

(12)

## Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 119/2021  
(22) Anmeldetag: 29.06.2021  
(45) Veröffentlicht am: 15.02.2023

(51) Int. Cl.: **G21G 1/06** (2006.01)  
C07H 23/00 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:  
HETHERINGTON E.L. et al. The Preparation of High Specific Activity Copper-64 for Medical Diagnosis. APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION APPLICATIONS AND INSTRUMENTATION, PART A. Vol. 37, NO. 12. pp1242-1243, 1986. ISSN 0883-2889, doi:10.1016/0883-2889(86)90014-6 US 2006285624 A1

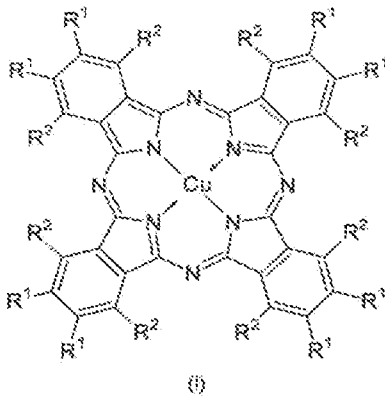
(73) Patentinhaber:  
Technische Universität Wien  
1040 Wien (AT)

(72) Erfinder:  
Rosecker Veronika Dipl.-Ing.  
2340 Mödling (AT)  
Denk Christoph Dipl.-Ing. Dr.techn.  
3200 Ober-Grafendorf (AT)

(74) Vertreter:  
Häupl & Ellmeyer KG, Patentanwaltskanzlei  
1070 Wien (AT)

### (54) Verfahren zur Reaktorproduktion von Kupfer-64 durch Neutroneneinfang von Kupfer-63

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Komplexen von  $^{63}\text{Cu}(\text{II})$  mit einem substituierten Phthalocyanin der nachstehenden Formel (I) (Sub-CuPc-Komplexen):



worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  jeweils unabhängig aus Wasserstoff und einwertigen Kohlenwasserstoff-Resten mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind, wobei zumindest zwei an unterschiedliche aromatische Ringe gebundene Reste  $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^2$  Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen sind;

zur Reaktorproduktion von Kupfer-64 durch Neutroneneinfang von Kupfer-63 mittels Beschuss der Sub-CuPc-Komplexe mit thermischen Neutronen zum Erhalt von aufgrund des Szilárd-Chalmers-Effekts aus den Komplexen freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen, wonach nichtumgesetzte Sub-CuPc-Komplexe und freies substituiertes Phthalocyanin in einem mit Wasser im Wesentlichen nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst werden, wovon die freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen durch Extraktion mit einer wässrigen Säurelösung abgetrennt und gewonnen werden.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reaktorproduktion von Kupfer-64 durch Neutroneneinfang von Kupfer-63.

### STAND DER TECHNIK

**[0002]** Kupfer-64 ist ein radioaktives, Positronen und Elektronen mittierendes Isotop von Kupfer und findet sowohl in der diagnostischen Positronenemissionstomographie (PET) als auch in der Radionuklidtherapie Anwendung als so genanntes "Theranostikum". Aufgrund seiner Halbwertszeit von 12,7 h ist sein Transport vom Produktions- zum Einsatzort auch über längere Strecken möglich.

**[0003]** Die Herstellung von Kupfer-64 erfolgt entweder in Zyklotronen oder Kernreaktoren. So können etwa in biomedizinischen Zyklotronen durch die Kernreaktion  ${}^{64}\text{Ni}(p,n){}^{64}\text{Cu}$  relativ große Mengen des gewünschten Nuklids mit hoher spezifischer Aktivität hergestellt werden. Dafür sind allerdings an Nickel-64 hochangereicherte Targets erforderlich, was mit hohen Kosten verbunden ist. Des Weiteren sind für die Targetherstellung, aber auch für die Kupfer/Nickel-Trennung und das Recycling des Nickels aufwändige nasschemische Prozesse erforderlich sind, die unter anderem auch elektrochemische Abscheidung, üblicherweise Elektroplattieren, umfassen. Zwar wird dabei  ${}^{64}\text{Cu}$  mit hoher spezifischer Aktivität gewonnen, allerdings wird nur eine eingeschränkte Gesamtaktivität von etwa 22 GBq pro Produktionszyklus erreicht, wodurch nur eine lokale Versorgung mit  ${}^{64}\text{Cu}$  gewährleistet werden kann, eine überregionale Versorgung jedoch schwierig umsetzbar ist.

