

České vysoké učení technické v Praze

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

Katedra jaderné chemie



Diplomová práce

Optimalizace přípravy nanočástic TiO_2
a její vliv na značení medicínými
radionuklidy

Bc. Tereza Janská

Vedoucí práce: Ing. Michal Sakmár

Konzultant: doc. RNDr. Ján Kozempel, Ph.D.

Praha, 2023

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student:	Bc. Tereza Janská
Studijní program:	Aplikace přírodních věd
Obor:	Jaderná chemie
Název práce: (česky)	Optimalizace přípravy nanočástic TiO₂ a její vliv na značení medicínálními radionuklidy
Název práce: (anglicky)	Optimization of TiO₂ nanoparticle preparation and its effect on medical radionuclides labelling

Pokyny pro vypracování:

- 1) Literární rešerše přípravy nanočástic TiO₂
- 2) Příprava nanočástic pomocí různých metod
- 3) Sledování vlivu změny parametru syntézy na stabilitu, tvar a velikost nanočástic
- 4) Porovnání výtěžku značení pro různé způsoby přípravy a za různých podmínek
- 5) Zpracování výsledků a sepsání práce

Doporučená literatura:

1. Kignelman, G. et al. Meta-analysis of TiO₂ nanoparticle synthesis strategies to assess the impact of key reaction parameters on their crystallinity. *Journal of Materials Science* 56.10 (2021): 5975-5994.
2. Bulte, J. W. et al: Nanoparticles in biomedical imaging: emerging technologies and applications (2007) *Springer Science & Business Media*.

3. Karnik, R. et al. Microfluidic Platform for Controlled Synthesis of Polymeric Nanoparticles. *Nano Letters*. 8(9), (2008) 2906-2912
4. Suchánková, P., et al. Hydroxyapatite and titanium dioxide nanoparticles: Radiolabelling and in vitro stability of prospective theranostic nanocarriers for ^{223}Ra and $^{99\text{m}}\text{Tc}$." *Nanomaterials* 10(9), (2020): 1632.

Jméno a pracoviště vedoucího práce:

Ing. Michal Sakmár
ČVUT, FJFI, Katedra jaderné chemie

Jméno a pracoviště konzultanta:

doc. RNDr. Ján Kozempel, Ph.D.,
ČVUT, FJFI, Katedra jaderné chemie

Datum zadání diplomové práce: 5. 3. 2022

Termín odevzdání diplomové práce: 5. 1. 2023

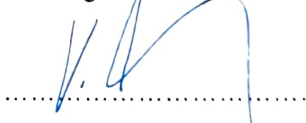
Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.

prof. Ing. Jan John, CSc.



Vedoucí katedry

doc. Ing. Václav Čuba, Ph.D.



Děkan

V Praze dne: 5.3.2022



Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Optimalizace přípravy nanočástic TiO₂ a její vliv na značení medicínami radionuklidy“ jsem vypracovala samostatně pod odborným dohledem vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 3. 1. 2023

Bc. Tereza Janská

Ráda bych poděkovala všem, kteří mi byli velmi nápomocni s tvorbou této diplomové práce. Především bych chtěla poděkovat svému školiteli Ing. Michalu Sakmárovi za jeho odborné vedení, jeho trpělivost a cenné rady, bez kterých by tato práce nemohla být vypracována.

Dále bych také ráda poděkovala konzultantovi doc. RNDr. Jánovi Kozempelovi, Ph.D. za jeho odborné a cenné rady. Mé poděkování taktéž patří doc. RNDr. Miroslavu Šloufovi, Ph.D. za změření vzorků na elektronovém mikroskopu a za pomoc s jejich interpretací, RNDr. Martinu Vlkovi za pomoc s interpretací infračervených spekter, Mgr. Volodymyru Lobazovi, Ph.D. za změření a vyhodnocení vzorků pomocí metody DLS a Ing. Janu Bártovi, Ph.D. za pomoc při měření vzorků pomocí XRPD.

Nakonec bych ráda poděkovala mé rodině a přátelům, kteří mě během celého studia podporovali. Poslední dík patří celé radiofarmaceutické skupině při KJCH, FJFI, ČVUT za jejich podporu a cenné rady při psaní této práce.

