Vrije Universiteit Brussel

Faculteit Wetenschappen en Bioingenieurswetenschappen

Optimization of accelerator based radionuclide production

Proefschrift voorgelegd voor het behalen van de graad van Doctor in de wetenschappen door

Razvan Adam Rebeles

Juni 2011

Promotors: Prof. Dr. Alex Hermanne
Prof. Dr. Pierre Van den Winkel

Onderzoeksgroep Toegepaste Natuurkunde
Cyclotron Laboratorium

Summary

During the last decades the use and development of nuclear medicine practices for diagnosis and therapy have been increasing steadily. This is partly due to the advent of more efficient and dedicated accelerators that allow the production of larger activities of those radionuclides that have already an established status but also to the possibility that high power beams offer for development of promising new radionuclides. Effective use in clinical applications asks for some common characteristics for all radionuclides: non-toxicity at the level of mass quantities injected, high specific activity meaning available in a no carrier added form, minimal disturbance of image quality or therapeutic effect by presence of contaminating radionuclides, safe production conditions respecting local dose rate limits to personnel and availability in sufficient amounts at reasonable cost. Several of these parameters are determined by a strict control and knowledge of the production conditions of the radioactive material and hence a systematic study of pathways and optimization of radiochemical procedures is needed to obtain a suitable diagnostic or therapeutic radionuclide.

A first need to be able to study possible production routes for radionuclides is the understanding of the fundamental rules governing nuclear reactions induced by charged particles and the significance of threshold and Coulomb barrier. In this work we hence started by describing the influence of the stopping and energy degradation by electronic interaction of the bombarding particles on the fact that the probability of the nuclear interaction, expressed by the cross section and excitation function, is not constant throughout the depth of a bombarded target. Knowledge of the excitation function is essential to be able to calculate yields of the desired radionuclide but also the possibly present contaminating radionuclides. In our lab we have a long tradition of experimental determination of excitation functions but it would be interesting if reliable calculated predictions based on theoretical models of the structure and interaction of nucleons in the nucleus and models on the mechanisms of nuclear reactions exist. In most of the publications of our research group we have collaborated with authors and developers of different codes and shown that the agreement of the predicted results with the experiments are not so good and hence more experimental evidence is needed to refine and improve the description of the more complex reaction pathways.

In the VUB Cyclotron lab excitation functions are determined experimentally through the stacked foil activation technique where targets of interest are interleaved with monitor foils used to have reliable information about beam energy and particle flux. In order to derive these parameters from the measurements an VB interactive algorithm has been developed.

After irradiation measurements are performed on HPGe semiconductor detectors and our procedures for careful calibration in energy and photopeak efficiency using appropriate fits to point wise measurements at the discrete energies available from reference radionuclide sources are described. We derive in extenso the analytical formulae that allows the calculation of the cross sections (and excitation function) of a nuclear reaction induced by a known process on a well characterized target and resulting in the production of a given radionuclide based on the measurement of the induced activity.

The total yield for thick targets, reducing the energy of the incident particles to a value below the threshold, in saturation conditions (GBq/µA) is derived in functions of energy depending cross sections and stopping power and target and beam characteristics.

All derived formulas are used in the experimental study of bombarding particle-target combinations:

- Formation of ^{114m}In and ^{117m}Sn is investigated by measurement of the excitation functions of alpha induced reactions on enriched ^{116}Cd and ^{114}Cd
- Excitation functions of proton induced reactions on enriched ^{64}Ni targets for the production of ^{64}Cu are determined
- Excitation functions of deuteron induced reactions on natural thallium for the production of no carrier added ^{203}Pb and possible contaminants.