**[0004]** Alternativ dazu kann Kupfer-64 in Kernreaktoren mittels Neutroneneinfang bei Bestrahlung von Zink mit schnellen Neutronen durch die Kernreaktion  ${}^{\text{nat}}\text{Zn}(n,p){}^{64}\text{Cu}$  erzeugt werden, wobei jedoch nur ausgewählte Kernreaktoren mit hohen Neutronenflüssen ausreichend schnelle Neutronen für diese Reaktion bereitstellen. Weiters ist dabei zwar kein Träger erforderlich, allerdings fallen als Nebenprodukt große Mengen des hochaktiven und mit einer Halbwertszeit von 244 Tagen recht langlebigen Radioisotops Zink-65 an, das durch langwierige Aufarbeitungsschritte vom Kupfer-64 abgetrennt werden muss und zusätzlich Probleme bei der Abfallentsorgung bereitet. Das Kupfer-64 wird dabei zwar in hohen spezifischen Aktivitäten gewonnen, allerdings werden nur mittlere Gesamtaktivitäten  $< 10$  GBq pro Produktionszyklus erzielt, weswegen dieser Prozess nicht zur Herstellung von  ${}^{64}\text{Cu}$  herangezogen wird.

**[0005]** In Kernreaktoren ist auch eine direkte Aktivierung von Kupfer durch Neutroneneinfang gemäß der Kernreaktion  ${}^{63}\text{Cu}(n,\gamma){}^{64}\text{Cu}$  möglich, die zwar hohe Aktivitäten an Kupfer-64 ermöglicht, das jedoch aufgrund der geringen molaren Aktivität nicht für die medizinische Anwendung geeignet ist. Die spezifische Aktivität lässt sich jedoch unter Nutzung des Szilárd-Chalmers-Effekts deutlich erhöhen. Darunter ist die Aufnahme eines thermischen (langsamen) Neutrons durch Atomkerne bei  $(n,\gamma)$ -Kernreaktionen zu verstehen, wobei der Atomkern des dabei neu gebildeten Isotops zunächst in einem hoch angeregten Zustand vorliegt und bei seiner Rückkehr in den Grundzustand ein Gammaquant ausstößt. Der dabei auftretenden Rückstoßeffekt ist deutlich hochenergetischer als typische chemische Bindungsenergien, was zur Freisetzung des neu gebildeten Isotops aus seiner chemischen Umgebung führt. Da sich dadurch die chemischen Eigenschaften der aktivierten Kerne deutlich von den nicht aktivierten unterscheiden, ist eine chemisch-physikalische Abtrennung vom Trägermaterial möglich.

**[0006]** Zu diesem Zweck werden üblicherweise Komplexverbindungen von Kupfer-63 als Targets eingesetzt, wobei das neu gebildete Kupfer-64 aus dem Komplex freigesetzt wird. Aus der Literatur ist seit Langem der Kupfer-Phthalocyanin- (CuPc-) Komplex als Targetmaterial bekannt; siehe beispielsweise W. Herr und H. Götte, "Gewinnung eines praktisch trägerfreien Radio-Kupfer-Präparates  ${}^{64}\text{Cu}$  von hoher Aktivität aus Cu-Phthalocyanin", Z. Naturforsch. 5a, 629-630 (1950); W. Herr, "Über die Isolierung von Radioisotopen des Zn, Ga, In, V, Mo, Pd, Os, Ir, Pt in praktisch trägerfreiem Zustand nach dem  $(n,\gamma)$ -Rückstoßverfahren aus Phthalocyanin-Metallkomplexen", Z. Naturforsch. 7b, 201-207 (1952); H. Ebihara, "Production of Copper-64 in High Spe-

cific Activity by the Szilard-Chalmers Process with Copper Phthalocyanine", Radiochim. Acta 6(3), 120-122 (1966); Moret et al., "<sup>64</sup>Cu Enrichment Using the Szilard-Chalmers Effect - The Influence of  $\gamma$ -dose", Appl. Radiat. Isot. 160, 109135 (2020)). Diese sind zwar prinzipiell gut für die Kernreaktionen einsetzbar, allerdings sind sie ausschließlich in konzentrierter Schwefelsäure löslich, was die Targetaufarbeitung höchst aufwändig und unpraktikabel gestaltet.

**[0007]** Diese umfasst genauer gesagt das Lösen des gesamten bestrahlten Targets in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, das anschließende Verdünnen der Lösung mit Wasser und die Neutralisation derselben mit 20%iger NH<sub>4</sub>OH-Lösung, den anschließenden Transfer der neutralisierten Lösung auf ein Ionenaustauscher-Harz, Waschen des Harzes mit Wasser und die Elution des an das Harz gebundenen <sup>64</sup>Cu mit verdünnter HCl, um eine gebrauchsfertige wässrige [<sup>64</sup>Cu]CuCl<sub>2</sub>-Lösung zu erhalten. Dass dabei hohe Verluste auftreten liegt für den Fachmann auf der Hand, weswegen diese Produktionsmethode auch nicht in industriellem Maßstab zur Anwendung kommt.

