



Philipps



Universität  
Marburg



# Charakterisierung eines Cu selektiven Resins und seine Anwendung bei der Produktion von Cu-Isotopen

Dirks, C.<sup>1</sup>, Scholten, B.<sup>2</sup>, Happel, S.<sup>3</sup>, Jungclas, H.<sup>1</sup>

[1] Radiochemie, Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland

[2] Institut der Neurowissenschaften und Medizin, INM-5: Nukleare Chemie, Forschungszentrum Jülich, Jülich, Germany

[3] TrisKem International, Bruz, France

# Übersicht

- Warum Kupfer?
- Batch Experimente
  - Selektivität
  - Interferenzen mit Ni oder Zn
  - Kinetik
- Säulen Experimente
  - Simuliertes Ni Target
  - Bestrahltes Ni Target
- Optimierung
- Zusammenfassung
- Ausblick

# Radioisotope des Kupfers

Isotope	Halbwertszeit	Strahlung	Bezugsquelle
$^{60}\text{Cu}$	20 min	$\beta^+$ (93%), EC (7%)	Zyklotron
$^{61}\text{Cu}$	3,3 Std	$\beta^+$ (62%), EC (38%)	Zyklotron
$^{62}\text{Cu}$	9,74 min	$\beta^+$ (98%), EC (2%)	Generator/Zyklotron
<b><math>^{64}\text{Cu}</math></b>	<b>12,7 Std.</b>	<b><math>\beta^+</math>(18%), EC (41%), <math>\beta^-</math> (37%)</b>	<b>Reaktor/Zyklotron</b>
$^{66}\text{Cu}$	5,2 min	$\beta^-$ (100%)	Reaktor/Zyklotron
<b><math>^{67}\text{Cu}</math></b>	<b>62 Std.</b>	<b><math>\beta^-(100%)</math> (52%)</b>	<b>Reaktor/Zyklotron</b>

# Radiopharmazeutische Applikation<sup>[1,2]</sup>

- Angemessene Halbwertszeit
  - Cu-64  $t_{1/2}$  = 12,7 Std.
  - Cu-67  $t_{1/2}$  = 62 Std.
- Vielfältige Zerfallsmöglichkeiten
- Gut erforschte Koordinationschemie
  
- **PET Imaging**
- **Therapie**

# Vergleich der Produktionsrouten von Cu-Isotopen: $^{64}\text{Cu}$ und $^{67}\text{Cu}$ [3,4]

Nuklearer Prozess	Optimaler Energiebereich (MeV)	(MBq/ $\mu\text{Ah}$ )
$^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	<sup>a</sup> 12 → 8	304
$^{64}\text{Ni}(d,2n)^{64}\text{Cu}$ <sup>a</sup>	17 → 11	430
$^{68}\text{Zn}(p,\alpha n)^{64}\text{Cu}$ <sup>a</sup>	30 → 21 <sup>b</sup>	116
$^{66}\text{Zn}(p,2pn)^{64}\text{Cu}$ <sup>a</sup>	52 → 37	316
$^{\text{nat}}\text{Zn}(d,x)^{64}\text{Cu}$	25 → 10 <sup>c</sup>	57.0
$^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$	14,8	114
$^{67}\text{ZnO}(n,x)^{67}\text{Cu}$	16-18	165

a: Verwendung von hoch angereichertem Target Material;

b: Unter der Grenze von  $^{67}\text{Cu}$  Verunreinigung via  $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$  Reaktion;

c: Unter der Grenze von  $^{61}\text{Cu}$  und  $^{67}\text{Cu}$  Verunreinigung via  $^{64}\text{Zn}(d,\alpha n)^{61}\text{Cu}$  und  $^{68}\text{Zn}(d,2pn)^{67}\text{Cu}$  Reaktionen

# Generelles Vorgehen bei Batch Experimenten

## Verteilungskoeffizienten $D_w$

(Weight distribution coefficient)

- Wiege 50 mg der verschiedenen Resins in ein 2 mL Eppendorf cap
  - Füge 400  $\mu$ L der jeweiligen Säure hinzu
  - Cap schließen und für 30 Minuten vorkonditionieren
  - Füge 1ml der Probenlösung hinzu  
(bspw. 1 mL multi-element Lösung)
  - Cap schließen und für 30 Minuten schütteln
  - Entnehme 1 mL des Überstandes, Analyse (ICP-MS)
- **Alle Verteilungskoeffizienten werden dreifach bestimmt**

# Verteilungskoeffizienten

- hoher  $D_w$  = Extraktion
- niedriger  $D_w$  = Elution

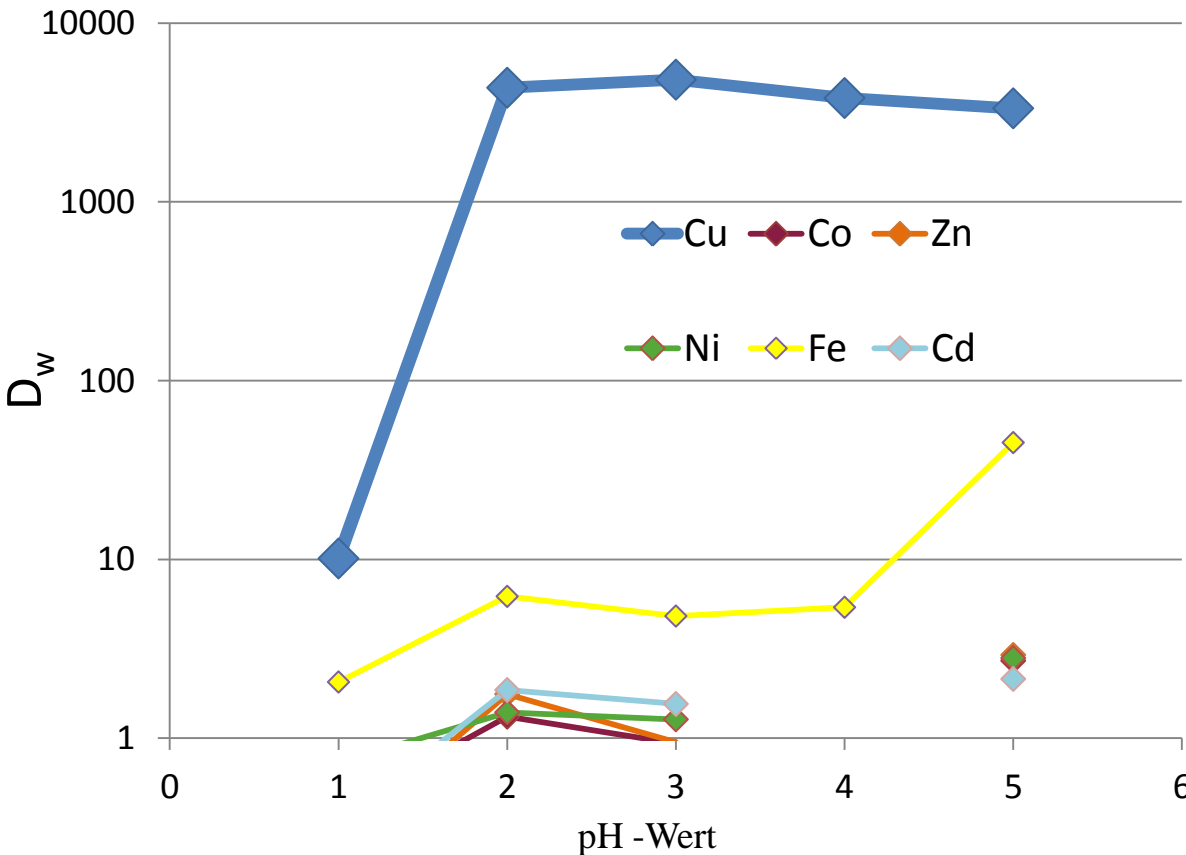
$N_{A_0}$  = Nettozählrate in der  $A_0$  Probe

$N_A$  = Nettozählrate in der Probe

$V$  = Volume der wässrigen Phase (1.4 mL)

