

①⑫

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

④⑤ Veröffentlichungstag der Patentschrift:
06.07.83

⑤① Int. Cl.³: **B 01 D 15/08, G 21 G 1/00,**
A 61 K 43/00

②① Anmeldenummer: **80100734.5**

②② Anmeldetag: **14.02.80**

⑤④ **Verfahren zur Trennung von Technetium-99m von Molybdän-99.**

③① Priorität: **20.02.79 DE 2906439**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.09.80 Patentblatt 80/18

④⑤ Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
06.07.83 Patentblatt 83/27

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE-A-1 929 067
FR-A-2 148 456

⑦③ Patentinhaber: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,**
Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

⑦② Erfinder: **Molter, Michael Dr., Unter den Akazien 7,**
D-6000 Frankfurt am Main 70 (DE)
Erfinder: **Pütter, Dietrich, Platanenstrasse 14,**
D-6230 Frankfurt am Main 80 (DE)

EP 0 014 957 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Verfahren zur Trennung von Technetium-99m von Molybdän-99

In der nuklearmedizinischen Diagnostik hat sich in den letzten Jahren Technetium-99m wegen seiner günstigen physikalischen Eigenschaften (keine Korpuskularstrahlung, γ -Energie von 140 keV, Halbwertszeit von 6 h) und der damit verbundenen geringen Strahlenbelastung für Patienten und Personal weitgehend durchgesetzt. Wegen der kurzen Halbwertszeit des Technetium-99m und den damit verbundenen starken Aktivitätsverlusten beim Transport wird es nur noch selten in isolierter Form versandt. Mit einem Technetium-Generator kann Tc-99m leicht von seinem Mutternuklid Mo-99 abgetrennt werden. Wegen der längeren Halbwertszeit von Mo-99 (HWZ = 66,7 h) werden die durch den Transport bedingten Aktivitätsverluste in Grenzen gehalten. Weil nach Abtrennung des Tc-99m durch Elution aus dem noch auf der Säule vorhandenen Molybdän-99 wieder Technetium-99m nachgebildet wird, kann ein Technetium-99m-Generator ein bis zwei Wochen lang täglich ein- bis zweimal eluiert werden.

Es ist bekannt, daß die berechneten Mengen an Technetium-99m vor allem bei Generatoren mit einer größeren Mo-99-Beladung oft deutlich unterschritten werden. Diese Ausbeuteeinbußen, in besonderen Fällen Ausbeutezusammenbrüche werden durch »Strahlenreduktion« verursacht. Die als β -Strahlung des Mo-99 emittierten Elektronen reduzieren das in der Aluminiumoxid-Säule als Pertechnetat-Ion TcO_4^- vorliegende Technetium (Oxidationsstufe +7) zu einer niedrigeren Oxidationsstufe. Das reduzierte Technetium ist im Gegensatz zum Pertechnetat an das Aluminiumoxid der Generatorsäule gebunden und kann nicht eluiert werden. Je größer die Strahlendosis in dem Teil der Säule ist, in dem das Tc-99m entsteht, desto mehr Pertechnetat wird reduziert. Bei Generatoren, die mit aus den Spaltprodukten des Uran-235 gewonnenem Mo-99 (sogenanntem Spaltmolybdän) hergestellt werden, ist dieser Teil der Säule wegen der hohen spezifischen Aktivität des Mo-99 besonders klein und folglich die absorbierte Dosis besonders hoch. Deshalb ist auch das Risiko der Ausbeuteverminderung bei mit Spaltmolybdän hergestellten Generatoren besonders hoch.

Um Ausbeuteeinbußen durch Strahlenreduktion zu verhindern, sind mehrere Möglichkeiten beschrieben worden, die jedoch alle gewisse Nachteile haben.

