

## Kurzzusammenfassung

Zur Neubewertung der Produktionsmöglichkeiten der medizinisch interessanten Bromisotope  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  und  $^{82}\text{Br}$  wurden Wirkungsquerschnitte deutroneninduzierter Kernreaktionen an natürlichem Selen im Energiebereich bis zu 41 MeV gemessen sowie deren integralen Produktionsausbeuten berechnet. Die Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen zur Bildung der neutronenarmen Isotope wurden dabei erstmalig an  $^{\text{nat}}\text{Se}$  bestimmt. Anhand der experimentellen Daten der Reaktion  $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)^{75}\text{Br}$  konnte unter Anderem gezeigt werden, dass die Produktion des für die PET äußerst interessanten Isotops  $^{75}\text{Br}$  über die  $^{74}\text{Se}(d,n)$ -Reaktion im Gegensatz zur bislang gängigen  $^{76}\text{Se}(p,2n)$ -Route bereits ab Projektilenergien von 10 MeV und ohne Verunreinigung durch längerlebigen  $^{76}\text{Br}$  möglich ist. Bei einem theoretischen Anreicherungsgrad von 100%  $^{74}\text{Se}$  sind dabei im Energiebereich von 15 → 2 MeV Produktionsausbeuten von etwa 1 GBq/μAh  $^{75}\text{Br}$  zu erwarten.

Zur Aufklärung der Unsicherheiten der Literaturdaten  $\alpha$ -Teilchen induzierter Reaktionen an Arsen wurden Wirkungsquerschnitte der Kernprozesse  $^{75}\text{As}(\alpha,xn)^{76,77,78}\text{Br}$  und  $^{75}\text{As}(\alpha,x)^{74}\text{As}$  im Energiebereich von 8 bis 38 MeV bestimmt und ebenfalls die Produktionsausbeuten berechnet. Durch die Nutzung des Monitornuklidverhältnisses  $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$  wurde hier eine wesentliche Verbesserung der Datenlage erreicht, da dies die experimentelle Bestimmung der Energien der  $\alpha$ -Teilchen sowie des daraus resultierenden Teilchenflusses erlaubte.

In Hinblick auf die Routineproduktion von n.c.a. Radiobrom wurde ein neues, hochstromtaugliches Selentarget entwickelt sowie das bekannte Trockendestillationsverfahren zur Isolierung von n.c.a. [ $^*\text{Br}$ ]Brom aus dem Targetmaterial optimiert. Im Vergleich zum momentan gängigen  $\text{Cu}_2\text{Se}$  weist das neue Targetmaterial  $\text{NiSe}$  einen um den Faktor 1,5 höheren Stoffmengenanteil an Selen auf, so dass signifikant höhere Radionuklidausbeuten zu erwarten sind. Mittels der optimierten Destillationsapparatur lassen sich hohe reproduzierbare Ausbeuten von 76 - 86% erzielen, wobei durch den Einsatz einer Quarzkapillare die Möglichkeit zur (Semi-)Automatisierung gegeben wird. Das n.c.a. [ $^*\text{Br}$ ]Bromid konnte hierdurch zudem in einem, verglichen mit früheren Verfahren, signifikant geringeren Volumen von weniger als 100 μl und mit hoher radiochemischer Reinheit gewonnen werden.

Mit dem so erhaltenen n.c.a. [ $^*\text{Br}$ ]Bromid wurde weiterhin die trägerarme Radiosynthese des ersten radiobromierten  $A_1$ -Adenosin-Rezeptorliganden, [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3- $^*\text{Br}$ ]bromprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin), hinsichtlich der wichtigsten Reaktionsparameter optimiert und somit die Lücke der Lipophilie in der Reihe der bereits bekannten Cyclopentylxanthine [ $^{18}\text{F}$ ]CPFPX und [ $^{131}\text{I}$ ]CPIPX geschlossen. Unter optimalen Bedingungen wurde der Radioligand [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX nach 0,5 min in radiochemischen Ausbeuten von  $43 \pm 7\%$  und mit einer spezifischen Aktivität von 8,6 GBq/μmol erhalten. Im *in vitro* Konkurrenzexperiment wurde für CPBPX ein  $K_i$ -Wert von 26 nM bestimmt, was auf eine recht gute Affinität zum Targetrezeptor hinweist. Autoradiographische Studien an Rattenhirnschnitten lassen zudem eine vermehrte Anreicherung des [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX in den Zielregionen erkennen mit einem Anteil an spezifischer Bindung von ca. 20%. Somit steht mit [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX ein weiterer Radioligand zur systematischen präklinischen Evaluierung zur Verfügung.