$m_R$  = eingewogene Menge des Resins in g

# $D_w$ -Koeffizienten für Multi-2 in HCl (jedes Element mit 10 $\mu$ g/mL)



## Beladen:

- Hohe stabile  $D_w$ 
  - Potentielle Selektivität für Cu
- keine Selektivität für andere ausgewählte Elemente

## Elution:

- Niedriger  $D_w$
- Tests mit 4, 6, und 8 M HCl

Graphik 3:  $D_w$  von Cu und ausgewählten Elementen auf Cu Resin in HCl bei verschiedenen pH Werten

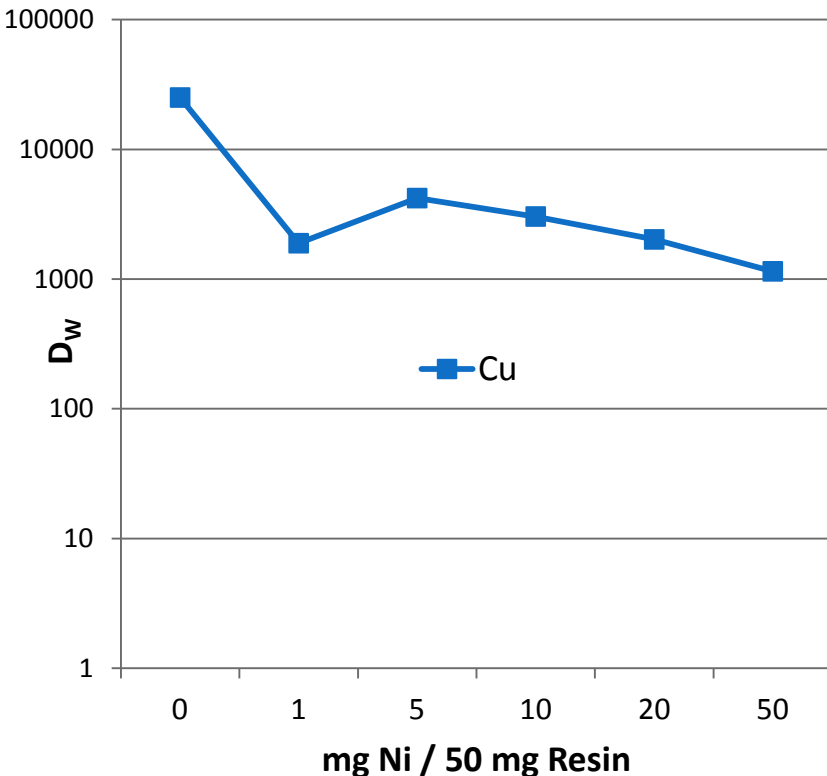


# Zusammenfassung I

- Stabile, hohe Cu  $D_w$  -Werte in HCl bei pH > 2
- Hohe Selektivität für Cu
- keine Selektivität für Zn oder Ni
- Beladen: HCl pH 2 (oder höher)
- Elution mit 6 oder 8 M HCl

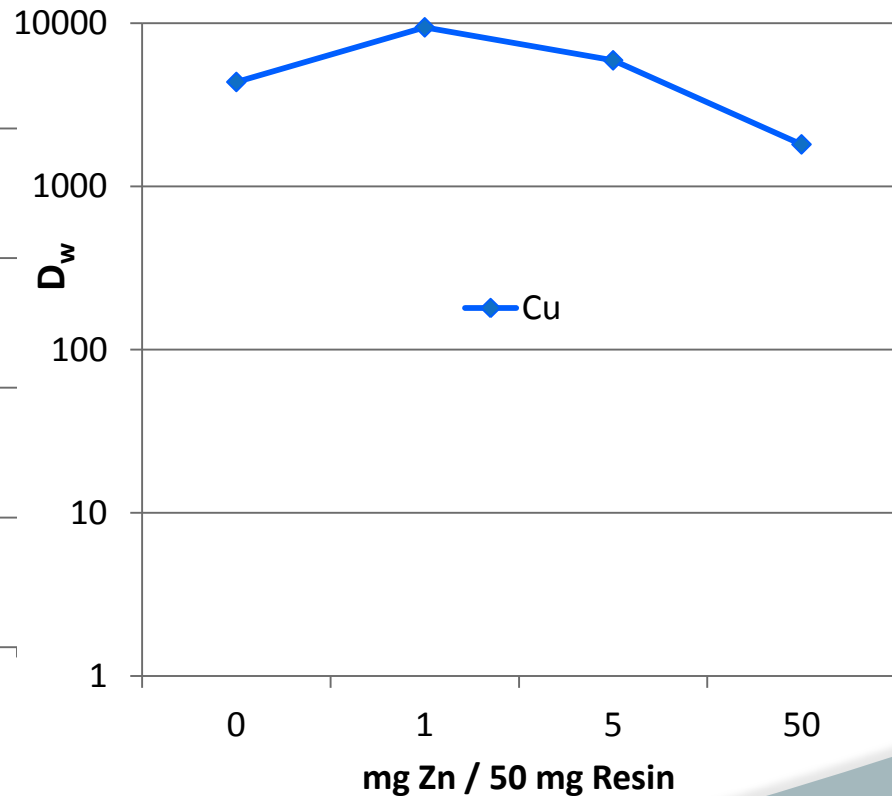
# $D_w$ (Cu): Interferenzen

## Ni Interferenzen



Graphik 4:  $D_w$  für Cu auf Cu Resin in HCl, pH 2 in Gegenwart von verschiedenen Mengen von Ni

## Zn Interferenzen

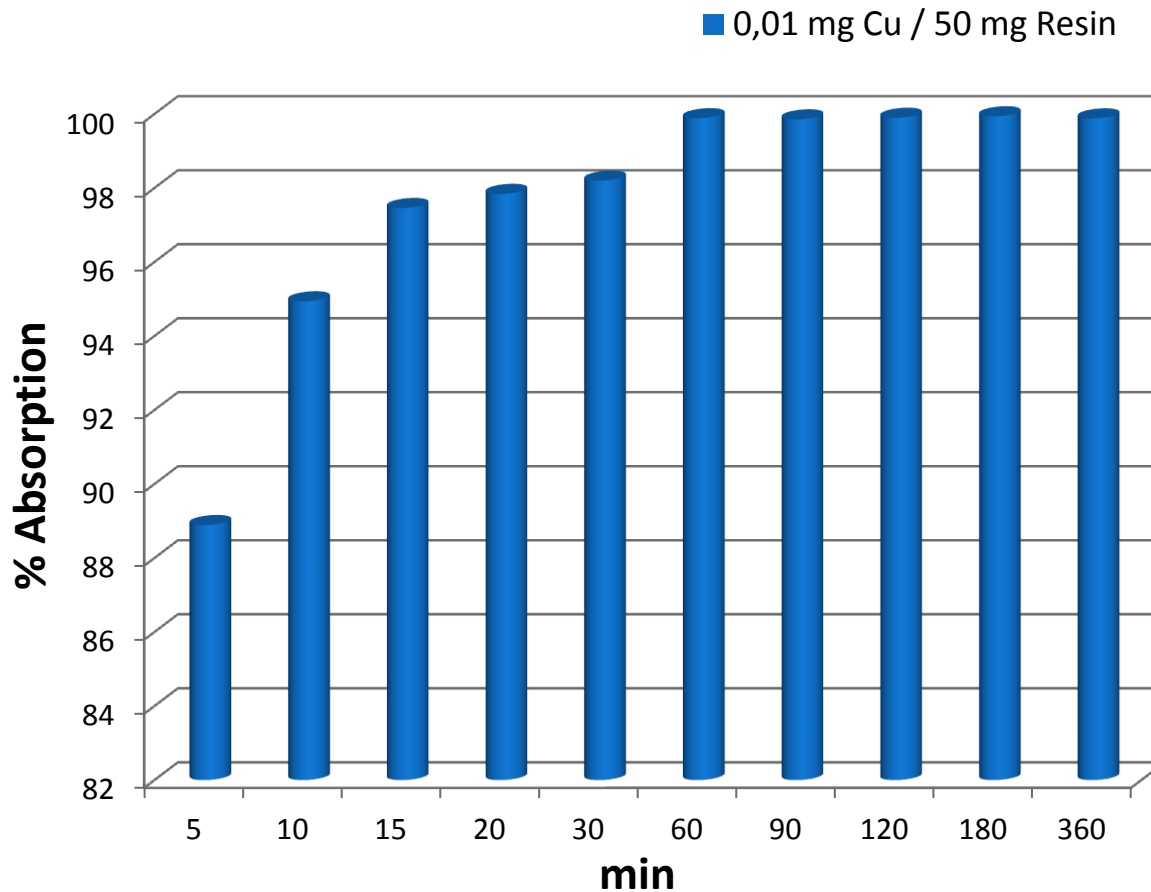


Graphik 5:  $D_w$  für Cu auf Cu Resin in HCl, pH 2 in Gegenwart von verschiedenen Mengen von Zn