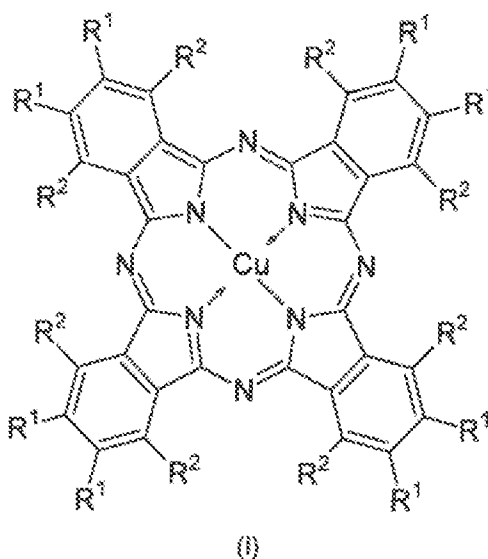
**[0008]** Aus der Literatur sind natürlich auch zahlreiche andere Komplexe von Kupfer- und anderen Metallionen als mit Phthalocyanin bekannt. So beschreiben etwa W. Freyer und L. Minh, "Synthese von Metallkomplexen des Tetra(2,3-anthra)tetraazaporphins und Vergleich ihrer Elektronenabsorptionsspektren mit denen anderer anellierter Tetraazaporphinsysteme", Monatsh. Chem. 117(4), 475-489 (1986), das Verhalten von Kupfer-, Nickel- und Aluminium-Komplexen mit verschiedenen Porphyrin-Derivaten mit jeweils an die vier Pyrrol-Ringe kondensierten Benzol-, Naphthalin-, Anthracen- und Tetracen-Ringsystemen, darunter auch mit einem Tetra(tert-butyl)-Derivat von Phthalocyanin. In WO 2010/136420 A1 werden ähnliche kondensierte Komplexe mit diversen zweiwertigen Metallionen und deren Verwendung für organische Solarzellen beschrieben, und JP-H-07286108 A offenbart auf verschiedenste Weise substituierte Tetraphenoxy-Phthalocyanine und deren Komplexe mit zweiwertigen Metallionen, die aufgrund ihrer guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zum Folienziehen und zur Ausbildung von Filmen auf Substraten eingesetzt werden können, die ihrerseits als optische Aufzeichnungsmedien geeignet sind.

**[0009]** Weiters offenbaren etwa Kumar et al., "Tetra-tert-butyl copper phthalocyanine-based QCM sensor for toluene detection in air at room temperature", Sens. Actuators B Chem. 210, 398-407 (2015), wie schon im Titel erwähnt, die Verwendung von Kupfer-Komplexen von Tetra-tert-butylphthalocyanin als Sensor aufgrund einer hohen Affinität der substituierten Komplexe für Toluol. Und schließlich beschreiben Kaipova et al., "Synthesis, characterization, conduction, and dielectric properties of tetra tert-butyl-sulfanyl substituted phthalocyanines", J. Coord. Chem. 68(4), 717-731 (2015), ein Tetra(tert-butylsulfanyl)-Derivat von Phthalocyanin sowie Komplexe davon mit Zink, Cobalt, Kupfer und Blei, wobei die Substituenten gegenüber den unsubstituierten Pc-Komplexen die Q-Banden-Absorption in Richtung des roten sichtbaren Lichts verschieben und die Löslichkeit verbessern sollen.

**[0010]** Ziel der Erfindung war vor diesem Hintergrund die Entwicklung eines Verfahrens zur Reaktorproduktion von Kupfer-64, durch das die obigen Nachteile beseitigt werden können.

## OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

**[0011]** Dieses Ziel erreicht die vorliegende Erfindung durch Bereitstellung der Verwendung von Komplexen von <sup>63</sup>Cu(II) mit einem substituierten Phthalocyanin der nachstehenden Formel (I) (Sub-CuPc-Komplexen):

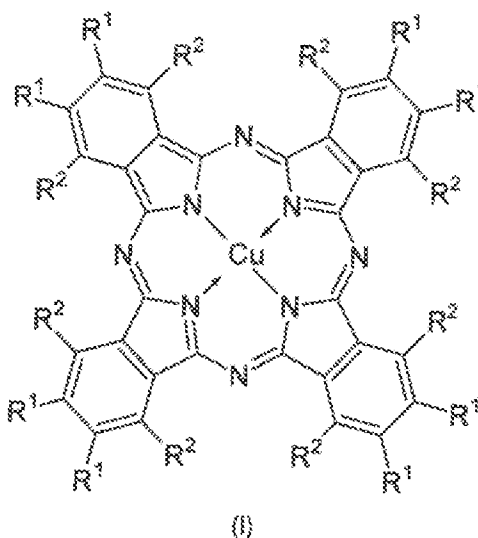


worin  $R^1$  und  $R^2$  jeweils unabhängig aus Wasserstoff und einwertigen Kohlenwasserstoff-Resten mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind, wobei zumindest zwei an unterschiedliche aromatische Ringe gebundene Reste  $R^1$  und/oder  $R^2$  Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen sind;

zur Reaktorproduktion von Kupfer-64 durch Neutroneneinfang von Kupfer-63 mittels Beschuss der Sub-CuPc-Komplexe mit thermischen Neutronen zum Erhalt von aufgrund des Szilárd-Chalmers-Effekts aus den Komplexen freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen, wonach nichtumgesetzte Sub-CuPc-Komplexe und freies substituiertes Phthalocyanin in einem mit Wasser im Wesentlichen nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst werden, wovon die freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen durch Extraktion mit einer wässrigen Säurelösung abgetrennt und gewonnen werden.

