte Trägermaterial wurde in einem Erlenmeyer-Kolben vorgelegt. Nun wurde gerade so viel von der Lösung zu dem Trägermaterial gegeben, dass dieses beginnende Nässe

aufwies („incipient wetness methode“). Dieses Harz wurde in eine Trennsäule eingefüllt. Für die Elutionslösung wurden 3,1 g TTA in 900 ml 0,5 M Ammoniumacetatlösung, die mit MIBK gesättigt war, gelöst, und mittels 0,5 M Essigsäure, gesättigt mit MIBK, auf pH 6,7 eingestellt. Dann wurde mit MIBK-gesättigter 0,5 M Ammoniumacetat-Lösung auf einen Liter aufgefüllt. Die Testlösungen enthielten jeweils 0,5 mg Radium und Barium und wurden analog zu der Elutionslösung hergestellt, jedoch mit einem pH Wert von 7,5 bei einem Gesamtvolumen von 50 ml. Diese Lösung wurde auf die Säulen aufgegeben. Die Radium- und Bariumfraktionen wurden bei einer Flussrate der Elutionslösung von 0,17 ml/min erhalten. Die Zahl der theoretischen Böden in einer Säule mit 0,98 cm Durchmesser und 30 cm Länge betrug 650. Eine quantitative Abtrennung von Tracermengen Radium und Barium wurde erreicht.

Pedersen et al. entdeckte 1961 die Stoffklasse der Kronenether [Pedersen 1967], was ihm, neben weiteren Entdeckungen, 1987 den Nobelpreis einbrachte [Pedersen 1987]. Neben der Eigenschaft, sowohl in wässrigen wie auch in wenig polaren organischen Flüssigkeiten löslich zu sein, fiel besonders die Fähigkeit eines 18-Krone-6 Ethers auf, mit Natrium-Ionen stabile Komplexe einzugehen. Bald zeigte sich, dass die Kronenether auch dazu geeignet sind, mit verschiedenen Alkali- sowie Erdalkalimetallen selektiv Komplexe einzugehen. Etliche Arbeiten beschäftigten sich mit dem Einsatz der neu entdeckten Stoffklasse der Kronenether in der Flüssig-Flüssig-Extraktion. So wurden verschiedene Reste an die Kronenethern angehängt, um ihre Lipophilität zu erhöhen oder abzusenken, diverse Lösungsmittel kamen bei der Extraktion zum Einsatz [Frensdorff 1971]. Im Jahr 1983 wurde am ORNL von McDowell et al. der Einsatz von Kronenethern zur selektiven Extraktion von Erdalkalielelementen aus wässrigen Lösungen untersucht. Sie verwendeten Kronenether unterschiedlicher Kavitäten, die sie mit verschiedenen organischen Resten verbanden. Je nach Löslichkeit der die Metalle komplexierenden substituierten Kronenethern wurde die Flüssig-Flüssig Extraktion mit Chloroform oder Toluol durchgeführt. Durch die Auswahl von hydrophoben Substituenten wurde die erreichte Extraktionswirkung verbessert, da die Verteilung zwischen wässriger Phase und organischer Phase zugunsten der organischen Phase verschoben wurde [McDowell et al. 1983]. Zudem konnte mit Toluol extrahiert werden, da die Löslichkeit in diesem Lösungsmittel damit erhöht wurde. Dies ermöglichte deutlich bessere Ergebnisse als mit dem polaren, zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen neigenden Chloroform. Bei der Variation der Kronenether fanden sie je nach Ringgröße unterschiedliche Verteilungskoeffizienten zwischen organischer und wässriger Phase für die

verschiedenen Erdalkalimetalle. Die Selektivität der Trennung bei der Verwendung von Kronenethern beruht auf der Ringgröße des Ethers und des Durchmessers der Kationen. Bei 18-Krone-6 Ethern beträgt die Kavität 2,6 - 3,2 Å, bei 21-Krone-7 Ethern 3,4 - 4,3 Å. Aufgrund der Größe der Kationen von Radium (2,96 Å) und Barium (2,70 Å) eignen sich nur diese Ringgrößen für die Trennung dieser beiden Elemente. 15-Krone-5 Ether mit einer Kavität von 1,7 - 2,2 Å eignen sich dagegen für die leichteren Erdalkalielemente. 18-Krone-6 und 21-Krone-7 Ether weisen gute Selektivitäten für Radium und Barium auf. Generell zeigte sich, dass die Kronenether eine hohe Affinität zu den Erdalkalimetallen im Allgemeinen aufweisen, und sich unabhängig von den Unterschieden zwischen den einzelnen Elementen auch für die Gruppenabtrennung eignen [McDowell et al. 1983]. Ein Patent von 1988 beschreibt die Abtrennung der Gruppe der Erdalkalimetalle, insbesondere von Kalzium, Barium und Radium, aus wässrigen Lösungen der Seltenerdmetalle unter Verwendung von Kronenethern in der Flüssig-Flüssig-Extraktion [Rollat et al. 1986]. Zwei Jahre später, 1990, wurde von McDowell et al., die schon die Grundlagen für die selektive Extraktion der einzelnen Erdalkalimetalle gelegt hatten (siehe oben), ein Patent zur selektiven Abtrennung des Radiums von Kalzium, Strontium und Barium eingereicht, das auf einer Methode basiert, die die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den Erdalkalimetallen bei der Flüssig-Flüssig-Extraktion mit Kronenethern ausnutzt [McDowell and Case G.N. 1988]. Dabei setzten sie auf langkettige organische Säuren wie 2-Heptyl-2-Methylnonansäure (HMHN) als flüssige Kationentauscher und Dicyclohexan-21-Krone-7 Ether (DC21C7) als Extraktanten. Bei der Verwendung eines Extraktionsmediums bestehend aus 0,1 M HMHN und 0,05 M DC21C7 in Toluol, erreichten sie für die Trennung von Radium und Barium einen beachtlichen Trennfaktor von 9,5.

Nur 2 Jahre später wurde das nun in der Flüssig-Flüssig Extraktion etablierte Verfahren auf die Extraktionschromatographie übertragen. Horwitz et al. entwickelten 1992 ein Extraktionschromatographie-Harz, bei dem ein 4, 4'(5')-Bis(t-Butylcyclohexano)-18-Krone-6 Ether (DtBuCH18C6), gelöst in 1-Oktanol, auf AmberchromTM CG-71md (Korngröße 50-100 µm) als inerten organischen Träger aufgebracht wurde. Die Affinität des Harzes bezüglich der Erdalkalimetalle wurde in Abhängigkeit von der HNO₃-Konzentration in der mobilen Phase untersucht. Die Selektivität für Strontium erwies sich als besonders hoch, was zur Benennung des Harzes (Sr SpecTM oder Sr Resin) führte [Philip Horwitz et al. 1992]. Die Kapazitätsfaktoren, die für Radium und Barium in Abhängigkeit von der HNO₃ Konzentration ermittelt wurden, indizieren die Möglichkeit einer Radium-Barium Trennung aus einer flüssigen Phase mit 2 M HNO₃. Bei dieser Säurekonzentration ist den erhaltenen

Ergebnissen nach der Unterschied zwischen den beiden Elementen am größten. Die Trennung von Radium und Barium auf diesem Weg wurde von dieser Arbeitsgruppe offenbar jedoch nicht weiter verfolgt, obwohl sie sich mit der Separierung von Radium durchaus beschäftigten. Im Jahr 1997 untersuchten sie die Trennung der Erdalkalielemente mittels Kationenaustauschchromatographie, wobei sie statt EDTA oder Zitrat Kronenether als Komplexbildner benutzten [Chiarizia et al. 1997] (vgl. Abschnitt 5.4.2). Entgegen den Erwartungen wurde die Affinität des Kationentauschers für die Erdalkalimetalle Strontium, Barium und Radium erhöht, anstatt entsprechend ihrer Komplexierbarkeit des in der wässrigen Phase vorliegenden Kronenethers weniger stark adsorbiert zu werden. Solche synergetischen Effekte können auch bei der Auswahl mancher Kronenether und als flüssige Kationentauscher benutzter organischer Säuren in der Flüssig-Flüssig-Extraktion beobachtet werden. Erklärt werden kann dieser Effekt dadurch, dass der Kronenether nicht als Komplexbildner fungiert und die Kationen komplexiert, sondern die Polarität der wässrigen Phase herabsetzt, was die Kationen in die stark polare Umgebung der Säuregruppen des Kationenaustauschers drängt. Dies führt zu einer intensivierten Interaktion und somit zu der beobachteten höheren Affinität. Eine Radium-Barium-Trennung gelang ihnen auf diesem Weg jedoch nicht. Zwei Jahre später, 1999, publizierten sie die Abtrennung von Radium aus Gemischen mit anderen Erdalkalimetallen unter Verwendung von Kronenethern und als flüssigem Kationentauscher benutzter Dionyl-Naphtalensulfonsäure (HDNNS) [Dietz et al. 1999]. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit und der bereits erwähnten besonderen Affinität zu Strontium, sahen sie in den 18-Krone-6 Etherderivaten die vielversprechendsten Kandidaten für die Trennung der schweren Erdalkalielemente Strontium, Barium und Radium. Sie extrahierten die Erdalkalielemente aus wässrigen Lösungen, die zusätzlich nicht substituierte, wasserlösliche Kronenether enthielten, was diese Untersuchung von den von anderen Arbeitsgruppen (siehe oben) durchgeführten Experimenten unterschied, die substituierte Kronenether in der organischen Phase zur Komplexierung der Kationen einsetzten. Sie nutzten dabei den zuvor beobachteten synergetischen Effekt zwischen Kronenether und Kationentauscher aus, der Kronenether diente also der Herabsetzung der Polarität der wässrigen Phase. Für die Extraktion nutzten sie sowohl HDNNS, gelöst in o-Xylol, sowie HDNNS, verdünnt mit Tributylphosphat (TBP), das mit den Erdalkalielementen keine Komplexe bildet, ebenfalls gelöst in o-Xylol. Auch dieser Versuch, ein selektives Verfahren zur Abtrennung von Radium zu entwickeln, misslang, da die in Abhängigkeit von der Säurekonzentration bestimmten Verteilungskoeffizienten zwar eine Möglichkeit zur

Abtrennung des Kalziums von den anderen Erdalkalielelementen aufzeigte, nicht jedoch des Radiums.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Abtrennung von Radium und Barium aufbauend auf den Ergebnissen von Horwitz et al. von 1997 weiter untersucht. Dabei wird das Sr Resin als extraktionschromatographisches Harz eingesetzt. Der Extraktant ist in Abbildung 16 dargestellt.

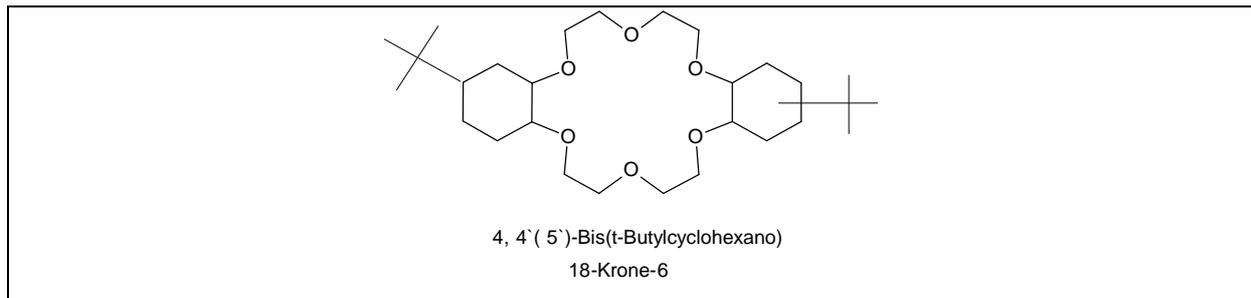
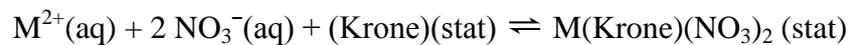


Abbildung 16: Struktur des 18-Krone-6 Ethers in Sr Resin

Die Komplexierung der Erdalkalielemente läuft dabei nach folgender Gleichgewichtsreaktion ab:



Zur Optimierung der Radium-Barium Trennung wird die optimale HNO_3 Konzentration im Bereich von 0 bis 2,2 M HNO_3 unter stationären Bedingungen ermittelt. Die Strahlungsbeständigkeit des Harzes wird durch die Bestrahlung in einer Cobalt-60-Quelle untersucht und die Kapazität des Harzes für Barium bei der ermittelten optimalen Säurekonzentration bestimmt. Mit den erhaltenen Ergebnissen wird ein Trennverfahren für die Isolierung von Radium aus Milligramm-Maßstab aufgebaut und für die Isolierung aus Barium im Gramm-Bereich weiterentwickelt.

6 Experimentalteil

6.1 Überblick

Im Folgenden werden die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden beschrieben. Dabei wird die Vorgehensweise bei jedem der Arbeitsschritte aufgezeigt und die Reaktionsbedingungen angegeben. Des Weiteren werden die verwendeten Gleichungen dargestellt, die zur Berechnung der Ergebnisse herangezogen werden.

6.2 Erschließung einer Radium-Quelle von 200 mg in Edelstahl-Kapseln

Zur Öffnung der drei Stahlkapseln werden 2 Rohrzangen bereitgelegt. Zuerst werden die inneren Bleiabschirmungen aus der großen äußeren Bleiabschirmung befreit und in eine semiheiße Zelle mit 10 cm Bleiabschirmung eingeschleust. Dann wird auch die innere Bleiabschirmung entfernt. Manuell wird die Kapsel in die Messposition in der Schleuse der semiheißen Zelle gestellt und mit dem portablen Gamma-Detektor GL0055/S aus ausreichender Entfernung gemessen. Anschließend wird die Kapsel manuell zurückgeführt. Mit den beiden Rohrzangen nimmt man vorsichtig den Deckel ab. In einem Quarzgefäß in einem Ultraschallbad werden 10 ml H₂O vorgelegt. Das Radiumkarbonat wird aus der Kapsel in das Quarzgefäß überführt. Anschließend wird das Behältnis durch einen automatischen Mechanismus verschlossen. Nun wird 1 ml 1 M HNO₃ durch eine Kapillare zugeführt. Nach Abschluss der CO₂-Entwicklung wird die Radium-Lösung mit Hilfe von Unterdruck in einen Rotationsverdampfer überführt. Man spült das Quarzgefäß mit einmal 10 und einmal mit 20 ml 0,1 M HNO₃ und überführt beide Fraktionen ebenfalls in den Rotationsverdampfer. Aus diesem großen Probenvolumen wird eine Probe für die Qualitätskontrolle (QC) entnommen. Bei 80°C und einem Unterdruck von 180 Millibar wird das Material langsam zur Trockene gebracht. Das nun vorliegende Radiumnitrat wird mit 20 ml 0,1 M HNO₃ aufgenommen. In kleinen Schritten von je 3 ml wird die Radium-Lösung mit Unterdruck in ein Quarzvial überführt und zu Trockene gebracht. Der Rotationsverdampfer wird 2x mit je 20 ml 0,1 M HNO₃ gespült und diese Fraktionen ebenfalls in das Quarzvial überführt und getrocknet. Man lässt das Vial abkühlen und verschließt es. Anschließend gibt man es in ein Bleigefäß und lagert es aufgrund der Radon-Emanation des Radium-226 in einem Bereich mit ausreichend hohem Luftwechsel.

6.3 Radium-Aufreinigung

Die Qualität des Radiums ist entscheidend für das weitere Vorgehen. An gezogenen Proben (QC-Proben) wird mittels Gamma-Spektroskopie die radionuklidische Reinheit des Materials bestimmt. Mittels ICP-OES wird der Gehalt an inaktiven Elementen sowie enthaltenem organischen Material ermittelt. Ist eine Radium- Aufreinigung notwendig, kommt der makroporöse Kationen- Austauscher AG-MP50 zum Einsatz. Ist eine größere Menge Barium im Radium enthalten, kommen Methoden wie die selektive Elution von Kationenaustauscherharzen mittels Komplexbildnern sowie extraktionschromatographische Verfahren zum Einsatz. Enthaltene organische Verunreinigungen werden durch Nassveraschung mit konzentrierter HNO_3 entfernt.

6.4 Radium-Aufreinigung mittels Kationenaustauscher

Die Kapazität des Kationenaustauschers für Radium wird bestimmt. Dabei kommt Barium als Modell für Radium zum Einsatz. Des Weiteren wird die Kapazität des Kationenaustauschers nach der Bestrahlung desselben mit einer Dosis von 5,5 MGy in der Cobalt-60-Quelle des Instituts für Radiochemie der Technischen Universität München bestimmt, was den Einfluss der Nutzung des Säulenmaterials bei der Trennung von radioaktiven Aufgaben simulieren soll.

Neben einem Trennprozess zur Entfernung metallischer Verunreinigungen mittels zunehmend konzentrierter HCl wird ein Prozess beschrieben, der ausschließlich auf der Verwendung von HNO_3 basiert. Die Dekontaminationsfaktoren für die abgetrennten Verunreinigungen werden nach Formel 1 bestimmt.

$$D_f = \frac{\left(\frac{m_{Ra}}{m_M}\right)_v}{\left(\frac{m_{Ra}}{m_M}\right)_n}$$

Formel 1: Berechnung der Dekontaminationsfaktoren

D_f	Dekontaminationsfaktor
m_{Ra}	Masse des Radiums, [g]
m_M	Masse der Verunreinigung, [g]
v	Index für vor der Abtrennung
n	Index für nach der Abtrennung

6.4.1 Bestimmung der Kapazität von bestrahltem und unbestrahltem AG-MP 50

Es wird jeweils eine Glassäule mit einem Durchmesser von 1 cm mit 3,9 g AG-MP-50 (bestrahlt) und 3,9 g AG-MP-50 (unbestrahlt) beladen und mit 100 ml 0,1 M HCl konditioniert. Die resultierende Füllhöhe der Säulen beträgt 6,4 cm. Für die Modelllösung werden 6,33 g BaCl₂·2H₂O in 200 ml 0,1 M HCl gelöst. Es werden jeweils 10 ml dieser Modelllösung mit einer Geschwindigkeit von ca. 5 ml/min auf die Säule aufgegeben und die Fraktionen einzeln aufgefangen. Die Quantifizierung erfolgt mittels ICP-OES. Die Kapazität wird aus der ersten Fraktion ermittelt, in der Barium im Eluat der Säule nachgewiesen werden kann („Durchbruchkapazität“). Die Kapazität des Kationentauschers für monovalente Kationen berechnet sich nach Formel 2.

$$K_{(+1)} = \frac{m_{Ba(Eluat)}}{M_{Ba} * \left(\frac{d}{2}\right)^2 * \pi * h * 2}$$

Formel 2: Berechnung der Kapazität von AG-MP 50 für monovalente Kationen

$K_{(+1)}$	Kapazität des Harzes für monovalente Kationen, [mol/cm ³]
$m_{Ba(Eluat)}$	Masse von Barium im Eluat der Durchbruchfraktion, [g]
M_{Ba}	Molmasse von Barium, [g/mol]
d	Innendurchmesser der Säule, [cm]
h	Füllhöhe des Harzes in der Säule, [cm]

6.4.2 Radium-Aufreinigung mittels Kationentauscher und HCl

Das Radium wird vollständig zur Trockene gebracht. Anschließend löst man in einem möglichst kleinen Volumen 0,1 M HNO₃. Eine Säule mit 1 cm Innendurchmesser mit 4 g AG-MP50 wird mit 50 ml 0,1 M HCl konditioniert. Das Radium wird auf die Säule aufgegeben. Man spült 2mal mit je 20 ml 0,1 M HCl. Zur weiteren Elution der Verunreinigungen wird mit 50 ml 2 M HCl und 20 ml 4 M HCl eluiert. Die Radiumfraktion erhält man mit 120 ml 4 M HNO₃.

6.4.3 Radium-Aufreinigung mittels Kationentauscher und HNO₃

Das Radium wird vollständig zur Trockene gebracht. Anschließend löst man in einem möglichst kleinen Volumen 0,1 M HNO₃. Eine Säule mit 1 cm Innendurchmesser mit 4 g AG-MP50 wird mit 50 ml 0,1 M HNO₃ konditioniert. Das Radium wird auf die Säule aufgegeben. Man spült mit 40 ml 0,1 M HNO₃. Zur weiteren Elution der Verunreinigungen wird 3 x mit je 20 ml 2 M HNO₃ eluiert. Die Radiumfraktion erhält man mit 120 ml 4 M HNO₃.