# Interferenzen mit Zn oder Ni

- Verteilungskoeffizienten sind nahezu unabhängig von der zugegebenen Menge an Ni oder Zn
- Bis zu 1 g Target Material pro g Resin
  - vernachlässigbare Interferenzen!

# Kinetik des Cu-Resins



schnelle Kinetik

- 5 min: 89 %
- 15 min: 97 %
- 60 min: 99,8 %

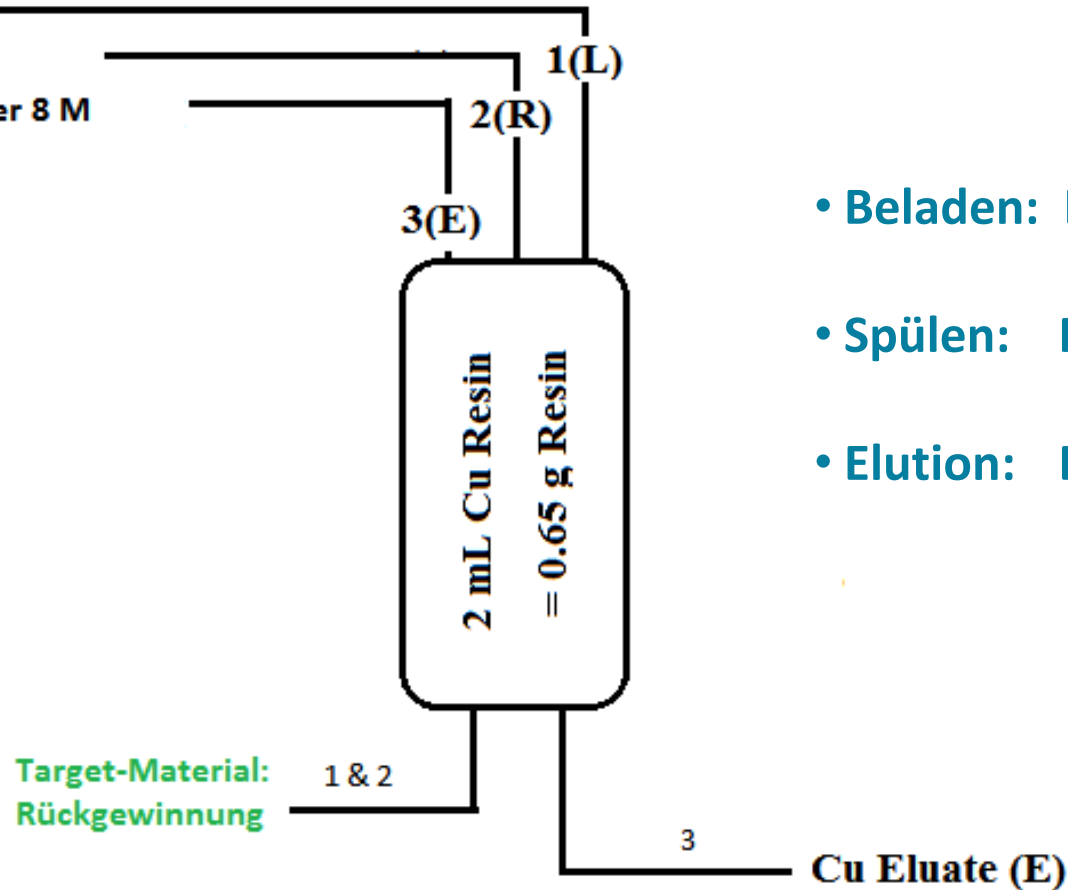
Graphik 6: Kinetik von Cu auf Cu Resin in HCl, pH 2

# Trennmethode

**Beladen:** 5 mL simulierte oder gelöste bestrahlte Target-Lösung

**Spülen:** 2 \* 10 mL HCl pH 2

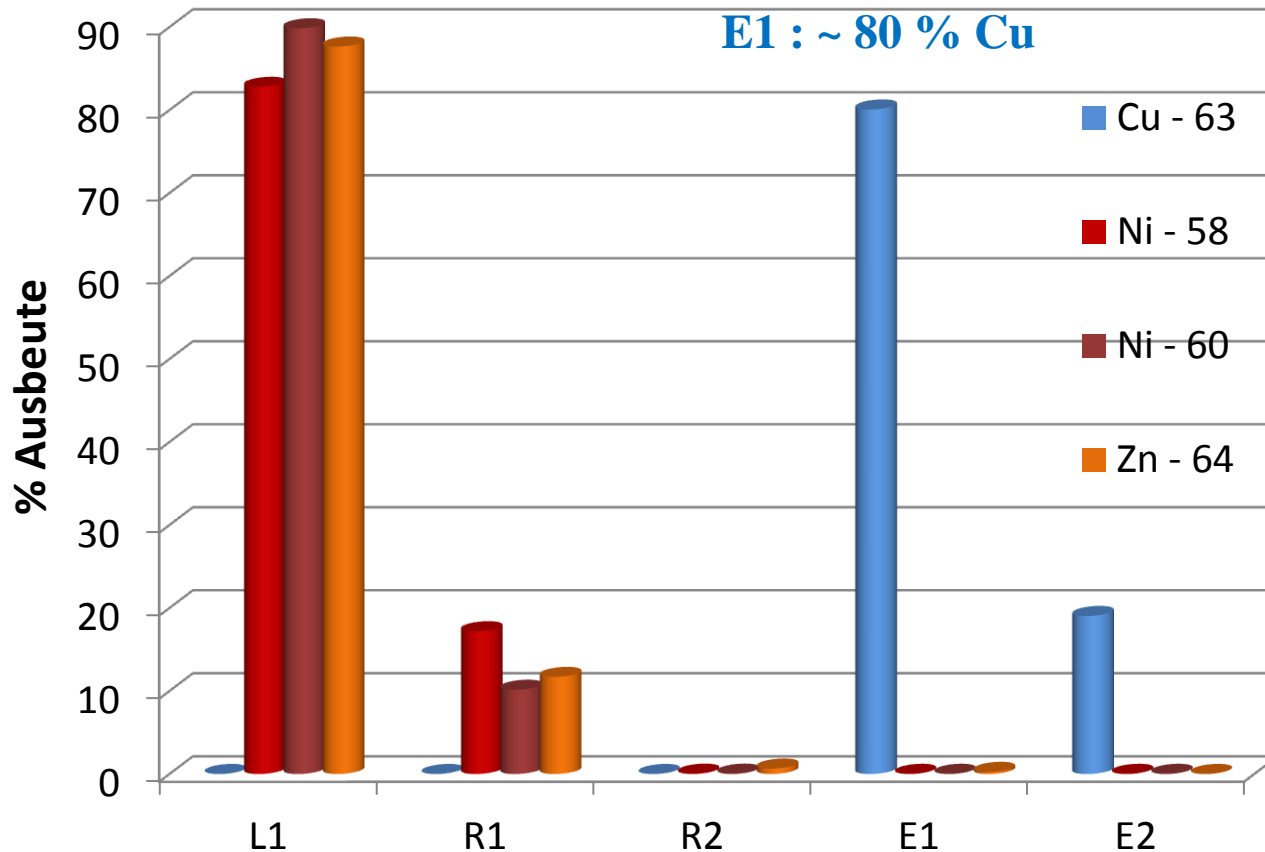
**Elution Cu:** 2 \* 5 mL HCl 6 oder 8 M