Název práce:

Optimalizace přípravy nanočástic TiO₂ a její vliv na značení medicijními radionuklidy

Autor: Bc. Tereza Janská

Obor: Jaderná chemie

Druh práce: Diplomová práce

Vedoucí práce: Ing. Michal Sakmár, Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze

Konzultant: doc. RNDr. Ján Kozempel, Ph.D., Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze

Abstrakt: Tato práce se zabývá přípravou nanočástic oxidu titaničitého pro využití jako nosičů v systémech radiofarmak. Jsou zkoumány možné úpravy reakčních podmínek při přípravě $n\text{TiO}_2$. Připravené nanočástice byly charakterizovány pomocí IR spektroskopie, složení fází bylo vyhodnoceno pomocí XRPD, hydrodynamický poloměr byl změřen pomocí metody DLS a byly získány snímky připravených nanočástic pomocí transmisní elektronové mikroskopie. Dále byla zkoumána kinetika značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga v prostředí acetátového pufru o pH 5. Jako optimální podmínky byla zvolena doba inkubace 15 min při teplotě 20 °C. Bylo provedeno značení připravených vzorků $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga při optimálních podmínkách. Ve všech případech byl výtěžek značení vyšší než 90 %. Byly provedeny stabilitní studie v prostředí fyziologického roztoku, 5% roztoku albuminu, krevní plasmy a krevního séra. Do fyziologického roztoku a 5% roztoku albuminu se aktivita téměř neuvolnila, v případě krevní plasmy a séra se uvolněná aktivita po jednom poločasu rozpadu naakumulovala až na 30 %.

Klíčová slova: nanočástice, oxid titaničitý, radiofarmaka, značení, galium, galium-68

Title:

Optimization of TiO₂ nanoparticle preparation and its effect on medical radionuclides labelling

Author: Bc. Tereza Janská

Field: Nuclear chemistry

Type of thesis: Diploma thesis

Supervisor: Ing. Michal Sakmár, Department of Nuclear Chemistry, Faculty of Nuclear Sciences and Physical Engineering, Czech Technical University in Prague

Consultant: doc. RNDr. Ján Kozempel, Ph.D., Department of Nuclear Chemistry, Faculty of Nuclear Sciences and Physical Engineering, Czech Technical University in Prague

Abstract: This work is focused on synthesis of titanium dioxide nanoparticles as a prospective radionuclide carrier in radiopharmaceuticals systems. Possible alterations of reaction conditions in TiO₂ synthesis are investigated. Prepared nanoparticles were characterized by IR spectroscopy, phase composition was evaluated by XRPD, hydrodynamic radius was measured by DLS method and pictures of prepared nanoparticles were obtained using transmission electron microscopy. Next the kinetics of radiolabelling *n*TiO₂ with ⁶⁸Ga in acetate buffer (pH 5) was investigated. As optimal condition was chosen 15 min of incubation at 20 °C. The radiolabelling of all synthesized *n*TiO₂ with ⁶⁸Ga was performed under optimal conditions. The yield was higher than 90 % in all cases. Radiolabelled *n*TiO₂ was subjected to stability studies in physiological solution, 5% albumin solution, blood plasma and blood serum. Almost no activity was detected in case of physiological solution and 5% albumin solution, in case of blood serum and plasma about 30 % of released activity was detected after one half-life.

Key words: nanoparticles, titanium dioxide, radiopharmaceuticals, radiolabelling, gallium, gallium-68

Obsah

Úvod	5
Teoretická část	7
1 Nanočástice a medicína	8
1.1 Nukleární medicína.....	9
2 Oxid titaničitý	14
2.1 Příprava $n\text{TiO}_2$	15
3 Metody charakterizace nanočástic	21
3.1 Infračervená spektrometrie	21
3.2 Transmisní a rastrovací elektronová mikroskopie	22
3.3 Metoda dynamického rozptylu světla	22
3.4 Rentgenová prášková difrakce	24
4 Galium a jeho využití v nukleární medicíně	24
4.1 Generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	25
Experimentální část	28
5 Obecné poznámky.....	29
6 Syntéza nanočástic oxidu titaničitého.....	30
7 Značení nanočástic $n\text{TiO}_2$ galiem-68.....	30
7.1 Eluce generátoru a koncentrování eluátu.....	30
7.2 Značení nanočástic v závislosti na čase a teplotě inkubace.....	30
7.3 Značení $n\text{TiO}_2$ při optimálních podmínkách	31
7.4 Stabilitní studie	31
8 Výsledky a diskuze	32
8.1 Charakterizace připravených nanočástic	32
8.2 Stanovení optimálních podmínek značení	43
8.3 Značení $n\text{TiO}_2$ za optimálních podmínek	48
8.4 Stabilitní studie s ^{68}Ga	48
Závěr	50
Reference	52