6.5 Radium-Barium Trennung

Es wird die Trennung von Barium und Radium mittels Kationenaustauschern unter Verwendung von EDTA als Komplexbildner sowie die extraktionschromatographische Abtrennung mittels Sr Resin beschrieben. Neben Methoden zur Trennung im Mikrogramm-Maßstab werden Systeme zur Abtrennung von Barium und Radium im Milligramm-Maßstab dargestellt. Als Tracer für Barium kommt Barium-133 zum Einsatz.

Zur Analyse der Trennungen werden Kenngrößen wie der Asymmetrie-Faktor der erhaltenen Peaks, die Auflösung der Peaks sowie die Selektivität der Trennung herangezogen. Der Asymmetrie-Faktor A als Maß für das Tailing der erhaltenen Peaks und damit die Qualität der Säule berechnet sich nach Formel 3.

$$A = \frac{b}{a}$$

Formel 3: Berechnung des Asymmetrie-Faktors

A	Asymmetrie-Faktor
a	Distanz auf der Basislinie von Peak-Beginn bis Peak-Maximum, [min]
b	Distanz auf der Basislinie von Peak-Maximum bis Peak-Ende, [min]

Zur Berechnung der Selektivität S der Trennung, ein Maß für die Fähigkeit, die Komponenten voneinander zu separieren, wird Formel 4 heran gezogen.

$$S = \frac{t_{ms2} - t_m}{t_{ms1} - t_m}$$

Formel 4: Bestimmung der Selektivität der Trennung

S	Selektivität der Trennung
t_m	Totzeit auf der Säule
t_{ms1}	Bruttoretentionszeit der ersten von der Säule eluierten Komponente
t_{ms2}	Bruttoretentionszeit der zweiten von der Säule eluierten Komponente

Die bei der Trennung erzielte Auflösung R als entscheidendes Maß für die Reinheit der erhaltenen Komponenten Radium und Barium wird nach Formel 5 berechnet.

$$R = \frac{t_{ms2} - t_{ms1}}{w_1 + w_2}$$

Formel 5: Bestimmung der Auflösung der Trennung

w_1	Peakbreite am Punkt der Wendetangente an der Peakbasis von Peak 1
w_2	Peakbreite am Punkt der Wendetangente an der Peakbasis von Peak 2

6.5.1 Radium-Barium Trennung mittels Kationenaustauscher und EDTA

Als Kationentauscher kommt DOWEX 50-X8 (200-400 mesh) in Ammonium-Form zum Einsatz. Als Eluent wird 0,01 M $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{EDTA}$ bei verschiedenen pH Werten eingesetzt. Dieses muss erst aus dem Dinatriumsalz $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ hergestellt werden. Durch die genaue Kontrolle des pH Werts wird die Selektivität der Trennung erzielt.

6.5.1.1 Herstellung der Elutionslösungen für Radium und Barium

Eine Glassäule mit einem Durchmesser von 1 cm wird bis zu einer Höhe von 3 cm mit Dowex 50-X8 befüllt. Anschließend spült man die Säule mit 50 ml 1 M NH_4Cl und 10 ml H_2O . Durch die so vorbereitete Säule werden 10 ml 0,1 M $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min gesendet und die Lösung aufgefangen. Anschließend spült man die Säule mit 70 ml H_2O in das gleiche Sammelgefäß. Man gibt so lange tropfenweise 25 %ige NH_3 -Lösung hinzu bis man pH 8,5 (Elutionslösung für Barium) bzw. pH 10,5

(Elutionslösung für Radium) erreicht hat. Die so eingestellten Lösungen werden in einen Messkolben überführt und auf 100 ml mit H₂O aufgefüllt.

6.5.1.2 Durchführung der Abtrennung

Eine Glassäule mit einem Durchmesser von 1 cm wird bis zu einer Höhe von 6 cm mit Dowex 50-X8 befüllt. Anschließend spült man die Säule mit 100 ml 1 M NH₄Cl, 20 ml H₂O und 100 ml 0,01 M (NH₄)₂H₂EDTA (pH 8,5). Das Radium-Barium-Gemisch wird zur Trockene gebracht und mit 1 ml 0,01 M (NH₄)₂H₂EDTA (pH 8,5) aufgenommen. Diese Lösung wird mit einigen Tropfen 0,5 M HNO₃ auf pH 3 eingestellt und mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/min auf die Säule aufgegeben. Es werden 11 ml 0,01 M (NH₄)₂H₂EDTA (pH 8,5) und anschließend 5 ml 0,01 M (NH₄)₂H₂EDTA (pH 10,5) mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min auf die Säule aufgegeben und das Eluat in 1 ml Fraktionen gesammelt.

6.5.2 Radium-Barium Trennung mittels Extraktionschromatographie

Zur Bestimmung der optimalen Säurekonzentration, bei der sich der größte Unterschied im Verhalten von Radium und Barium auf Sr Resin ergibt, werden die Kapazitätsfaktoren bei verschiedenen Säurekonzentrationen in Batch-Experimenten unter stationären Bedingungen ermittelt. Bei der ermittelten optimalen Säurekonzentration wird die tatsächliche Kapazität von Sr Resin für Barium bestimmt. Zudem wird die Kapazität von Sr Resin nach einer Bestrahlung desselben in der Cobalt-60-Quelle des Instituts für Radiochemie der Technischen Universität München mit einer Dosis von 7,5 MGy bestimmt, um wie bei dem Kationenaustauscher die Realbedingungen beim Einsatz zur Trennung von radioaktiven Aufgaben zu untersuchen (vgl. Abschnitt 6.4.1).

Die Radium Barium Trennung wird anschließend für die Isolierung von Radium aus Milligramm-Mengen an Barium optimiert und mit den Ergebnissen ein System zur Abtrennung aus Gramm-Mengen aufgebaut.

6.5.2.1 Ermittlung der Kapazitätsfaktoren für Radium und Barium auf Sr Resin

Zur Untersuchung des Verteilungskoeffizienten für Radium und Barium unter stationären Bedingungen bei verschiedenen Säurekonzentrationen werden 0,3 g des Harzes eingewogen

und 5,9 ml HNO₃ der entsprechenden Konzentration zwischen 0 und 2,2 M HNO₃ zugegeben. Es werden 0,1 ml einer Radium-226 Lösung zugegeben, die eine Aktivität von 9,6 kBq/ml an Radium-226 und ein Verhältnis von Radium zu Barium von 0,7 aufweist. Die Probe wird für 1 h auf einen Proben-Schüttler aufgegeben. Anschließend filtrierte man das Harz ab. Die Aktivität der mobilen Phase wird referentiell bestimmt. Als Referenz dient eine Probe bestehend aus der gleichen Menge an Standard und Flüssigkeitsvolumen, zu der jedoch kein Harz zugegeben wurde.

Die Bestimmung von Radium-226 erfolgt mittels Gamma-Spektroskopie. Barium wird mittels ICP-OES quantifiziert.

Der Verteilungskoeffizient k_w lässt sich dann nach Formel 6 berechnen.

$$k_w = \frac{\frac{A_S - A_P}{m_{\text{Resin}}}}{\frac{A_P}{V_{\text{ges}}}}$$

Formel 6: Berechnung des Verteilungskoeffizienten k_w

k_w Verteilungskoeffizient

A_S Aktivität an Radium bzw. Barium in der Referenzprobe, [Bq]

A_P Aktivität an Radium bzw. Barium in der mobilen Phase der Trennung, [Bq]

m_{Resin} Masse des eingesetzten Harzes, [g]

V_{ges} Gesamte Flüssigkeitsmenge der Probe, [g]

Zur Bestimmung des Kapazitätsfaktors k' auf statischem Weg wird der so berechnete Verteilungskoeffizient k_w entsprechend den Vorgaben des Herstellers des Sr Resins durch einen konstanten Faktor von 2,0 dividiert [Horwitz et al. 2005].

$$k' = \frac{k_w}{2}$$

Formel 7: Umrechnung des Verteilungskoeffizienten k_w in den Kapazitätsfaktor k'

Der relative Unterschied zwischen den Kapazitätsfaktoren für Radium und Barium auf Sr Resin wird entsprechend Formel 8 berechnet.

$$k_{rel} = 1 - \frac{k'_{Ra}}{k'_{Ba}} = \frac{k'_{Ba} - k'_{Ra}}{k'_{Ba}}$$

Formel 8: Bestimmung des relativen Unterschieds der Kapazitätsfaktoren

k_{rel} relativer Unterschied zwischen den Kapazitätsfaktoren

k'_{Ba} Kapazitätsfaktor für Barium bei gegebener Säurekonzentration

k'_{Ra} Kapazitätsfaktor für Radium bei gegebener Säurekonzentration

6.5.2.2 Bestimmung der Kapazität von bestrahltem und unbestrahltem Sr Resin

Es wird jeweils eine Glassäule mit einem Durchmesser von 0,5 cm mit 1 g Sr Resin (bestrahlt) und 1 g Sr Resin (unbestrahlt) beladen und mit 10 ml 0,1 M HNO₃ und 10 ml 0,6 M HNO₃ konditioniert. Für die Modelllösung werden 5 ml einer BaCl₂-Lösung eingedampft und mit 10 ml 0,6 M HNO₃ aufgenommen. Es werden 2mal je 1 ml dieser Modelllösung auf die Säule aufgegeben und die Fraktionen einzeln aufgefangen. Anschließend werden 12mal jeweils 0,2 ml Fraktionen aufgegeben und die Fraktionen wieder separat aufgefangen. Die Quantifizierung erfolgt mittels ICP-OES. Die Durchbruchkapazität der Säule wird anhand der Menge an aufgegebenem Barium bestimmt, bei der die Bariumkonzentration im Eluat der Säule anzusteigen beginnt.

6.5.2.3 Radium-Barium Trennung im Milligramm-Maßstab

a) Etablierung der Methode

Eine Glassäule mit einem Durchmesser von 1 cm wird mit 3 g Sr Resin befüllt. Zur Konditionierung werden 30 ml 0,1 M HNO₃ und 30 ml 0,6 M HNO₃ über die Säule gesendet. Von dem als Modelllösung verwendeten Radium-Barium Gemisch mit einem Verhältnis von Radium zu Barium von 0,7 werden 10 bis 20 kBq Radium-226 entnommen und zur Trockene gebracht. Es wird in 2 ml 0,6 M HNO₃ aufgenommen. Als Radiotracer für Barium werden 25 µl einer Barium-133 Stammlösung mit einer Aktivität von 42 kBq/ml zugegeben. Die Lösung wird mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/min auf die Säule aufgegeben. Anschließend wird mit 0,6 M HNO₃ mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min eluiert. Das Eluat wird in Fraktionen zwischen 2 ml und 5 ml aufgefangen. Die Quantifizierung des Gehalts an Radium und Barium in den einzelnen Fraktionen erfolgt mittels Gamma-

Spektroskopie. Der Kapazitätsfaktor wird auf dynamischem Weg ermittelt und mit dem statisch ermittelten Wert verglichen. Die Berechnung erfolgt nach Formel 9.

$$k'_{dyn} = \frac{t_{ms} - t_m}{t_m} = \frac{t_s}{t_m}$$

Formel 9: Bestimmung des Kapazitätsfaktors unter dynamischen Bedingung

k'_{dyn}	Kapazitätsfaktor bestimmt unter dynamischen Bedingungen
t_s	Nettoretentionszeit
t_m	Totzeit der Säule
t_{ms}	Bruttoretentionszeit

b) Durchführung der Abtrennung

Eine Glassäule mit einem Durchmesser von 1 cm wird mit 3 g Sr Resin befüllt. Zur Konditionierung werden 30 ml 0,1 M HNO₃ und 30 ml 0,6 M HNO₃ über die Säule gesendet. Das zu trennende Radium-Barium-Gemisch wird zur Trockene gebracht und in 10 ml 0,6 M HNO₃ aufgenommen. Die Lösung wird mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/min auf die Säule aufgegeben. Die Radium-Fraktion wird mit 40 ml 0,6 M HNO₃ mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min erhalten. Anschließend wird die Barium-Fraktion mit 140 ml 0,6 M HNO₃ eluiert. Der Gehalt an Barium wird mittels ICP-OES bestimmt. Zur Quantifizierung des Radiums wird Gamma-Spektroskopie eingesetzt.

6.5.2.4 Trennung im Gramm-Maßstab

Eine Glassäule mit einem Durchmesser von 1 cm wird mit 6 g Sr Resin befüllt. Zur Konditionierung werden 60 ml 0,1 M HNO₃ und 80 ml 0,6 M HNO₃ über die Säule gesendet. Eine weitere Glassäule wird mit 3 g Pre-Filter Resin befüllt. Ein Gemisch aus 3,5 mg Radium-226 und 578 mg Barium wird zur Trockene gebracht und in 35 ml 0,6 M HNO₃ aufgenommen.

Zur Abtrennung von organischen Verunreinigungen wird die Lösung mit einer Geschwindigkeit von ca. 5 ml/min durch die mit Pre-Filter Resin befüllte Säule gesendet. Anschließend wird die Lösung mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/min auf die Trennsäule aufgegeben. Die Radium-Fraktion wird 100 ml 0,6 M HNO₃ mit einer Geschwindigkeit von

1 ml/min erhalten. Anschließend wird die Barium-Fraktion mit 140 ml 0,6 M HNO₃ eluiert. Der Gehalt an Barium und Radium wird mittels ICP-OES und Gamma-Spektroskopie in beiden Fraktionen ermittelt. Ist der Gehalt an Radium in der Barium-Fraktion vernachlässigbar, wird diese entsorgt. Zur Rekonditionierung wird die Säule anschließend mit 100 ml 6 M HNO₃, 100 ml 0,1 M und 100 ml 0,6 M HNO₃ gespült. Die aus der ersten Trennung erhaltene Radiumfraktion wird zur Trockene gebracht, in 35 ml 0,6 M HNO₃ aufgenommen. Eine neue Pre-Filter Säule wird mit 3 g Harz befüllt und der Prozess wird ab der Abtrennung von organischen Verunreinigungen wiederholt. Dies wird fortgesetzt, bis der Barium-Gehalt in der Radium-Fraktion auf das gewünschte Niveau gesenkt ist.

7 Ergebnisse und Diskussion

7.1 Erschließung einer Radium-Quelle von 200 mg in Edelstahl-Kapseln

7.1.1 Bearbeitung und Wiederfindung

Beim Öffnen der Sekundärverpackung und dem Einschleusen der Probe in die Semiheizzone traten trotz aller Vorkehrungen nicht unerhebliche Mengen an Radon-222 aus. Erst nachdem die Konzentration des Edelgases bedingt durch den Raumluf twechsel der Lüftung nach 1 h unter den Wert von 100 Bq/m^3 gefallen war, konnten die Arbeiten fortgesetzt werden. Das Öffnen der als Primärpackmittel verwendeten Aluminium-Kapseln sowie die Überführung in die Apparatur für die Konversion gelangen ohne Verluste an Radium-226. Durch die Strukturierung der manuell durchzuführenden Arbeitsschritte, die einen Eingriff in die Semiheizzone erforderten, in kleine Einheiten, die abwechselnd von mehreren Personen durchgeführt wurden, konnte die Teilkörperdosis der beteiligten Personen niedrig gehalten werden.

Das nun aus den Aluminium-Kapseln in das Reaktionsgefäß überführte RaCO_3 wurde zur Lösung mit 1 M HNO_3 versetzt. Nach der Zugabe der Säure kam es wie erwartet zu einer Gasentwicklung. Diese äußerte sich in einem Aufschäumen der vorliegenden Lösung. Der Abschluss dieser CO_2 -Entwicklung bedeutete die vollständige Konversion und damit die Auflösung des in Wasser schwerlöslichen RaCO_3 .

Die Radiumlösung sowie die Spüllösungen konnten im Rotationsverdampfer innerhalb von 6 h zur Trockene gebracht werden. Das so erhaltene $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$ wurde in zwei Quarzials überführt und mitsamt der Lösung zum quantitativen Auswaschen des Rotationsverdampfers innerhalb von 12 h eingedampft. Die so hergestellten Radiumquellen wurden mit einem Code zur Wiedererkennung versehen (R0015 und R0016) und in ein automatisch be- und entladbares, entlüftetes Lager eingestellt.

Im Folgenden sind die vom Entsender, dem Institut für Transurane (ITU) in Karlsruhe, bereitgestellten Daten für das Radium-226 angegeben:

Bezeichnung	ITU 1	ITU 2	ITU 3	Summe
Menge [mg]	74	68	58	200

Tabelle 3: Radium vor der Bearbeitung

Nach der Bearbeitung wurde die erhaltene Menge an Radium-226 sowohl mittels Gamma-Spektroskopie als auch durch Wägung bestimmt.

	Bestimmungsmethode		Interne Bezeichnung
	Gamma-Spektroskopie	Wägung	
ITU 1	67 mg	70 mg	R0016
ITU 2+3	120 mg	119 mg	R0015
Summe	187 mg ± 19 mg	189 mg ± 26 mg	

Tabelle 4: Erhaltenes Radium nach der Bearbeitung

Die Übereinstimmung zwischen den mittels Gamma-Spektroskopie sowie den durch Wägung erhaltenen Ergebnissen ist sehr hoch. Es konnten somit etwa 190 mg Radium erhalten werden. Die hohe Unsicherheit bei der Wägung ist damit zu erklären, dass Radiumnitrat eine hygroskopische Verbindung darstellt, die 0 bis 6 Äquivalente Wasser bindet. Somit stellt die Wägung in diesem Fall keine gute Methode zur Quantifizierung dar. Gewogen wurde unmittelbar nach der Verdampfung, somit kann davon ausgegangen werden, dass der Wasseranteil gering ist. Die Unsicherheit wurde dennoch unter der Annahme berechnet, dass sich eine Gleichverteilung der gegebenen Möglichkeiten von 0 bis 6 Wassermolekülen pro Radiumnitrat-Molekül einstellt. Dies ist nach Eurachem durchzuführen, wenn keine genaueren Angaben über die Verteilung zu erhalten sind [Ellison et al. 2000].

Die Ergebnisse zeigen, dass das Radium quantitativ erhalten werden konnte. Die eingesetzten 200 mg Radium entsprechen im Rahmen der ermittelten Unsicherheit der Bestimmungsmethoden den erhaltenen 190 mg. Die Unsicherheit ist jedoch so hoch, dass ein Verlust von Radium in dieser Größenordnung signifikant wäre. Durch Überprüfung der Dosisleistung innerhalb der Heißzelle konnte dies ausgeschlossen werden.

Verbliebenes Radium-226 wurde aus den als Primärpackmittel verwendeten Aluminium-Kapseln mit 0,1 M HNO₃ bis 6 M HNO₃ ausgelöst. Bei der Messung der Spüllösungen konnten weitere 2 mg (1,6 mg ± 0,2 mg), in den leeren Aluminium-Kapseln nur wenige Mikrogramm (12 µg ± 2 µg) gefunden werden.

7.1.2 Chemische und radionuklidische Reinheit

Die Angaben zur chemischen Reinheit des Radiums vor der Bearbeitung wurden der Dokumentation des Radiums entnommen. Die durch den Prozess eingetragenen chemischen Verunreinigungen wurden im Rahmen der Qualitätskontrolle nach der Bearbeitung erhalten.

In Tabelle 5 sind die Verunreinigungen des Radiums vor (Zeile 1) und nach (Zeile 2) der Bearbeitung als Massenanteil in Prozent des Radiums aufgelistet.

	Al	Ba	Ca	Cr	Cu	Fe	Ga	K	Mg	Mn	Na	Ni	Pb	Si	Sr	Zn
1	1,22	3,3	0	0	0	0,18	0,11	0	0,09	0	0	0	0	0	0	0
2	5,6	5,0	1,2	1,2	0,2	0,6	0	0,6	0,5	0,01	1,3	0,1	3,5	2,5	0,02	0,8

Tabelle 5: Chemische Verunreinigungen vor (1) und nach der Bearbeitung (2)

Durch den Auslöseprozess wurden kaum Verunreinigungen in das Material eingebracht. Die Erhöhung des Aluminium-Gehalts kann durch den Transport in den Aluminiumkapseln leicht erklärt werden. Die chemische Reinheit des Radiums ist ausreichend für seinen Einsatz zur Produktion von Actinium-225 im Zyklotron.

