



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
28.07.2010 Patentblatt 2010/30

(51) Int Cl.:
G21G 1/10 (2006.01) H05H 6/00 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **09015531.8**

(22) Anmeldetag: **16.12.2009**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL
PT RO SE SI SK SM TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL BA RS

(71) Anmelder: **Forschungszentrum Jülich GmbH
52425 Jülich (DE)**

(72) Erfinder:
• **Roden, Werner
92331 Lupburg (DE)**
• **Hamkens, Wilhelm
96231 Bad Staffelstein (DE)**

(30) Priorität: **23.01.2009 DE 102009005893**

(54) **Verfahren zur Erzeugung von C-11 sowie Targetkörper**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erzeugung von ^{11}C sowie einen Targetkörper.

Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Erzeugung von ^{11}C eingesetzt, bei dem Target in einem Targetkörper beschossen wird, dessen dem Target zugewandte Seite wenigstens teilweise mit einem Stoff beschichtet ist, welcher eine Diffusionsbarriere für Kohlenstoff dar-

stellt, welcher sich im Material des Targetkörpers (1) befindet oder der ganz aus diesem Material besteht oder dass sich in der dem Target zugewandten Seite des Targetkörpers (1) eine Hülse aus diesem Material befindet.

Durch die Verwendung dieses Targetkörpers (1) können höhere spezifische Aktivitäten für ^{11}C erreicht werden

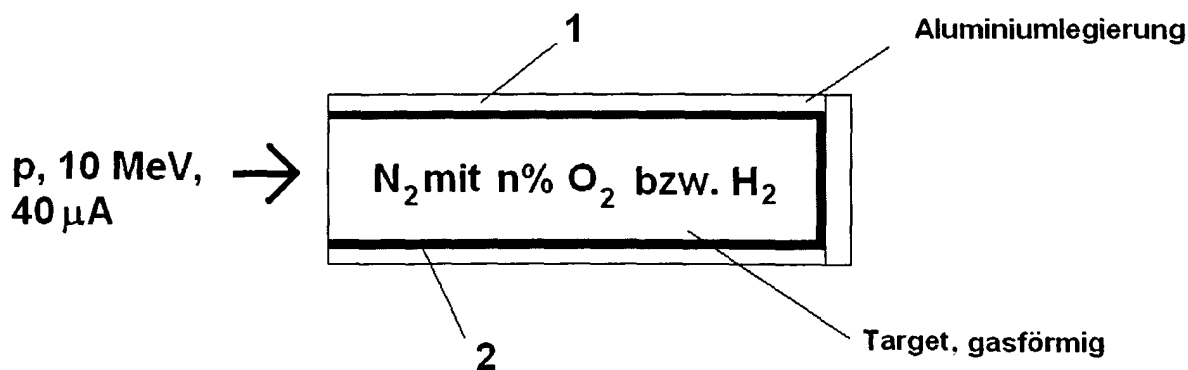


Fig.2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erzeugung von ^{11}C nach Anspruch 1 sowie einen Targetkörper.

[0002] Neurotransmitter sind als Botenstoffe in micro - bis nanomolaren Mengen an Stoffwechselvorgängen im zentralen Nervensystem beteiligt. Zur Untersuchung dieser Prozesse insbesondere in der Hirnforschung werden Neurotransmitter oder ihnen verwandte Substanzen chemisch synthetisiert und radioaktiv markiert (Tracer). Die applizierten Tracer sollen in ihrer Menge deutlich unter den vorhandenen Mengen liegen, um die Stoffwechselvorgänge nicht zu beeinflussen.

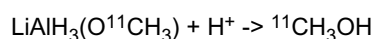
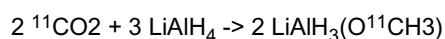
[0003] Radiopharmaka werden nach dem Stand der Technik, beispielsweise nach folgendem Verfahren, hergestellt.