**[0012]** In anderen Worten stellt die Erfindung ein Verfahren zur Reaktorproduktion von Kupfer-64 durch Neutroneneinfang von Kupfer-63 mittels Beschuss von  $^{63}\text{Cu}(\text{II})$ -Phthalocyanin-Komplexen (CuPc-Komplexen) mit thermischen Neutronen zum Erhalt von aufgrund des Szilárd-Chalmers-Effekts aus den Komplexen freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen sowie anschließendes Lösen der nichtumgesetzten CuPc-Komplexe und von freiem Phthalocyanin in einem Lösungsmittel bereit, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

Komplexe von  $^{63}\text{Cu}(\text{II})$  mit einem substituierten Phthalocyanin der nachstehenden Formel (I) dem Neutronenbeschuss ausgesetzt werden:



worin  $R^1$  und  $R^2$  jeweils unabhängig aus Wasserstoff und einwertigen Kohlenwasserstoff-Resten mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind, wobei zumindest zwei an unterschiedliche aro-

matische Ringe gebundene Reste  $R^1$  und/oder  $R^2$  Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen sind;

wonach die substituierten Phthalocyanin-Komplexe (Sub-CuPc-Komplexe) in einem mit Wasser im Wesentlichen nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst werden, wovon die freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen durch Extraktion mit einer wässrigen Säurelösung abgetrennt und gewonnen werden.

**[0013]** Auf diese Weise entfällt gemäß vorliegender Erfindung vor allem die Notwendigkeit des Lösens des bestrahlten Targets in konzentrierter Schwefelsäure, aber auch der Einsatz eines Ionenaustauscher-Harzes, da die Komplexe von  $^{63}\text{Cu}(\text{II})$  mit wie oben definiert substituierten Phthalocyaninen - die hierin in der Folge der Einfachheit halber als Sub-CuPc-Komplexe bezeichnet werden - im Gegensatz zu den unsubstituierten CuPc-Komplexen auch in verschiedenen organischen Lösungsmitteln löslich sind. Dadurch kann die Aufarbeitung der aktivierten Targets durch einfache Extraktion der aufgrund des Szilárd-Chalmers-Effekts aus den Komplexen freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen aus einer solchen Lösung in einem mit Wasser im Wesentlichen nicht oder möglichst wenig mischbaren Lösungsmittel mit einer wässrigen Säurelösung erfolgen, wobei in Abhängigkeit von der geeigneten Wahl der Säure unmittelbar eine gebrauchsfertige wässrige Lösung - bei Verwendung von Salzsäure etwa eine  $[\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ -Lösung - erhalten wird.

**[0014]** Wesentlich ist dabei gemäß vorliegender Erfindung allerdings zweierlei, nämlich

a) einerseits die bereits erwähnte Löslichkeit der Sub-CuPc-Komplexe in organischen Lösungsmitteln, um die erfindungsgemäße Extraktion der aus den Komplexen freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen in die wässrige Phase zu ermöglichen, aber

b) andererseits aber auch die Tatsache, dass die Substituenten  $R^1$  bzw.  $R^2$  in Abhängigkeit von ihrer Struktur den Abstand zwischen den ansonsten planaren aromatischen Komplexen in entsprechendem Ausmaß erhöhen, zumal die Metallkomplex-Targets als kompakte Schichten eng aneinander anliegender, im Wesentlichen planarer Moleküle vorliegen.

**[0015]** Das bedeutet, dass in den der Bestrahlung unterzogenen Targets durch die Gegenwart der Substituenten  $R^1$  und/oder  $R^2$  sowohl die Zugänglichkeit der Sub-CuPc-Komplexe für jegliche Lösungsmittelmoleküle erhöht ist, was ihre Solvatisierbarkeit im Vergleich zu den unsubstituierten Komplexen durch Erleichterung der Wechselwirkung mit Lösungsmittelmolekülen ganz allgemein verbessert, d.h. nicht nur die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, sondern etwa auch jene in konzentrierter Schwefelsäure, in der auch unsubstituierte Komplexe löslich sind. Gleichzeitig wird aber auch die Zugänglichkeit der aus den Komplexen freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen für Wassermoleküle während des Extraktionsprozesses verbessert, was die Abtrennung des aktivierten  $^{64}\text{Cu}$  von nicht aktiviertem, weiterhin komplexgebundenem  $^{63}\text{Cu}$  erleichtert.