- Beladen: L1
- Spülen: R1 & R2
- Elution: E1 & E2

Graphik 7: Schematische Darstellung der Bedingungen für eine Elutionsstudie

# Elutionsstudien – simuliertes Ni Target



## Beladen:

L1 : 5 mL HCl pH 2

## Spülen:

R1 : 10 mL HCl pH 2

R2 : 10 mL HCl pH 2

## Elution:

E1 : 5 mL HCl 6 M

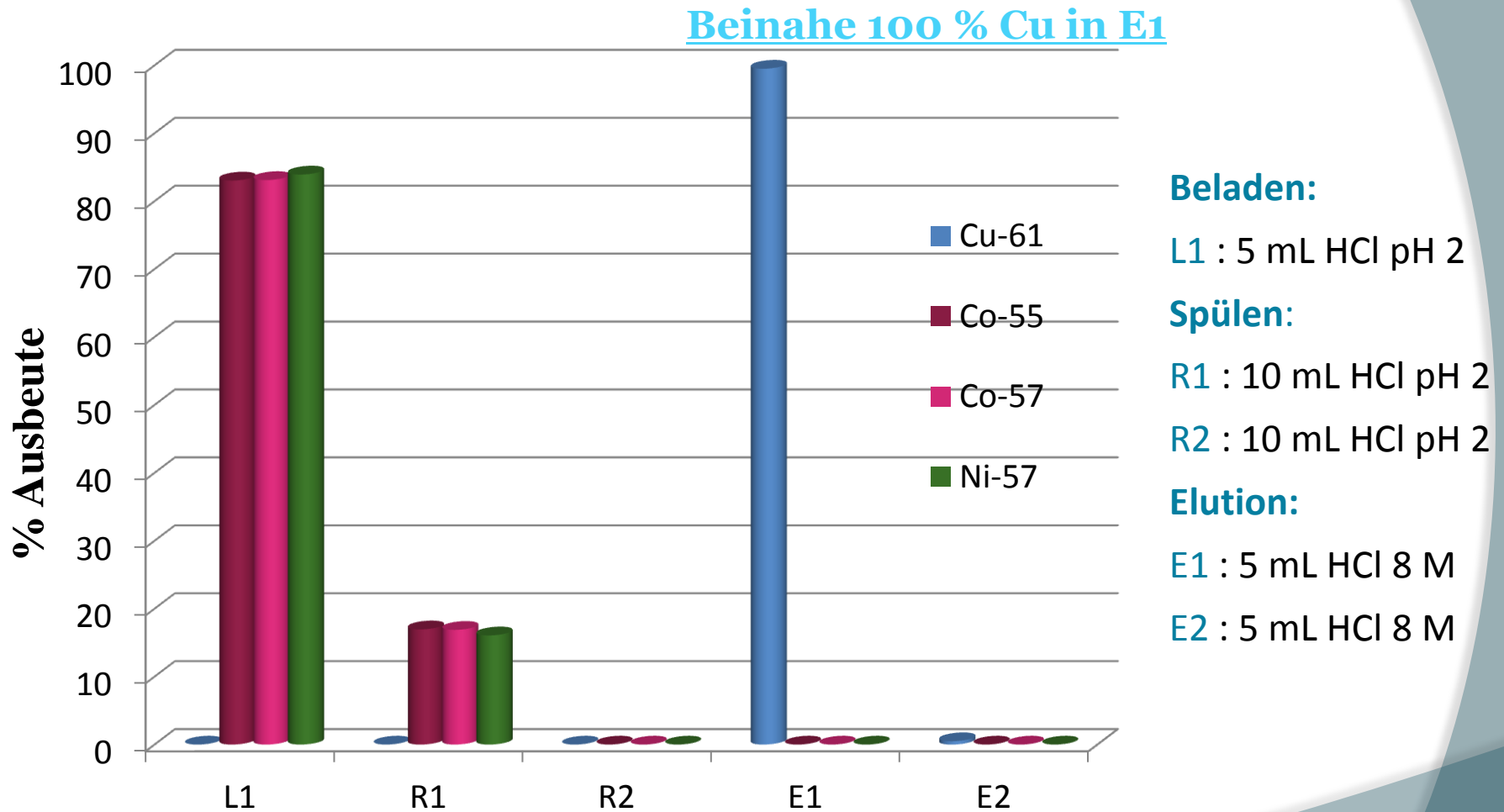
E2 : 5 mL HCl 6 M

Graphik 8: Elutionsstudie für ein simuliertes Ni Target, 2 mL Cu Resin Säule,  
Elutionsbedingungen wie zuvor beschrieben in Graphik 7

# Elutionsstudien – bestrahltes Ni Target

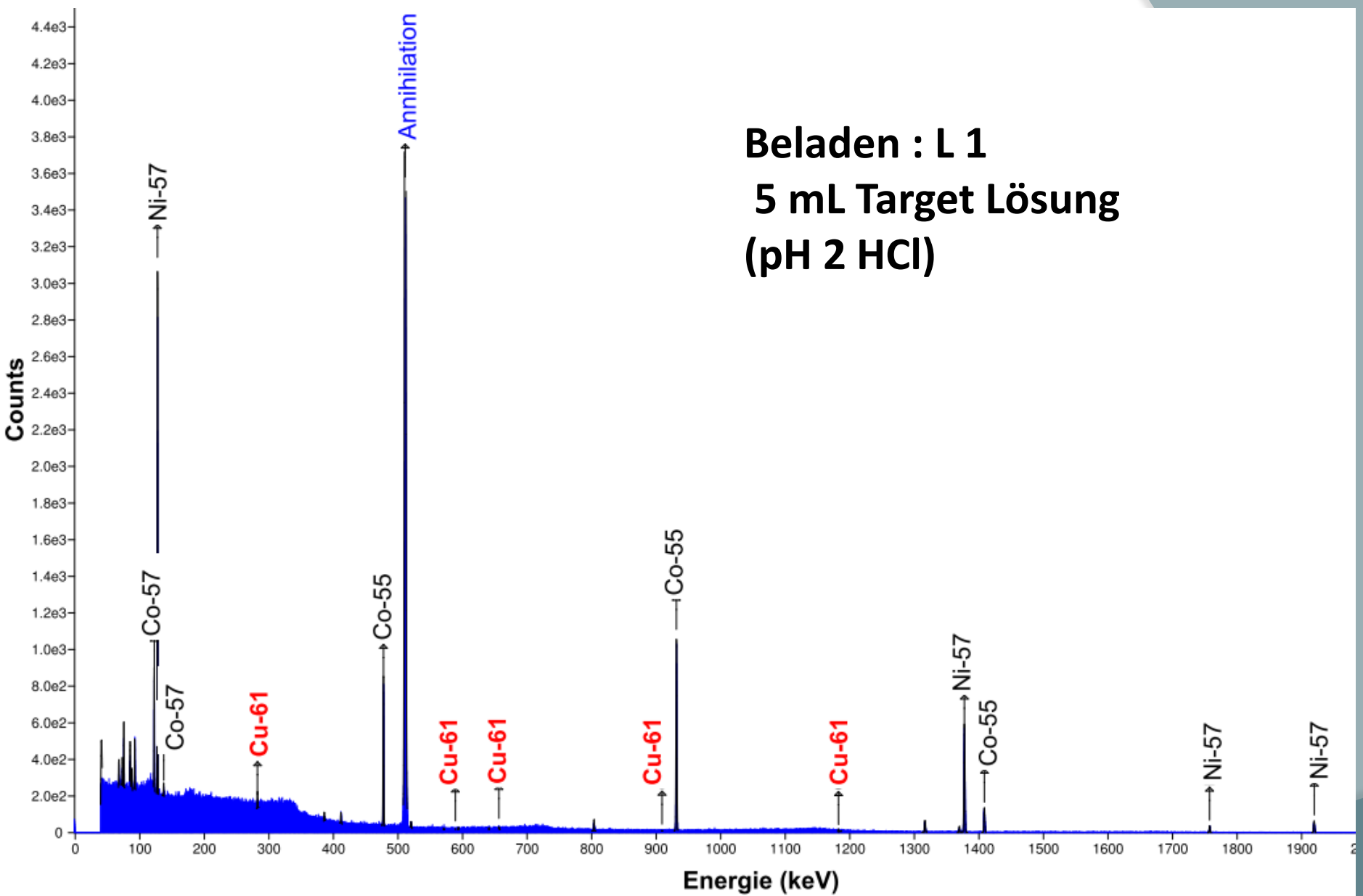
- Bestrahlung einer Ni Folie (10 mg) :
  - ( $\varnothing = 13$  mm; 0,025 mm Dicke)
    - Cyclotron BC1710 in Jülich
    - $E_p = 15$  MeV
    - 1 h; 0,5  $\mu$ A
- Zusätzlich 170 mg unbestrahlte Ni-Folie