[0004] Zunächst wird in einem ersten Schritt ein radioaktives Isotop ^{11}C erzeugt. Dazu befindet sich in einem Targetkörper das Target $^{14}\text{N}_2$ mit geringen Beimischungen eines Gases, beispielsweise O_2 oder H_2 , je nach gewünschter Vorläuferstufe. Das im Targetkörper befindliche Gas wird mit Protonen beschossen, typischerweise mit einer Energie von 11 MeV und Strahlströmen bis $45\ \mu\text{A}$ und es entsteht über die Kernreaktion $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ der Positronenemitter ^{11}C . Das aus der Kernreaktion entstehende ^{11}C reagiert sofort mit dem beigemischten O_2 zu $^{11}\text{CO}_2$, dieses wird nach Ende der Bestrahlung im Gasstrom aus dem Targetkörper ausgetrieben und in einer Kühlfalle ausgefroren. Der Prozess ist in Figur 1 schematisch dargestellt.

[0005] Daran schließen sich in einem zweiten Schritt chemische Reaktionen an, mit denen das im Innenraum des Targetkörpers entstandene ^{11}C , welches mit den anderen Gasen z.B. zu $^{11}\text{CO}_2$ umgesetzt und auskondensiert wurde in Folgereaktionen zu den Radiopharmaka umgesetzt wird.

[0006] Hierfür können beispielhaft folgende Reaktionen durchgeführt werden.

[0007] Aus der Kühlfalle wird das $^{11}\text{CO}_2$ im Schutzgasstrom ausgetrieben und durch eine $\text{Li-AlH}_4/\text{THF}$ Lösung geleitet. Dabei bildet sich eine Zwischenverbindung, die dann hydrolysiert wird.



[0008] Das hierbei entstandene ^{11}C Methanol wird abdestilliert und dient als Vorläufer für weitere Reaktionsschritte, die dann zu den gewünschten Radiopharmaka führen.

[0009] Die Schritte 1 und 2 (Erzeugung, Weiterverarbeitung) gelten analog für das aus einem $^{14}\text{N}_2/\text{H}_2$ Target Gasgemisch gebildete $^{11}\text{CH}_4$.

[0010] Die nach diesen Verfahren hergestellten Radiopharmaka weisen, wie von Suzuki et. al, radiochim. Acta 88, 211- 215 (2000) gezeigt wurde, eine spezifische Aktivität von $6,5 \times 10^{17}\ \text{Bq/mol}$ und nach Stöcklin und Pike, Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography, S 8 1, $1 \times 10^{18}\ \text{q/mol}$, auf.

[0011] Die theoretische spezifische Aktivität für ^{11}C ist $3,43 \times 10^{20}\ \text{Bq/mol}$. Dieser Wert ist eindeutig zu berechnen.

[0012] $A_s = \ln 2/t_{1/2} \cdot N_L$, mit A_s = spezifische Aktivität, $t_{1/2}$ = Halbwertszeit in Sekunden, und N_L = Avogadrokonstante.

Dabei ist $\ln 2$ ca. 0,69, $t_{1/2}$ für ^{11}C ca. 1200 s und N_L = ca. $6 \cdot 10^{23}\ \text{mol}^{-1}$.

[0013] Der Wert für die spezifische Aktivität bezieht sich dabei in dem Beispiel auf das so genannte EOB (end of bombardement), also das Ende der Bestrahlung des Targets, da durch die verschiedenen langen Synthesewege auch eine Zerfallskomponente hinzugerechnet werden muss. Beispiel: Die spezifische Aktivität bei EOB = $10^{18}\ \text{Bq/mol}$, nach 3 Halbwertszeiten, entsprechend 60 Minuten bei ^{11}C ist die spezifische Aktivität nur noch $1,25 \times 10^{17}\ \text{Bq/mol}$.

[0014] Es ist daher die Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu schaffen, mit denen ^{11}C Radiopharmaka, bzw. ^{11}C enthaltende Verbindungen einer höheren spezifischen radioaktiven Aktivität hergestellt werden können. Insbesondere bei der Anwendung von Radiopharmaka in der neurologischen Anwendung soll die Beeinflussung der Neurotransmitter durch die Radiopharmaka so gering wie möglich gehalten werden. Die Dauer der Verwendbarkeit von Radiopharmaka soll erhöht und deren Kosten verringert werden.