**[0016]** In anderen Worten beruht die vorliegende Erfindung nicht nur auf der literaturbekannten Tatsache, dass substituiertes Phthalocyanin und dessen Komplexe auch in organischen Lösungsmitteln löslich ist, sondern auch auf weiteren Überlegungen und Konzepten der Erfinder.

**[0017]** Zur Förderung der erwähnten Erhöhung des Abstands zwischen den planaren aromatischen Komplexen bzw. der Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln reicht es gemäß vorliegender Erfindung (zumindest theoretisch) völlig aus, wenn nur zwei Reste  $R^1$  und/oder  $R^2$  an unterschiedliche aromatische Ringe des Phthalocyanins gebunden sind, wenn diese die dafür erforderliche Sperrigkeit aufweisen bzw. eine ausreichende Verbesserung der Löslichkeit in Lösungsmitteln bewirken, was der Grund für die Bedingung ist, dass es sich um Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen handelt.

**[0018]** Welcher dieser beiden Aspekte in stärkerem Ausmaß zum Tragen kommt, hängt aber nicht nur von der Auswahl der Substituenten ab, sondern auch von deren Position im Molekül. So ist etwa von einem sperrigen Substituenten, der vor allem den Abstand zwischen den Schichten erhöhen soll, eine etwas stärkere Wirkung zu erwarten, wenn es sich um einen ein wenig näher zum Molekülzentrum liegenden Substituenten  $R^2$  handelt, während ein Substituent, der vor allem die Löslichkeit verbessern soll, als weiter außen liegender Substituent  $R^1$  wirksamer sein sollte. Aufgrund des Umstands, dass Phthalocyanine, die mit Resten  $R^1$  substituiert sind, etwas einfacher zu synthetisieren und daher eher im Handel erhältlich sind, sind die Kohlenwasserstoff-

Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen jedoch in manchen bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung vorzugsweise jeweils Reste R<sup>1</sup>.

**[0019]** In besonders bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung erfüllen jedoch alle Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beide Zwecke gleichzeitig, wenn auch nicht unbedingt in ähnlich starkem Ausmaß. Das heißt beispielsweise, dass trotz etwaiger Sperrigkeit der Substituenten vermieden werden sollte, dass sie die Wasserlöslichkeit der Komplexe erhöhen, um zu vermeiden, dass während der Extraktion nennenswerte Mengen an nicht aktivierten Komplexen oder an freiem substituiertem Phthalocyanin in die wässrige Phase übergehen. Aus diesem Grund sollten die Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beispielsweise keine allzu große Anzahl an die Wasserlöslichkeit fördernden Heteroatomen oder -atomgruppen wie etwa -O-, OH-, -CHO, =O oder COOH aufweisen, wenngleich solche Atome oder Gruppen prinzipiell durchaus enthalten sein können, wie auch spätere konkrete Ausführungsformen zeigen. Von der Gegenwart anderer Elemente als C, H, N, O oder auch F ist allerdings Abstand zu nehmen, da diese während der Bestrahlung ebenfalls aktiviert werden könnten, was die Reinheit des gewünschten Radionuklids Kupfer-64 verringern würde. Fluor ist hingegen aufgrund seiner die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln fördernden Wirkung durchaus zu bevorzugen.

**[0020]** Zur Förderung der oben beschriebenen Wirkung der Erfindung ist in bevorzugten Ausführungsformen zumindest ein Rest R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> an jedem der vier Ringe ein Kohlenwasserstoff-Rest mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen, und noch bevorzugter einer mit 4 bis 20 Kohlenstoffatomen, insbesondere einer mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen.

**[0021]** Wie bereits zuvor angedeutet, handelt es sich dabei vorzugsweise um Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen, die entweder sterisch anspruchsvolle, sperrige Reste oder hydrophobe Reste sind, noch bevorzugter um Kombinationen davon und insbesondere solche, die eine möglichst schlechte Wasserlöslichkeit bewirken.

**[0022]** So sind oder umfassen die Reste in manchen Ausführungsformen der Erfindung jeweils zumindest eine aus linearen, verzweigten, zyklischen und/oder verbrückten bi- oder polyzyklischen Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- und Alkenyloxygruppen ausgewählte Gruppe, wobei lineare und zyklische Reste oder Gruppen eher die Löslichkeit verbessern, während verzweigte und verbrückte oder polyzyklische Reste oder Gruppen in erster Linie zur Abstandsvergrößerung zwischen den Schichten beitragen - aber bei entsprechender Auswahl auch gleichzeitig die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln erhöhen. Zu diesem Zweck sind oder umfassen die Reste in bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung jeweils zumindest eine aus tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, Isooctyl, Norbornyl, Norbornenyl, Bornyl, Adamantyl, Borneolyl, Campheryl, Dicyclopentadienyl, Tetrahydrodicyclopentadienyl, Derivaten davon und Gemischen davon ausgewählte Gruppe. Aus Gründen der Verfügbarkeit sowie der Beschränkung des Molekulargewichts der Komplexe handelt es sich beispielsweise um eine aus tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Pentyloxy und n-Hexyloxy ausgewählte Gruppe.