1. Man kann einer als Elutionsmittel dienenden physiologischen Kochsalzlösung ein Oxidationsmittel wie H_2O_2 oder NaOCl zusetzen, das das reduzierte Technetium wieder zum Pertechnetat oxidiert. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß solche Oxidationsmittel vor der Verwendung der Eluate für die Markierung bestimmter organspezifischer Substanzen wieder zerstört werden muß, z. B. durch Verkochen.
2. Bringt man nach jeder Elution durch Trockensaugen der Säule frischen Sauerstoff in das System, so wird die Strahlenreduktion so lange verhindert, wie noch genug Sauerstoff in der Säule vorhanden ist. Der Nachteil dieser Methode ist eine umständlichere Elutionstechnik.
3. Aus DE-B-2 238 503 ist bekannt, daß durch den Zusatz von Nitrat oder Nitrit zum Elutionsmittel die Reduktion des Pertechnetat-Ions verhindert werden kann. Gegen die Verwendung von Nitrat und Nitrit, die beide ins Eluat und somit in den Organismus gelangen, spricht die noch nicht geklärte Rolle, die Nitrit, das in kleinen Mengen auch aus dem Nitrat entsteht, bei der Krebsbildung spielt.
4. Aus DE-A-1 929 067 ist bekannt, daß man durch Zusatz eines Oxidationsmittels zur Elutionslösung die Ausbeute an Tochterisotopen beträchtlich erhöhen kann. Als solche Oxidationsmittel werden beispielsweise genannt Sauerstoff, Natriumhypochlorit, Kaliumpermanganat, Eisen-III-chlorid, Wasserstoffperoxid oder ein Alkalimetallperhalogenat; weiterhin sowohl organische als auch anorganische oxidierende Mittel, z. B. Peressigsäuren, Kupfer-II-acetat, Jodisobenzol, Phenanthrenchinon und Pyridin-N-oxid. Es werden keine Maßnahmen empfohlen, ein Oxidationsmittel auf dem Adsorbens zu fixieren, weshalb im Eluat störende Mengen an Oxidationsmittel auftreten.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Trennung von Technetium-99m von an Aluminiumoxid gebundenem Molybdän-99 mit Elutionsmitteln aus Nuklidgeneratoren, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Kupfer-Salz im Gewichtsverhältnis Cu zu Al_2O_3 zwischen 1 : 10 und 1 : 5000 — vorzugsweise zwischen 1 : 50 und 1 : 300 — auf dem Aluminiumoxid fixiert, indem man das Kupfer-Salz in Wasser löst und die entsprechende Menge saures Aluminiumoxid in dieser Lösung suspendiert, anschließend den pH auf einen Wert zwischen 4 und 9 — vorzugsweise zwischen 6,5 und 7,5 — einstellt und das so mit Kupfer beladene Aluminiumoxid abtrennt und bei Temperaturen zwischen 120 und 250°C trocknet.

Vorzugsweise wird das mit Kupfer-Salz beladene Aluminiumoxid bei 180—220°C getrocknet.

Als Kupfer-(II)-Salz werden insbesondere das Nitrat, Acetat und vorzugsweise das Chlorid verwendet.

Als Elutionsmittel werden zweckmäßig Salzlösungen, insbesondere physiologische Salzlösungen wie physiologische Kochsalzlösung, weiterhin verdünnte Mineralsäuren wie verdünnte Salzsäure oder Salpetersäure, verwendet.

Um den Gehalt an Kupferionen im Eluat niedrig zu halten, wird die Aluminiumoxidfüllung der Generatorsäule aus zwei Teilen hergestellt, von der der obere Teil aus mit Kupfersalz beladenem

Aluminiumoxid und der Unterteil aus unbehandeltem Aluminiumoxid besteht. Vorteilhaft werden nur $\frac{1}{20}$ bis $\frac{1}{2}$, vorzugsweise $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{3}$, des Aluminiumoxid-Volumens am oberen Ende der Säule, wo später das Mo-99 fixiert wird, mit dem mit Kupfer-Salz beladenen Aluminiumoxid gefüllt, während der verbleibende Teil des in der Säule für das Aluminiumoxid zur Verfügung stehenden Raums mit unbehandeltem Aluminiumoxid (sauer) gefüllt wird.

Bei dieser Verfahrensweise liegt der Gehalt an Kupferionen im Eluat in der Regel unter 1 ppm, wobei es in den angegebenen Grenzen gleichgültig ist, wieviel Kupfer-Salz dem Elutionsmittel bzw. dem Aluminiumoxid zugesetzt wird. (Der normale Gehalt an Kupfer im menschlichen Serum liegt bei etwa 1,2 ppm.)

Das Verfahren gemäß der Erfindung ermöglicht die Herstellung und den Betrieb von Technetiumgeneratoren ohne Ausbeuteeinbuße durch Strahlenreduktion; dabei ist es weder erforderlich, zwischen den einzelnen Elutionen die Generatorsäule trockenzusaugen, noch kann ein nennenswerter Teil des verwendeten Ausbeutestabilisators ins Eluat gelangen.

Beispiel 1

Es werden mehrere Generatorsäulen, die je 1,4 g Aluminiumoxid S, sauer, superaktiv; Fa. Riedel de Haën, Best.-Nr. 31183 enthalten, mit einer Spaltnmolybdän-Lösung beladen und arbeitstäglich eluiert, wobei als Elutionsmittel physiologische Kochsalzlösung verwendet wird, der unterschiedliche Mengen an $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ zugesetzt wurde. In Tabelle 1 sind die Elutionsausbeuten in % bezogen auf die vorhandene Mo99-Aktivität angegeben.