Seznam zkratek

^{18}F -FDG	18-fluorodeoxyglukóza
ATR	zeslabená úplná reflektance
CT	výpočetní tomografie
DLS	dynamický rozptyl světla
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová kyselina
DTPA	dietyltriainminpentaoctová kyselina
EDTA	ethylendiamintetraoctová kyselina
EDV	elektrická dvojvrstva
EtOH	ethanol
FTIR	infračervená spektrometrie s Fourierovou transformací
IPA	propan-2-ol
LET	lineární přenos energie
MeOH	methanol
MRI	magnetická rezonance
$n\text{TiO}_2$	nanočástice oxidu titaničitého
PET	pozitronová emisní tomografie
PSMA	prostatická specifická membránová protilátka
RN	radionuklid
SEM	rastrovací elektronová mikroskopie
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
TAT	cílená alfa terapie
TBOT	tetrabutyl <i>orthotitanát</i>
TEM	transmisní elektronová mikroskopie
TETA	1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,4,8,11-tetraoctová kyselina
TIOS	oxysulfát titaničitý
TTIP	isopropoxid titaničitý
XRPD	rentgenová prášková difrakce

Úvod

Mezi nejrozšířenější onemocnění dnešní doby patří nádorová onemocnění, která se řadí mezi jednu z nejčastějších příčin úmrtí na světě. V současné době je známo přes více než 100 druhů nádorových onemocnění a dle odhadu Světové zdravotnické organizace (WHO) v roce 2018 celosvětově zemřelo přes 9,6 milionu lidí. Dále WHO také uvádí, že až 30-50 % úmrtí lze zabránit změnou životního stylu nebo odstraněním některých rizikových faktorů, jako je např. kouření u rakoviny plic. Velké části úmrtí lze také zamezit včasnou diagnózou (World Health Organization, 2022).

Vzhledem k tomu, že každý typ nádorových onemocnění je velmi specifický, neexistuje žádný univerzální způsob jejich diagnostiky nebo terapie. Touto částí medicíny se mimo jiné zabývá také nukleární medicína, přičemž většina procedur je připisována diagnostice.

Mezi metody léčby rakoviny lze zařadit chirurgické zákroky, chemoterapii nebo radioterapii. Ve většině případů dochází ke kombinaci jednotlivých možností tak, aby léčba byla přizpůsobena danému typu nádoru a jeho stádiu. Radioterapie pro léčbu využívá zdrojů ionizujícího záření, kdy se využívá vliv jeho působení, který způsobuje poškození DNA v nádorových buňkách, což vede k zastavení jejich růstu a dalšímu dělení. Existují dvě možnosti pro radioterapii, a to použití buď uzavřeného vnějšího zářiče, kdy dochází k ozáření nádorů vnějším zdrojem (např. protonový nebo elektronový svazek, gama nůž), nebo použití otevřeného zářiče v podobě radiofarmaka.

Radiofarmaka jsou nejdůležitějším nástrojem nukleární medicíny. Jedná se o léčivé přípravky, které obsahují jeden nebo více radionuklidů. Na molekulách radiofarmak lze popsat tři hlavní části – nosič, biovektor a radionuklid. Již nějakou dobu se uvažuje o možnostech použití nanočástic jako nosičů pro tento systém. Pokud se jedná o anorganické částice, jejich hlavními výhodami jsou vysoký měrný povrch, radiační stabilita a schopnost zadržet ve své struktuře odražené atomy v případě použití radionuklidů s kaskádou rozpadů jako např. ^{223}Ra , ^{225}Ac . V případě nanočástic oxidu titaničitého se jedná také o jejich biokompatibilitu a velmi nízkou toxicitu.

Tato práce je zaměřena na porovnání vlastností připravených nanočástic TiO_2 hydrolyzou směsi tetrabutyl *orthotitanátu* (TBOT) a alkoholu ve vodě, kdy jako proměnná byl zvolen

poměr TBOT a zvoleného alkoholu. Pro studium byly zvoleny methanol (MeOH), ethanol (EtOH) a propan-2-ol (IPA).

Další částí této práce je zkoumání kinetiky značení nanočástic TiO_2 ^{68}Ga pro stanovení optimálních podmínek a ověření zvoleného postupu na připravených $n\text{TiO}_2$. Jako poslední jsou v této práci popsány stabilitní studie v různých biologických médiích. Tyto experimenty jsou začátkem dlouhé cesty k možnému využití nanočástic TiO_2 značených ^{68}Ga v rámci diagnostiky pomocí PET v nukleární medicíně.