# Elutionsstudien – bestrahltes Ni Target



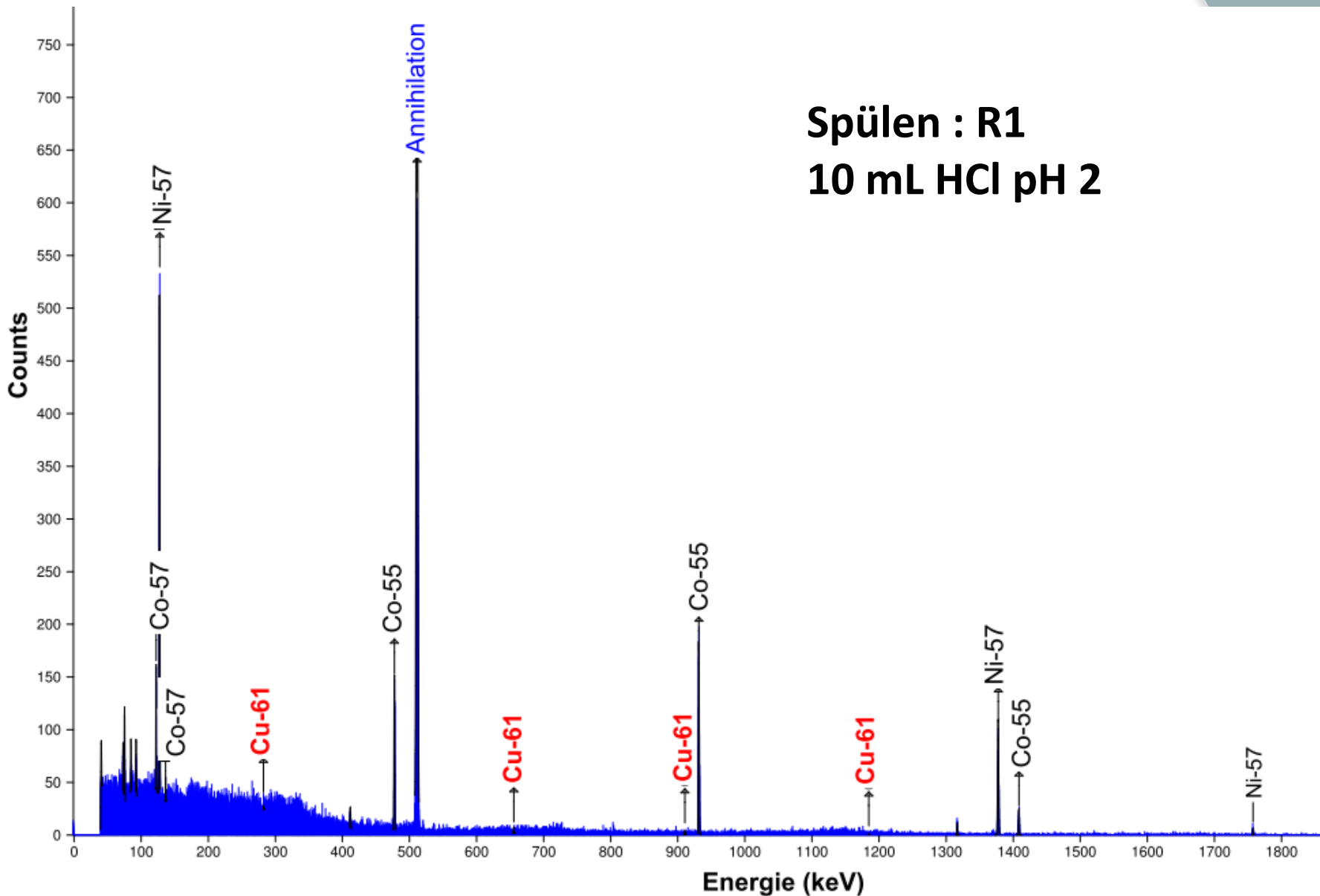
Graphik 9: % Ausbeute bei der Elutionsstudien mit einem bestrahlten Ni Target