[0015] Überraschenderweise wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass das Target in einem Targetkörper beschossen wird, dessen dem Target zugewandte Seite, bzw. dessen Innenraum, wenigstens teilweise mit einem Stoff beschichtet ist, welcher eine Diffusionsbarriere für Kohlenstoff darstellt, welcher sich im Material des Targetkörpers befindet, oder der ganz aus einem diesem Stoff besteht. In der, dem Target zugewandten Seite des Targetkörpers kann sich auch eine Hülse aus diesem Stoff befinden, welcher eine Diffusionsbarriere für C darstellt. Der verwendete Stoff ist vorzugsweise kohlenstofffrei.

[0016] Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren und der Vorrichtung ist es nunmehr möglich, ^{11}C , Radiopharmaka oder ^{11}C enthaltende Verbindungen einer höheren radiochemischen Aktivität zu erzeugen. Es wurden Werte von $2,3 \times 10^{19}\ \text{Bq/mol}$, bezogen auf EOB, gemessen. Durch die erhöhte spezifische Aktivität der Radiopharmaka kann deren Stoffmenge bei der Anwendung verringert werden, so dass die Beeinflussung von Neurotransmittern reduziert werden

kann.

[0017] Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen und in der Beschreibung angegeben.

[0018] Die Figuren zeigen die Vorrichtungen nach dem Stand der Technik und gemäß der Erfindung in schematischer Form.

5 **[0019]** Es zeigt:

Fig.1: Eine Vorrichtung nach dem Stand der Technik.

Fig.2: Eine erfindungsgemäße Vorrichtung.

10

[0020] In Figur 1 ist ein Targetkörper 1 dargestellt, welcher nach dem Stand der Technik aus einer Aluminiumlegierung besteht. Im Innenraum des Targetkörpers 1 befindet sich das Target $^{14}\text{N}_2$ mit Sauerstoff oder Wasserstoff als Beimischung. Auf der linken Seite wird dargestellt, dass Protonen mit 10 MeV bei 40 μA in den Targetkörper 1 eingestrahlt werden.

15 **[0021]** In Figur 2 ist ein Targetkörper 1 aus einer Aluminiumlegierung mit einer Beschichtung 2 der dem Target zugewandten Seite dargestellt. Im Innenraum des Targetkörpers 1 befindet sich das Target $^{14}\text{N}_2$ mit Sauerstoff oder Wasserstoff als Beimischung. Auf der linken Seite wird dargestellt, dass Protonen mit 10 MeV bei 40 μA in den Targetkörper 1 eingestrahlt werden.

[0022] Im Folgenden soll die Erfindung in ihrer allgemeinen Form erläutert werden.

20 **[0023]** Bei einem Targetkörper 1 im Sinne der Erfindung handelt es sich um einen Behälter, welcher das Target aufnimmt.

[0024] Als Target wird erfindungsgemäß das Gas im Innenraum des Targetkörpers bezeichnet, welches zu ^{11}C umgesetzt wird. Das Target ist für die Gewinnung von ^{11}C vorzugsweise $^{14}\text{N}_2$. Dem Target können weitere Gase, wie O_2 oder H_2 , beigemischt sein.

25 **[0025]** Bei der Erzeugung von ^{11}C wird ein Target mit Protonenstrahlung beschossen, welches sich in einem Targetkörper 1 befindet, der erfindungsgemäß wenigstens teilweise auf der dem Target zugewandten Seite mit einem die Diffusion von sich im Material des Targetkörpers 1 befindenden Kohlenstoff, verhindernden oder verringernden Stoff beschichtet ist oder wenigstens auf der dem Target zugewandten Seite aus diesem Stoff besteht. Weiterhin kann in einen konventionellen Targetkörper 1 eine Hülse aus einem die Diffusion von Kohlenstoff verhindernden oder verringernden Stoff eingeführt werden.

30 **[0026]** Vorzugsweise handelt es sich bei dem die Diffusion von C verhindernden oder verringernden Stoff um ein Edelmetall.