As these experiments use either enriched isotopes or targets that are made of an element that is not available in foil, custom preparation of targets is needed. The techniques and conditions used in the electrodeposition of 3 types of targets is discussed.
After description of irradiation conditions, methods for activity assessment and data analysis the results for the cross sections for production of all activation products are discussed. Comparison with literature values and with the results of the TENDL2010 database built on the a-priori calculation with the code TALYS 1.2 are given.The thick target yields for-production of the medically relevant ^{117m}Sn, ^{64}Cu and ^{203}Pb are derived.
As it is well known that apart from the radionuclide of interest, other radionuclides of the same element or another element can be produced in the same energy range it is important to study what are the possible means to reduce these contaminants. This is done in the second optimization step, the evaluation of the incident particle energy, thickness of the target layer, irradiation and decay time. As an example, the optimum parameters for the production of the ^{201}Tl radioisotope, widely used in nuclear medicine, are determined. Therefore an Excel Yield&Shield worksheet has been developed. The worksheet makes use of the discrete data for the excitation functions and the stopping power of the thallium target material which are approximated by continuous functions: a polynomial (or a set of polynomials) for the cross section and a sum of three exponential decay terms for the stopping power. When both approximations are used in an Excel sheet with stepwise increase of thickness of the target layer as argument, a set of discrete points of the saturation curve is obtained. The best fit for each of the resulting saturation curves proves to be a Gompertz function. This method of approximation combined with a powerful Visual Basic macro, based on Divide et Impera and binary search method, gives as output the optimum irradiation parameters in less than 100 iteration, so it run on any standard personal computer. The production parameters were evaluated taking the European Pharmacopoeia's requirements regarding radionuclidic impurity as boundary conditions. The developed algorithm has been adapted for the production of other medical important radionuclides i.e. ^{67}Ga and ^{111}In.
At the same time the optimum thickness of the lead shield of the processing hotcells resulting in an outside gamma dose rate during the separation chemistries that meets the locally accepted dose rate level for a controlled area, has been calculated. For that an optimization algorithm based on binary search method has been developed. The algorithm makes use of the gamma dose rate per unit of flux, the Taylor build-up coefficients and the attenuation coefficient of lead approximated by appropriate functions and outputs the required thickness of the lead shield of the processing hotcell and the half value layer thickness.
To complete this optimization study, two PC-controlled radiochemistry systems for the industrial production of ^{111}In and ^{64}Cu have been developed.
a) In the ^{111}In radiochemistry system, ^{111}In is produced by irradiation of enriched ^{112}Cd with medium energy protons (i.e. 24.3 MeV). The system includes the time-controlled preparation of the high quality enriched ^{112}Cd targets layers by the constant current electrolysis technique from an alkaline ammonia bath. Upon irradiation the ^{112}Cd target layer containing ^{111}In, is stripped from the copper carrier in a flow-through stripper. Further on, analytical separation techniques like co-precipitation, solvent/solvent extraction and anion exchange chromatography are used for the separation of the non carried added ^{111}In. Tracer experiments using ^{111}In tracer revealed the overall separation yield is higher than 95%. Photometric and Stripping voltammetric analysis of ^{111}In bulk solutions shows that the chemical quality satisfies the European Pharmacopoeia requirements. The recovery of the enriched ^{112}Cd was done using controlled cathode potential electrolysis, CCPE. Several recovery tests showed that using the CCPE method, the recovery yield is higher than 99.9%.

b) The second developed PC-controlled radiochemistry system is for the separation of non carrier added ^{64}Cu produced by proton irradiation of enriched ^{64}Ni target. To avoid contamination of the final ^{64}Cu bulk with cold copper from the target carrier upon dissolution of

the irradiated ^{64}Ni layer, the latter is plated on a gold coated target carrier. The thickness of the ^{64}Ni layer, plated out from alkaline ammonia solutions, amounts to about 62 µm, thickness required to take optimum benefit of the excitation function of the ^{64}Ni(p,n)^{64}Cu threshold reaction when a ^{64}Ni layer target is irradiated with 18 MeV protons in a 6 degree beam/target angle. Upon irradiation ^{64}Ni layer is quantitatively dissolved in a heated flow-through stripper applying 2N nitric acid. Solvent/solvent extraction and ion exchange chromatography techniques are then used to separate efficiently the ^{64}Cu from the ^{64}Ni target material. Using ^{64}Cu as tracer, the efficiency of the radiochemistry system was determined as being about 96%, a quite acceptable value. Taking into account the dilution of the ^{64}Cu bulk prior to dispensing and dose distribution, the chemical purity (Ni < 0.003ppm, Cu < 0.005ppm) of the bulk is acceptable. Recovery of Ni from a partially depleted plating bath and from the combined recovery solutions of four processed ^{64}Ni targets is done by constant current electrolysis, DC-CCE at 3A. The recovery yield is excellent (> 99.9%).