Cíle diplomové práce:

1. Literární rešerše přípravy nanočástic TiO_2
2. Příprava nanočástic pomocí různých metod
3. Sledování vlivu změny parametru syntézy na stabilitu, tvar a velikost nanočástic
4. Porovnání výtěžku značení pro různé způsoby přípravy
5. Zpracování výsledků a sepsání práce

Teoretická část

1 Nanočástice a medicína

Materiály, jejichž rozměry by se pohybovaly v řádech nanometrů, se jako první začal zabývat americký teoretický fyzik Richard P. Feynman. Ve své přednášce „There’s Plenty of Room at the Bottom“ na sjezdu Americké fyzikální společnosti v roce 1959, kde představil myšlenku manipulace s objekty na jejich atomární úrovni (Feynman, 1959). Pojem nanotechnologie pak poprvé použil Norio Taniguchi v roce 1974 ve své práci „On the Basic Concept of „Nanotechnology““. V této práci nanotechnologie definoval jako proces manipulace s materiálem po jednotlivých atomech nebo molekulách (Taniguchi, 1974).

V dnešní době se pod pojmem nanočástice rozumí materiál, jehož alespoň jeden rozměr se pohybuje v řádu nanometrů. Nanočástice pak lze rozdělit do třech hlavních skupin podle toho, v kolika směrech je rozměr daného materiálu v řádu nanometrů. Nanomateriály se tedy dělí na nanovrstvy (v jednom směru), nanotrubičky, nanovlákna nebo nanodráty (ve dvou směrech) a na samotné nanočástice (ve všech směrech). Toto rozdělení bylo ustanoveno na 7. mezinárodní konferenci o nanomateriálech ve Wiesbadenu, kde mimo jiné definovali i nanoporézní struktury, nanodisperze, nanokrystaly a nanoklustry (NANO 2004). Nanomateriály našly využití v mnoha různých odvětvích – od průmyslu, kde jsou využívány k úpravě reaktivity různých materiálů, přes textilní průmysl až po medicínu.

Využití nanočástic v medicíně je relativně novou oblastí výzkumu, která ale velmi rychle získala zájem široké vědecké veřejnosti. Výjimku na příklad tvoří dlouhodobější využití nanočástic stříbra jako nanokompozitní vrstvy obvazů, jedná se o tzv. chytré obvazy a jejich cílem je zlepšení antimikrobiální účinnosti daného obvazu (Juknius *et al.*, 2016). V rámci výzkumu využití nanočástic v medicíně dochází ke spojení oborů nanotechnologie, medicíny, biologie, farmacie a chemie. Dochází také k vývoji léčivých přípravků, jejichž součástí jsou nanočástice, které mohou zlepšit biodistribuci, zvýšit účinek léčiva nebo snížit jeho toxicitu (Bobo *et al.*, 2016). I přes tyto možné kladné účinky je ale nutné se zaměřit na biologický efekt nanočástic na organismus pacienta. Použité nanočástice musí být biokompatibilní, nesmí interagovat s krevními složkami a zároveň nesmí být detekovatelný imunitním systémem (Maeda *et al.*, 2013).

1.1 Nukleární medicína

Na využití ionizujícího záření v medicíně se zaměřují dva hlavní obory – radiologie a nukleární medicína. Hlavním rozdílem mezi těmito dvěma obory je způsob využití ionizujícího záření. V radiologii se využívá vnějšího uzavřeného zdroje záření umístěného mimo tělo pacienta, kdežto v rámci nukleární medicíny se využívají otevřené zářiče vpravené do těla pacienta.

Nukleární medicína je obor zaměřený na využití vhodných vlastností radioaktivních látek pro diagnostiku a terapii. Pro tento účel jsou využívány speciální léčivé přípravky – radiofarmaka (Lázniček *et al.*, 1998). Jedná se o léčivé přípravky, které obsahují alespoň jeden atom radionuklidu.