**[0023]** Auch aromatische Ringe in den Resten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind nicht explizit ausgeschlossen, zumal auch diese die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Toluol, erhöhen können. Allerdings sollte deren Anbindung an die aromatischen Ringe des Phthalocyanins nicht direkt über den aromatischen Ring im Substituenten erfolgen, da bei Vorliegen einer Konjugation zwischen den Ringen die Planarität der Komplexe nicht gestört wird. Somit sind etwa direkt gebundene Phenyl- oder Naphthyl-Gruppen nicht zu bevorzugen. Analoges gilt auch für Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> mit Doppel- oder Dreifachbindungen, bei denen direkt gebundene Vinyl- oder Ethinyl-Gruppen ebenfalls nicht zu bevorzugen sind.

**[0024]** Kupfer kommt natürlich in den Isotopen Kupfer-63 (70%) und Kupfer-65 (39%) vor. Für höhere Kupfer-64-Ausbeuten bei gleichbleibender Targetmasse können anstelle von Komplexen von natürlichem Kupfer auch mit Kupfer-63 angereicherte Kupfer(II)-phthalocyanine eingesetzt werden. Dadurch kann nicht nur die erreichbare Aktivität an Kupfer-64 erhöht, sondern auch die unerwünschte Entstehung von kurzlebigen Kupfer-66 unterbunden werden. Weiters kann der Einsatz von <sup>15</sup>N-angereicherten Kupfer(II)-phthalocyaninen durch Unterbindung von <sup>14</sup>N-Kernreaktionen zu höheren spezifischen Aktivitäten führen. Der einschlägige Fachmann ist problemlos

in der Lage, für die Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignete Targets auszuwählen.

**[0025]** Gemäß vorliegender Erfindung erfolgt die Bestrahlung der Sub-CuPc-Komplexe im Target vorzugsweise für eine Dauer im Bereich von einer bis drei Halbwertszeiten von Kupfer-64, d.h. im Bereich von 12 bis 36 h, wobei die Menge an Target nicht speziell eingeschränkt und ausschließlich durch die Größe der jeweils verwendeten Probenkapsel, die in der Regel ein Fassungsvermögen von mehreren Gramm des Targets aufweist, sowie durch die Bestrahlungsposition limitiert ist.

**[0026]** In bevorzugten Ausführungsformen werden die nichtumgesetzten Sub-CuPc-Komplexe der Formel (I) und freies substituiertes Phthalocyanin vorzugsweise in einem aromatischen Kohlenwasserstoff oder einem Alkylether als Lösungsmittel gelöst, die mit Wasser im Wesentlichen nicht mischbar sind, noch bevorzugter in Toluol oder Diethylether. Die Menge an Lösungsmittel ist nicht speziell eingeschränkt, sollte jedoch eher gering gehalten werden, um eine gute Durchmischung mit der wässrigen Phase während der späteren Extraktion zu gewährleisten. Angesichts von Targetmengen im Bereich von mehreren Gramm wird die Menge an organischem Lösungsmittel, in Abhängigkeit von der Löslichkeit des jeweiligen substituierten Phthalocyanins, wohl im Bereich von mehreren Millilitern bis hin zu ein oder zwei Litern liegen.

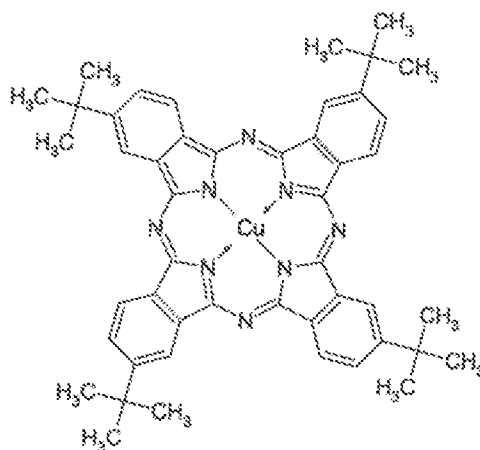
**[0027]** Das Extraktionsvolumen, d.h. die bei der Extraktion eingesetzte Menge an wässriger Säurelösung, sollte möglichst gering sein, um eine hohe Aktivität des Radioisotops pro Milliliter zu gewährleisten, und wird für Gramm-Mengen an Target üblicherweise im Bereich von wenigen Millilitern bis hin zu maximal 500 ml liegen. Diese Menge kann selbstverständlich auf mehrere Extraktionsfraktionen verteilt sein.