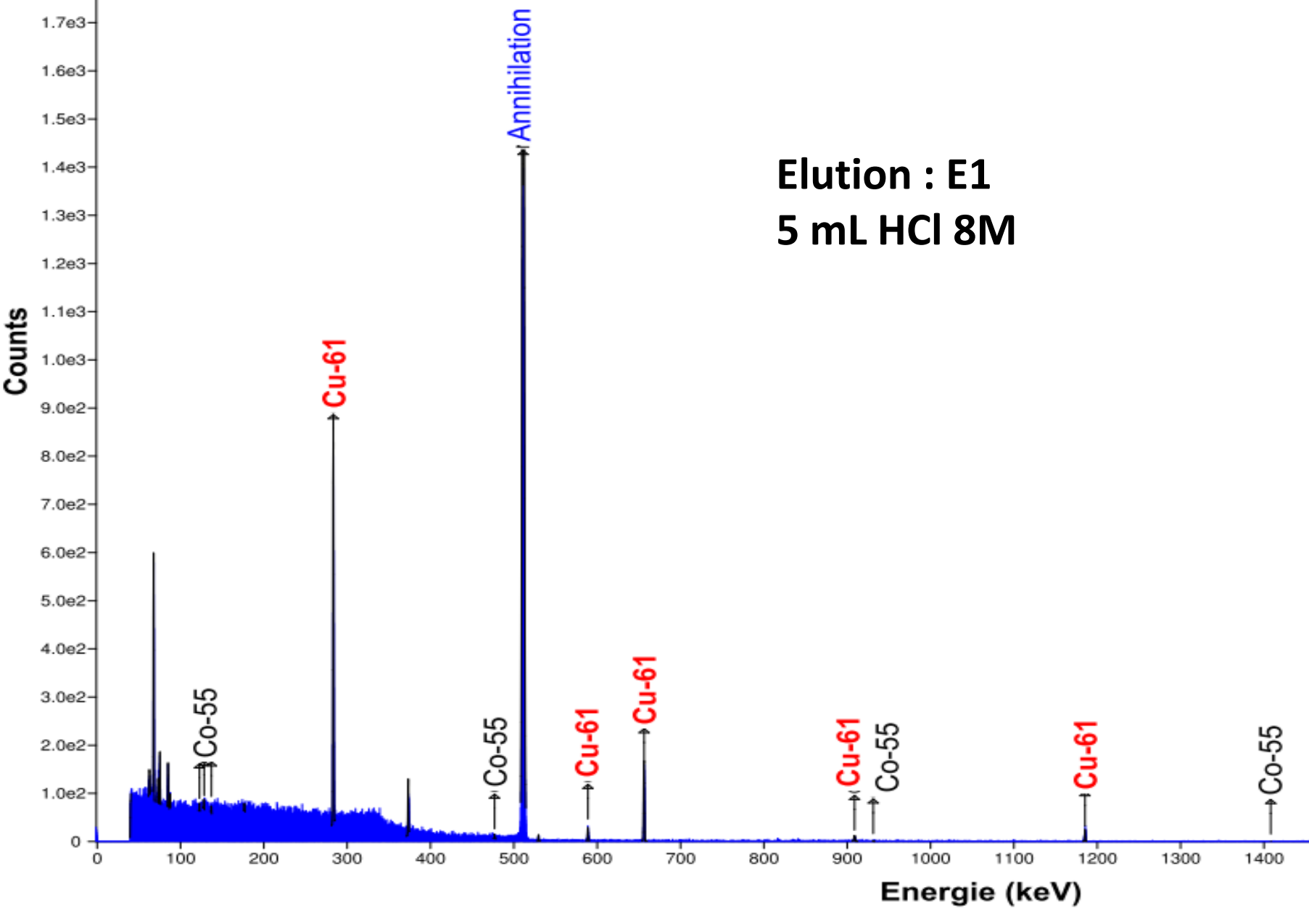


Graphik 10: Gammaskopmetrische Messung der Target-Lösung

**Spülen : R1  
10 mL HCl pH 2**



Graphik 11: Gammaspktrometrische Messung der Spül-Lösung



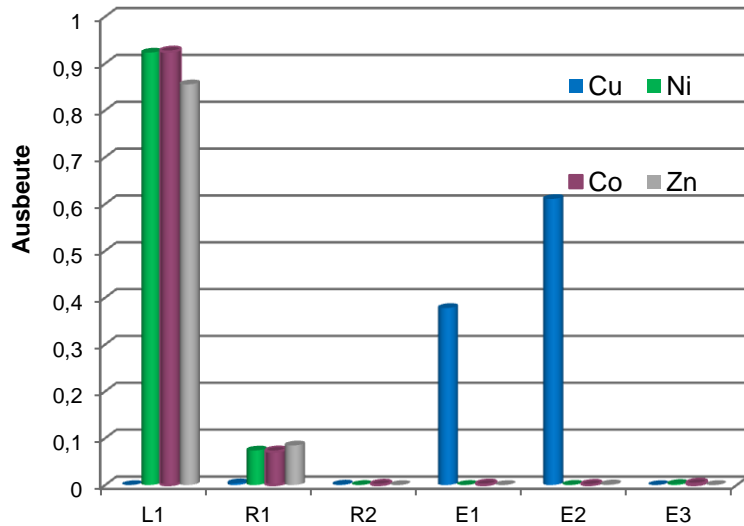
Graphik 12: Gammaspektrometrische Messung der Elutions-Lösung

# Zusammenfassung II

- ✓ Hohe Cu Selektivität des neuen CU Resins von TrisKem
- ✓ Vernachlässigbare Interferenzen von Ni oder Zn
- ✓ Schnelle Kinetik
- ✓ Quantitative Gewinnung von Cu in Elutionsstudien
- ✓ **Exzellente Trennung von Cu**
  - in einer hohen Reinheit
- ✓ Ni kann in einem kleinem Volumen von HCl pH 2 zurückgewonnen werden

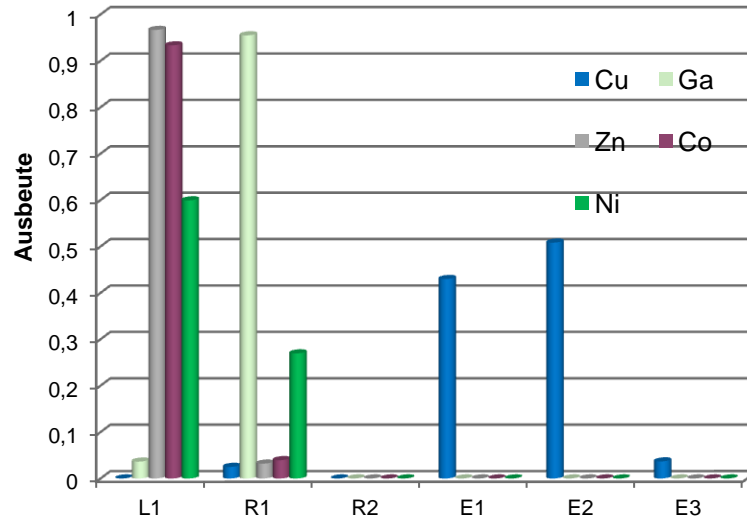
# Optimierung des Cu Elutionsvolumens durch Vakuum-unterstützten Fluss

Vakuumbox: simuliertes Ni-Target



Graphik 15: Elutionsstudie Ni-Target

Vakuumbox:simuliertes Zn-Target



Graphik 16: Elutionsstudie Zn-Target

L1 = 5 mL simulierte Ni-Target-Lösung

R1 = 5 mL HCl pH 2

R2 = 5 mL HCl pH 2

E1 = 0,5 mL HCl 8 M

E2 = 0,5 mL HCl 8 M

E3 = 0,5 mL HCl 8 M

- Fluss: 1 mL /min
- 0,35 g Säule + Simulierte Ni und Zn Target-Lösungen
- > 90 % Ausbeute in 1 mL 8 M HCl, quantitative Ausbeute in 1,5 mL
- Keine Auswirkung auf den Reinheitsgehalt der Cu Fraktion

# Dekontaminationsfaktoren $D_f$

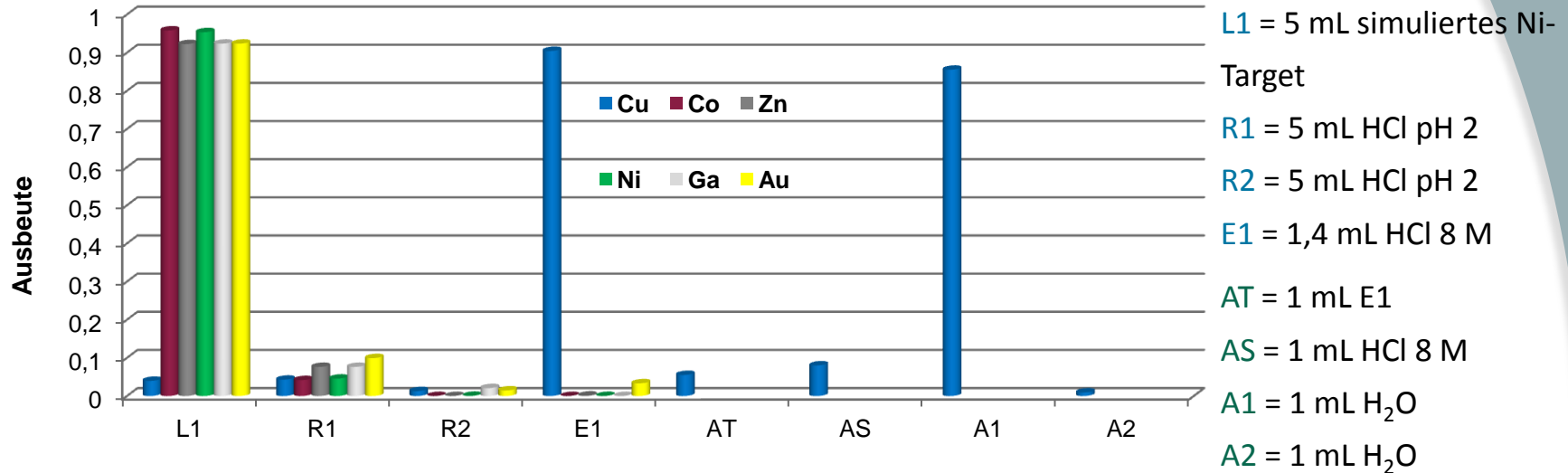
- Fluss: 1 mL/min
- 0,35 g Säule
- Simulierte Target-Lösung: erhöhte Mengen von Ni, Zn, Co, Ga und Au in 5 mL HCl pH 2
- Trennung wie zuvor beschrieben
- ICP-MS Messung
- Kalkulation der Dekontfaktoren  $D_f$  für die Cu Fraktionen
  - Fraktion E1 (0,5 mL 8 M HCl):
    - $D_f$ : Ni, Co & Zn > 20 000
    - $D_f$ : Au & Ga > 10 000
  - Fraktion E2 (0,5 mL 8 M HCl):
    - $D_f$ : Ni > 20 000, Co > 40 000, Zn > 70 000, Au > 50 000, Ga > 10 000