Die radionuklidische Reinheit wurde mittels Gamma-Spektroskopie bestimmt. Dabei konnten neben dem Radium-226 signifikante Mengen an Actinium-227 nachgewiesen und quantifiziert werden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt:

ITU 1	ITU 2+3	Summe		Aktivitätsanteil	Massenanteil
22 mCi	40 mCi	62 mCi	0,9 mg	33 %	0,5 %

Tabelle 6: Radionuklidische Verunreinigung von R0015 und R0016 mit Ac-227

Das Auftreten des Actinium-227 ist damit zu erklären, dass das Radium-226 zuvor im Reaktor BR2 in MOL, Belgien, mit Neutronen bestrahlt wurde, um dieses Radioisotop zu produzieren (vgl. Abschnitt 1.2 und 1.3).

Für den Einsatz des Radium-226 zur Produktion von Actinium-225 ist der Gehalt an Actinium-227 als höchst kritisch einzustufen. Die beiden Actinium-Isotope können chemisch nicht voneinander getrennt werden. Somit würde das Actinium-225 nach der Bestrahlung zusammen mit dem Actinium-227 erhalten werden. Bei der Bestrahlung von 100 mg dieses Radiums würden etwa 4 GBq Actinium-225 erhalten, die mit mehr als 1 GBq Actinium-227 verunreinigt wären. Aufgrund des Zieles, Actinium-225 mit einer radionuklidischen Reinheit von über 99 % zu erhalten, wäre das Produkt mit dieser langlebigen Verunreinigung nicht für Einsatz in der Alpha-Immuntherapie geeignet. Daher ist es notwendig, eine Radium-Actinium Trennung durchzuführen, wie sie unter Abschnitt 4.6 beschrieben wird, ehe dieses Radium für die Produktion von Actinium-225 im Zyklotron eingesetzt werden kann.

7.2 Radium-Aufreinigung mittels Kationenaustauscher

7.2.1 Kapazität von bestrahltem und nicht bestrahltem AG-MP 50

Es konnte eine sehr große Kapazität des verwendeten Kationenaustauschers AG-MP 50 für das als Modell für Radium-226 verwendete Barium festgestellt werden. Wie aus Abbildung 17 ersichtlich, ist diese hohe Kapazität auch nach der Bestrahlung mit einer Dosis von 5,5 MGy in einer Cobalt-60-Quelle noch gegeben.

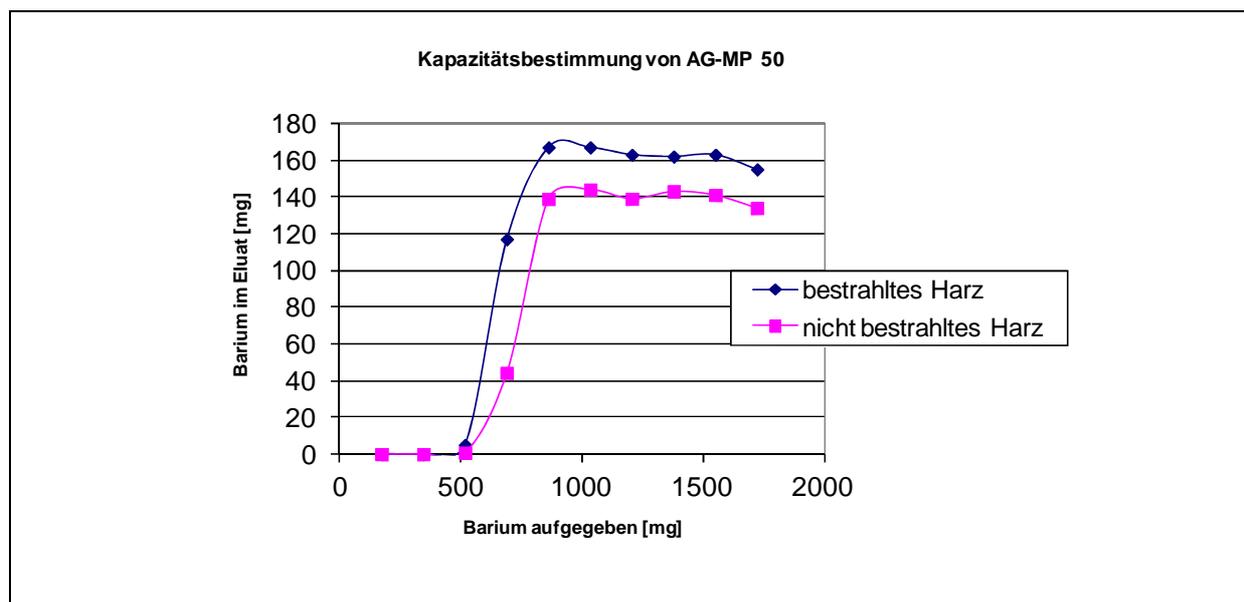


Abbildung 17: Bestimmung der Kapazität von AG-MP 50

Damit ergeben sich für die Kapazität des Harzes die in Tabelle 7 dargestellten Werte.

	Vor der Bestrahlung		Nach der Bestrahlung	
	Massenbezug	Volumenbezug	Massenbezug	Volumenbezug
Menge an Harz	3,918 g	4,9 ml	3,914 g	4,9 ml
Kapazität für Barium	132 mg/g	106 mg/ml	132 mg/g	106 mg/ml
Kapazität für monovalente Kationen	1,9 mmol/g	1,5 mmol/ml	1,9 mmol/g	1,5 mmol/ml

Tabelle 7: Kapazität von nicht bestrahltem und bestrahltem AG-MP 50

Diese Werte passen sehr gut mit den Daten des Herstellers Bio-Rad zusammen. Dort wird eine Kapazität des Harzes für monovalente Kationen von 1,5 mmol/ml angegeben. Da sich Barium unter den gegebenen Bedingungen als Modelllösung für Radium eignet, wird die Kapazität des Harzes für Radium rechnerisch ermittelt (Tab. 8).

Kapazität von AG-MP50 für Radium-226	
218 mg/g	174 mg/ml

Tabelle 8: Kapazität von AG-MP 50 für Radium-226

Um eine gute Trennleistung zu gewährleisten, sollte eine Trennsäule mit nicht mehr als 10 % ihrer maximalen Kapazität beladen werden. Die für die Aufreinigung und das Recycling von Radium-226 eingesetzten Trennsäulen haben 1 cm Durchmesser, enthalten ca. 4 g AG-MP50, was in einer Füllhöhe von ca. 6,4 cm resultiert. Auf diesen Säulen können also bis zu 85 mg Radium-226 effektiv aufgereinigt werden.

Die mit der Beladung des Kationenaustauschers mit so hohen Aktivitäten verbundene Strahlenbelastung des Selbigen und die damit einhergehende Radiolyse kann zu einer Verminderung der Kapazität des Harzes führen. Durch die Bestrahlung des Harzes in einer Cobalt-60-Quelle mit einer Energiedosis von 5,5 MGy wurde eine hohe Dosisbelastung simuliert. Die auf diese Weise in dem Kationentauscher deponierte Energiedosis führte nicht zu einer signifikanten Änderung der Kapazität. Lediglich ein Trend ist ablesbar, so lässt sich in der Durchbruchfraktion des bestrahlten Kationentauschers, in der das erste Barium im Eluat nachgewiesen werden konnte, etwas mehr Barium finden, als dies in der Durchbruchfraktion des unbestrahlten Kationentauschers der Fall war.

Allerdings ist der Beschuss mit Gamma-Strahlen in der Cobalt-60-Quelle nicht direkt mit dem Einfluss der Alpha-Strahlung unter Realbedingungen vergleichbar.

7.2.2 Radium-Aufreinigung mittels Kationentauscher und HCl

In der folgenden Abbildung ist das Ergebnis der Aufreinigung des Radiums mit der Kennung R0008 unter Verwendung von HCl als Eluenten dargestellt. Die enthaltene Radium-Menge betrug 0,161 mg. Die Hauptverunreinigungen dieses Radiums (Aluminium, Eisen, Magnesium und Natrium) vor und nach der Trennung sind im linken Diagramm dargestellt. Die in geringerem Umfang enthaltenen Verunreinigungen sowie das Radium selbst sind im Diagramm auf der rechten Seite abgebildet.

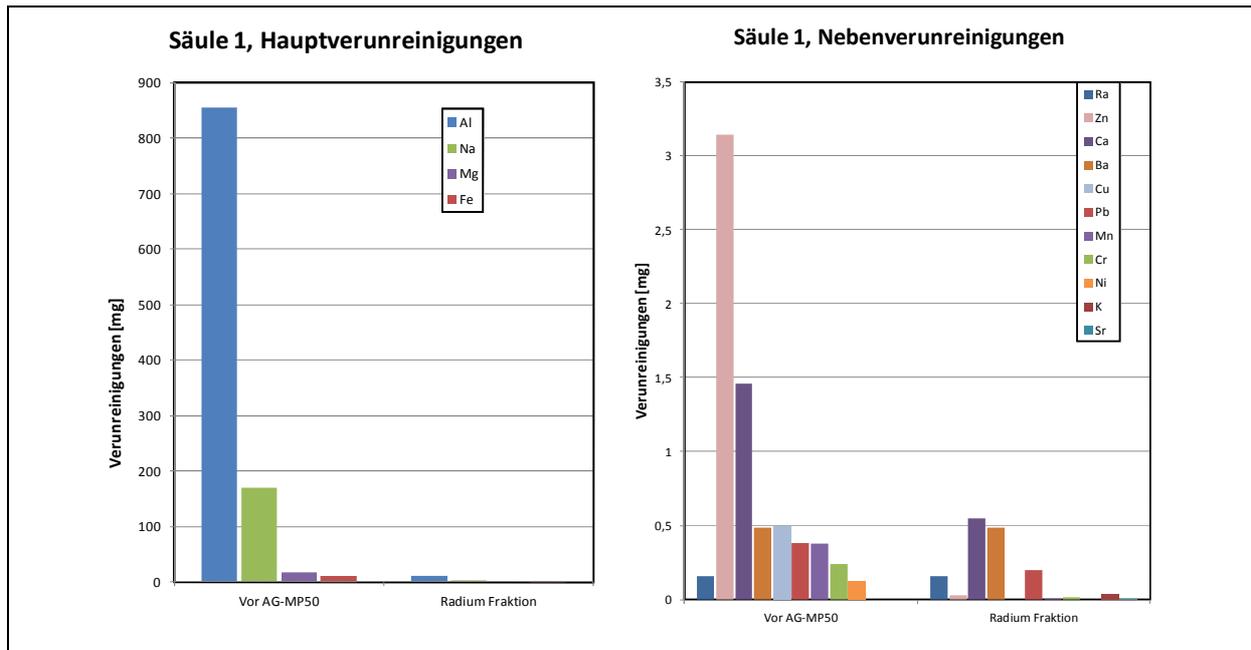


Abbildung 18: Aufreinigung von Radium, R0008, Säule 1

Obwohl 900 mg Aluminium in der Probe enthalten waren, gelang die Abtrennung der hauptsächlich enthaltenen Verunreinigungen sehr effizient. Auch die Abtrennung anderer, in geringerem Maß enthaltener Verunreinigungen gelang trotz dieses massiven Überschusses.

Erwartungsgemäß wurden die in der Probe enthaltenen Erdalkalimetalle bis auf Magnesium kaum separiert. Barium gelangte quantitativ in die Radium-Fraktion. Der Kalzium-Anteil konnte um etwa die Hälfte reduziert werden. Andere Metalle wie Zink, Kupfer, Chrom oder Nickel wurden praktisch quantitativ entfernt.

Neben den Erdalkalimetallen sind jedoch sowohl Eisen als auch Blei in die Radium-Fraktion gelangt. Während das Eisen offensichtlich nicht vollständig separiert wurde, gelang die Abtrennung des Bleis praktisch nicht. Möglicherweise wird dieser Effekt durch die Überbelegung der Trennsäule mit Aluminium verursacht. Der Verlust an Radium-226 bei der Trennung war sehr gering. Von den eingesetzten 161 mg konnten 156 mg erhalten werden. Die Wiederfindung betrug somit 97 %.

Die bei der Trennung erhaltenen Dekontaminationsfaktoren für die bedeutendsten Verunreinigungen sind in Tabelle 9 dargestellt.

	Al	Fe	Na	Zn	Cr
D_f	69	11	68	103	23

Tabelle 9: Dekontaminationsfaktoren für die Hauptverunreinigungen von R0008

Die Dekontaminationsfaktoren sind nicht sehr hoch. Dies hängt mit der Überbelegung der Säule durch das Aluminium zusammen. Die erzielte Reinheit ist nicht ausreichend, um das Radium in den Produktionsprozess einfließen zu lassen.

In einem weiteren Trennschritt muss daher die Qualität weiter gesteigert werden. Dazu wird eine weitere Trennsäule mit AG-MP50 gleicher Dimensionierung eingesetzt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Abbildung 19 dargestellt.

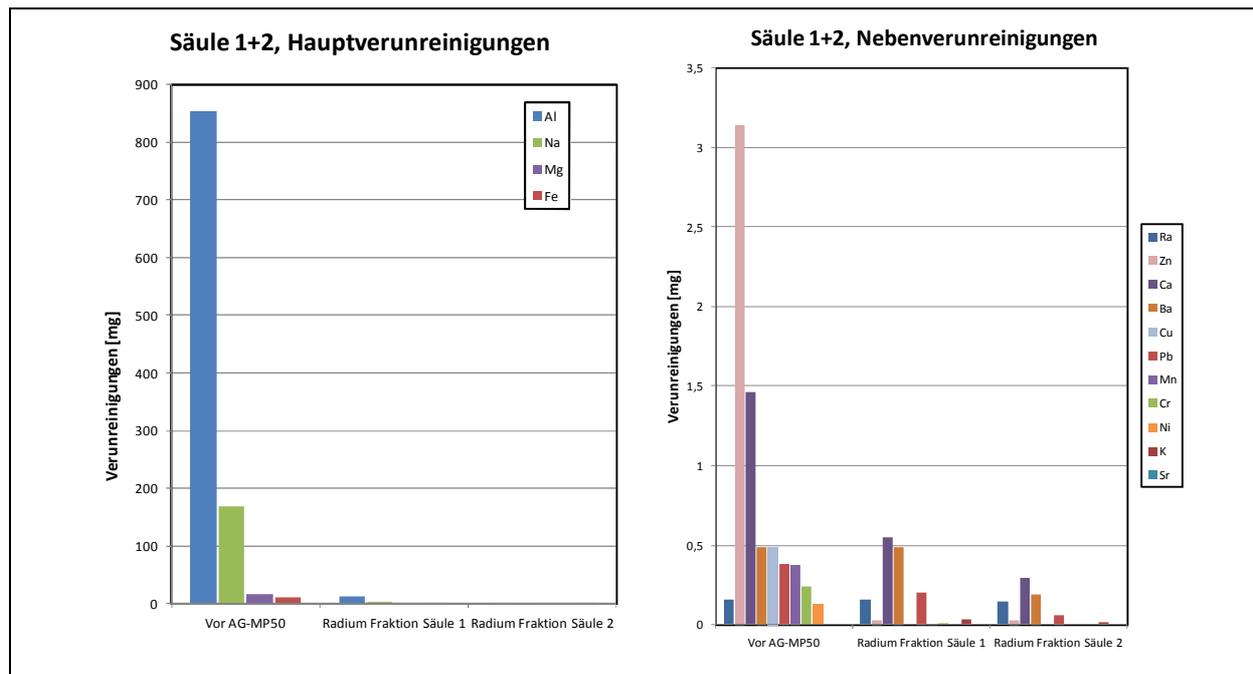


Abbildung 19: Aufreinigung von Radium, R0008, Säule 1 und Säule 2

In diesem Trennschritt konnte die Qualität weiter gesteigert werden. Das Aluminium, das nach der ersten Säule mit 12 mg noch in signifikanten Mengen vorlag, konnte praktisch vollständig entfernt werden. Der Gehalt an Kalzium und Barium, die nun neben dem Aluminium die Hauptverunreinigungen des Radiums darstellen, konnte etwa halbiert werden.

In Abbildung 20 ist der Verlauf der Trennung mit beiden Säulen in Prozent der insgesamt enthaltenen Menge der enthaltenen Metalle dargestellt. Aufgrund der Auftragung in Prozent scheint Aluminium schon nach der ersten Aufreinigung nicht mehr vorhanden zu sein, stellt aber immer noch die Hauptverunreinigung dar.

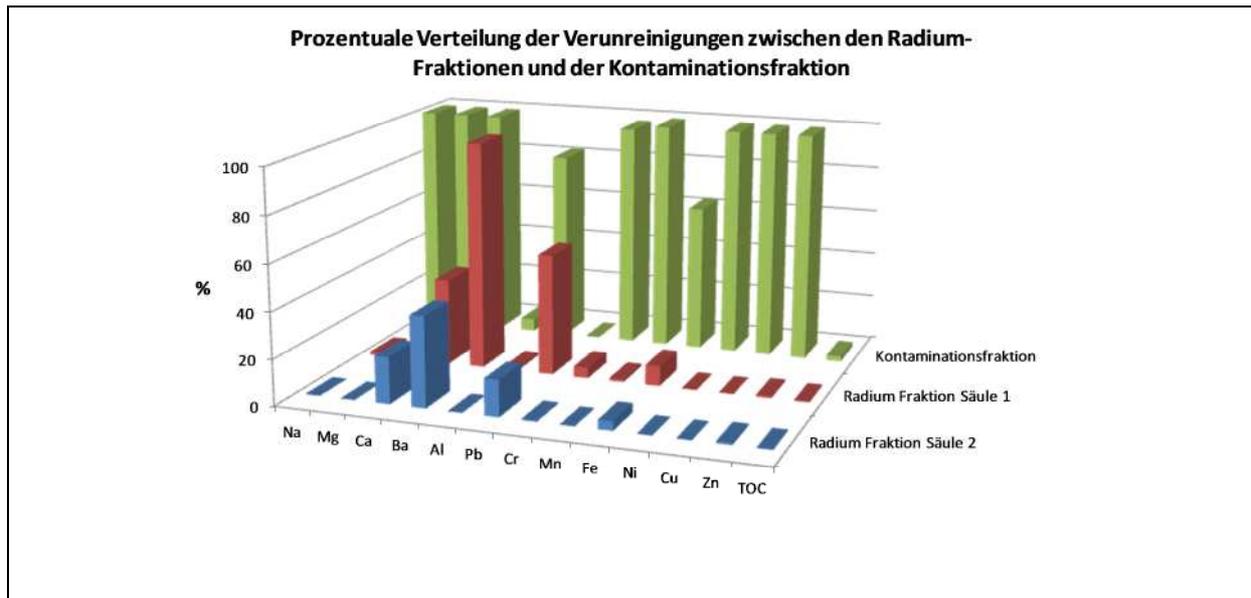


Abbildung 20: Aufreinigung von Radium, R0008

Eine weitere Steigerung der Reinheit ist auf diesem Weg offensichtlich kaum zu erreichen. Auch wenn der Gehalt der Erdalkalimetalle etwas gesenkt werden konnte, ist eine weitere Trennung über den Weg der Kationenaustauschchromatographie und der Elution der Verunreinigungen mit zunehmend konzentrierter Säure nicht zielführend, da die erzielbare geringe Steigerung der Qualität mit weiteren Verlusten an Radium einhergeht.

Die erzielte Ausbeute war jedoch durchaus zufriedenstellend. 149 µg Radium-226 konnten nach der Trennung mit der zweiten Säule erhalten werden, was einer Wiederfindung von 96 % entspricht.

Die Dekontaminationsfaktoren für die Aufreinigung von R0008 mit AG-MP50 in 2 Aufreinigungsschritten sind in Tabelle 10 dargestellt.

	Al	Fe	Na	Zn	Cr
D_f	$1,4 \cdot 10^3$	$0,2 \cdot 10^3$	$3,2 \cdot 10^2$	$1 \cdot 10^2$	$1,5 \cdot 10^2$

Tabelle 10: Dekontaminationsfaktoren nach der Aufreinigung von R0008 mit AG-MP50

Insgesamt werden sehr hohe Dekontaminationsfaktoren erzielt. Es konnte gezeigt werden, dass die Aufreinigung unter Verwendung von AG-MP50 auch unter extremen Massenverhältnissen der Verunreinigungen zum Radium einen effizienten Weg zur Darstellung von qualitativ hochwertigem Radium-226 darstellt. Lediglich die schweren homologen Erdalkalimetalle können nicht effizient entfernt werden.