Tabelle 1

Molybdän-aktivität zum Zeitpunkt X	Gehalt an $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ im Elutionsmittel	1. Elution $t = x$ -3 Tage	2. Elution $t = x$	3. Elution $t = x$ +1 Tag	4. Elution $t = x$ +2 Tage	5. Elution $t = x$ +3 Tage	6. Elution $t = x$ +4 Tage
395 mCi	—	77,4	90,1	71,9	57,8	53,3	46,7
632 mCi	0,01%	80,8	88,0	80,3	79,8	80,4	80,3
384 mCi	0,05%	81,9	90,2	81,3	80,8	81,5	80,7
387 mCi	0,005%	81,2	89,5	80,1	80,2	80,6	80,1

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß bei Zusatz von $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ zum Elutionsmittel die Elutionsausbeute mit etwa 80% im zu erwartenden Bereich liegt, während sie ohne diesen Zusatz ab der 3. Elution deutlich unter diesen Wert sinkt.

Beispiel 2

10 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ werden in 400 ml bidest. Wasser gelöst. Dann werden unter kräftigem Rühren 200 g Al_2O_3 (sauer) langsam zugegeben. Anschließend werden 10 ml 20%ige Natronlauge zugesetzt und so lange gerührt (15–20 min), bis sich der pH-Wert stabilisiert hat (er beträgt dann etwa 8,5). Danach wird der pH-Wert mit konz. Salzsäure (ca. 0,5 ml) etwa auf pH 7 gebracht. Wenn sich der pH-Wert stabilisiert hat, wird dekantiert, mit bidest. Wasser aufgeschlämmt, erneut dekantiert und 15 Stunden bei 200°C getrocknet.

In eine Glassäule werden 1 g unbehandeltes Aluminiumoxid (sauer) und darüber 150 mg eines wie oben beschriebenen mit Kupfer-(II)-Ionen beladenen Aluminiumoxids eingefüllt. Diese Säule wird mit Mo-99 beladen und arbeitstäglich eluiert. Als Elutionsmittel diente eine physiologische Kochsalzlösung, die mit üblicherweise zur Verpackung dienender PVC-Folie zusammen im Autoklaven erhitzt wurde. Es ist bekannt, daß dabei ein Teil des Weichmachers der Folie in das Elutionsmittel gelangt, und daß durch solche organischen Verunreinigungen starke Ausbeuteverminderungen auftreten. Zum Vergleich wurde eine Säule untersucht, die nur unbehandeltes Aluminiumoxid enthielt.

Die Elutionsausbeuten sind in Tabelle 2 angegeben:

Tabelle 2

5	Molybdän- aktivität zum Berechnungs- zeitpunkt	Menge an $\text{CuCl}_2 \cdot 2$ $\text{H}_2\text{O/g}$ Al_2O_3	Elutionsausbeuten in % (bezogen auf Mo-99)									
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
	570 mCi	–	85,0	5,4	4,8	7,0	11,2	28,0	10,1	17,1	10,3	10,0
10	505 mCi	50 mg	84,1	76,6	80,1	81,3	91,2	91,3	74,4	74,1	73,9	80,3

15 Tabelle 2 zeigt, daß durch den Zusatz von $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ zu Aluminiumoxid Ausbeutezusammenbrüche verhindert werden, die ohne diesen Zusatz unter bestimmten Umständen sehr massiv auftreten können.

Beispiel 3

20 Entsprechend dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren wurden Säulen mit 10, 20, 30, 40 und 50 mg $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ pro g Al_2O_3 hergestellt und arbeitstäglich eluiert. Die Elutionsausbeuten sind in Tabelle 3 angegeben:

25 Tabelle 3

30	Molybdän- aktivität zum Berechnungs- zeitpunkt	Menge an $\text{CuCl}_2 \cdot 2$ $\text{H}_2\text{O/g}$ Al_2O_3	Elutionsausbeuten in % (bezogen auf Mo-99)									
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
	597 mCi	–	97,2	84,0	75,8	36,7	39,6	57,5	30,4	22,1	20,4	20,5
	597 mCi	10 mg	97,6	86,0	86,7	86,8	85,6	95,8	87,5	84,7	84,7	83,6
35	586 mCi	20 mg	99,0	87,6	89,1	87,6	85,9	95,4	87,1	88,2	85,9	85,1
	597 mCi	30 mg	99,0	86,0	87,9	86,9	86,4	93,8	87,3	88,1	86,9	85,6
40	592 mCi	40 mg	98,5	87,4	88,6	87,9	88,2	95,4	88,0	87,3	84,6	85,9
	592 mCi	50 mg	98,5	88,4	87,3	84,3	87,2	96,9	88,2	88,3	85,3	85,9

45 Tabelle 3 zeigt, daß durch den Zusatz von Kupfer-(II)-chlorid zu Aluminiumoxid die Elutionsausbeuten über den gesamten Verwendungszeitraum in der erwarteten Größenordnung liegen, während sie ohne diesen Zusatz ab der 3. Elution deutlich niedriger sind.