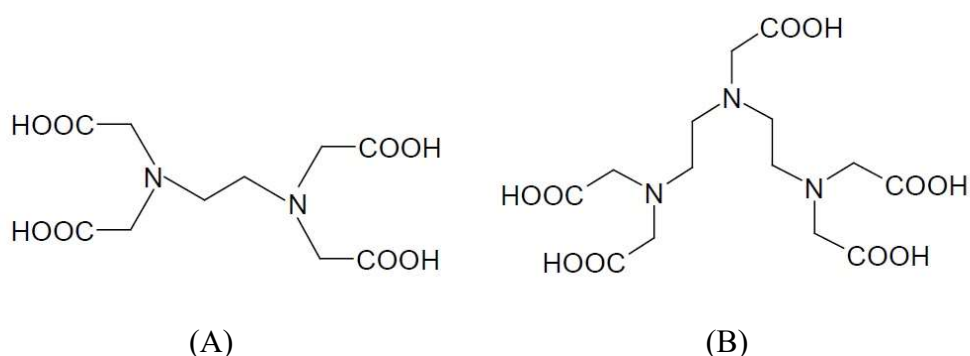
Na každé molekule radiofarmaka lze popsat tři hlavní části – nosič, biovektor a daný RN. V mnoha případech se ale mohou tyto funkce v molekule radiofarmaka překrývat. Jedná se hlavně o přípravky, kdy se překrývá funkce biovektoru s nosičem. Jako příklad lze uvést radiofarmakum TechnoScan HDP, kdy se technecium váže přímo na molekulu oxidronátu, který můžeme v tomto případě kategorizovat jako biovektor a nosič zároveň (SPC TechnoScan HDP, 2021). Dalším příkladem je Xofigo[®], jehož chemické složení je $^{223}\text{RaCl}_2$, kdy lze celou molekulu označit jako biovektor a nosič zároveň (SPC Xofigo, 2018).

Biovektor je část molekuly, která má za úkol zacílit radiofarmakum na přesné místo v těle pacienta, kde je RN využit buď pro diagnostické nebo terapeutické účely. Mezi biovektory lze zařadit na příklad glukózu, různé antigeny nebo peptidy (Seitz *et al.*, 1999; Papathanasiou *et al.*; 2012; Wu *et al.*, 1997).

Další součástí molekul radiofarmak je nosič. Jeho úkolem je donést léčivou látku, což je v tomto případě zdroj ionizujícího záření, na místo, kam je radiofarmakum cíleno pomocí biovektoru. (Datta *et al.*, 2020). Jako nosiče se v mnohých případech běžné medicíny již nyní využívají různé druhy nanočástic, ať už v klinické praxi nebo v rámci preklinických testů. Velkou výhodou nanočástic vhodných pro využití jako součást radiofarmak je jejich vysoký měrný povrch, vysoká radiační stabilita a v případě použití alfa zářičů schopnost udržet ve struktuře odražené atomy. (Kozempel *et al.*, 2015). Jako příklad lze uvést nanočástice zlata konjugované s ^{18}F -FDG, které se používají pro zobrazování různých typů rakovinného bujení, včetně rakoviny prsu (Unak *et al.*, 2012). Vzhledem ke svým

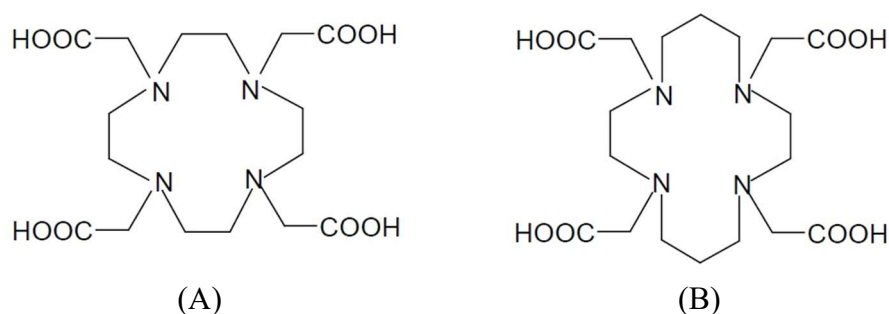
biokompatibilním vlastnostem lze uvažovat pro toto použití i nanočástice TiO_2 (Suchánková *et al.*, 2020).

Pro navázání RN na molekulu nebo částici biovektoru se v dnešní době zkoumá možnost využití organických chelátorů. Jedná se o sloučeniny se silnou chelatační schopností pro navázání RN, a s reaktivní funkční skupinou, která zajistí tvorbu vazby s biovektorem (Renn *et al.*, 1992). Jako chelátory se běžně používají kyselina ethylendiamintetraoctová (EDTA) nebo diethylentriamin-pentaoctová (DTPA). Jejich předností je silná a stabilní komplexace iontů kovů. Strukturální vzorce EDTA a DTPA jsou uvedeny na Obr. 1.