7.2.3 Radium-Aufreinigung mittels Kationentauscher mit HNO_3

Im Folgenden wird ein Prozess zur Aufreinigung von Radium auf einem Kationentauscher diskutiert, der ausschließlich auf der Verwendung von HNO_3 als Elutionsmittel basiert.

Bearbeitet wurde dabei eine Gesamtmenge an Radium von 0,156 mg mit der Kennung R0002-2b. Das Ergebnis der Trennung ist in Abbildung 21 dargestellt.

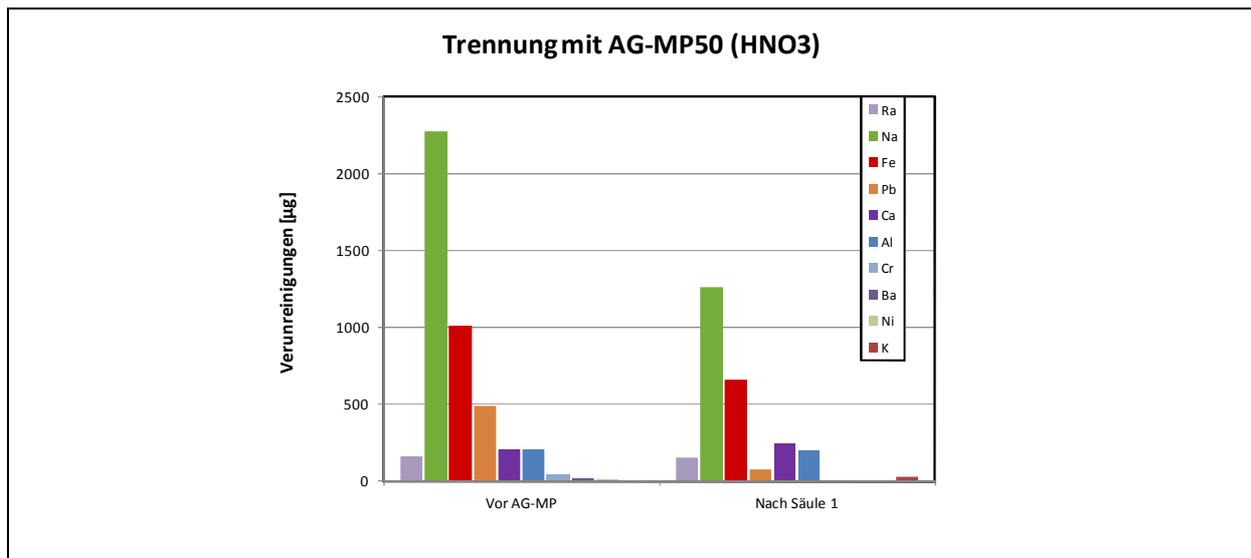


Abbildung 21: Aufreinigung von Radium, R0002-2b, Säule 1, HNO_3 Prozess

Der Gehalt an Aluminium konnte nicht reduziert werden. Ebenso wenig war die Abtrennung des enthaltenen Eisens zufriedenstellend. Auch nach der Durchführung einer weiteren Aufreinigung war der Gehalt an Aluminium praktisch unverändert (vgl. Abb. 22).

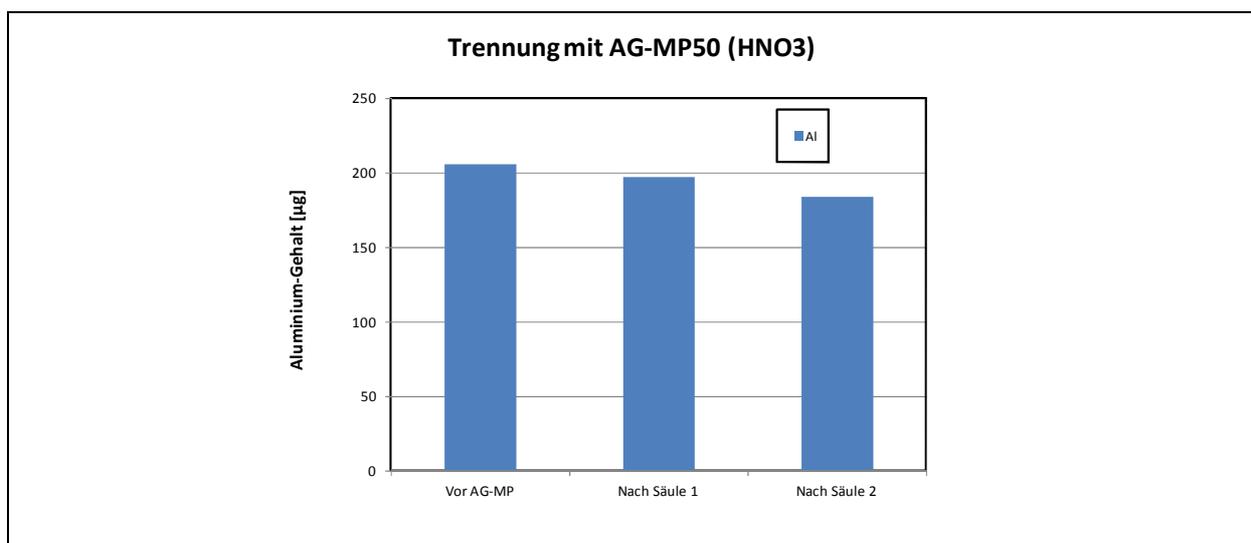


Abbildung 22: Aufreinigung von Radium, R0002-2b Säule 2, HNO_3 Prozess

Die Vermutung liegt somit nahe, dass ein bestimmter Anteil an Aluminium nicht mit den salpetersauren Waschlösungen eluiert werden kann.

Zur Untersuchung dieser These wird in einer simulierten Trennung 0,5 mg Aluminium und 0,5 mg Barium auf eine Trennsäule aufgegeben und die Trennung nach dem HNO_3 Prozess durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 23 dargestellt.

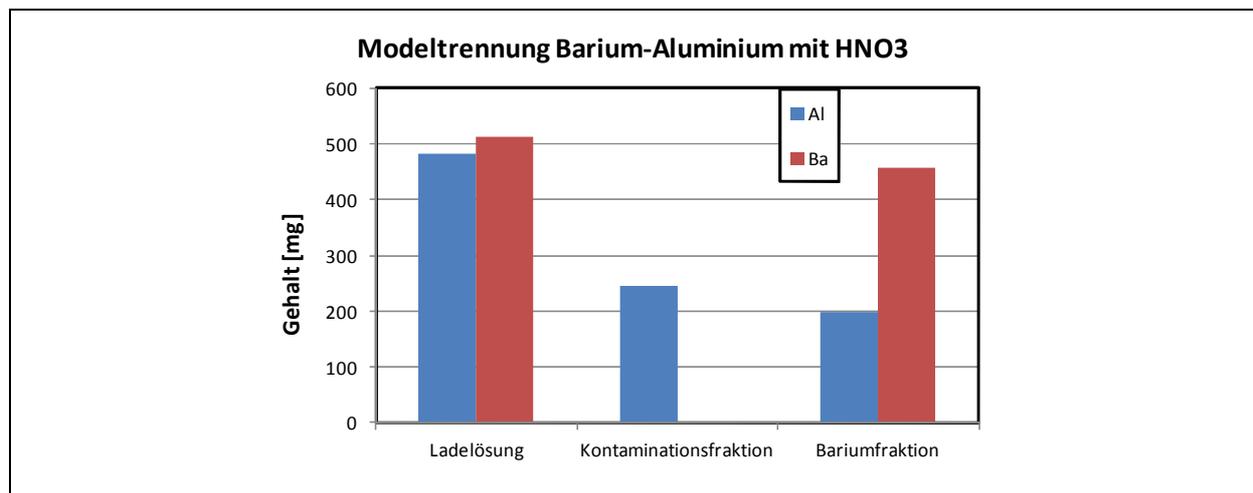


Abbildung 23: Modelltrennung Barium Aluminium, HNO_3 Prozess

Tatsächlich konnten ca. 200 μg Aluminium in der Bariumfraktion nachgewiesen werden, dieselbe Menge, die auch unter Realbedingungen mit dieser Methode nicht vom Radium abgetrennt werden konnte. Somit eignet sich diese Methode nicht zur Aufreinigung von Radium. Die im Vergleich zu HNO_3 höhere Elutionswirkung der HCl kann durch die Ausbildung von Komplexen von Verunreinigungen wie Eisen, Aluminium oder Blei mit dem Chlorid erklärt werden.

7.3 Radium-Barium Trennung

7.3.1 Radium Barium Trennung mit EDTA

Wie die Ergebnisse aus Abschnitt 7.2.2 belegen, ist die Abtrennung der schweren Erdalkalimetalle, besonders des Bariums, durch die Elution mit Mineralsäure mit steigender Säurestärke von einer Kationenaustauschersäule nicht effizient durchführbar. Statt Mineralsäure als flüssige Phase werden im Folgenden die Ergebnisse für die Radium-Barium Trennung auf einer Kationenaustauschersäule unter Einsatz des Komplexbildners EDTA dargestellt.

In Abbildung 24 ist das Ergebnis der Trennung einer Radium-Probe mit ungefähr gleichen Massenverhältnissen von Radium und Barium (Ra/Ba: 0,7) dargestellt. In der Aufgabe waren 1,7 μg Radium und 2,4 μg Barium enthalten.

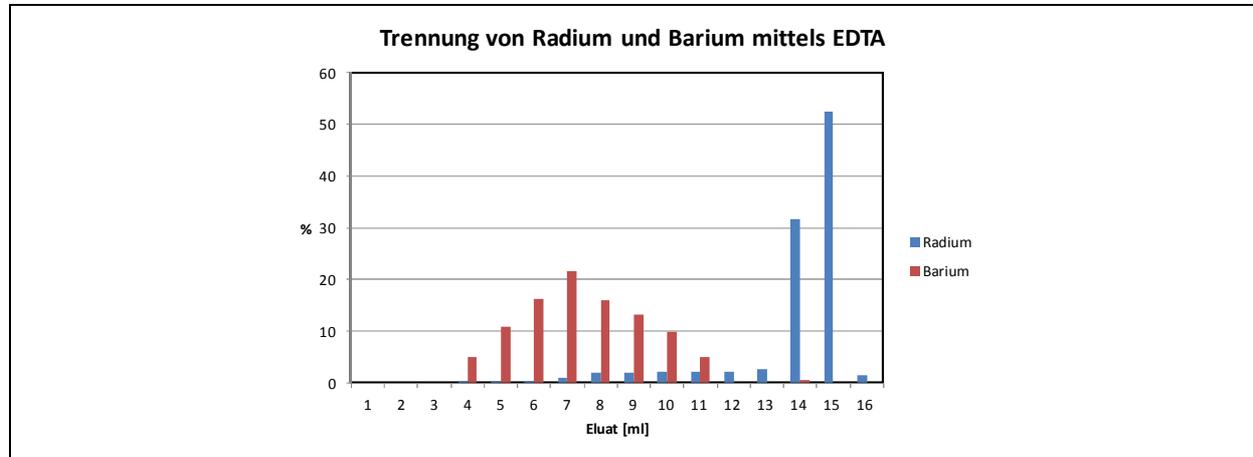


Abbildung 24: Trennung von Radium und Barium mit EDTA

Der Verlauf der Trennung weicht von den Ergebnissen ab, die Nelson et al. bei seinen Arbeiten mit einem sehr ähnlichen Trennsystem erzielt hat [Nelson 1964]. Im Vergleich dazu ist der Barium-Peak um ein freies Säulenvolumen (hier etwa 2,2 ml) nach hinten verschoben. Zudem ist der Barium-Peak deutlich breiter, der Radium-Peak jedoch im Vergleich schärfer. Diese Effekte lassen sich auf die unterschiedlich vorbereiteten Ladelösungen zurückführen. Nelson et al. verwendeten 0,01 M EDTA bei pH 8,5 zur Aufnahme der Radium-Barium-Aufgabe. In dieser Arbeit wurde die Ladelösung, nachdem die Aufnahme der Probe ebenfalls mit 0,01 M EDTA bei pH 8,5 durchgeführt wurde, mittels HNO_3 auf ca. pH 3 eingestellt. Damit erfolgt eine Retention der Ladelösung in einem kleineren, durch die Kapazität des Kationentauschers definierten Inkrement am Säulenanfang, während es bei der Aufgabe von Proben mit pH 8,5 bereits zu einer Verteilung während der Beladung kommt. Daher erfolgt die Elution des Bariums verzögert, während das Radium in einem kleineren Volumen erhalten wird, da seine Verteilung auf der Säule zu Beginn der Trennung klarer definiert war. Leider ist ein weiterer Vergleich der Methoden nicht möglich, da Nelson keine Angaben zu eingesetzten Mengen oder erhaltenen Dekontaminationsfaktoren oder der Wiederfindung macht [Nelson 1964].

In der hier dargestellten Trennung wurde ein Aliquot des Radiums mit der Kennung R0002 bearbeitet. Die Wiederfindungen sowie der Dekontaminationsfaktor sind in Tabelle 11 dargestellt.

Radium-Fraktion		Barium-Fraktion		D_f
Radium	Barium	Radium	Barium	
88 %	0,5 %	12 %	98 %	
1,5 μg	12 ng	0,21 μg	2,4 μg	$1,8 \cdot 10^2$

Tabelle 11: Wiederfindung und D_f für die Radium-Barium Trennung mittels EDTA

Es ergab sich ein sehr hoher Dekontaminationsfaktor von $1,8 \cdot 10^2$, was zeigt, dass die Trennung mit EDTA auf dem Kationentauscher Dowex 50 X8 eine effiziente Möglichkeit darstellt, Barium und damit generell die schweren Erdalkalimetalle vom Radium abzutrennen. Allerdings wurden nur 88 % des Radiums in der Radiumfraktion erhalten. Eine solch niedrige Wiederfindung erlaubt es nicht, den Trennvorgang mehrmals zu wiederholen, da sich die Verluste addieren und damit schnell sehr groß werden. In Tabelle 12 sind die bei der Trennung ermittelten analytischen Größen aufgelistet.

	w_{Ba}	w_{Ra}	Retentionszeit Ba	Retentionszeit Ra	Totzeit
t (min)	7	3	7	15	2,2
Asymmetrie-Faktor Ba		Asymmetrie-Faktor Ra		Selektivität	Auflösung
1,3		n.a.		2,7	1,6

Tabelle 12: Analytische Parameter für die Radium-Barium Trennung mittels EDTA

Auch wenn der Barium-Peak relativ breit ist, so ist er dennoch symmetrisch, was für eine hohe Qualität der eingesetzten Säule spricht. Der Asymmetrie-Faktor für Radium kann aufgrund der für diesen Zweck zu geringen Anzahl an gesammelten Proben und der Schärfe des Radium-Peaks nicht abgeschätzt werden. Die Selektivität ist nicht sehr hoch, was sich an den geringen Abständen der Peak-Maxima zeigt. Die Auflösung ist kleiner 2, daher wäre selbst bei einer perfekten Gauß-Form der Peaks eine quantitative Abtrennung nicht möglich. Dies kann jedoch über die Wahl einer längeren Trennsäule erreicht werden.

In diesem System wird Barium vor dem erwünschten Radium von der Säule eluiert. Obwohl ähnliche Mengen an Radium und Barium in diesem Experiment zum Einsatz kamen, ist der Parameter w_{Ba} , der die Peakbreite an der Peakbasis am Punkt der Umkehrtangenten darstellt, bereits recht groß. Will man mit diesem System einen großen Überschuss Barium abtrennen, ist daher mit einem starken Tailing des Barium-Peaks in den Radium-Peak zu rechnen. Die Methode ist somit nur für ein Mischungsverhältnis von Radium zu Barium in derselben Größenordnung geeignet.

7.3.2 Radium Barium Trennung mit Sr Resin

7.3.2.1 Kapazitätsfaktoren für Radium und Barium auf Sr Resin

Die Kapazitätsfaktoren für Radium und Barium wurden zwischen 0 und 2,2 M HNO_3 bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Abbildung 25 dargestellt.

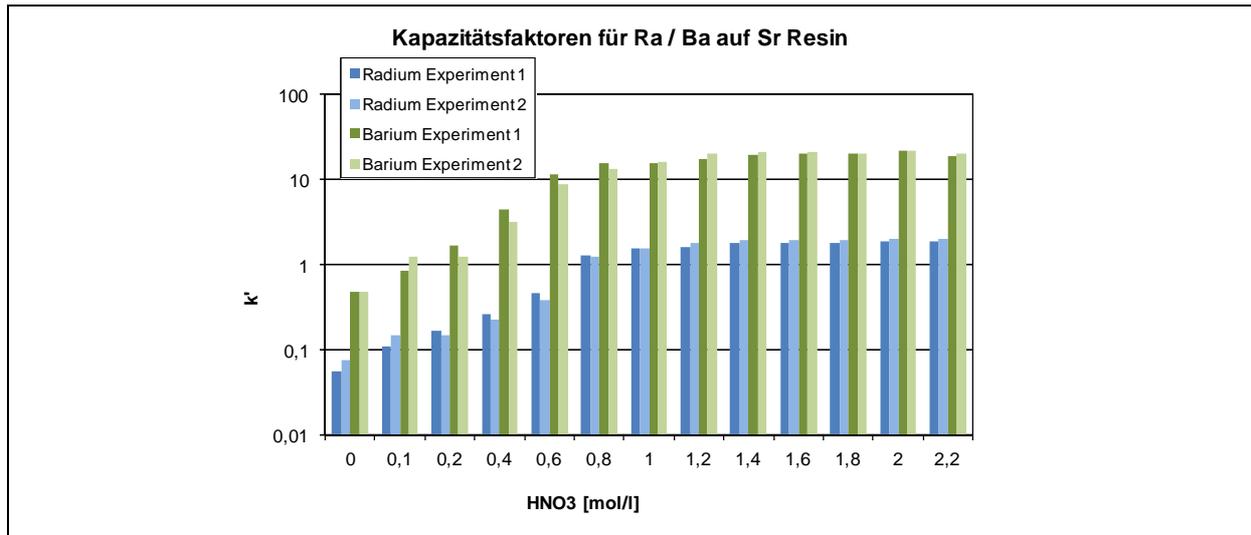


Abbildung 25: Kapazitätsfaktoren für Radium und Barium auf Sr Resin

Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen. So nehmen die Kapazitätsfaktoren mit steigender Säurekonzentration von H_2O bis 2,2 M HNO_3 zu. Die erhaltenen Ergebnisse stimmen mit den von Eichrom veröffentlichten Daten für Sr Resin weitgehend überein (vgl. Abbildung 26).

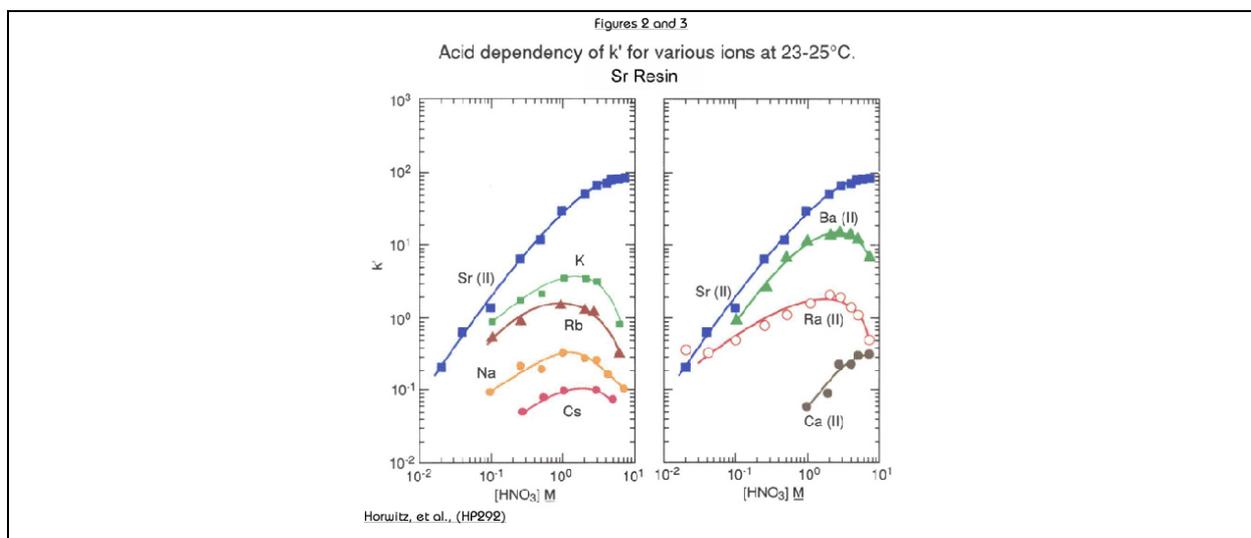


Abbildung 26: Kapazitätsfaktoren für Sr Resin vom Hersteller Eichrom [Horwitz et al. 1992]

Aus den von Eichrom veröffentlichten Daten lässt sich ablesen, dass der größte Unterschied zwischen den Kapazitätsfaktoren der zu trennenden Erdalkalimetalle Radium und Barium bei 2 M HNO_3 zu finden ist [Horwitz et al. 1992]. Die erhaltenen Ergebnisse legen jedoch nahe, die Kapazitätsfaktoren bei 0,6 M HNO_3 weiter auseinander liegen. Besser als in Abbildung 25 ist dies in Abbildung 27 zu erkennen. Hier ist der relative Unterschied zwischen den Kapazitätsfaktoren in Abhängigkeit von der Säurekonzentration dargestellt.