## Abstract

For a re-evaluation of production routes of the medically interesting radioisotopes  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  and  $^{82}\text{Br}$ , cross sections of deuteron induced reactions on natural selenium were measured in the energy range up to 41 MeV. Here, measurements of nuclear reactions on  $^{\text{nat}}\text{Se}$  leading to the formation of the neutron deficient isotopes were done for the first time. The new data of the  $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)^{75}\text{Br}$  process indicate that the promising PET nuclide  $^{75}\text{Br}$  can be produced via the  $^{74}\text{Se}(d,n)$ -reaction in isotopically pure form using deuterons from 10 MeV upwards. Assuming an enrichment of 100%  $^{74}\text{Se}$ , a sufficient production yield of ca. 1 GBq/ $\mu\text{Ah}$   $^{75}\text{Br}$  is to be expected by covering the energy range 15  $\rightarrow$  2 MeV. In comparison to the commonly used  $^{76}\text{Se}(p,2n)$ -route, the (d,n)-reaction proceeds at markedly lower projectile energies and the isotopic contamination of longer-lived  $^{76}\text{Br}$  could be avoided.

For removing discrepancies in the literature data of  $\alpha$ -particle induced reactions on arsenic, reaction cross section measurements concerning the nuclear processes  $^{75}\text{As}(\alpha,xn)^{76,77,78}\text{Br}$  and  $^{75}\text{As}(\alpha,x)^{74}\text{As}$  were performed in the energy range of 8 to 38 MeV and integral production yields were calculated. Here, the ratio of monitor nuclides  $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$  permitted an improved determination of the  $\alpha$ -particle energies as well as the resulting beam current, and thus of the experimental data.

Aiming at routine production of radiobromine, a new high-current selenium based target was designed and the already known dry distillation procedure for the isolation of n.c.a. [ $^*\text{Br}$ ]bromine from the target material was optimized. Compared to the conventionally used  $\text{Cu}_2\text{Se}$ , the new target material NiSe contains a 1.5 times higher amount of selenium, hence resulting in significantly higher production yields. The optimized dry distillation method enables high, reproducible yields of 76 - 86%. By using a quartz capillary for trapping the radiobromine, the handling of this method was improved and the possibility for (semi-) automation was given. Moreover the volume of the radioactivity solution was significantly reduced to less than 100  $\mu\text{l}$  compared to previous approaches. The obtained n.c.a. [ $^*\text{Br}$ ]bromide of high radiochemical purity is immediately available for subsequent radio-syntheses.

Using this n.c.a. [ $^*\text{Br}$ ]bromide solution the radiosynthesis of the first radiobrominated  $A_1$ -adenosine receptor ligand [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX (8-cyclopentyl-3-[(E)-3-[( $^*\text{Br}$ ]bromoprop-2-en-1-yl)-1-propylxanthine) was optimized with respect to the most important reaction parameters. Since the  $^{131}\text{I}$ -analogue [ $^{131}\text{I}$ ]CPIPX as well as the  $^{18}\text{F}$ -labelled [ $^{18}\text{F}$ ]CPFPX already exist, [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX closes the gap of lipophilicity in this cyclopentylxanthine series. Under optimum reaction conditions [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX was obtained in radiochemical yields of  $43 \pm 7\%$  with a specific activity of 8.6 GBq/ $\mu\text{mol}$ . By *in vitro* competition experiments for CPBPX a  $K_i$ -value of 26 nM was determined that indicates a quite good affinity to the target receptor. In autoradiographic binding studies on rat brain slices the radioligand [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX showed an increased accumulation in brain areas of high  $A_1\text{AR}$  density with a specific binding of ca. 20%. So, with [ $^*\text{Br}$ ]CPBPX a new radioligand is available for systematic pre-clinical evaluation.