

## Abstract

Addressing the quantitation problem of contrast enhancing MRI compounds based on gadolinium (III) and manganese (II), the production of suitable radionuclides as well as activation and the authentic radiolabelling of MR contrast agents were examined.

The existing cross section data of the  $^{nat}\text{Eu}(d,x)^{147,149}\text{Gd}$  and  $^{nat}\text{Eu}(p,x)^{147,149}\text{Gd}$  reactions were expanded up to 70.9 MeV and 44.8 MeV, respectively. The integral production rates of the  $^{nat}\text{Eu}(d,x)^{147}\text{Gd}$  and  $^{nat}\text{Eu}(p,x)^{147}\text{Gd}$  reactions were  $177.3 \pm 19.7$  and  $43.3 \pm 4.4$  MBq/ $\mu\text{Ah}$  while the integral production rates of the  $^{nat}\text{Eu}(d,x)^{149}\text{Gd}$  and  $^{nat}\text{Eu}(p,x)^{149}\text{Gd}$  reactions amounted to  $81.6 \pm 8.5$  and  $61.8 \pm 4.9$  MBq/ $\mu\text{Ah}$ , respectively. The formation of longer-lived radioisotopic impurities ( $^{146,151,153}\text{Gd}$ ) was below 7 %, but the use of enriched Eu target material was found to be necessary for a radionuclidically pure production of either  $^{147}\text{Gd}$  or  $^{149}\text{Gd}$ . Since the production rates are higher than for the earlier proposed irradiation of highly enriched  $^{144,147}\text{Sm}$  with  $\alpha$ - or  $^3\text{He}$ -particles, Eu is an interesting alternative for the production of  $^{147,149}\text{Gd}$ .

In addition to the measurement of nuclear data, a new radiochemical separation of the bulk target material Eu and n.c.a.  $^*\text{Gd}$  based on an extraction of Eu into Na-Hg amalgam was successfully developed. In a proof of principle synthesis, the obtained  $^*\text{Gd}$  was complexed with the ligand DOTA and an adequate stability of the complex confirmed over 6 d in Human Blood Serum (HBS). In a comparison by *in* and *ex vivo* MR and autoradiographic measurements of the commercial Gd-DOTA complex, DOTAreM™, and the synthesised radioactive complex on tumour bearing rats a rather similar accumulation in the tumour tissue and surrounding striatum was found.

Furthermore, production yields of the proton induced nuclear reactions on  $^{nat}\text{Cr}$  leading to  $^{52g}\text{Mn}$ ,  $^{52m}\text{Mn}$  and  $^{51}\text{Cr}$  were measured in the energy range from 8.2 to 16.9 MeV and saturation thick target yields calculated as  $2.6 \pm 0.3$ ,  $7.0 \pm 0.6$  and  $1.5 \pm 0.2$  GBq/ $\mu\text{A}$ , respectively. A new chromatographic separation method was developed which yielded 99.5 % of pure  $^{52g}\text{Mn}$  in 2 mL of 3M hydrochloric acid solution. Thereby, n.c.a.  $^{52g}\text{Mn}$  can be provided more efficiently for the isotopic labelling of MR contrast agents. The radioactive nanoparticle precursor  $\text{Mn}(\text{acac})_2$  was synthesised with a radiochemical yield of  $73.9 \pm 5.0$  %.

Additionally, activation studies with protons and neutrons were performed with commercially available water-dispersible  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  nanoparticles. The activated nanoparticles were characterised with DLS and TEM. No change between the initial and irradiated nanoparticles was found with neutron activation. A broader size distribution and the scattered appearance of bigger crystals were observed in the proton irradiated samples caused by partial melting and recrystallization of the samples during irradiation. Leaching experiments of the neutron activated particles in  $\text{H}_2\text{O}$  and PBS resulted in  $0.033 \pm 0.005$  % of released Mn after a 15h incubation time indicating a high stability of the compound.

## Kurzzusammenfassung

Zur Quantifizierung von Kontrastmitteln mittels PET oder SPECT wurden die Produktion sowie die nuklearchemischen Eigenschaften von Radionukliden für eine authentische Markierung von Gadolinium (III) und Mangan (II) basierten MRT-Kontrastmitteln untersucht.