# Konversion des Cu Eluates ins Neutrale

- Ziel: Rückgewinnung von Cu in einem kleinen Volumen von verdünnter HCl, Wasser oder NaCl Lösung
- Anion-Austauscher Resins (AIX) weisen möglicherweise Selektivität auf
- Cu Eluate (1 mL 8 M HCl) von 350 mg CU resin
- Elutionsvolumen direkt auf eine kleine AIX Säule übertragen
- Spülen mit 1 mL 8 M HCl
- Elution mit 2 x 1 mL H<sub>2</sub>O

# Konversion des Cu Eluates via AIX

Vakuumbbox- Anionenaustauscher 200 mg



Graphik17: Elutionsstudie mittels CU Resin und anschließendem Anionenaustauscher

- Quantitatives Beladen von Cu auf AIX aus 8 M HCl , Cu Elution in 1 mL H<sub>2</sub>O
- Konversion ins Neutrale funktioniert gut

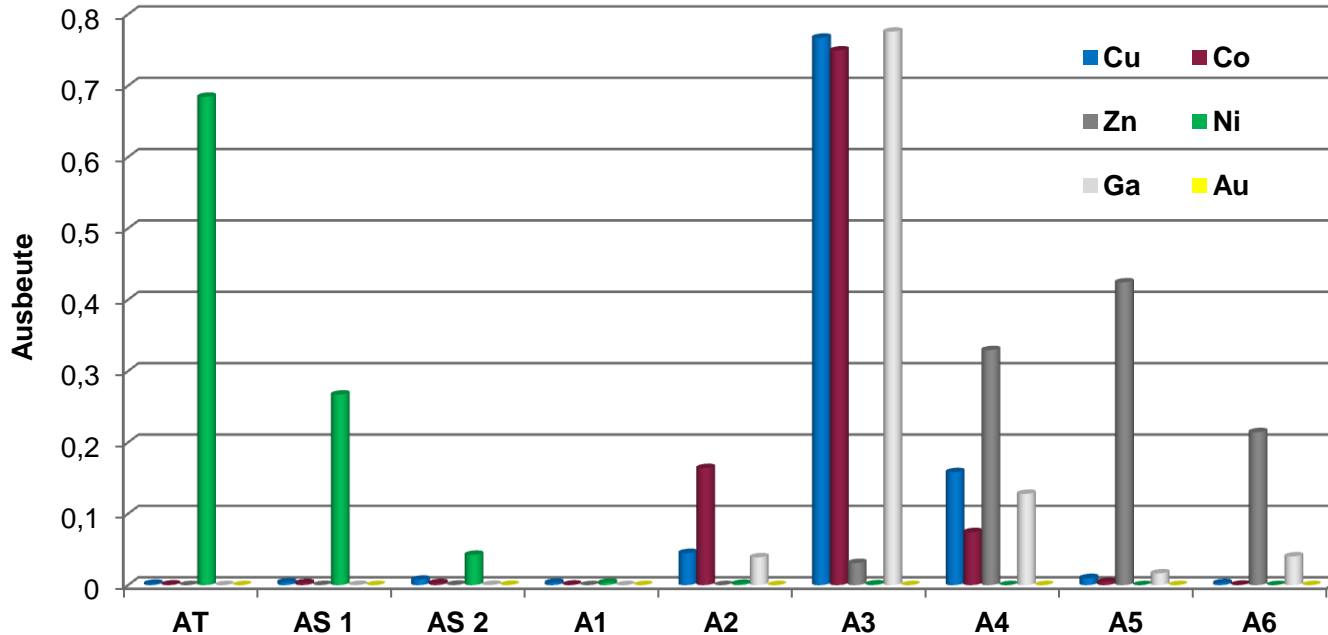
Nächster Schritt:

- Kleinere Elutionsschritte möglich?
- Gibt es eine zusätzliche Aufreinigung beim Konvertierungsschritt mit AIX?



# Elutionsstudie - AIX

## Anionenaustauscher



AT = 1 mL Lösung mit  
100 mg / mL  
(Ni, Cu, Co, Ga, Zn, Au)

AS1 = 0,5 mL HCl 8 M

AS2 = 0,5 mL HCl 8 M

A1 = 0,2 mL H<sub>2</sub>O

A2 = 0,2 mL H<sub>2</sub>O

A3 = 0,2 mL H<sub>2</sub>O

A4 = 0,2 mL H<sub>2</sub>O

A5 = 0,2 mL H<sub>2</sub>O

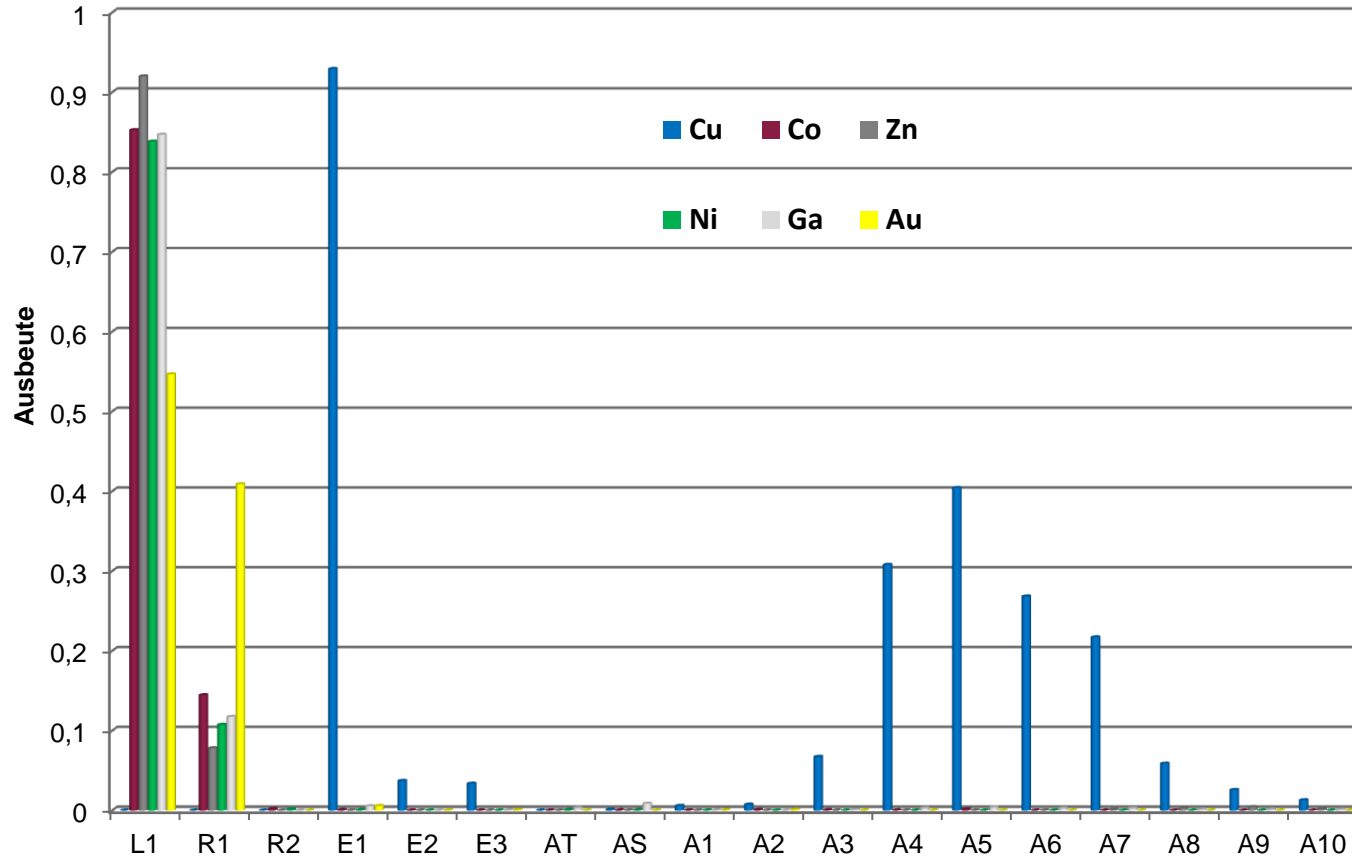
A6 = 1 mL H<sub>2</sub>O

Graphik 18: Elutionsstudie nur mit Anionenaustauscher

400 mg AIX

- Cu Elution in 0,6 – 0,8 mL Wasser
- Anion-Austauscherschritt führt zur zusätzlichen Erhöhung der Dekontaminationsfaktoren von Ni, Zn, Au