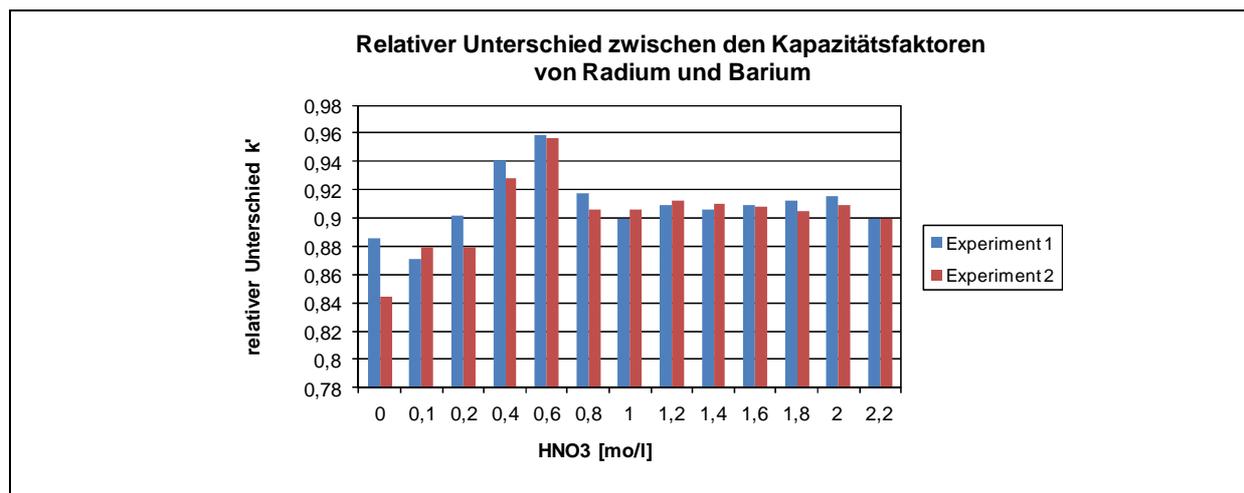


Abbildung 27: Relativer Unterschied der Kapazitätsfaktoren

In dieser Darstellung wird deutlich, dass im Bereich von 0,4 M HNO_3 und 0,6 M HNO_3 ein größerer Unterschied zwischen den Kapazitätsfaktoren der beiden Erdalkalimetalle vorliegt als bei 2 M HNO_3 zu finden ist. Dies kann damit erklärt werden, dass der Anstieg der Kapazitätsfaktoren für Barium schon bei geringerer Säurestärke beginnt als bei Radium. Schon im Bereich zwischen 0,2 M HNO_3 und 0,8 M HNO_3 steigt das Retentionsvermögen des Harzes für Barium schnell an. Somit wird schneller der maximale Kapazitätsfaktor von ca. 20 auf Sr Resin erreicht. Das Retentionsvermögen für Radium steigt flacher bis zum maximalen Kapazitätsfaktor von ca. 2 an. Daher wächst der Unterschied zwischen den Kapazitätsfaktoren zunächst mit steigender Säurekonzentration, bis sich ein maximaler Unterschied bei 0,6 M HNO_3 ergibt. Anschließend nähert sich Radium ebenfalls dem Punkt maximaler Retention wodurch sich die Kapazitätsfaktoren der beiden Erdalkalimetalle wieder annähern, bis sie im Bereich gleichbleibender Retention ein konstantes Verhältnis bilden. Bei 2 M HNO_3 beträgt der Kapazitätsfaktor für Radium 1,85 und für Barium 21,9. Bei 0,6 M HNO_3 beträgt der Faktor für Radium 0,38 und für Barium 8,72. Somit ist der Kapazitätsfaktor von Barium bei 2 M also 12-mal und bei 0,6 M HNO_3 23-mal größer als der von Radium. Die Verwendung von 0,6 M HNO_3 ist also optimal für die Trennung von Radium und Barium.

7.3.2.2 Kapazität von bestrahltem und unbestrahltem Sr Resin

Die Kapazität von Sr Resin für Barium wurde bei der ermittelten optimalen Säurekonzentration von 0,6 M HNO₃ ermittelt. In diesem System war eine Bestimmung der Kapazität für Radium jedoch nicht möglich. Zum Einen kann Radium-226 selbst nicht in derart großen Mengen eingesetzt werden. Zum Anderen kann Barium nicht als Modell für Radium dienen, da das System auf die maximalen Unterschiede im Verhalten der beiden Metalle ausgelegt ist. Eine kapazitive Überlastung des Systems ist aber ohnehin nur zu erwarten, wenn große Überschüsse Barium von Radium abgetrennt werden müssen.

Zur Untersuchung der Radiolysebeständigkeit wurde Sr Resin in der Cobalt-60-Quelle des Instituts für Radiochemie der Technischen Universität München mit einer Dosis von 7,5 MGy bestrahlt und anschließend ebenfalls die Kapazität für Barium bestimmt. Die Ergebnisse für das unbestrahlte und das bestrahlte Harz sind in Abbildung 28 dargestellt.

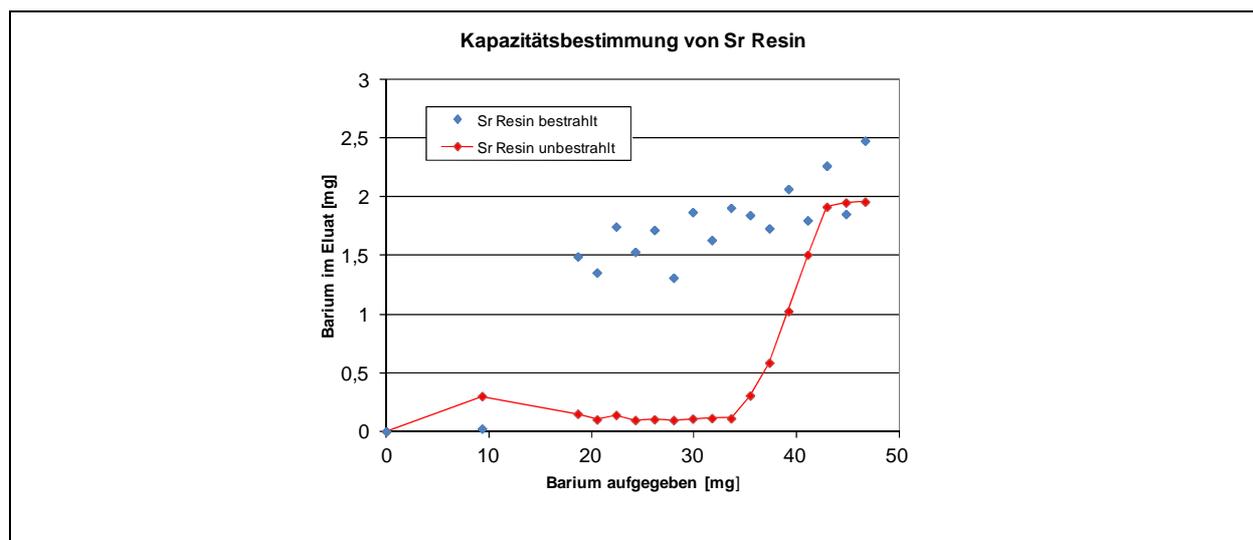


Abbildung 28: Bestimmung der Kapazität von Sr Resin

Die für das bestrahlte Harz erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass das Sr Resin bei der Bestrahlung vollständig zerstört wurde. Es lassen sich keine weiteren sinnvollen Rückschlüsse aus den Daten gewinnen. Auch rein optisch konnte schon eine deutliche Veränderung des Harzes beobachtet werden. Neben einer gelblichen Farbe, die das Harz nach der Bestrahlung aufwies, fand eine Volumenreduktion um etwa 50 % statt.

Im Vergleich zu dem mit 5,5 MGy bestrahlten AG-MP50 (vgl. Abschnitt 7.2.1 Kapazität von bestrahltem und nicht bestrahltem AG-MP 50) ist die Strahlungsresistenz offensichtlich deutlich geringer, was beim Vergleich eines Kationenaustauscherharzes mit einem extraktionschromatographischen Harz auch zu erwarten ist.

Der scheinbar erhöhte Barium-Gehalt beim ersten Messpunkt des nicht bestrahlten Sr Resins in Abbildung 27 ist darauf zurückzuführen, dass die ersten beiden Fraktionen mit jeweils ca. 9 mg Barium gemeinsam aufgefangen wurden. Somit ist die Erhöhung nicht real sondern als Summationseffekt zu betrachten. Für die Kapazität von nicht bestrahltem Sr Resin für Barium bei 0,6 M HNO₃ ergeben sich die in Tabelle 13 angegebenen Werte.

m (Harz)	V (Harz)	Kapazität für Barium	
1 g	3 ml	35 mg/g	12 mg/ml

Tabelle 13: Kapazität von Sr Resin für Barium

Eine Angabe über die Kapazität für monovalente Kationen wie sie bei AG-MP50 durchgeführt wurde ist in einem extraktionschromatographischen System ebenso wenig sinnvoll wie die Berechnung der Kapazität für ein anderes Element als das, das für die Durchführung verwendet wurde. Insgesamt ist die Kapazität des Systems wesentlich geringer als in der Kationenaustauschchromatographie.

7.3.2.3 Analyse der Radium-Barium Trennung auf Sr Resin

Aufbauend auf den erhaltenen Ergebnissen für die optimale Säurekonzentration sowie die Kapazität für Barium wurde die Radium-Barium Trennung auf Sr Resin unter dynamischen Bedingungen durchgeführt. Eingesetzt wurden dazu 0,4 µg Radium und 0,6 µg Barium sowie Barium-133 als Radiotracer für das inaktive Barium. Das Ergebnis ist in Abbildung 29 dargestellt.

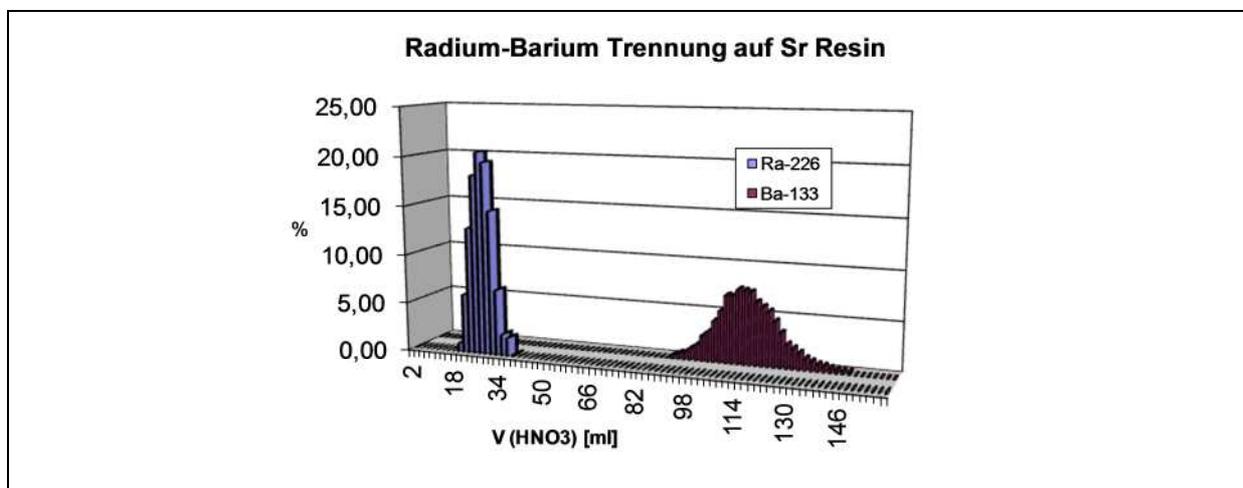


Abbildung 29: Trennung von Radium und Barium auf Sr Resin

Radium und Barium werden effizient voneinander separiert. Zwischen dem Ende des Radium-Peaks und dem Anfang des Barium-Peaks liegen mehr als 40 ml oder 40 min. Der Radium-Peak wird nach kurzer Zeit erhalten, was auch unter dem Gesichtspunkt der Radiolysebeständigkeit des Harzes einen entscheidenden Vorteil darstellt, da auf diese Weise die Kontaktzeit mit dem Alpha-Strahler Radium-226 minimiert wird. Ein weiterer Vorteil der Tatsache, dass das Radium zuerst eluiert wird besteht darin, dass auch bei einem großen Überschuss an Barium kein Tailing des Barium-Peaks in die Radium-Fraktion stattfindet. In der hier dargestellten Trennung wurde ein Aliquot des Radiums mit der Kennung R0002 mit einem Verhältnis von Radium zu Barium von 0,7 aufgetrennt. Die Wiederfindungen sowie der Dekontaminationsfaktor sind in Tabelle 14 dargestellt.

Radium-Fraktion		Barium-Fraktion		D_f
Radium	Barium	Radium	Barium	
100 %	--	--	94 %	
0,4 μg	--	--	0,6 μg	$1,2 \cdot 10^2$

Tabelle 14: Wiederfindung und D_f für die Radium-Barium Trennung auf Sr Resin

Da mittels der eingesetzten Methodik kein Barium in der Radium-Fraktion gefunden werden konnte, wurde der Dekontaminations-Faktor unter der Annahme berechnet, dass sich alles Barium, das nicht wiedergefunden werden konnte, gleichmäßig über alle Fraktionen verteilt und so entsprechend den Millilitern der Radium-Fraktion auch dort vorhanden sein muss. Dabei handelt es sich jedoch um eine „worst case“ Rechnung, da das Barium im Bereich des Barium-Peaks zu erwarten ist. Somit ist der reale Dekontaminations-Faktor für das Radium eher größer. Eine Wiederfindung von nahezu 100 % ermöglicht im gegebenen Fall die mehrfache Wiederholung des Prozesses, sollte der Überschuss an Barium zu groß sein, um ihn in einem Schritt entfernen zu können. In Tabelle 15 sind die analytischen Parameter der Trennung aufgelistet.

	w_{Ba}	w_{Ra}	Retentionszeit Ba	Retentionszeit Ra	Totzeit
t (min)	38	10	110	26	5,9
Asymmetrie-Faktor Ba		Asymmetrie-Faktor Ra		Selektivität	Auflösung
1,54		1,25		3,5	5,2

Tabelle 15: Analytische Parameter für die Radium-Barium Trennung auf Sr Resin

Das Radium kann in einem sehr schmalen Peak und damit in einem kleinen Volumen erhalten werden. Der Barium-Peak ist etwas breiter, dies ist jedoch aufgrund der bereits diskutierten

Tatsache, dass das Radium zuerst erhalten wird und so kein Tailing in die Radiumfraktion erfolgen kann, nicht von Bedeutung.

Sowohl der Radium- als auch der Barium-Peak weisen ein hohes Maß an Symmetrie auf. Die Selektivität für Radium und Barium ist in Anbetracht der Ähnlichkeit der beiden Elemente sehr hoch. Die Auflösung ist für eine quantitative Auftrennung der beiden Erdalkalielemente ausreichend hoch.

Im dem Experiment wurden die Kapazitätsfaktoren unter dynamischen Bedingungen ermittelt. In Tabelle 16 werden sie mit den Kapazitätsfaktoren unter stationären Bedingungen verglichen (vgl. Abschnitt 7.3.2.1)

	k'	k'_{dyn}
Radium	0,4	4
Barium	10	19

Tabelle 16: Vergleich zwischen dynamisch und stationär ermittelten Kapazitätsfaktoren

Während sich die Werte der Kapazitätsfaktoren für Barium zumindest in derselben Größenordnung bewegen, liegt der Wert für Radium um den Faktor 10 höher. Damit konnte gezeigt werden, dass nicht direkt von einem statischen Batch-Experiment auf das Verhalten in einer Trennsäule geschlossen werden kann. Dennoch können Anhaltspunkte für das Verhalten im dynamischen System ermittelt werden.

7.3.3 Vergleich der Trennung mittels Kationentauscher und EDTA sowie auf Sr Resin

Bei der Trennung von Radium und Barium auf dem Kationentauscher AG 50W X8 unter Verwendung von EDTA als Komplexbildner wird aufgrund seiner schwächeren Bindung an das Harz sowie der stärkeren Affinität zur Ausbildung von EDTA-Komplexen zuerst das Barium von der Säule eluiert. Dies ist ein entscheidender Nachteil zur extraktionschromatographischen Methode unter Verwendung des Sr Resins, bei der zuerst Radium erhalten wird, und relativiert den Vorteil der höheren Kapazität des Kationentauschers. Die Tatsache, dass es bei der Methode auf dem Sr Resin kein Tailing der möglicherweise im Überschuss vorliegenden abzutrennenden Komponente Barium in die Produktfraktion geben kann, ermöglicht auch, die Radium-Fraktion so auszuschneiden, dass man immer nahezu 100 % Ausbeute erhält. Dadurch kann der Prozess gegebenenfalls so oft

wiederholt werden, bis der gewünschte Reinheitsgrad erhalten wird. In Tabelle 17 sind die wichtigsten Parameter der Systeme gegenüber gestellt.

	Retentionszeit		Selektivität	Auflösung	Wiederfindung
	Ra	Ba			
EDTA	15 min	7 min	2,7	1,6	88 %
Sr Resin	26 min	110 min	3,5	5,3	100 %

Tabelle 17: Vergleich der Radium-Barium auf Sr Resin und mit EDTA

Des Weiteren wird das Radium in dem Prozess basierend auf dem Kationentauscher als EDTA-Komplex erhalten. Dies erfordert einen weiteren Prozessschritt zur Entfernung des Komplexbildners. Aus dem extraktionchromatographischen System wird es direkt in HNO_3 gelöst erhalten und kann nach einer Nassveraschung direkt eingesetzt werden.

Aufgrund der oben aufgeführten Vorteile sowie der besseren chromatographischen Daten wird für die Trennung von Radium-226 und Barium im präparativen Maßstab der Weg über das Sr Resin besprochen und ein System zur Trennung von Milligramm-Mengen etabliert.

7.3.4 Isolierung von Radium aus Milligramm-Mengen Barium

Das entwickelte Trennsystem von Radium und Barium wird eingesetzt, um die in Abschnitt 7.2.2 begonnene Aufreinigung des Radiums mit der Kennung R0008 weiter fortzusetzen. Die aus der Abtrennung nach zwei AG-MP50 Trennsäulen erhaltenen $149 \mu\text{g}$ Radium-226 werden eingedampft, für die Trennung vorbereitet und auf die Sr Resin Säule aufgegeben. Die Ergebnisse der Trennung auf Sr Resin sind in Abbildung 30 dargestellt.