Obr. 1: Strukturální vzorce EDTA (A) a DTPA (B).

V současné době je výzkum spíše zaměřen na používání chelátorů založených na tetraazamacrocyclických sloučeninách. Komplexy těchto chelátorů s ionty kovů jsou mnohem stabilnější než v případě EDTA nebo DTPA (Clarke *et al.*, 1991). Mezi tyto chelátory na příklad patří 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová kyselina (DOTA) nebo 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,4,8,11-tetraoctová kyselina (TETA) a jejich různé deriváty. Strukturální vzorce DOTA a TETA jsou znázorněny na Obr. 2.



Obr. 2: Strukturální vzorce DOTA (A) a TETA (B).

1.1.1 Terapie v nukleární medicíně

Pro terapeutické účely se v nukleární medicíně využívá zejména radionuklidů, které emitují částicové záření. Jedná o zářiče beta mínus, alfa a také zářiče Augerových elektronů. Mezi rozhodující parametry pro použití daného RN patří jeho lineární přenos energie (LET – linear energy transfer). Tento parametr vyjadřuje, kolik energie částice předá v daném objemu okolní tkáni, s čímž taktéž souvisí i dosah doletu dané částice ve tkáni. Mezi další rozhodující parametry pro použití daného RN patří také poločas rozpadu, energie a charakter záření.

Pro velkoobjemové typy nádorů se volí radionuklidy s emisí beta záření kvůli jejich většímu doletu v tkáni. Mezi tyto RN lze na příklad zařadit beta zářič ^{90}Y , kdy energie emitovaných β^- částic je 2,3 MeV (Khameneh *et al.*, 2018). Dosah tohoto záření v tkáni je přibližně 5 mm. Jako další příklad β^- zářiče lze uvést ^{177}Lu , jehož záření je podstatně měkčí, a proto je využíváno pro terapii nádorů s menším objemem.

Alternativou pro terapii menších nádorů jsou také α zářiče. Ty mají oproti β^- zářičům mnohem vyšší LET i radiobiologickou účinnost – α zářiče jsou schopny tvořit dvojité zlomy DNA. Alfa částice (jádro helia) jsou více než 8000× větší než β^- částice. Další výhodou je vysoká energie obsažená v jedné α částici, přičemž dosah jedné α částice je pouze několik buněčných průměrů. Pro terapii α zářiči je zažitý pojem *cílená alfa terapie* (TAT – Targeted Alpha Therapy). Jako první terapeutický radionuklid s alfa přeměnou bylo zkoumáno ^{226}Ra pro léčbu revmatických onemocnění, hypertenze a metabolických poruch (Macklis *et al.*, 1990). Mezi další radionuklidy se nejdříve zařadily ty, které podléhaly pouze jedné α přeměně, např. ^{211}At (Zalutsky *et al.*, 2000). Další možností TAT jsou tzv. *in vivo* generátory, které využívají kaskádu přeměn α . Do této kategorie lze zařadit např. ^{223}Ra a ^{225}Ac . K uvolňování většiny energie dochází až na místě zacílení radiofarmaka, čímž se výrazně sníží radiační zátěž na okolní tkáň. Další výhodou *in vivo* generátorů je možnost zachování dávky obdržené okolní tkání při použití nižších aktivit oproti použití radionuklidů s přeměnou β^- nebo pouze s jednou přeměnou α (Allen *et al.*, 2014).