[0027] Bei dem Edelmetall handelt es sich vorzugsweise um Gold, jedoch können auch andere Edelmetalle, wie Platin oder Silber, eingesetzt werden.

35 **[0028]** Weiterhin kann der die Diffusion von Kohlenstoff verhindernde Stoff Aluminiumnitrid sein.

[0029] Die Beschichtung mit diesen Stoffen, hat überraschenderweise zur Folge, dass minimale Mengen von Kohlenstoff, die sich in den typischerweise verwendeten Targetkörpermaterialien, wie Aluminium, Stahl oder Eisen befinden, so abgedeckt werden, dass eine Diffusion von Kohlenstoffatomen, die sich als teils sehr geringe Verunreinigungen in dem Targetkörpermaterial befinden und an die Innenoberfläche des Targetkörpers 1 diffundieren, die mit dem darin befindlichen Gas in Kontakt steht, nicht mehr zu einem Eintrag von Kohlenstoff in dem Targetkörperinnenraum führt.

40 **[0030]** Selbst, wenn sich auf der Innenoberfläche des Targetkörpers 1 befindliche ^{12}C Kohlenstoffatome bei Beschuss mit Protonenstrahlung zunächst hinausgeschossen werden, so dass zu erwarten wäre, dass eine Kontamination nicht mehr stattfindet, findet offenbar eine Migration von ^{12}C Kohlenstoffatomen, die sich im Material des Targetkörpers 1 befinden an die Innenoberfläche des Targetkörpers 1 statt, so dass es immer wieder zu einer Kontamination des sich im Innenraum des Targetkörpers 1 befindlichen ^{11}C mit ^{12}C kommt. In Versuchen hat sich gezeigt, dass selbst Targetkörpermaterialien nach dem Stand der Technik, wie beispielsweise Aluminium, das 0,013 Gew.% ^{12}C enthält, immer noch zu erheblicher Kontamination der ^{11}C mit ^{12}C führen.

45 **[0031]** Dies kann erfindungsgemäß dadurch verhindert werden, dass der Targetkörperinnenraum entweder mit einem Stoff beschichtet wird, welcher eine die Diffusion von ^{12}C verhindert oder verringert, oder dass der Targetkörper 1 wenigstens an der dem Targetkörperinnenraum zugewandten Seite aus diesem Material besteht oder dass sich im Targetkörper 1 eine Hülse aus diesem Material befindet. Bei der Ausführungsform, bei der die dem Innenraum des Targetkörpers 1 zugewandte Seite mit diesem Material beschichtet ist, oder bei dem eine Hülse aus diesem Material in den Targetkörperinnenraum eingeführt ist, dient diese Beschichtung oder Hülse als Diffusionssperre. Für Ausführungsformen, bei denen der Targetkörper 1 ganz aus diesem Material besteht, wird jegliche ^{12}C Quelle für eine Kontamination des Targetkörperinnenraumes mit ^{12}C ausgeschaltet.

55 **[0032]** Der Effekt macht sich auch dann bemerkbar, wenn Materialien für den Targetkörper 1 eingesetzt werden, die so wenig Kohlenstoff enthalten, dass er nicht als Bestandteil der Legierung oder des verwendeten Materials angegeben wird, da er nur in Spuren vorkommt.

[0033] Daher war es überraschend, dass ^{12}C -Verunreinigungen aus Targetkörpermaterialien, wie Aluminium, Stahl oder Eisen kommen.

[0034] Insbesondere bei Targetkörpern 1 aus Aluminium, Eisen oder Stahl ist eine erfindungsgemäße Ausgestaltung, bei der wenigstens die dem Innenraum des Targetkörpers 1 zugewandte Seite wenigstens teilweise mit einem eine Diffusionsbarriere darstellenden Material beschichtet ist oder eine Hülse aus diesem Material eingesetzt wird, besonders vorteilhaft. Diese Ausführungsform ist zudem noch kostengünstig.