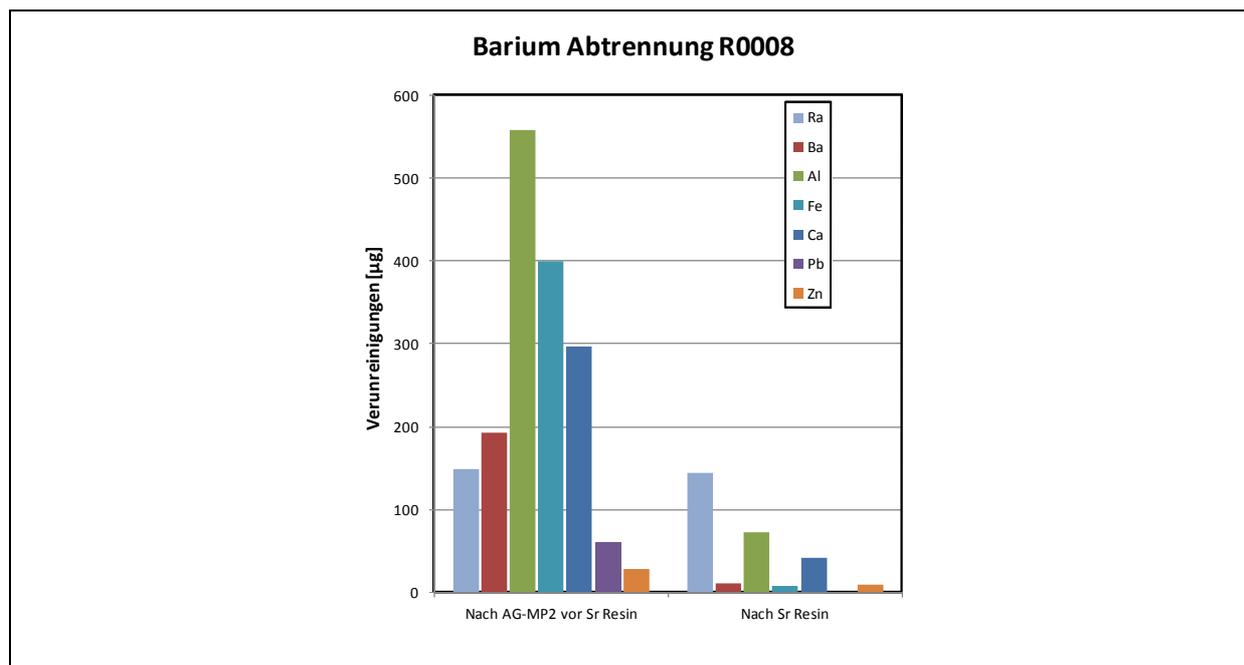


Abbildung 30: Radium-Barium Trennung im Milligramm-Maßstab

Das noch immer in dem Radium enthaltene Aluminium kann weiter reduziert werden. Ebenso wird der Gehalt an Eisen und Zink deutlich reduziert. Das Blei wird erwartungsgemäß vollständig entfernt, da das Sr Resin ein sehr hohes Rückhaltevermögen für Blei aufweist [Chiarizia et al. 1997]. Von den vor der Radium-Barium Trennung eingesetzten 149 µg Radium-226 wurden 145 µg in der Radium-Fraktion erhalten. Dies entspricht einer beachtlichen Wiederfindung von 97 %. Die Abtrennung der Erdalkalielemente Kalzium und Barium gelingt sehr zufriedenstellend. Von den enthaltenen 192 µg Barium konnten 180 µg abgetrennt werden. In Tabelle 18 sind die Dekontaminationsfaktoren für die wichtigsten Verunreinigungen dargestellt.

	Barium	Aluminium	Eisen	Zink	Kalzium
D_f	17	7	45	3	7

Tabelle 18: Dekontaminationsfaktoren für R0008 nach Sr Resin

Das System wurde erfolgreich zur Bearbeitung verschiedener Proben mit Radium und Barium im Milligramm-Bereich eingesetzt und das erhaltene Radium in den Prozess zur Produktion von Actinium-225 eingebracht.

7.3.5 Isolierung von Radium aus Gramm-Mengen Barium

Das Radium mit der internen Kennung R0003 („PNNL-Radium“) enthält pro Milligramm Radium 164 mg Barium. Zum Aufreinigen dieses Radiums wurde ein Prozess aufgebaut, der darauf abzielt, das Radium möglichst vollständig nach jeder Trennung zu erhalten. Dies ermöglicht es, den Trennprozess zu wiederholen, bis der Barium-Gehalt ausreichend reduziert ist.

In diesen Prozess werden 3,4 mg Radium mit einem Barium-Gehalt von 553 mg eingespeist. Die Ergebnisse für die Reduktion des Gehalts an Barium in den erhaltenen Radium-Fractionen der ersten drei Aufreinigungsschritte sind in Abbildung 31 dargestellt.

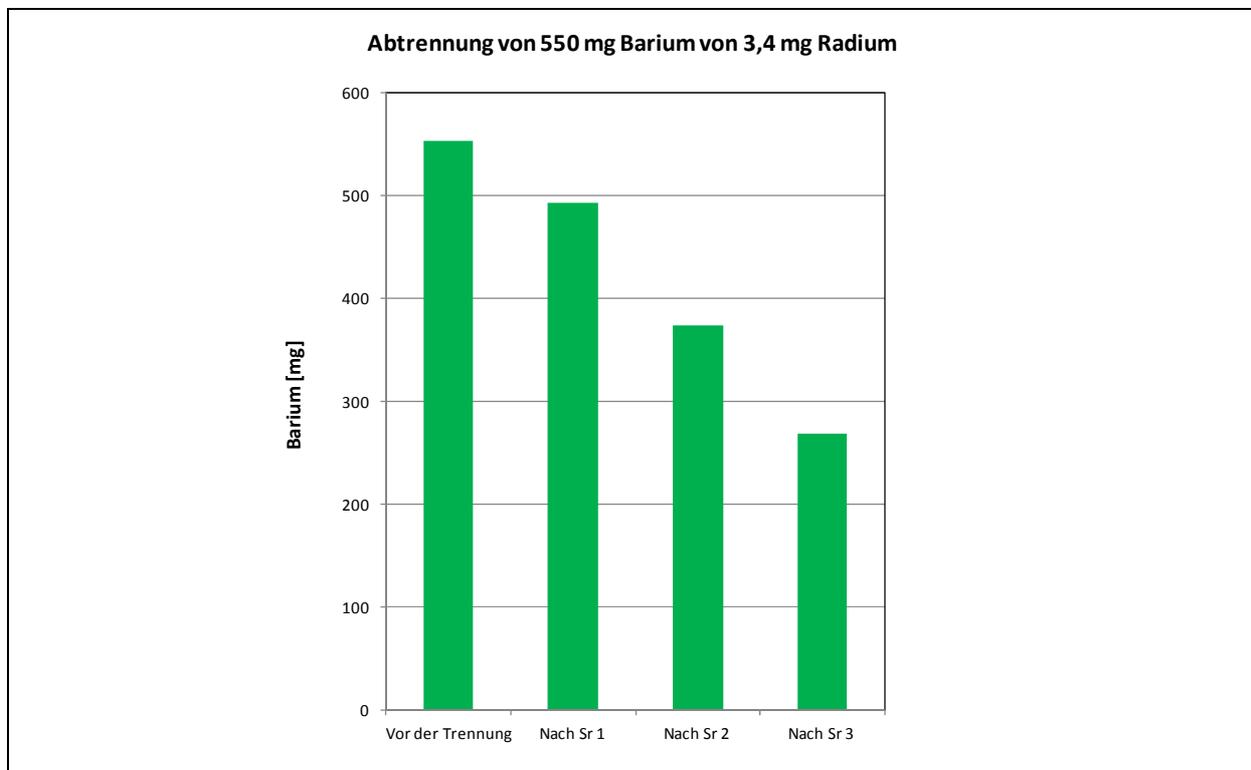


Abbildung 31: Reduktion des Bariums in den Radium-Fractionen von Sr1, Sr2 und Sr3

In jedem Prozessschritt werden zwischen 70 mg und 120 mg Barium abgetrennt. Die theoretische Kapazität der 20 cm langen Trennsäule mit 6 g Sr Resin liegt bei 220 mg Barium, die Arbeitskapazität bei 110 mg. Dementsprechend passen die Werte insofern gut zusammen, als dass die Säule nach der Elution des Radiums noch die der Arbeitskapazität entsprechende Menge Barium zurück hält, wodurch sie von dem Radium separiert wird. In Tabelle 19 sind die Wiederfindungsraten, der Barium-Gehalt sowie die Dekontaminationsfaktoren angegeben.

	Menge Radium	Menge Barium	Wiederfindung	D _f
Start	3,361 mg	553 mg	--	--
Sr 1	3,350 mg	492 mg	99,6	1,1
Sr 2	3,336 mg	372 mg	99,6	1,3
Sr 3	3,330 mg	268 mg	99,8	1,4

Tabelle 19: Wiederfindung und D_f für die Radium-Barium Trennung nach Sr1, Sr2 und Sr3

Die bei der Trennung erzielten Dekontaminationsfaktoren sind sehr niedrig. Dies ist auf den großen Überschuss an Barium sowie die Überladung der Säule zurückzuführen. Da die Überladung der Säulen mit jedem Trennschritt geringer wird, steigen die Dekontaminationsfaktoren erwartungsgemäß an.

Die sehr großzügig geschnittene Radium-Fraktion senkt die pro Schritt erzielbare Steigerung der Reinheit. Die dadurch erzielten Wiederfindungsraten von über 99 % ermöglichen jedoch die nötige mehrfache Durchführung des Prozesses.

Insgesamt ergab sich für die drei Trennungen eine Wiederfindung von 99,1 %, der erreichte Dekontaminationsfaktor lag bei 2,0. Obwohl dieser Wert sehr niedrig scheint, konnte in den drei durchgeführten Abtrennungen der Gehalt an Barium von 553 mg Radium auf 268 mg reduziert werden. Dies entspricht etwa bereits der Hälfte des ursprünglich vorhandenen Bariums.

Neben dem Barium sind noch andere Verunreinigungen in wesentlich kleinerem Umfang in dem Radium R0003 enthalten. Ihr Verhalten während des Prozesses ist in Abbildung 32 dargestellt.

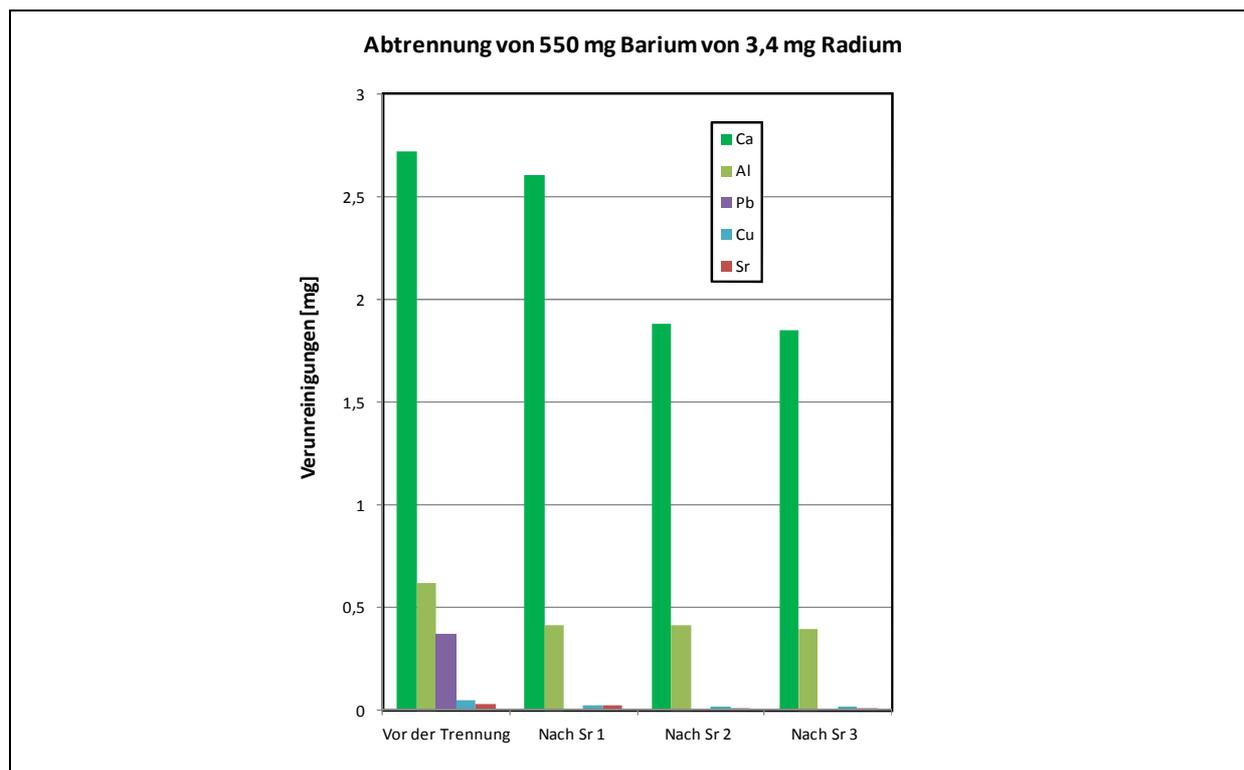


Abbildung 32: Sonstige Verunreinigungen in den Radium-Fractionen von Sr1, Sr2 und Sr3

Kalzium und Strontium verhalten sich erwartungsgemäß ähnlich dem Barium. Der Aluminium-Gehalt lässt sich kaum reduzieren, was vermutlich auf die Überbelegung der Säulen mit Barium zurückzuführen ist. Blei wird erwartungsgemäß schon im ersten Prozessschritt vollständig entfernt.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist bei dem wiederholten Einsatz eines extraktionschromatographischen Systems zur Bearbeitung des gleichen Materials die in die Radium-Fraktion eingetragene Menge an organischen Verunreinigungen wie ausgewaschenem Extraktant oder anderen Harzbestandteilen. Die Werte für den TOC-Gehalt (Total Organic Carbon) sind in Tabelle 20 dargestellt.

	Vor der Trennung	Sr1	Sr2	Sr3
TOC	111 mg	24 mg	12 mg	20 mg

Tabelle 20: TOC Gehalt für die Radium-Fraktion nach der Trennung auf Sr1, Sr2 und Sr3

Der TOC Gehalt steigt nicht durch die Zahl der Trennzyklen an. Die vor jeder Trennung durchlaufene Säule mit Pre-Filter Harz ist in der Lage, durch das extraktionschromatographische System bedingte organische Verunreinigungen effektiv zu entfernen.

Insgesamt ist das entwickelte System in der Lage, große Überschüsse im Bereich bis 0,5 g Barium von Milligramm-Mengen Radium abzutrennen. Geht man davon aus, dass sich in

etwa die selben Abscheidungsraten für Barium ergeben, solange die Trennsäule noch bei der Aufgabe mit Barium überladen wird, so sind 3 bis 4 weitere Trennungen durchzuführen, bis die verbliebene Barium-Menge in dem Bereich der Arbeitskapazität der Säulen liegt. Anschließend sollte mit nur einer weiteren Trennung der Barium-Gehalt mit hohem Dekontaminationsfaktor auf ein vernachlässigbares Minimum reduziert werden können. Insgesamt müssen also maximal 9 Säulen durchlaufen werden, um das Radium-226 in der Actinium-225 Produktion einsetzen zu können.

8 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung von effizienten Methoden zur Reindarstellung von Radium-226. Ziel dabei ist es, das Radionuklid in einer Qualität zu erhalten, die seinen Einsatz als Ausgangsmaterial in einem pharmazeutischen Herstellungsprozess zur Gewinnung von Actinium-225 aus Protonen-bestrahltem Radium-226 für die Alpha-Immuntherapie ermöglicht. Dies bedeutet zum Einen, dass bis zu 100 mg des Radionuklids in einem maximalen Volumen von 5 ml Reinstwasser gelöst werden können. Zum Anderen muss die radionuklidische Reinheit des beim Einsatz dieses Ausgangsmaterials erhaltenen Actinium-225 bei über 99 % liegen.

Da Radium-226 heute nicht mehr industriell hergestellt wird, wurden Radiumproben älterer Herkunft erschlossen. Das erhaltene Material wurde beprobt und analysiert. Neben den aufgrund des hohen Alters eingewachsenen Zerfallsprodukten sowie diversen Metallen enthielten die Quellen teilweise ein Vielfaches der Stoffmenge des Radiums an Aluminium, Eisen oder Barium. Je nach Art der Verunreinigung wurden verschiedene Strategien zur Aufreinigung entwickelt, um das Radionuklid in der hohen Qualität zu erhalten, die für die pharmazeutische Herstellung von Actinium-225 benötigt wird.

Für die Abtrennung des Radiums von den Elementen der meisten Gruppen des Periodensystems wurden Methoden basierend auf dem Einsatz des Kationentauschers AG-MP 50 entwickelt. Zur Produktion von Actinium-225 im Zyklotron wurden Radium-Targets mit einer Größe von 100 mg benötigt. An dieser Größe orientierte sich die Dimensionierung der Systeme. Zur Bestimmung der Auslegung der Trennsäule wurde die Kapazität des Kationentauschers für Radium ermittelt. In diesem System kam das dem Radium homologe Barium als Modell für Radium zum Einsatz. Gewählt wurde eine Säulendimensionierung mit 4 g Harz in einer Säule mit einem Innendurchmesser von 1 cm, welche für die Reinigung von bis zu 85 mg Radium-226 eingesetzt werden kann. Der Kationentauscher wird bei einer Beladung mit 85 mCi des Alpha-Strahlers Radium-226 im nahezu säkularen Gleichgewicht mit seinen Zerfallsprodukten, unter denen weitere hochenergetische Alpha-Strahler zu finden sind, einer sehr hohen Dosis ausgesetzt. Zur Simulation dieser Bedingungen wurde das Harz in einer Cobalt-60-Quelle bestrahlt. Das AG-MP50 wies eine hohe Beständigkeit gegen Radiolyse auf.

Das Verhalten der kritischen metallischen Verunreinigungen des Radiums auf dem Kationentauscher wurde systematisch in salzsaurem sowie salpetersaurem Milieu untersucht.

Dabei zeigte sich, dass beim Einsatz salpetersaurer Lösungen keine ausreichende Trennung erzielt wird. Die Abtrennung unerwünschter metallischer Verunreinigungen vom Radium-226 durch deren Elution mit zunehmend konzentrierter Salzsäure stellte dagegen einen effizienten Weg zur Isolierung von Radium dar. Selbst extreme Überschüsse an Verunreinigungen wie zum Beispiel Aluminium konnten effizient abgetrennt werden. Zudem wurden hohe Wiederfindungsraten von über 95 % erzielt. Mit einem auf diesem System basierenden Prozess wurde Radium in ausreichender Menge und Qualität erhalten und konnte erfolgreich als Ausgangsstoff in die Produktion von Actinium-225 mit einer radionuklidischen Reinheit von über 99 % eingesetzt werden.

Nicht abgetrennt werden mit dieser Methode lediglich die dem Radium homologen schweren Erdalkalimetalle wie Barium. Da letzteres bei der Herstellung von Actinium durch die Bildung radioaktiver Lanthanisotope zu einer reduzierten radionuklidischen Reinheit führt, ist es als eine besonders kritische Verunreinigung zu betrachten. Zur Separierung des Radiums von den Elementen der 2. Hauptgruppe kamen Methoden basierend auf dem Einsatz von Komplexbildnern zum Einsatz. Neben einem System basierend auf der Komplexierung mittels EDTA auf einem Kationentauscher wurde eine extraktionschromatographische Methode auf Sr Resin entwickelt.

Zur Auftrennung von Radium und Barium mittels EDTA wurde der Kationentauscher Dowex 50 X8 gewählt. Radium und Barium wurden durch Elution mit EDTA-Lösungen unterschiedlichen pH-Werts als Metall-EDTA-Komplexe erhalten. Mit diesem System konnte ein sehr hoher Dekontaminationsfaktor von $1,8E+02$ mit nur einem Trennschritt erzielt werden. Allerdings war die Wiederfindung des Radium-226 mit 88 % relativ gering.

Für die extraktionschromatographische Trennung von Radium und Barium mittels Sr Resin wurden die optimalen Parameter ermittelt. In Batchexperimenten zeigten sich die größten Unterschiede im Verhalten der beiden Metalle bei einer Salpetersäurekonzentration von 0,6 mol/l. Unter diesen Bedingungen ergab sich eine Kapazität des Harzes für Barium von 12 mg/ml. Bei der Abtrennung von Radium aus Mikrogramm-Mengen an Barium konnte ein sehr hoher Dekontaminationsfaktor von $1,2E+02$ bei einer Wiederfindung von nahezu 100 % erreicht werden.