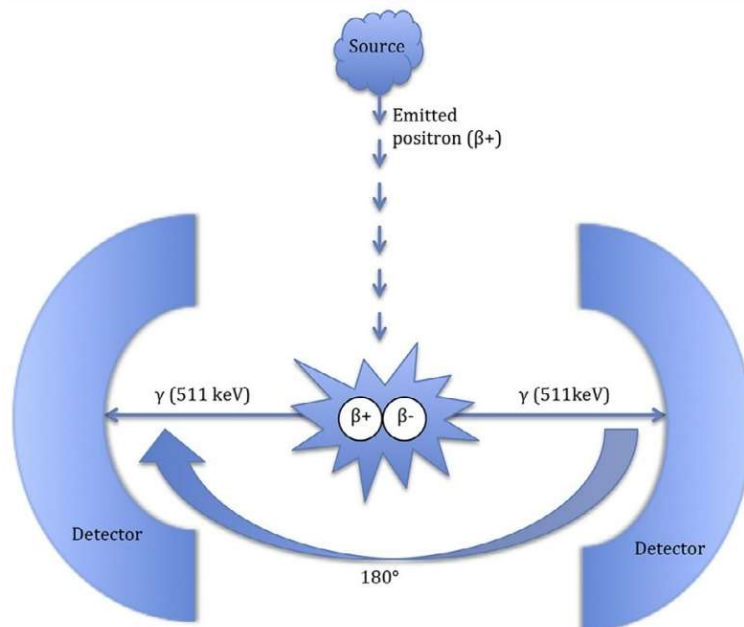
1.1.2 Diagnostika v nukleární medicíně

Diagnostiku v nukleární medicíně lze rozdělit na dvě hlavní skupiny podle použitých radionuklidů, a to na pozitronovou emisní tomografii (PET), kdy se používají zářiče

emitující pozitrony, a na jednofotonovou emisní výpočetní tomografii (SPECT), kdy se využívají gama zářiče.

Pozitronová emisní tomografie

Principem PET je koincidenční detekce dvou fotonů o energii 511 keV, které se nacházejí na jedné přímce. Tyto dva fotony vzniknou anihilací pozitronu s elektronem (Muehlllehner et al, 2006). Schématický princip PET je zobrazen na Obr. 3. Délka trasy, kterou urazí pozitron od místa svého vzniku, je velmi krátká, a proto lze v případě použití v rámci diagnostiky pomocí PET vznik páru elektron-pozitron aproximovat do místa emise pozitronu z radiofarmaka (Accorsi *et al.*, 2006). V posledních letech se začalo rychle rozšiřovat tzv. hybridní zobrazování, kdy je PET zobrazování kombinováno se zobrazením pomocí výpočetní tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MRI).



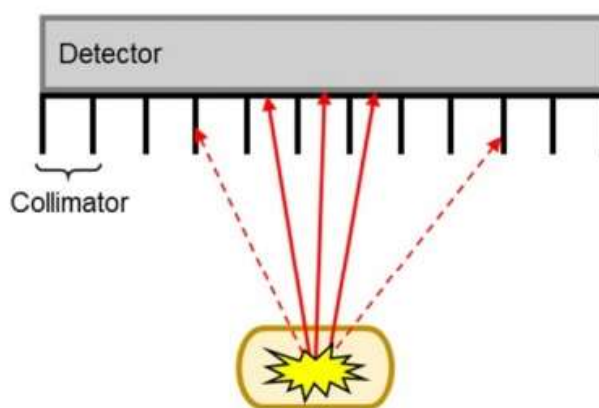
Obr. 3: Schématické zobrazení principu PET (Lameka *et al.*, 2016).

Nejrozšířenějším radiofarmakem pro PET je 18-fluorodeoxyglukóza (^{18}F -FDG), která se používá pro diagnostiku hlavně nádorového bujení. Molekula ^{18}F -FDG se od glukózy liší tím, že místo hydroxylové skupiny na 2. pozici je navázán atom ^{18}F (Fletcher *et al.*, 2008). I přes tuto odlišnost je metabolismus této molekuly podobný metabolismu glukózy, to znamená, že podléhá glykolýze. Díky vyššímu počtu glukózových přenašečů u nádorových buněk, než mají buňky zdravé, se v nich radiofarmakum kumuluje (Basu *et al.*, 2014).

V dnešní době se začíná rozšiřovat i použití izotopu ^{68}Ga , jehož výhodou je jednodušší dostupnost oproti ^{18}F , který je nutné připravovat na cyklotronu (Guillaume *et al.*, 1991). Oproti tomu ^{68}Ga je získáváno z $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru, což zvyšuje jeho dostupnost při přípravě radiofarmak přímo na specializovaných pracovištích nukleární medicíny (Green *et al.*, 1981).

Jednofotonová emisní výpočetní tomografie

V případě zobrazování pomocí SPECT je detekován vždy jeden foton o energii 100-200 keV. Vždy se volí kombinace detektor-radionuklid tak, aby výtěžek detekce byl co nejvyšší. Jak je vidět na Obr. 4, pomocí SPECT nelze detekovat veškeré gama částice emitované z radiofarmaka. Detektory zaznamenají pouze takové elektrony, které projdou skrz kolimátor a dopadnou na fotonásobič detektoru. I v případě SPECT se v posledních letech rozšiřuje možnost hybridního zobrazování společně s CT nebo MRI.



Obr. 4: Schématické zobrazení principu SPECT (Khan *et al.*, 2021).