[0035] Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäße Wirkung bereits einsetzt, wenn die erfindungsgemäße Diffusionsbarriere eine Schichtdicke von nur 3 bis 5 μm aufweist. Je dicker die Schicht ist, desto haltbarer ist sie. Eine Hülse kann beispielsweise eine Wandstärke von 0,3 mm aufweisen.

[0036] Im Falle der Verwendung von Edelmetallen als Diffusionsbarriere kann die Beschichtung mittels Galvanisierung erfolgen. Mit der galvanischen Methode konnten im Experiment spezifische Aktivitäten von $2,3 \times 10^{19} \text{Bq/mol}$ erreicht werden.

[0037] Für eine Beschichtung mit Aluminiumnitrid kann ein Verfahren eingesetzt werden, bei dem ein Aluminiumtargetkörper mittels Ammoniak bei beispielsweise 400°C nitriert wird.

[0038] Je vollständiger die dem Target zugewandte Seite des Targetkörpers 1 mit dem die Diffusionsbarriere darstellenden Material ausgestaltet ist, desto effektiver ist die Wirkung, dass ^{11}C einer möglichst hohen Aktivität erzeugt wird. Es hat sich jedoch gezeigt, dass es in der Hauptsache darauf ankommt, dass die Seiten des Targetkörpers 1 aus dem Material bestehen, die parallel zum Protonenstrahl verlaufen, wohingegen die Beschichtung oder das Bestehen des Targetkörpers 1 am Ende des Targetkörpers 1, auf den die Protonenstrahlung zielt, in der Regel keinen großen Einfluss nimmt, da die Strahlung mit fortlaufender Eindringtiefe in den Targetkörper 1, bzw. in das Target, an Energie verliert. Streustrahlung führt hingegen besonders zum Herausschlagen von ^{12}C aus dem Material des nicht erfindungsgemäß ausgestalteten Targetkörpers 1. Die Anschlussstellen, für die Abführung des Vorläufers aus dem Targetkörpers 1 müssen daher nicht unbedingt mit den erfindungsgemäß eingesetzten Materialien beschichtet sein oder aus diesen bestehen.

Beispiel:

Verunreinigung durch das stabile Isotop ^{12}C

[0039] Die theoretische spezifische Aktivität von $3,43 \times 10^{20} \text{Bq/mol}$ für reine ^{11}C Verbindungen wird in der Praxis nie erreicht, da immer eine Verunreinigung durch das stabile Kohlenstoffisotop ^{12}C vorhanden ist. Als Quelle für die Verunreinigung machten wir Kohlenstoff in der Legierung des Targetkörpers aus. Bei der elektrolytischen Gewinnung von Aluminium aus Bauxitschmelze werden sowohl mit Graphit ausgekleidete Schmelzbäder, als auch Graphitelektroden, verwendet.

Da Kohlenstoff bis zu 0,015 Gew. % in festem Aluminium löslich ist enthält das so gewonnene Aluminium das stabile Kohlenstoffisotop ^{12}C .

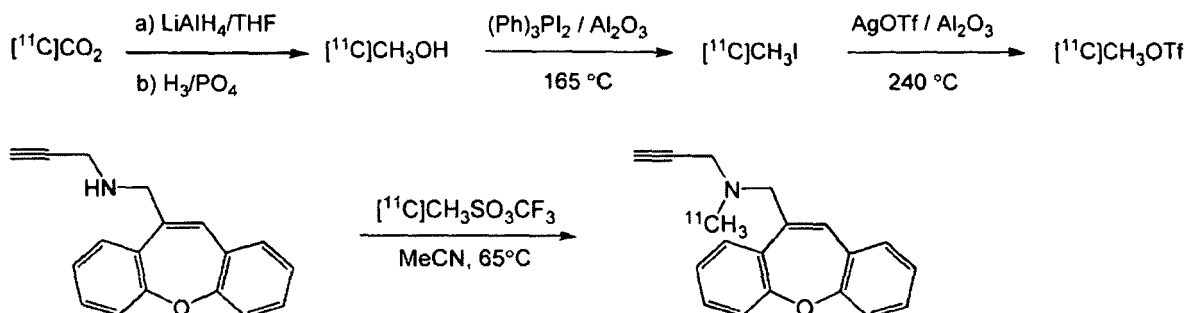
[0040] Ein Teil des in der Gittermatrix gelösten stabilen Kohlenstoffs reagiert unter der energiereichen Bestrahlung des Targets (3-13 MeV, bis zu 45 μA) ebenso wie das durch die Kernreaktion frisch gebildete ^{11}C mit dem O_2 im Targetgas zu $^{12}\text{CO}_2$ und verunreinigt das $^{11}\text{CO}_2$.