Dazu wurden Wirkungsquerschnitte der  ${}^{\text{nat}}\text{Eu}(\text{d},\text{x})^{147,149}\text{Gd}$  und  ${}^{\text{nat}}\text{Eu}(\text{p},\text{x})^{147,149}\text{Gd}$  Kernreaktionen mit Projektilenergien bis zu 70,9 MeV bzw. 44,8 MeV gemessen. Die integralen Ausbeuten der  ${}^{\text{nat}}\text{Eu}(\text{d},\text{x})^{147}\text{Gd}$  und  ${}^{\text{nat}}\text{Eu}(\text{p},\text{x})^{147}\text{Gd}$  Kernreaktionen über den gemessenen Energiebereich wurden entsprechend zu  $177,3 \pm 19,7$  MBq/ $\mu\text{Ah}$  und  $43,3 \pm 4,4$  MBq/ $\mu\text{Ah}$  bestimmt. Für die Reaktionen  ${}^{\text{nat}}\text{Eu}(\text{d},\text{x})^{149}\text{Gd}$  und  ${}^{\text{nat}}\text{Eu}(\text{p},\text{x})^{149}\text{Gd}$  konnten integrale Ausbeuten von  $81,6 \pm 8,5$  MBq/ $\mu\text{Ah}$  bzw.  $61,8 \pm 4,9$  MBq/ $\mu\text{Ah}$  berechnet werden. Die Bildung der langlebigen Verunreinigungen  ${}^{146,151,153}\text{Gd}$  lag dabei bei ca. 7 %, was die Nutzung von angereichertem Eu für eine radionuklidreine Herstellung von  ${}^{147}\text{Gd}$  oder  ${}^{149}\text{Gd}$  notwendig macht. Die deutlich höheren Ausbeuten im Vergleich zur Nutzung von  ${}^{144,147}\text{Sm}$  als Targetmaterial sprechen dennoch für die Verwendung von Eu.

Ferner wurde eine Trennung von Eu und n.c.a.  ${}^*\text{Gd}$  entwickelt, die auf der Extraktion des Targetmaterials Eu in ein Na-Hg Amalgam beruhte. Das so isolierte  ${}^*\text{Gd}$  wurde mit dem Liganden DOTA komplexiert und die Stabilität in Humanserum (HBS) über 6 d nachgewiesen. Beim Vergleich des radioaktiven und kommerziellen Gd-DOTA-Komplexes bei *in* und *ex vivo* Messungen von tumortragenden Ratten mittels MRT bzw. Autoradiographie wurde eine Anreicherung im Tumorgewebe und dem umgebenden Striatum gefunden.

Zur Herstellung von  ${}^{52\text{g}}\text{Mn}$ ,  ${}^{52\text{m}}\text{Mn}$  und dem Nebenprodukt  ${}^{51}\text{Cr}$  wurden die Produktionsausbeuten der entsprechenden  ${}^{\text{nat}}\text{Cr}(\text{p},\text{xn})$ -Kernreaktionen in einem Energiebereich von 8,2 bis 16,9 MeV gemessen und die Ausbeuten im Sättigungsbereich zu jeweils  $2,6 \pm 0,3$ ,  $7,0 \pm 0,6$  und  $1,53 \pm 0,15$  GBq/ $\mu\text{A}$  berechnet. Es wurde eine neue chromatographische Trennung von Cr und Mn entwickelt, welche zu einer Elution von 99,5 %  ${}^{52\text{g}}\text{Mn}$  in 2,1 mL 3M HCl führte. Damit ist  ${}^{52\text{g}}\text{Mn}$  nun für die Markierung von Magnetoradiopharmaka wesentlich einfacher verfügbar. Bei der Synthese des Nanopartikel-Vorläufers  $\text{Mn}(\text{acac})_2$  mit dem so isolierten  ${}^{52\text{g}}\text{Mn}$  konnte eine radiochemische Ausbeute von  $73,9 \pm 5,0$  % erreicht werden.

Weiterhin wurden kommerzielle  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  Nanopartikel mit Neutronen und Protonen aktiviert und mit DLS und TEM charakterisiert. Bei der Aktivierung mit Neutronen wurden keinerlei Änderungen beobachtet, während bei Protonen-aktivierten Nanopartikeln eine breitere Größenverteilung und vereinzelt größere Kristalle beobachtet wurden. Dies konnte durch teilweises Schmelzen und eine anschließende Rekristallisation während der Bestrahlung erklärt werden. Die Neutronenaktivierungsstudie an kommerziellen  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ -Nanopartikeln ermöglichte zudem die Ermittlung des freien Mangans nach Inkubation in  $\text{H}_2\text{O}$  und PBS. Nach einer Inkubationszeit von 15 h wurden nur  $0,033 \pm 0,005$  % des insgesamt eingesetzten Mn Inventars in Lösung vorgefunden, was eine hohe Stabilität in Lösung anzeigt.