Zur Umsetzung eines präparativen Trennsystems für Radium-226 und Barium wurden die entwickelten Methoden verglichen. Bei der Analyse der komplexometrischen Trennung zeigte

sich, dass bei ähnlichen Massenverhältnissen an Radium und Barium gute Ergebnisse erhalten werden können. Der Vorteil dieser Methode, die große Kapazität des Kationentauschers, wird dadurch relativiert, dass in diesem Trennsystem Barium zuerst eluiert wird. Dadurch kann es, insbesondere bei einer Beladung im oberen Bereich der Arbeitskapazität der Trennsäule, zu einem Tailing des Barium-Peaks in die anschließend eluierte Radium-Fraktion und somit zu einer eingeschränkten Trennwirkung kommen. Aufgrund dieser Tatsache sowie der relativ niedrigen Ausbeute ist diese Methode nur bedingt geeignet, um Radium aus einem großen Überschuss an Barium zu isolieren.

Bei der extraktionschromatographischen Trennmethode auf Basis des Sr Resins waren die erhaltenen Kenngrößen wie Selektivität und Auflösung besser. Des Weiteren wird im Gegensatz zur Trennung auf Kationentauschern unter Verwendung EDTA zuerst die Radium-Fraktion bei der Elution von der Säule erhalten. Daher kommt es nicht zu einem Tailing des Barium-Peaks in die Radium-Fraktion. Die Ausbeute ist deutlich höher, was eine gegebenenfalls erforderliche mehrfache Wiederholung des Trennvorgangs ermöglicht. Schließlich wird das Radium in der für den weiteren Prozess erforderlichen salzsauren Lösung erhalten, während bei der auf dem Kationentauscher basierenden Methode nach der Trennung der EDTA-Komplex zerstört und der Komplexbildner in einem weiteren Arbeitsschritt entfernt werden muss. Aufgrund dieser Vorteile wurde ein Prozess basierend auf Sr Resin aufgebaut.

Es wurden 2 Systeme etabliert, die für verschiedene Mengen an Barium-Verunreinigung optimiert wurden. Zur Abtrennung von Radium aus Milligramm-Mengen Barium wurde eine Trennsäule mit 3 g Sr Resin eingesetzt. Um Radium aus Gramm-Mengen Barium zu erhalten, kam ein Säulensystem mit 6 g Sr Resin und einer Pre-Filter Säule zum Einsatz, das für eine hohe Wiederfindung des Radiums optimiert war, um eine möglichst verlustarme Wiederholung des Trennschritts zu ermöglichen. Damit ist es möglich, Radium effizient aus einem großen Barium-Überschuss zu erhalten.

Neben den Erdalkalimetallen Barium und Kalzium wurden mit diesen Systemen auch verbliebene Spuren anderer Verunreinigungen aus dem Prozess auf AG-MP 50 wie Aluminium und Zink weiter reduziert. Blei wurde quantitativ entfernt. Das System wurde erfolgreich für die Aufarbeitung von Radium aus verschiedenen Quellen eingesetzt, das damit in den Produktionsprozess für Actinium-225 eingebracht werden konnte.

Mit den im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden ist es somit möglich, Radium-226 aus unterschiedlichen Matrices effizient zu isolieren. Neben der Erschließung verschiedener Quellen kann auch ein Recycling von bereits im Produktionsprozess von Actinium-225 eingesetzten Radiums durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Wiederfindungen zwischen 95 % und über 99 % kann das Radionuklid auch aus großen Überschüssen an Verunreinigungen effizient gewonnen werden. Die Stabilität der Prozesse garantiert eine verlässliche Qualität. Die hohe erzielte Reinheit des erhaltenen Radiums ermöglicht seinen Einsatz als Ausgangsstoff in einem pharmazeutischen Herstellungsprozess für Actinium-225 mit einer radionuklidischen Reinheit von über 99 %.

9 Summary

The present work describes the development of efficient methods for the purification of radium-226. The objective was to obtain the radionuclide in the quality that is needed to be used as starting material in the pharmaceutical manufacturing process of actinium-225 via proton-irradiated radium-226 for alpha-immunotherapy. That means on the one hand that up to 100 mg of the radionuclide can be dissolved in a maximum volume of 5 ml ultrapure water. On the other hand, the radionuclide purity of the actinium-225 obtained from this starting material has to be higher than 99 %.

Due to the fact that radium-226 is not being manufactured in an industrial scale anymore it was necessary to tap into old radium sources. Samples of the obtained material were taken and analyzed. Beside the decay products and various metals, the sources contained a multiple amount of alumina, iron and barium compared to radium. Depending on the type of impurity, different purification strategies were developed to obtain the radionuclide in the quality needed for the pharmaceutical production of actinium-225.

For the separation of radium from most of the elements of the periodic system, methods based on the cationic exchanger AG-MP 50 were developed. For the production of actinium-225 in the cyclotron radium targets containing 100 mg of radium were needed. The dimensioning of the systems was based on this amount. For the design of the separation column, the capacity of the cationic exchanger for radium was determined. In this system, the homolog barium was used as a model for radium. A column design with 4 g of resin and 1 cm diameter was selected for the separation of up to 85 mg of radium-226. If the cationic exchanger is loaded with 85 mCi of the alpha-emitter radium-226 in an almost secular equilibrium with its decay products, a high dose is applied to the resin. These conditions were simulated by irradiating the resin in a cobalt-60 source. The AG-MP50 showed high resistance against radiolysis.

The behavior of the critical metallic impurities was systematically investigated in hydrochloric and nitric acids aqueous solutions. It was demonstrated that the separation was not adequate in nitric acid. In contrast, the separation of metallic impurities from radium-226 by applying increasing concentrations of hydrochloric acid was highly efficient in terms of purifying radium. Even huge excesses of impurities such as alumina could be separated. In addition, high recoveries of more than 95 % were achieved. With the process based on this system radium was obtained in the right quantity and quality and was used as starting material in the production of actinium-225 with radionuclide purity higher than 99 %.

The separation of the homolog alkaline earth elements of radium such as barium was not achieved with the method above. In the production process of actinium-225, barium leads to a reduced radionuclide purity due to the built up of radioactive lanthanide isotopes. Therefore, it has to be considered as a critical impurity. For the separation of radium from the elements of the second group of the periodic system methods based on complexing agents have been tested. Apart from such a system based on the complexation with EDTA on a cationic exchanger, an extraction chromatographic method based on Sr Resin has been developed.

For the separation of radium and barium with EDTA, the cationic exchanger Dovex50 X8 has been chosen. Radium and barium were obtained via the elution of EDTA solutions at different pH values as metal-EDTA-complexes. In this system, a high contamination factor of $1.8E2$ could be realized. However, the recovery of 88 % of the radium-226 was relatively low.

The optimal parameters for the extraction chromatographic separation of radium and barium on Sr Resin were investigated. It has been demonstrated in batch experiments that the biggest difference of the chemical behavior of the two metals appeared at a nitric acid concentration of 0.6 mol/l. Under these conditions, the capacity of the resin for barium was 12 mg/ml. In the separation of radium from microgram amounts of barium a high decontamination factor of $1.2E2$ and a high recovery of nearby 100 % were obtained.

In order to build a preparative separation system for radium-226 and barium, the developed methods have been compared. The analyses of the complexometric method showed that good results can be obtained for mixtures of radium and barium with similar mass ratios. The advantage of the method, the high capacity of the cationic exchanger, is relativized by the fact that first the barium fraction is received from the column. For that reason, there might be a tailing of the barium-Peak into the radium fraction that is eluted afterwards and will thus result in a reduced chemical purity of the radium, especially in case of a loading in the upper range of the working capacity of the separation column. Due to these facts this method is not entirely suitable for extracting radium from a significant excess of barium.

The characteristic data such as selectivity and resolution were more promising for the extraction chromatographic method based on Sr Resin. In addition, in this system the radium fraction is eluted at first. For that reason there is no tailing of the barium peak into the radium fraction. The yield is significantly higher; therefore it is possible to perform multiple repetitions of the separation step. Another advantage is that the Radium is obtained in acidic aqueous solution what is required for the next steps of the process, while the EDTA-complex

eluted in the process on cationic exchanger has to be destroyed and the complexing agent has to be removed in an additional step. Due to these advantages, a process based on Sr Resin was assembled.

Two systems were established which were optimized for different amounts of barium contamination. For the separation of radium from milligram amounts of barium, a separation column containing 3 g of Sr Resin was used. For isolating radium from gram amounts of barium, a column system with 6 g of Sr Resin and a pre-filter column was built. The latter was optimized for a high recovery of radium to allow low loss repetitions of the separation step. This system allows an efficient separation of radium from huge excess of barium.

Beside the alkaline earth elements barium and calcium, these systems were also suitable to remove metal traces such as zinc and alumina remaining from the process on AG-MP50. Lead was removed quantitatively. The process was successfully applied for the purification of radium from different sources for the production process of actinium-225.

This methods developed in this thesis facilitate the efficient extraction of radium-226 from different matrices. Not only the exploitation of different sources, but also the recycling of radium that was already used in an actinium-225 production cycle can be successfully performed. Due to the high recovery rates between 95 % and more than 99 %, the radionuclide can be gained efficiently out of huge excesses of impurities. The stability of the processes guarantees highly reliable quality. The high purity of the obtained radium affords its use as starting material in a pharmaceutical manufacturing process for actinium-225 with radionuclide purity higher than 99 %.

10 Berechnung der Unsicherheiten

Die Differenz des Messwerts x und dem Sollwert x_0 der Messung wird als Unsicherheit der Messung bezeichnet. Da der Sollwert x_0 im Allgemeinen nicht bekannt ist, kann durch Wiederholung der Messung und Mittelwertbildung der wahrscheinlichste Wert x_w ermittelt werden.

$$x_w = \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Formel 10: Berechnung des wahrscheinlichsten Werts x_w

Die Unterschiede der Messwerte vom Mittelwert bezeichnet man als scheinbare Unsicherheit der Einzelmessung.

$$v_i = \bar{x} - x_i$$

Formel 11: scheinbarer Unsicherheit der Einzelmessung

Für die Standardabweichung einer Einzelmessung kann formuliert werden:

$$\sigma_N = \pm\sqrt{N}$$

Formel 12: Standardabweichung einer Einzelmessung

Hängt die gesuchte Größe z direkt von der Messgröße x ab, so ist die Unsicherheit in z aus der Unsicherheit in x zu berechnen.

$$dz = f'(x)dx$$

Formel 13: Unsicherheit in z aus Fehler in x

Da es sich bei den Fehlerwerten im Allgemeinen um kleine Werte handelt ($\Delta x \ll x$), kann direkt Δx anstelle von dx eingesetzt werden. Da die Unsicherheiten als positive Werte aufgefasst werden, wird der Betrag der erhaltenen Werte verwendet. Die verwendeten Formeln sind nicht auf zufällige Fehler beschränkt, auch der Einfluss von Vernachlässigungen und systematische Fehler können abgelesen werden. Für Funktionen mit mehreren Variablen empfiehlt es sich, vom totalen Differential auszugehen. Die maximale Unsicherheit ergibt sich somit nach:

$$\Delta z = \left| \left(\frac{\partial z}{\partial x} \right)_{y, \dots} \right| \Delta x + \left| \left(\frac{\partial z}{\partial y} \right)_{x, \dots} \right| \Delta y + \dots$$

Formel 14: maximale Unsicherheit von z

Somit wird die Standardabweichung von z wie folgt beschrieben:

$$\sigma_z = \sqrt{\left(\left(\frac{\partial z}{\partial x} \right)_{y, \dots} \right)^2 \sigma_x^2 + \left(\left(\frac{\partial z}{\partial y} \right)_{x, \dots} \right)^2 \sigma_y^2 + \dots}$$

Formel 15: Standardabweichung von z

Der Fehler der Waage sowie der Pipetten wird nach Eurachem unter der Annahme abgeschätzt, dass eine Gleich- oder Rechteckverteilung der im Unsicherheitsintervall möglichen Werte vorliegt [Ellison et al. 2000]. Für die Unsicherheit in den Grenzen a bis b ergibt sich somit:

$$\Delta z = \frac{a - b}{2\sqrt{3}}$$

Formel 16: Unsicherheit einer Rechteckverteilung

Die Unsicherheit der Linearität der verwendeten Waage wird mit 0,1 mg angesetzt. Der Wägefehler ergibt sich nach Eurachem [Ellison et al. 2000] wie folgt:

$$\Delta z = \frac{0,1}{\sqrt{3}}$$

Formel 17: Unsicherheit der Wägung

11 Literaturverzeichnis

2009. EMEA. European Pharmacopoeia Supplement 6.6. *Gardners Books*.

2011. BfS. Radon in Gebäuden.

http://www.bfs.de/de/ion/radon/radon_in_haeusern.html

2013. STATISTISCHES BUNDESAMT. Statistisches Jahrbuch 2011 für die Bundesrepublik Deutschland.

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/SharedContent/Oeffentlich/B3/Publikation/Jahrbuch/Gesundheit,property=file.pdf>.

2013. EMEA. Xofigo.

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf

ABBAS, K., APOSTOLIDIS, C., JANSSENS, W., STAMM, H., NIKULA T.K., AND CARLOS MARQUES, R. 2004. Method for producing Actinium-225, *EP 1 455 364 A1*.

AKAZA, I., TAJIMA, T., AND KIBA, T. 1973. A Separation Scheme for the Analyses of Metal Ions Using Column Extraction Chromatography. Grouping of Nineteen Metal Ions into Six Fractions. 1973, 46, 1199-1204. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 46, 1199–1204.

APOSTOLIDIS, C., BRANDALISE, B., CARLOS MARQUES, R., JANSSENS, W., MOLINET, R., AND NIKULA T.K. 2004. Method of loading a radioelement generator with mother radionuclide, *EP1479399 (A1)*.

APOSTOLIDIS, C., JANSSENS, W., KOCH, L., MCGINLEY, J., MOLINET, R., OUGIER, M., VAN GEEL, J., MOELLENBECK, J., AND SCHEICKERT, H. 1998. Method for producing Ac-225 by irradiation of Ra-226 with protons, *EP 096 294 2 A1*.

APOSTOLIDIS, C., MOLINET, R., MCGINLEY, J., ABBAS, K., MOELLENBECK, J., AND MORGENSTERN, A. 2005a. Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. *Applied Radiation and Isotopes* 62, 3, 383–387.

- APOSTOLIDIS, C., MOLINET, R., RASMUSSEN, G., AND MORGENSTERN, A. 2005b. Production of Ac-225 from Th-229 for Targeted α Therapy. *Analytical Chemistry* 77, 19, 6288–6291.
- ARNAUD-NEU, F., BÖHMER, V., DOZOL, J., GRÖTTNER, C., JAKOBI, R.A., KRAFT, D., MAUPRIVEZ, O., ROUQUETTE, H., SCHWING-WEILL, M., SIMON, N., AND VOGT, W. 1996. Calixarenes with diphenylphosphoryl acetamide functions at the upper rim. A new class of highly efficient extractants for lanthanides and actinides. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 6, 1175.
- BEHE, M. 2002. Kidney protections agents during radiopeptide therapy in mice. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29, 1, 301–305.
- BEYER, G.J., ČOMOR, J.J., DAKOVIĆ, M., SOLOVIEV, D., TAMBURELLA, C., HAGEBØ, E., ALLAN, B., DMITRIEV, S.N., AND ZAITSEVA, N.G. 2002. Production routes of the alpha emitting 149 Tb for medical application. *Radiochimica Acta* 90, 5, 247–252.
- BEYER, G.-J., MIEDERER, M., VRANJES-DURIC, S., COMOR, J.J., KUNZI, G., HARTLEY, O., SENEKOWITSCH-SCHMIDTKE, R., SOLOVIEV, D., AND BUCHEGGER, F. 2004. Targeted alpha therapy in vivo: direct evidence for single cancer cell kill using 149Tb-rituximab. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 31, 4, 547–554.
- BEYERMANN, M., BÜNGER, T., GEHRCKE, K., AND OBRIKAT, D. 2009. Strahlenexposition durch natürliche Radionuklide im Trinkwasser in der Bundesrepublik Deutschland. *BfS*. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-20100319945>.
- BÜNGER, T. 2006. Radon in Trinkwasser. *BfS*. <http://www.bfs.de/de/ion/nahrungsmittel/20060812Mineralwasser2.pdf>. Accessed 9 December 2011.
- BURKE J.M., JURCIC J.G, AND DIVGI C.R. 2002. Sequential cytarabine and alpha particle immunotherapy with bismuth-213-labeled anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 100, 4, 339.

- BURNETT, W., CABLE, P., AND MOSER, R. 1995. Determination of radium-228 in natural waters using extraction chromatographic resins. *Radioactivity and Radiochemistry* 6, 3, 38–43.
- CHERRY, S.R. 2004. In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics. *Physics in Medicine and Biology*, R13-48.
- CHERRY, S.R. 2006. Multimodality in vivo imaging systems: twice the power or double the trouble? *Annual Review of Biomedical Engineering* 8, 35-62.
- CHIARIZIA, R., HORWITZ, E.P., BARTSCH, R.A., AND TALANOV, V. 1997. Effect of crown ethers on the ion-exchange behavior of alkaline earth metals. Toward improved ion exchange methods for the separation and preconcentration of radium. *Analytical Chemistry* 69, 15, 3028–3037.
- COUTURIER, O., SUPIOT, S., DEGRAEF-MOUGIN, M., FAIVRE-CHAUVET, A., AND CARLIER, T. 2005. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32, 5, 601–614.
- CURIE P., SKLODOWSKA-CURIE, M. 1898. Sur une substance nouvelle radioactive contenue dans la pechblende. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 127, 1, 175–178.
- CURIE, P. 1912. Les mesures en radioactivité et l'étalon du radium. *Journal de Physique Théorique et Appliquée* 2, 1, 795–826.
- DEMARÇAY, E. 1898. Sur le spectre d'une substance radio-active. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 127, 1, 1218.
- DIETZ, M.L., HORWITZ, E.P., BURNETT, W.C., AND CABLE, P.H. 1999. Radium Separation Through Complexation By Aqueous Crown Ethers and Ion Exchange or Solvent Extraction. *Separation Science and Technology* 34, 6, 931–950.
- DUYCKAERTS, G., AND LEJEUNE, R. 1960. Quelques séparations de radioisotopes au moyen de l'acide Éthylènediaminetetraacétique. *Journal of Chromatography* A3, 58–62.

- ELLISON, S., ROSSLEIN, M., AND WILLIAMS, A. 2000. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurements. *Eurachem*
- FERLAY, J., STELIAROVA-FOUCHER, E., LORTET-TIEULENT, J., ROSSO, S., COEBERGH, J.W., COMBER, H., FOREMAN, D., AND BRAY, F. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 49, 1374–1403
- FRENSDORFF, H.K. 1971. Salt complexes of cyclic polyethers. Distribution equilibriums. *Journal of the American Chemical Society* 93, 19, 4684–4688.
- GEERLINGS, M.W, KASPERSEN, F.M., APOSTOLIDIS, C., AND VAN DER HOUT, R. 1993. The feasibility of ^{225}Ac as a source of alpha-particles in radioimmunotherapy. *Nuclear Medicine Communications* 14, 2, 121–125.
- GEERLINGS, M.W. 1993. Radionuclides for radioimmunotherapy: criteria for selection. *The Journal of Biological Markers* 8, 3, 180–186.
- GEERLINGS, M.W. 2004. Process for stripping radon-220 from radioactive isotope mixture. *US 5 457 323*.
- GERLACH, W., AND RIEDL, E. 1934. Spektralanalytische Untersuchungen. XII. Mitteilung Die spektrographische Reinheitsprüfung des neuen primären Radiumstandards. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* 221, 1, 103–108.
- GIESEL, F. 1899. Über Radium und Polonium. *Physikalische Zeitung* 1, 1, 16–17.
- GMELIN, L. 1928. Radium. *Verlag Chemie*, Berlin.
- HALL, P., BOICE, J., BERG, G., BJELKENGREN, G., ERICSSON, U.B., HALLQUIST, A., LIDBERG, M., LUNDELL, G., MATTSSON, A., AND TENNVALL, J. 1992. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 340, 8810, 1–4.