**[0028]** In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung erfolgt die Extraktion der gelösten aktivierten Targets mit einer verdünnten wässrigen Salzsäure-Lösung, um analog zum Stand der Technik auf kostengünstige Weise eine sofort gebrauchsfertige wässrige  $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ -Lösung zu erhalten. Allerdings können auch beliebige andere wässrige Säurelösungen eingesetzt werden, um andere gewünschte wässrige Lösungen von  $^{64}\text{Cu}^{2+}$ -Salzen zu erhalten. Die Konzentration kann gegebenenfalls durch Einengen der Lösung erhöht werden.

## BEISPIEL

**[0029]** Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand eines repräsentativen Beispiels konkret beschrieben, freilich ohne auf diese Ausführungsform beschränkt zu sein. Vielmehr dient dieses lediglich zur Illustration der Funktionsweise und der Wirkung der Erfindung. Der einschlägige Fachmann ist ohne weiteres in der Lage, Kupfer-Komplexe mit anderen substituierten Phthalocyaninen zu erwerben - oder gemäß in der Literatur verfügbaren Arbeitsvorschriften zu synthetisieren - und analog zum nachstehenden Beispiel im erfindungsgemäßen Verfahren einzusetzen.

**[0030]** Die Erfinder haben als bislang einziges Beispiel für die Erfindung Kupfer(II)-2,9,16,23-tetra-tert-butyl-29H,31 H-phthalocyanin, tBu-CuPc, der nachstehenden Formel (II) ausgewählt:



(II)

**[0031]** Der Grund für die Auswahl des vierfach mit tert-Butyl substituierten CuPc-Komplexes, tBu-CuPc, als erstes konkretes Ausführungsbeispiel für die vorliegende Erfindung liegt in der kommerziellen Verfügbarkeit (Sigma Aldrich) der Komplexverbindung zu einem verhältnismäßig günstigem Preis.

**[0032]** Generell ist bei kommerziell erhältlichen Sub-CuPc-Komplexen eine Aufreinigung vor der Verwendung empfehlenswert, da diese zum Teil beträchtliche Mengen an freiem Kupfer enthalten, was die spezifische Aktivität des extrahierten Kupfer-64 signifikant verschlechtern würde. Diese Aufreinigung kann ebenfalls durch einfaches Lösen der Komplexe im organischen Lösungsmittel und Extraktion mit verdünnter Säurelösung erfolgen.

**[0033]** Von den Erfindern wurde durch Extraktion vorgereinigtes tBu-CuPc (24 mg) in einer Bestrahlungskapsel im Trockenbestrahlungsrohr eines TRIGA Mark II Forschungsreaktors 8 h lang einem Neutronenfluss von  $2 \cdot 10^{12} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  ausgesetzt.

**[0034]** Nach einer Abklingzeit von 60 min (Abklingen von Kupfer-66) wurde das Targetmaterial in 25 ml Toluol gelöst. Die tiefblaue organische Lösung wurde mit 3 x 4 ml 0,8%iger wässriger HCl extrahiert, wonach die vereinigten farblosen wässrigen Phasen zweimal mit Toluol gewaschen wurden.

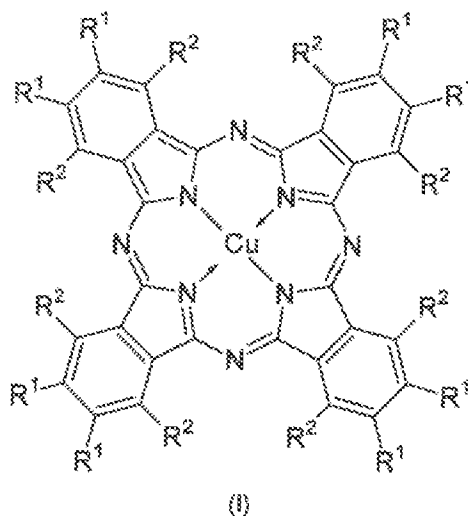
**[0035]** Mittels HPGe-Gammaspektroskopie wurde im Extrakt eine Kupfer-64-Aktivität von 25 MBq sowie eine radiochemische Reinheit > 99 % ermittelt. Anhand der mittels ICP-OES bestimmten Gesamt-Kupferkonzentration wurde eine molare Aktivität von 950 MBq/ $\mu\text{mol}$  ermittelt, was einem "Anreicherungsfaktor" von etwa 450 entspricht.

**[0036]** Weitere Versuche mit anderen Sub-CuPc-Komplexen, unter anderem mit Hexyl- und Hexyloxy-Substituenten, sind Gegenstand derzeitiger und zukünftiger Experimente der Erfinder, wobei freilich die Verfügbarkeit von Forschungsreaktoren stark limitiert ist. Um die erzielbaren Aktivitäten (sowie auch die spezifische Aktivität) zu erhöhen sind zudem Experimente an Hochflussreaktoren geplant.

**[0037]** Allerdings zeigt auch bereits das obige erste konkrete Beispiel die Funktionalität und die Vorteile der vorliegenden Erfindung gegenüber dem Stand der Technik.