Further research should involve testing of the targets and the radiochemistry systems at full beam power, followed by labeling experiments with compounds of biochemical interest i.e. useful for tumour tracing and tumour radiotherapy.

Samenvatting

Gedurende de laatste decennia is het gebruik en de ontwikkeling van verschillende diagnostische en therapeutische praktijken in de nucleaire geneeskunde gestaag toegenomen. Dit is voor een deel te wijten aan het beschikbaar worden van meer efficiënte en gespecialiseerde versnellers die toelaten om hogere activiteiten te produceren van die radionuclides die reeds een gevestigde status hebben maar ook omdat hoog vermogen bundels de mogelijkheid bieden om productiemethodes voor veel belovende nieuwe radionuclides te ontwikkelen. Effectief gebruik in klinische toepassingen vraagt een aantal gemeenschappelijke karakteristieken voor alle radionuclides: geen toxiciteit op het niveau van de massa-hoeveelheden die worden toegediend, hoge specifieke activiteit wat betekent dat een dragervrije vorm kan worden bekomen, minimale verstoring van de beeldkwaliteit of van het therapeutisch effect door aanwezigheid van contaminerende radionuclides, veilige productie omstandigheden die de lokale doseer snelheid limieten voor personeel respecteren en beschikbaarheid in voldoende hoeveelheden tegen een redelijke kostprijs. Meerdere van deze parameters worden beïnvloed door een strikte controle en goede kennis van de productie voorwaarden van het radioactieve materiaal en een systematische studie van de reacties en optimalisatie van de radiochemische procedures is dus noodzakelijk om bruikbare diagnostische of therapeutische radionuclides te verkrijgen.

Een eerste vereiste om de mogelijke productie routes voor radionuclides te bestuderen is het begrijpen van de fundamentele concepten en wetten die nucleaire reacties veroorzaakt door geladen deeltjes bestraling beheersen en de betekenis van drempelenergie en Coulomb barrière. In dit werk beginnen we dus met het beschrijven van de invloed van stoppend vermogen en degradatie van energie door elektronische interactie van de invallende deeltjes op het feit dat de waarschijnlijkheid van een nucleaire reactie, uitgedrukt door zijn werkzame doorsnede of excitatie functie, niet constant is doorheen de diepte van het bestraalde doelwit. Kennis van de excitatie functie is essentieel om in staat te zijn de opbrengst (yield) van het gewenste radioactief materiaal te berekenen maar ook om een schatting te maken van de mogelijks aanwezige contaminaties. In de VUB-Cyclotron groep bestaat er een lange traditie van experimenteel bepalen van excitatiefuncties maar het zou ook interessant zijn dat betrouwbare berekende voorspellingen gesteund op theoretische modellen van de structuur en interactie van nucleonen in de kern en op modellen van de mechanismen van kernreacties zouden bestaan. In het grootste deel van de recente publicaties van onze onderzoeksgroep hebben we samengewerkt met auteurs en ontwikkelaars van verschillende computercodes en hebben we kunnen vaststellen dat de overeenkomst van de berekende resultaten met de experimenten niet zo goed is. Er is dus meer experimenteel bewijs nodig om de theoretische beschrijving van de meer complexe reactie routes te verfijnen of te verbeteren in de codes.

In het VUB-Cyclotron lab worden de excitatie functies experimenteel bepaald door de “stacked foil” activatie techniek waarbij de te bestudeerde doelwit folies worden gescheiden door monitor folies die worden gebruikt om betrouwbare informatie over de exacte bundel energie en de deeltjes flux te bepalen. Om de bundel parameters uit de metingen van de activiteit van de monitor folies af te leiden werd een interactief Visual Basic algoritme ontwikkeld.

Na de bestraling worden de metingen uitgevoerd door middel van HPGe halfgeleider detectoren en onze procedures voor zorgvuldige energie kalibratie en bepalen van de fotopiek efficiëntie door middel van een fit voor de discrete metingen op bepaalde g- energieën van standaard referentiebronnen worden beschreven. We leiden in extenso de analytische uitdrukkingen af die berekening van de cross secties van een kern reactie geïnduceerd door een gekend proces in een goed gekarakteriseerde doelwit en die leidt tot de productie van een gegeven radionuclide mogelijk maakt, gesteund op de meting van de geïnduceerde activiteit.