- HANCOCK, G.J., AND MARTIN, P. 1991. Determination of radium in environmental samples by α -particle spectrometry. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes* 42, 1, 63–69.
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=19664003>.
- HARFENSTELLER, M. 2009. Eine Methodik zur Entwicklung und Herstellung von Radiumtargets. *Dissertationsschrift, Utz, München*.
- HARFENSTELLER, M., HUENGES, E., SCHILP, M., AND MORENO BERMUDEZ, J. 2005. Radium-Target und Herstellungsverfahren dafür. *EP1742670*.
- HARTMANN, F., HORAK, E.M., GARMESTANI, K., WU, C., BRECHBIEL, M.W., KOZAK, R.W., TSO, J., KOSTEINY, S.A., GANSOW, O.A., AND NELSON, D.L. 1994. Radioimmunotherapy of nude mice bearing a human interleukin 2 receptor alpha-expressing lymphoma utilizing the alpha-emitting radionuclide-conjugated monoclonal antibody ^{212}Bi -anti-Tac. *Cancer Research* 54, 16, 4362–4370.
- HASCHEK, E., HÖNIGSCHMID, O. 1912. Zur Frage der Reinheit des internationalen Radiumstandards. *Mitteilungen aus dem Institut für Radiumforschung* 121, 2a, 2119–2125.
- HASSFJELL, S., BRECHBIEL, M.W. 2001. The development of the alpha-particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi and their decay chain related radionuclides for therapeutic applications. *Chemical Reviews* 101, 7, 2019–2036.
- HELFFERICH, F. 1995. Ion exchange. *Dover Publications*.
- HÖNIGSCHMID, O. 1911. Revision des Atomgewichts von Radium und Herstellung von Radium-Standardpräparaten. *Mitteilungen aus dem Institut für Radiumforschung* 120, 2a, 1617–1652.
- HORWITZ, E.P., CHIARIZIA, R., AND DIETZ, M.L. 1992. A novel Strontium-selective extraction Chromatographic Resin. *Solvent Extraction and Ion Exchange* 10, 2, 313–336.

- HORWITZ, E., CHIARIZIA, R., DIETZ, M.L., DIAMOND, H., AND NELSON, D.M. 1993. Separation and preconcentration of actinides from acidic media by extraction chromatography. *Analytica Chimica Acta* 281, 2, 361–372.
- HORWITZ, E.P., AND KALINA, D.G. 1984. The extraction of Am(III) from Nitric acid by Octyl(phenyl)-N, N-diisobutylcarbamoylmethylphosphineoxide–Tributylphosphate Mixtures. *Solvent Extraction and Ion Exchange* 2, 2, 179–200.
- HORWITZ, E.P., MCALISTER, D.R., BOND, A.H., AND BARRANS, R.E. 2005. Novel Extraction of Chromatographic Resins Based on Tetraalkyldiglycolamides: Characterization and Potential Applications. *Solvent Extraction and Ion Exchange* 23, 3, 319–344.
- JIN, K., AND KIBA, T. 1978. Separation of Barium and Radium as their TTA-Complexes by Extraction Chromatography. 1978, 52(3), 943-944. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 52, 3, 943–944.
- JONG, M. DE, BREEMAN, W.A., VALKEMA, R., BERNARD, B.F., AND KRENNING, E.P. 2005. Combination Radionuclide Therapy Using ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-Labeled Somatostatin Analogs. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 46, 1, 13-17.
- JURCIC, J., LARSON, S., SGOUROS, G., MCDEVITT, M., FINN, R., DIVGI, C., BALLANGRUD, A., HAMACHER, K., MA, D., HUMM, J., BRECHBIEL, M., MOLINET, R., AND SCHEINBERG, D. 2002. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood* 100, 4, 1233–1239.
- KABAI, E., MORENO BERMUDEZ, J., HENKELMANN, R., AND TÜRLER, A. 2007. Verfahren zur Reinigung von Radium aus verschiedenen Quellen, EP2082071.
- KASSIS, A.I., ADELSTEIN, S.J., 2005. Radiobiologic Principles in Radionuclide Therapy. *The Journal of Nuclear Medicine* 46, 1 (Suppl)
- KASSIS, A.I. 2008. Therapeutic Radionuclides: Biophysical and Radiobiological Principles. *Seminars in Nuclear Medicine* 38, 358-366

- KOCH, L., FUGER, J., AND VAN GEEL, J. 1997. Verfahren zur Erzeugung von Actinium-225, *EP 0 752 709 A1*.
- KOZAK, R., ATCHER, R., GANSOW, O., FRIEDMAN, A., HINES, J., AND WALDMANN, T. 1986. Bismuth-212-labeled anti-Tac monoclonal antibody: a-Particle emitting radionuclides as modalities for radioimmunotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83, 1, 474–478.
- LASKORIN, B.N., UL'YANOV, V.S., SVIRIDOVA, R.A., ARZHATKIN, A.M., AND YUZHIN, A.I. 1961. Sorption methods of separating barium and radium, aluminum and gallium, and zirconium and hafnium. *The Soviet Journal of Atomic Energy* 7, 2, 620–625.
- MAITI, M., LAHIRI, S., AND TOMAR, B.S. 2011. Investigation on the production and isolation of $^{149,150,151}\text{Tb}$ from ^{12}C irradiated natural praseodymium target. *Radiochimica Acta* 99, 9, 527–534.
- MARX, M. 2006. Entwicklung von Methoden zur Bestimmung niedriger Konzentrationen an Radium-226, Polonium-210 und Blei-210 in Actinium-225 Fraktionen erhalten aus Zyklotron-bestrahlten Radium-226 Targets. *Diplomarbeit*, TU München.
- MIEDERER, M. SEIDL, C., BEYER, G.J., CHARLTON; D.E., VRANJES-DURIC, S., COMOR, J.J. HUBER, R., NIKULA, T., APOSTOLIDIS, C. SCHUHMACHER, C. BECKER, K.F., SENEKOWITSCH-SCHMIDKE, R. 2003. a Comparison of the radiotoxicity of two alpha-particle-emittingimmunoconjugates, terbium-149 and bismuth-213, directed against a tumorspecific, exon 9 deleted (d9) E-Cadherin adhesion protein. *Radiation Research* 159, 5, 612–620
- MCDEVITT, M.R. 2001. Tumor Therapy with Targeted Atomic Nanogenerators. *Science* 294, 5546, 1537–1540.
- MCDOWELL, W.J., AND CASE G.N. 1988. Solvent composition and process for the isolation of radium, *US 4917825*.

- MCDOWELL, W.J., CASE, G.N., AND ALDRUP, D.W. 1983. Investigations of ion-Size-Selective Synergism in Solvent Extraction. *Separation Science and Technology* 18, 14-15, 1483–1507.
- MENZLER, S., SCHAFFRATH-ROSARIO, A., WICHMAN, H., AND KREIENBROCK, L. 2006. Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen. *Ecomed-Verlag*, Landsberg.
- MODER, A., 2010, Effect of combined Low-Dose Radon- and Hyperthermia Treatment (LDRnHT) of patients with ankylosing spondylitis on serum levels of cytokines and bone metabolism markers: a pilot study. *International Journal of Low Radiation*, 6, 423–435.
- MOKA, D., DIETLEIN, M., AND SCHICHA, H. 2002. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29, 2, 486.
- MORENO BERMUDEZ, J., TÜRLER, A., HENKELMANN, R., HARFENSTELLER, M., SCHILP, M., BUCK, O., AND GEERLINGS, M. 2005. Radium-Target und Herstellungsverfahren dafür. *EP1673492*.
- MORENO, J., LAROSA, J., DANESI, P., VAJDA, N., BURNS, B., DEREGGE, P., AND SINOJMERI, M. 1998. Determination of ^{241}Pu by liquid scintillation counting in the combined procedure for Pu Radionuclides, ^{241}Am and ^{90}Sr analysis in environmental samples. *Journal Radioactivity & Radiochemistry* 9, 2, 35–44.
- MORENO, J., TÜRLER, A., HENKELMANN, R., BUCK, O., HARFENSTELLER, M., HÜENGES, E., AND SCHILP, M. 2007. Verfahren zur Reinigung von ^{225}Ac aus bestrahlten ^{226}Ra - Targets, *EP1987522*.
- MORENO, J., VAJDA, N., DANESI, P.R., LAROSA, J.J., ZEILLER, E., AND SINOJMERI, M. 1997. Combined procedure for the determination of ^{90}Sr , ^{241}Am and Pu radionuclides in soil samples. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 226, 1-2, 279–284.
- MORGENSTERN, A., APOSTOLIDIS, C., MOLINET, R., AND LÜTZENKIRCHEN, K. 2005. Method for Producing Actinium-225, *EP 16 10 34 6 A1*.

- MULFORD, D.A., SCHEINBERG, D.A., AND JURCIC, J.G. 2005. The Promise of Targeted α -Particle Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 46, 1, 199-204.
- NAYAK, T., NORENBURG, J., ANDERSON, T., AND ATCHER, R. 2005. A Comparison of High-Versus Low-Linear Energy Transfer Somatostatin Receptor Targeted Radionuclide Therapy In Vitro. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 20, 1, 52–57. <http://www.liebertonline.com/doi/pdf/10.1089/cbr.2005.20.52>.
- NELSON, F. 1964. Ion exchange procedures v. Separation of Barium and Radium. *Journal of Chromatography* 16, 403–406.
- NIKULA T.K., MCDEVITT M.R., AND FINN R.D. 1999. Alpha-emitting bismuth cyclohexylbenzyl DTPA constructs of recombinant humanized anti-CD33 antibodies: Alpha-emitting bismuth cyclohexylbenzyl DTPA constructs of recombinant humanized anti-CD33 antibodies: pharmacokinetics, bioactivity, toxicity and chemistry. *Journal of Nuclear Medicine* 40, 1, 166–176.
- PANDITA, T., LIEBERMAN, H., LIM, D., DHAR, S., ZHENG, W., TAYA, Y., AND KASTAN, M. 2000. Ionizing radiation activates the ATM kinase throughout the cell cycle. *Oncogene* 19, 1, 1386–1391. <http://www.nature.com/onc/journal/v19/n11/pdf/1203444a.pdf>.
- PEDERSEN, C. 1987. The Discovery of the Crown Ethers. *Nobel lectures*.
- PEDERSEN, C.J. 1967. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *Journal of the American Chemical Society* 89, 26, 7017–7036.
- PRIMUS, F.J., WANG, R.H., GOLDENBERG, D.M., AND HANSEN, H.J. 1973. Localization of Human GW-39 Tumors in Hamsters by Radiolabeled Heterospecific Antibody to Carcinoembryonic Antigen. *Cancer Research* 33, 11, 2977–2982.
- ROLLAT, A., SABOT, J., BURGARD, M., AND DELLOYE, T. 1986. Liquid/liquid extraction/purification of impure solutions of rare earth values. *EP0188394*.

- ROWLAND, R. 1994. Radium in Humans. *Argonne National Laboratory, Argonne Ill.*
<http://www.osti.gov/accomplishments/documents/fullText/ACC0029.pdf>. Accessed 9
December 2011.
- SALUTSKY, M., AND STITES, J. 1955. Radium-Barium Separation Process. *Industrial & engineering chemistry* 47, 10, 2162–2166.
- SCHWIND, S.B., CROXTON, F.E. 1950. Radium. *U.S. Atomic Energy Commission. TID*, 363.
- SIMPSON, F. 1922. Radium therapy. *Mosby*.
<http://books.google.de/books?id=ZFQqAAAAYAAJ>
- SORET, C., AND TAVERON, N. 1972. Preparation of thin uranium films by electrodeposition: Application to thorium and radium. *CEA Report 4297*, 55.
- TERRILL, J.G., JR, II, S.C.I., AND MOELLER, D.W. 1954. Radium in the Healing Arts and in Industry: Radiation Exposure in the United States. *Public Health Reports (1896-1970)* 69, 3, 255–262. <http://www.jstor.org/stable/4588736>.
- TOMPKINS, E. 1948a. Separation of Radium from Barium by the Use of an Ion-exchange Column Procedure. *Journal of the American Chemical Society* 70, 3520–3525.
- TOMPKINS, E. 1948b. Separation of Radium from Barium, *US19480064961*.
- VAN GEEL, J., FUGER, J., AND KOCH, L. 1991. Process for producing Actinium-225 and Bismuth-213., *EP 0 443 479 B1*.
- VÉRTES, A., NAGY, S., KLENCSÁR, Z., AND RÖSCH, F. op. 2003. Handbook of nuclear chemistry. *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht ; Boston ; London.
- WEIB, J. 2001. Ionenchromatographie. *Wiley-VCH*, Weinheim.

- WHITEHEAD, N.E., DICHTBURN, R.G., MCCABE, W.J., AND VAN DER RAAIJ, R. 1992. Factors effecting the electrodeposition of Radium-226. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 160, 2, 477–478.
- WYNN, A. HOFMAN, V, HOFMAN, T.J. 1999. Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chemical Reviews* 99, 2269–2292
- ZAITSEVA, N.G., DMITRIEV, S.N., MASLOV, O.D., MOLOKANOVA, L.G., STARODUB, G.Y., SHISHKIN, S.V., SHISHKINA, T.V., AND BEYER, G.J. 2003. Terbium-149 for nuclear medicine. The production of ^{149}Tb via heavy ions induced nuclear reactions. *Czechoslovak Journal of Physics* 53, S1, A455.
- ZALUTSKY, M.R., MCLENDON, R.E., GARG, P.K., ARCHER, G.E., SCHUSTER, J.M., AND BIGNER, D.D. 1994. Radioimmunotherapy of neoplastic meningitis in rats using an alpha-particle-emitting immunoconjugate. *Cancer Research* 54, 17, 4719–4725.
- ZALUTSKY, M.R., NARULA, A.S. 1988. Astatination of proteins using an N-succinimidyl tri-n-butylstannyl benzoate intermediate. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation* A39, 3, 227–232.
- ZALUTSKY, R., AND BIGNER, D. 1996. Radioimmunotherapy with Alpha-Particle emitting Radioimmunoconjugates. *Acta Oncologia* 35, 3.
- ZALUTSKY, R., VAIDYANATHAN, G. 2000. Astatine-211-Labeled Radiotherapeutics: An Emerging Approach to Targeted Alpha-Particle Radiotherapy Astatine-211-Labeled Radiotherapeutics for Targeted Alpha-Particle Radiotherapy. *Current Pharmaceutical Design*, 6, 1433–1455.

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebensrate in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis.....	4
Abbildung 2: Mögliche Produktionspfade zur Gewinnung von Actinium-225.....	10
Abbildung 3: Hautkrebs-Patient von 1920.....	17
Abbildung 4: Wirkungsquerschnitt für die Kernreaktion Ra-226(p, 2n)Ac-225.....	21
Abbildung 5: Überblick über den Prozess zur Herstellung von Actinium-225.....	23
Abbildung 6: Schema des Prozesses zur Reindarstellung von Radium.....	25
Abbildung 7: Abscheidungsanlage und Target.....	28
Abbildung 8: Target mit eingetropftem und getrocknetem Targetmaterial.....	29
Abbildung 9: Kernreaktionen beim Beschuss von Radium-226 mit Protonen.....	30
Abbildung 10: Zyklotron mit externer Targetstation.....	31
Abbildung 11: Strukturformel von CMPO.....	32
Abbildung 12: Schematische Struktur von Ac(III)(NO ₃) ₃ *CMPO ₃	33
Abbildung 13: Schematischer Aufbau eines Gamma-Spektrometers.....	37
Abbildung 14: Struktur des Substrats von Styrol/Divinylbenzol Copolymeren.....	39
Abbildung 15: Vergleich von Gel-artigem und makroporösem Substrat.....	40
Abbildung 16: Struktur des 18-Krone-6 Ethers in Sr Resin.....	47
Abbildung 17: Bestimmung der Kapazität von AG-MP 50.....	61
Abbildung 18: Aufreinigung von Radium, R0008, Säule 1.....	63
Abbildung 19: Aufreinigung von Radium, R0008, Säule 1 und Säule 2.....	64
Abbildung 20: Aufreinigung von Radium, R0008.....	65
Abbildung 21: Aufreinigung von Radium, R0002-2b, Säule 1, HNO ₃ Prozess.....	66
Abbildung 22: Aufreinigung von Radium, R0002-2b Säule 2, HNO ₃ Prozess.....	66
Abbildung 23: Modelltrennung Barium Aluminium, HNO ₃ Prozess.....	67
Abbildung 24: Trennung von Radium und Barium mit EDTA.....	68
Abbildung 25: Kapazitätsfaktoren für Radium und Barium auf Sr Resin.....	70
Abbildung 26: Kapazitätsfaktoren für Sr Resin vom Hersteller Eichrom.....	70
Abbildung 27: Relativer Unterschied der Kapazitätsfaktoren.....	71
Abbildung 28: Bestimmung der Kapazität von Sr Resin.....	72
Abbildung 29: Trennung von Radium und Barium auf Sr Resin.....	73
Abbildung 30: Radium-Barium Trennung im Milligramm-Maßstab.....	77
Abbildung 31: Reduktion des Bariums in den Radium-Fractionen von Sr1, Sr2 und Sr3.....	78
Abbildung 32: Sonstige Verunreinigungen in den Radium-Fractionen von Sr1, Sr2 und Sr3.....	80

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapeutische radioaktive Präparate	3
Tabelle 2: Charakteristika von therapeutischen Radionukliden.....	5
Tabelle 3: Radium vor der Bearbeitung	58
Tabelle 4: Erhaltenes Radium nach der Bearbeitung	59
Tabelle 5: Chemische Verunreinigungen vor (1) und nach der Bearbeitung (2).....	60
Tabelle 6: Radionuklidische Verunreinigung von R0015 und R0016 mit Ac-227	60
Tabelle 7: Kapazität von nicht bestrahltem und bestrahltem AG-MP 50	61
Tabelle 8: Kapazität von AG-MP 50 für Radium-226.....	62
Tabelle 9: Dekontaminationsfaktoren für die Hauptverunreinigungen von R0008.....	63
Tabelle 10: Dekontaminationsfaktoren nach der Aufreinigung von R0008 mit AG-MP50	65
Tabelle 11: Wiederfindung und D_f für die Radium-Barium Trennung mittels EDTA	69
Tabelle 12: Analytische Parameter für die Radium-Barium Trennung mittels EDTA.....	69
Tabelle 13: Kapazität von Sr Resin für Barium	73
Tabelle 14: Wiederfindung und D_f für die Radium-Barium Trennung auf Sr Resin.....	74
Tabelle 15: Analytische Parameter für die Radium-Barium Trennung auf Sr Resin.....	74
Tabelle 16: Vergleich zwischen dynamisch und stationär ermittelten Kapazitätsfaktoren	75
Tabelle 17: Vergleich der Radium-Barium auf Sr Resin und mit EDTA	76
Tabelle 18: Dekontaminationsfaktoren für R0008 nach Sr Resin.....	77
Tabelle 19: Wiederfindung und D_f für die Radium-Barium Trennung nach Sr1, Sr2 und Sr3	79
Tabelle 20: TOC Gehalt für die Radium-Fraktion nach der Trennung auf Sr1, Sr2 und Sr3 ..	80

14 Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der Dekontaminationsfaktoren	49
Formel 2: Berechnung der Kapazität von AG-MP 50 für monovalente Kationen.....	50
Formel 3: Berechnung des Asymmetrie-Faktors	51
Formel 4: Bestimmung der Selektivität der Trennung.....	52
Formel 5: Bestimmung der Auflösung der Trennung	52
Formel 6: Berechnung des Verteilungskoeffizienten k_w	54
Formel 7: Umrechnung des Verteilungskoeffizienten k_w in den Kapazitätsfaktor k'	54
Formel 8: Bestimmung des relativen Unterschieds der Kapazitätsfaktoren	55
Formel 9: Bestimmung des Kapazitätsfaktors unter dynamischen Bedingung.....	56
Formel 10: Berechnung des wahrscheinlichsten Werts x_w	89
Formel 11: scheinbarer Unsicherheit der Einzelmessung	89
Formel 12: Standardabweichung einer Einzelmessung	89
Formel 13: Unsicherheit in z aus Fehler in x	89
Formel 14: maximale Unsicherheit von z	90
Formel 15: Standardabweichung von z.....	90
Formel 16: Unsicherheit einer Rechteckverteilung.....	90
Formel 17: Unsicherheit der Wägung	90