## Patentansprüche

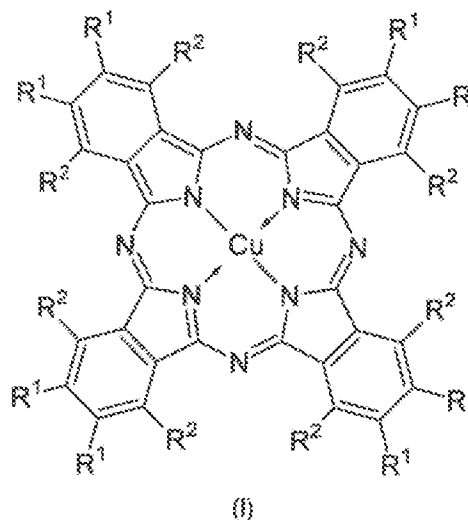
1. Verwendung von Komplexen von  $^{63}\text{Cu}(\text{II})$  mit einem substituierten Phthalocyanin der nachstehenden Formel (I) (Sub-CuPc-Komplexen):



worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  jeweils unabhängig aus Wasserstoff und einwertigen Kohlenwasserstoff-Resten mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind, wobei zumindest zwei an unterschiedliche aromatische Ringe gebundene Reste  $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^2$  Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen sind;

zur Reaktorproduktion von Kupfer-64 durch Neutroneneinfang von Kupfer-63 mittels Beschuss der Sub-CuPc-Komplexe mit thermischen Neutronen zum Erhalt von aufgrund des Szilárd-Chalmers-Effekts aus den Komplexen freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen, wonach nichtumgesetzte Sub-CuPc-Komplexe und freies substituiertes Phthalocyanin in einem mit Wasser im Wesentlichen nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst werden, wovon die freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen durch Extraktion mit einer wässrigen Säurelösung abgetrennt und gewonnen werden.

2. Verfahren zur Reaktorproduktion von Kupfer-64 durch Neutroneneinfang von Kupfer-63 mittels Beschuss von  $^{63}\text{Cu}(\text{II})$ -Phthalocyanin-Komplexen (CuPc-Komplexen) mit thermischen Neutronen zum Erhalt von aufgrund des Szilárd-Chalmers-Effekts aus den Komplexen freigesetzten  $^{64}\text{Cu}(\text{II})$ -Ionen sowie anschließendes Lösen der nichtumgesetzten CuPc-Komplexe und von freiem Phthalocyanin in einem Lösungsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, dass Komplexe von  $^{63}\text{Cu}(\text{II})$  mit einem substituierten Phthalocyanin der nachstehenden Formel (I) (Sub-CuPc-Komplexe) dem Neutronenbeschuss ausgesetzt werden:



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig aus Wasserstoff und einwertigen Kohlenwasserstoff-Resten mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind, wobei zumindest zwei an unterschiedliche aromatische Ringe gebundene Reste R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen sind;

wonach die substituierten Phthalocyanin-Komplexe in einem mit Wasser im Wesentlichen nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst werden, wovon die freigesetzten <sup>64</sup>Cu(II)-Ionen durch Extraktion mit einer wässrigen Säurelösung abgetrennt und gewonnen werden.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass zumindest ein Rest R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> an jedem der vier Ringe ein Kohlenwasserstoff-Rest mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 4 bis 20 Kohlenstoffatomen, noch bevorzugter mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, ist.
4. Verwendung oder Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen jeweils Reste R<sup>1</sup> sind.
5. Verwendung oder Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kohlenwasserstoff-Reste mit zumindest 4 Kohlenstoffatomen sterisch anspruchsvolle, sperrige Reste und/oder hydrophobe Reste sind.
6. Verwendung oder Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Reste jeweils zumindest eine aus linearen, verzweigten, zyklischen und/oder verbrückten bi- oder polyzyklischen Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- und Alkenyloxygruppen ausgewählte Gruppe sind oder umfassen.
7. Verwendung oder Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Reste jeweils zumindest eine aus tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, Isooctyl, Norbornyl, Norbornenyl, Bornyl, Adamantyl, Borneolyl, Campheryl, Dicyclopentadienyl, Tetrahydrodicyclopentadienyl, Derivaten davon und Gemischen davon ausgewählte Gruppe, vorzugsweise eine aus tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Pentyloxy und n-Hexyloxy ausgewählte Gruppe, sind oder umfassen.
8. Verwendung oder Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die nichtumgesetzten Sub-CuPc-Komplexe der Formel (I) und freies substituiertes Phthalocyanin in einem aromatischen Kohlenwasserstoff oder einem Alkylether als Lösungsmittel gelöst werden.
9. Verwendung oder Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die nichtumgesetzten Sub-CuPc-Komplexe der Formel (I) und freies substituiertes Phthalocyanin in Toluol oder Diethylether gelöst werden.
10. Verwendung oder Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass die freigesetzten <sup>64</sup>Cu(II)-Ionen mit einer verdünnten wässrigen Salzsäure-Lösung extrahiert werden.

**Hierzu keine Zeichnungen**