50 Beispiel 4

Entsprechend dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren wurden Säulen mit 15 mg Kupfer-(I)-chlorid pro g Al_2O_3 hergestellt und arbeitstäglich eluiert. Die Ausbeuten sind in Tabelle 4 angegeben:

55

60

65

Tabelle 4

Mo-99- Aktivität zum Berechnungs- zeitpunkt	Cu(II) auf dem Al_2O_3 fixiert	Elutionsausbeute in % (bezogen auf MO-99)										
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
653 mCi	—	69,7	30,2	80,3*	51,4	49,9	43,5	48,1	41,2*	49,0	73,0	5
657 mCi	*	72,6	69,6	80,7*	73,8	73,8	73,3	75,2	76,6*	71,7	74,6	10

(bei den mit * gekennzeichneten Werten lag die Regenerationszeit zwischen den Elutionen statt der normalerweise üblichen 24 Stunden bei 72 Stunden).

15

Patentansprüche

1. Verfahren zur Trennung von Technetium-99m von an Aluminiumoxid gebundenem Molybdän-99 mit Elutionsmitteln aus Nuklidgeneratoren, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Kupfer-Salz im Gewichtsverhältnis Cu zu Al_2O_3 zwischen 1 : 10 und 1 : 5000 — vorzugsweise zwischen 1 : 50 und 1 : 300 — auf dem Aluminiumoxid fixiert, indem man das Kupfer-Salz in Wasser löst und die entsprechende Menge saures Aluminiumoxid in dieser Lösung suspendiert, anschließend den pH auf einen Wert zwischen 4 und 9 — vorzugsweise zwischen 6,5 und 7,5 — einstellt und das so mit Kupfer beladene Aluminiumoxid abtrennt und bei Temperaturen zwischen 120 und 250°C trocknet.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Aluminiumoxidfüllung der Generatorsäule aus 2 Teilen besteht, von der der obere Teil aus mit Kupfersalz beladenem Aluminiumoxid und der Unterteil aus unbehandeltem Aluminiumoxid besteht.

25

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kupfersalz Kupfer-(II)-chlorid ist.

30

Claims

1. A process for separating technetium-99m from molybdenum-99 bound to alumina, using eluents from nuclide generators, which comprises fixing on the alumina a copper salt in a weight ratio of Cu to Al_2O_3 between 1 : 10 to 1 : 5000, preferably 1 : 50 to 1 : 300, by dissolving the copper salt in water and suspending the corresponding quantity of acid alumina in the resulting solution, subsequently adjusting the pH to a value between 4 and 9, preferably between 6.5 and 7.5, separating the alumina loaded with copper and drying it at temperatures between 120 and 250°C.

35

2. The process as claimed in claim 1, wherein the alumina charge of the generator column consists of two portions, the top portion consisting of alumina loaded with copper salt and the lower portion consisting of untreated alumina.

40

3. The process as claimed in claims 1 to 2, wherein the copper salt is copper(II) chloride.

45

Revendications

1. Procédé pour séparer le technétium-99m du molybdène-99 lié à un oxyde d'aluminium, au moyen d'éluants, à partir de générateurs de nucléides, caractérisé en ce qu'on fixe un sel de cuivre dans un rapport pondéral Cu/ Al_2O_3 compris entre 1 : 10 et 1 : 5000, de préférence entre 1 : 50 et 1 : 300, sur l'oxyde d'aluminium en dissolvant le sel de cuivre dans de l'eau et en mettant la quantité correspondante d'oxyde d'aluminium acide en suspension dans cette solution, puis en ajustant le pH à une valeur comprise entre 4 et 9, de préférence entre 6,5 et 7,5, et en séparant l'oxyde d'aluminium ainsi chargé en cuivre et le séchant à des températures comprises entre 120 et 250°C.

50

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le garnissage d'oxyde d'aluminium de la colonne du générateur est constitué de 2 parties, la partie supérieure étant constituée d'un oxyde d'aluminium chargé de sel de cuivre et la partie inférieure étant constituée d'un oxyde d'aluminium non-traité.

55

3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le sel de cuivre est le chlorure de cuivre (II).

60

65