Lösungsansatz

[0041] Zur Lösung dieses Problems trennten wir das Target (N_2) mit einer inerten Diffusionssperre vom Targetkörper, um zu verhindern, dass ^{12}C aus dem Targetkörper mit dem energiereichen Protonenstrahl und dem Gasraum in Kontakt kommt.

[0042] Im konkreten Fall realisierten wir dies durch eine galvanische Vergoldung des Innenraums des Targetkörpers, denkbar sind auch Einsätze aus entsprechenden Materialien. Es kann auch eine Goldhülse eingesetzt werden. Im Fall der galvanischen Vergoldung konnten spezifische Aktivitäten bis $2,3 \times 10^{19} \text{Bq/mol}$ erreicht werden.

[0043] Im folgenden Reaktionsschema wird eine Herstellung einer ^{11}C -Verbindung dargestellt, die in einem erfindungsgemäßen Targetkörper 1 durchgeführt wurde.



[0044] Die so gewonnenen Radiopharmaka haben eine besondere Bedeutung wegen ihrer spezifischen Aktivität in der Hirnforschung. Die so hergestellten ^{11}C -haltigen Stoffe können bei vorgegebener spezifischer Aktivität länger verwendet werden und sind somit preisgünstiger als ^{11}C -haltige Verbindungen, die nach dem Stand der Technik hergestellt werden.

Patentansprüche

- Verfahren zur Erzeugung von ^{11}C bei dem ein Target in einem Targetkörper mit Protonenstrahlung beschossen wird, **dadurch gekennzeichnet**,
dass das Target in einem Targetkörper beschossen wird, dessen dem Target zugewandte Seite wenigstens teilweise mit einem Stoff beschichtet ist, welcher eine Diffusionsbarriere für Kohlenstoff darstellt, welcher sich im Material des Targetkörpers (1) befindet oder der ganz aus diesem Material besteht oder dass sich in der dem Target zugewandten Seite des Targetkörpers (1) eine Hülse aus diesem Material befindet.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**,
dass als Material, welches eine Diffusionsbarriere für Kohlenstoff darstellt, Edelmetall eingesetzt wird.
- Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**,
dass als Edelmetall eine Komponente aus der Gruppe bestehend aus Gold, Platin und Silber eingesetzt wird.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die Edelmetallschicht oder eine Hülse mit einer Dicke von 3 μm bis 0,3 mm eingesetzt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**,
dass als Material, welches eine Diffusionsbarriere für Kohlenstoff darstellt, Aluminiumnitrid eingesetzt wird.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**,
dass ein Targetkörper (1) eingesetzt wird, der Aluminium, und/oder Stahl, und/oder Eisen umfasst.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**,
dass als Target $^{14}\text{N}_2$ eingesetzt wird.
- Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**,
dass das $^{14}\text{N}_2$ ein andere Gaskomponenten enthält.
- Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**,

das die zusätzliche Gaskomponente mindestens eine Komponente aus der Gruppe Sauerstoff oder Wasserstoff ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9,

dadurch gekennzeichnet,

dass das durch den Beschuss mit Protonenstrahlung entstandene ^{11}C in weiteren Schritten zu einem Radiopharmakon oder eine andere ^{11}C enthaltende Verbindung umgesetzt wird.

11. Targetkörper der einen Targetraum zur Aufnahme eines Targets umfasst,

dadurch gekennzeichnet,

dass die dem Target zugewandte Seite wenigstens teilweise mit einem Stoff beschichtet ist, welcher eine Diffusionsbarriere für Kohlenstoff darstellt, welcher sich im Material des Targetkörpers (1) befindet oder der ganz aus diesem Material besteht oder dass sich in der dem Target zugewandten Seite des Targetkörpers (1) eine Hülse aus diesem Material befindet.