De totale opbrengst voor dikke doelwitten, waarbij de energie van de invallende deeltjes wordt gereduceerd tot onder de drempelenergie van de bestudeerde reactie, in saturatie

omstandigheden (GBq/µA) wordt berekend in functie van de energie afhankelijke werkzame doorsnede, stoppend vermogen en bundel en doelwit karakteristieken
Alle afgeleide formules worden gebruikt in de experimentele studie van drie combinaties invallend deeltje - doelwit:

- vorming van ^{114m}In en ^{117m}Sn wordt onderzocht door meten van de excitatie functie van alfa geïnduceerde reacties op aangerijkt ^{114}Cd en ^{116}Cd doelwitten
- de excitatie functie van proton geïnduceerde reacties op aangerijkt ^{64}Ni targets voor de productie van ^{64}Cu worden bepaald
- de excitatie functies van deuteron geïnduceerde reacties op natuurlijk Tl doelwitten voor de productie van dragervrij ^{203}Pb en mogelijke contaminanten.

Aangezien deze experimenten ofwel aangerijkt materiaal of doelwitten vervaardigd uit een element dat niet in dunne folievorm beschikbaar is gebruiken, is een in huis aanmaak van de doelwitten noodzakelijk. De technieken en optimale parameters gebruikt in de elektrodepositie van de 3 types doelwitten worden beschreven.
Na discussie van de bestralingsomstandigheden, methodes voor bepalen van de activiteit en analyse van meetresultaten worden de resultaten voor de werkzame doorsnede van alle activatie producten besproken. Een vergelijking met resultaten uit de literatuur (voor een groot deel numerieke waarden uit de EXFOR database) en met resultaten uit de TENDL2010 data base gesteund op a-priori berekeningen met de code TALYS 1. worden besproken.
De dik-doelwit opbrengsten voor productie van de medisch relevante radionuclides ^{117m}Sn, ^{64}Cu en ^{203}Pb worden bepaald.
Daar het welbekend is dat naast het gewenste radionuclide ook ander radio-isotopen van het zelfde element of van een ander element kunnen worden gevormd in het zelfde energiedomein of het noodzakelijk na te gaan wat de mogelijkheden zijn om de contaminaties te minimaliseren. Dit gebeurd in een tweede optimalisatie stap die het verband tussen invallende energie, dikte van de doelwit laag, bestralings- en wachttijden vastlegt. Als voorbeeld worden de geoptimaliseerde parameters voor de productie van ^{201}Tl, veel gebruikt voor hart-scintigrafie. Een Excel “Yield&Shield” werkblad werd hiervoor ontwikkeld. Dit werkblad maakt gebruik van de discrete waarden van de excitatie functies en het stoppend vermogen van het thallium materiaal die worden benaderd door continue functies een polynoom (of een reeks polynomen) voor de werkzame doorsnede en een som van drie exponentiële termen voor het stoppend vermogen. Als deze benaderingen gebruikt worden in het Excel werkblad met een stapsgewijs increment van de dikte als argument wordt een stel discrete waarden van de saturatie curves voor de verschillende radionuclides bekomen. De beste benadering voor deze saturatie curves blijkt een Gompertz functie te zijn. Deze benaderingsmethode gecombineerd met een krachtige Visual Basic macro, gesteund op een Divide et Impera en binaire zoek methode geeft,de optimale bestralingparameters als output in minder dan 100 iteraties, wat betekent dat het kan geïmplementeerd worden in een standaard desktop computer.
De productie parameters worden geëvalueerd met als randvoorwaarden de limietwaarden voor radio-nuclidische zuiverheid opgelegd door de Europese Farmacopee.
Het ontwikkelde algoritme werd aangepast voor de productie van andere medisch belangrijke en industrieel geproduceerde radionuclides (^{67}Ga en ^{111}In). Terzeldertijd worden de optimale Pb-afscherming diktes berekend voor de hotcells waar de chemische processen plaatsvinden zodat de γ- dosis tempo gedurende de scheiding en zuivering stappen beneden the lokaal aanvaarde doseer snelheden blijft. Om dit te bereiken werd opnieuw een algoritme gesteund op een binaire zoekmethode ontwikkeld. Het algoritme gebruikt van de γ-doseer snelheid per eenheidsflux, de Taylor build-up coëfficiënten en de attenuatie coëfficiënt van Pb benaderd door geschikte functies. The output is de benodigde dikte van het lood schild van de hotcell en de halfwaarde dikte.
Om de optimalisatie studie te vervolledigen werden twee PC - gecontroleerde radiochemie systemen voor de industriële productie van ^{111}In en ^{64}Cu op punt gesteld.