# Optimierte Methode



L1 = 1 mL simuliertes  
Ni-Target

R1 = 5 mL HCl pH 2

R2 = 3 mL HCl pH 2

E1 = 0,8 mL HCl 8 M

E2 = 0,1 mL HCl 8 M

E3 = 0,1 mL HCl 8 M

AT = 0,5 mL E1

AS1 = 0,8 mL HCl 8 M

A1 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A2 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A3 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A4 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A5 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A6 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A7 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A8 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A9 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

A10 = 0,1 mL H<sub>2</sub>O

Graphik 19: Elutionsstudie mittels CU Resin und anschließendem Anionenaustauscher; Optimierung

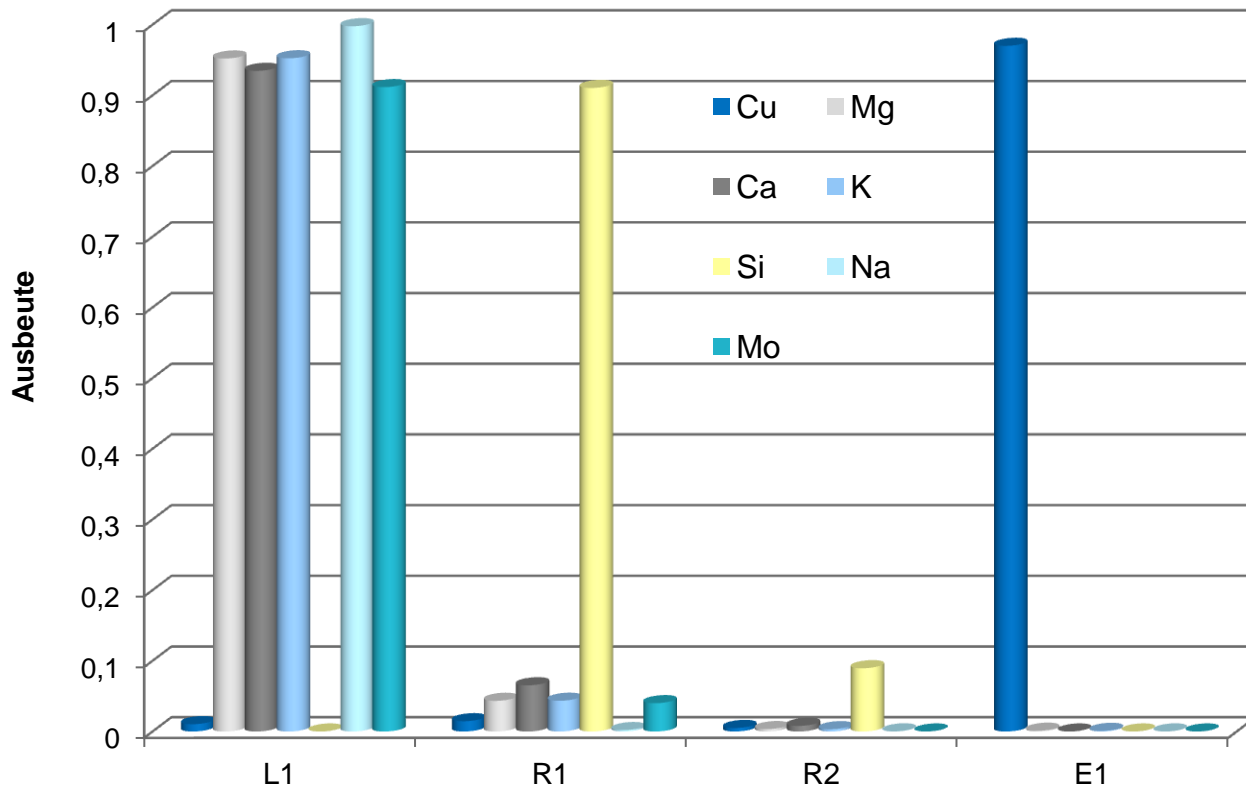
# Optimierte Methode

- Vakuum-unterstützter Fluss (1 – 3 mL/min)
- CU Resin (350 mg)
  - Beladen aus 1 - 2 mL HCl pH2
  - Spülen mit 5 mL und 3 mL HCl pH 2
  - Beladen und Spülen enthält ~100% Ni (WICHTIG für Ni-64 Rückgewinnung)
  - Cu Elution in 1 – 1,5 mL 8 M HCl
- Konversion mit AIX
  - Beladen aus 1 – 1,5 mL 8 M HCl
  - Spülen mit 2 x 0,5 mL 8 M HCl
  - Cu Elution in 0,6 – 0,8 mL Wasser (oder salzhaltige Lösung)
- Cu Ausbeute > 95%, hohe Dekontaminationsfaktoren
- Zeit der kompletten Trennung und Konvertierung ins Neutrale: **18 Minuten**

# Weitere Ziele

- ✓ Cu-DOTA labeling wurde erfolgreich bei Arronax durchgeführt
- Radiolysestabilität wird demnächst getestet
- Rückgewinnung des Nickels für die Target Präparation

# Andere Anwendungsmöglichkeiten: Meerwasser



## Beladen:

L1 : 10 mL mit Cu gespikte  
Meerwasser-Lösung

## Spülen:

R1 : 5 mL HCl pH 2

R2 : 5 mL HCl pH 2

## Elution:

E1 : 1 mL HCl 8 M

Graphik 21: Mit Cu gespikte Meerwasserprobe

# Vielen Dank

- ❖ Prof. Jungclas Kernchemie Marburg
- ❖ TrisKem
- ❖ Forschungszentrum Jülich
- ❖ Dr. Bernhard Scholten Forschungszentrum  
Jülich, INM-5

# Literatur

- [1] Qaim, S. M.: Decay data and production yields of some nonstandard positron emitters used in PET. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 52, 111–120 (2008).
- [2] Smith, Suzanne: Molecular imaging with copper-64. *J. of inorganic Biochemistry* 98, 1874-1901 (2004)
- [3] Aslam, M.N., Sudár, S., Hussain, M., Malik, A.A., Shah, H.A. and Qaim, S.M.: Charged particle induced reaction cross section data for production of the emerging medically important positron emitter  $^{64}\text{Cu}$ : A comprehensive evaluation. *Radiochim. Acta* 97, 669–686 (2009)
- [4] Szelecsényi, F., Blessing, G., Qaim, S.M.: Excitation functions of proton induced nuclear reactions on enriched  $^{61}\text{Ni}$  and  $^{64}\text{Ni}$ : Possibility of production of no-carrier-added  $^{61}\text{Cu}$  and  $^{64}\text{Cu}$  at a small cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* 44, 575–580 (1993).
- [5] Horwitz, E.P., McAlister, D.R., Bond, A.H., Barrans, R.E. and Williamson, J.M.: A process for the separation of  $^{177}\text{Lu}$  from neutron irradiated  $^{176}\text{Yb}$  targets. *Appl. Radiat. Isot.* 63(1), 23-36 (2005)
- [6] Dirks, C., Scholten, B., Happel, S., Zulauf, A., Bombard, A., Jungclas, H.: Characterisation of a Cu selective resin and its application to the production of Cu-64 *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* , 2010, Volume 286, Issue 3, pp 671-674