12. Targetkörper nach Anspruch 11,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Material, welches eine Diffusionsbarriere für Kohlenstoff darstellt, ein Edelmetall ist.

13. Targetkörper nach einem der Ansprüche 10 oder 11,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Edelmetall eine Komponente aus der Gruppe bestehend aus Gold, Platin und Silber ist.

14. Targetkörper nach einem der Ansprüche 11 bis 13,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Edelmetallschicht oder eine Hülse mit einer Dicke von $3\text{ }\mu\text{m}$ bis $0,3\text{ mm}$ aufweist.

15. Targetkörper nach Anspruch 11,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Material, welches eine Diffusionsbarriere für Kohlenstoff darstellt, Aluminiumnitrid ist.

16. Targetkörper nach einem der Ansprüche 11 bis 14,

dadurch gekennzeichnet,

dass sein Material Aluminium, und/oder Stahl, und/oder Eisen umfasst.

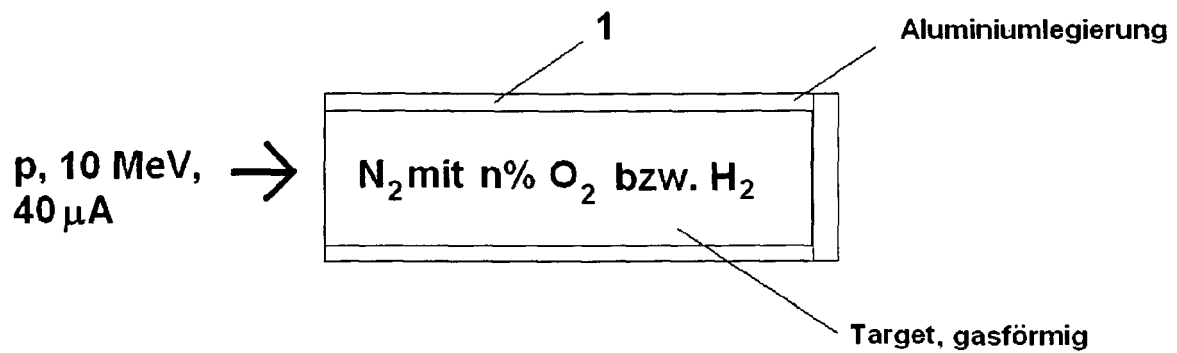


Fig. 1 (Stand der Technik)

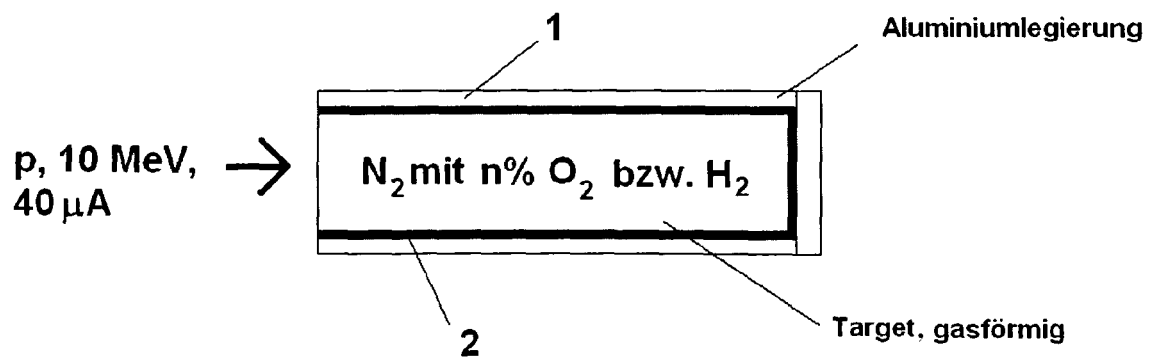


Fig.2

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **Suzuki.** *radiochim. Acta*, 2000, vol. 88, 211-215
[0010]