a) In het ^{111}In radiochemie systeem wordt dragervrij ^{111}In geproduceerd door bestraling van aangerijkt ^{112}Cd met 24.3 MeV protonen. Het proces omvat de tijds-gecontrolleerde aanmaak van hoog kwaliteit aangerijkt ^{112}Cd doelwit lagen door middel van constante stroom elektrolyse (CCE) uit een alkalisch ammonium bad. Na bestraling wordt de ^{112}Cd target laag, die ^{111}In bevat, gestript van de koper doelwit drager in een doorstroom stripper. Vervogens worden analytische scheidingstechnieken als co-precipitatie, solvent/solvent extractie en anion uitwisseling chromatografie toegepast voor het afzonderen van dragervrij ^{111}In. Tracer experimenten met ^{111}In tracer hebben aangetoond dat de globale separatie opbrengst hoger is dan 95%. Fotometrische en Stripping Voltametrische analyse van de ^{111}In bulk oplossingen tonen aan dat de chemische kwaliteit in overeenstemming zijn met de Europese Farmacopee voorwaarden. Het terugwinnen van het aangerijkt ^{112}Cd gebeurt door middel van gecontroleerde kathode potentiaal elektrolyse (CCPE). Meerdere test op partieel uitgeputte baden hebben een terugwinning efficiëntie van meer dan 99.9% aangetoond.

b) De tweede ontwikkelde PC- gecontroleerde radiochemie is voor het scheiden van dragervrij ^{64}Cu bekomen door proton bestraling van aangerijkt ^{64}Ni doelwitten. Om contaminatie in de finale ^{64}Cu bulk met koud koper van de doelwit drager te voorkomen bij oplossen van de bestraalde ^{64}Ni laag werd de drager vooraf met een dunne goud laag (20µm) beschermd. De dikte van de ^{64}Ni laag, afgezet uit een alkalische ammonium oplossing bedraagt ongeveer 62 µm, dikte noodzakelijk om maximaal profijt te halen uit de volledige excitatie functie van de ^{64}Ni(p,n)^{64}Cu drempel reactie voor een 18 MeV proton bestraling van ^{64}Ni onder een 6 graden doelwit/bundel hoek. Na bestraling wordt de ^{64}Ni laag kwantitatief opgelost in een verwarmde doorstroom stripper met gebruik van 2N salpeterzuur. Solvent/solvent extractie en ion uitwisseling chromatografie wordt dan toegepast om op een efficiënte wijze ^{64}Cu van ^{64}Ni te scheiden. Met gebruik van ^{64}Cu tracer werd de efficiëntie van het radiochemisch scheiding proces bepaald als 96% wat zeer goed aanvaarbaar is. Rekening houdend met de noodzakelijke verdunning van de ^{64}Cu bulk voor het verdelen in patiënt dosis, is de chemische zuiverheid van de bulk ook aanvaardbaar (Ni < 0.003ppm,Cu < 0.005ppm). Het terugwinnen van het ^{64}Ni uit een gedeeltelijk uitgeput bad en uit de verzamelde recuperatie oplossingen van 4 opgeloste ^{64}Ni doelwitten wordt uitgevoerd door constante stroom elektrolyse (DC-CCE) met een 3A stroom. De efficiëntie is zeer goed (> 99.9%).

Verder onderzoek zal het uittesten van de doelwitten en het radiochemisch systeem bij volle bundel intensiteit omhelzen. Daarna zullen merking experimenten met moleculen met een biochemische relevantie, essentieel voor tumor tracing en tumor radiotherapie plaatsvinden.