Nejrozšířenějším radionuklidem pro diagnostiku pomocí SPECT je $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v kombinaci se scintilačním detektorem na bázi krystalu jodidu sodného dopovaného thaliem. V tomto případě se detekují fotony o energii 140 keV. Další výhodou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ je jeho dobrá dostupnost, kdy se získává z $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generátoru (Boyd *et al.*, 1982). Dalšími používanými radionuklidy jsou např. ^{123}I , $^{81\text{m}}\text{Kr}$.

1.1.3 Teranostika

Mezi nejnovější trendy v nukleární medicíně se řadí tzv. teranostika. Jedná se o spojení diagnostiky a terapie do jednoho radiofarmaka. Nejjednodušším případem je zvolení takového radionuklidu, že kromě terapeuticky využitelného záření emituje i gama záření o energii, kterou lze vhodně detekovat, tzn. o energii 100-200 keV pro detekci pomocí

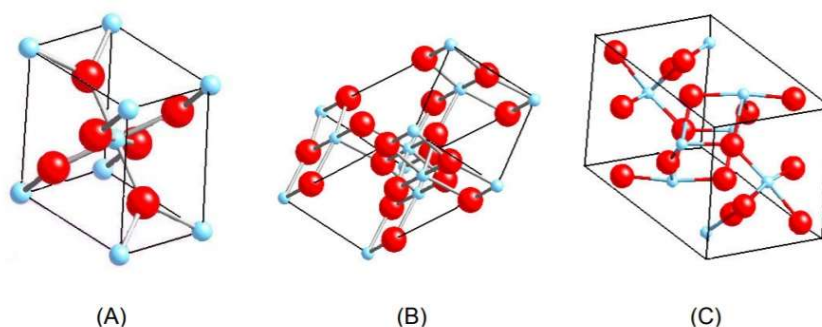
SPECT. V tomto rozmezí dochází k nejvyšší účinnosti detekce, a tím lze snížit radiační zátěž pacienta (Dash *et al.*, 2013). Jako příklad tohoto přístupu lze uvést radionuklid ^{131}I pro terapii a diagnostiku diferencovaných karcinomů štítné žlázy (Garg *et al.*, 2015).

Další možností je využití dvou radioizotopů stejného prvku. Jako příklad lze uvést dvojici radionuklidů ^{131}I a ^{123}I opět pro terapii a diagnostiku diferencovaných karcinomů štítné žlázy, kdy je vhodnější pro diagnostické účely použít izotop ^{123}I (Feine *et al.*, 1987).

Poslední možností je využití jednoho cílicího systému s různými diagnostickými a terapeutickými radionuklidy (Ballinger, 2018). Tento přístup je nejintenzivněji zkoumaná oblast teranostiky. Jako příklad lze uvést radiofarmaka založených na prostatických specifických membránových protilátkách (PSMA – angl. prostate-specific membrane antibody). Tyto radiofarmaka se používají k diagnostice a terapii rakoviny prostaty a případných metastáz. Pro diagnostiku se v současnosti využívá PSMA značené ^{68}Ga a pro terapii kastrozně rezistentní rakoviny prostaty se používá PSMA značené ^{177}Lu (Zhang *et al.*, 2021).

2 Oxid titaničitý

Oxid titaničitý je přirozeně se vyskytující minerál. Jedná se o nejstabilnější sloučeninu titanu, kterou lze v přírodě nalézt ve 3 různých modifikacích – rutil, anatas (oba čtverečná krystalová mřížka) a brookit (kosočtverečná krystalová mřížka). Krystalické struktury jednotlivých modifikací jsou zobrazeny na Obr. 5, kde atomy titanu jsou zobrazeny modře a atomy kyslíku červeně. Nejvíce zastoupenou modifikací v přírodě je rutil. Další dvě přírodní modifikace na něj při zahřátí na vyšší teplotu volně přecházejí.



Obr. 5: Krystalická struktura rutilu (A), anatasu (B) a brookitu (C) (Stride *et al.*, 2010).

Čistý oxid titaničitý má formu bílého prášku. Díky svému vzhledu je pak nejvíce využíván jako bílý pigment v barvách, plastech, papíru a mnoha dalších složkách. Ročně jsou pro toto využití vyprodukovány 4 miliony tun TiO_2 . Vzhledem ke své nízké toxicitě

je využíván i jako barvivo v potravinářství, kde je označován jako E171 (Státní zdravotní ústav). Díky schopnosti absorbovat UV záření je TiO₂ rovněž složkou opalovacích krémů, kde plní funkci mechanického filtru (Schneider *et al.*, 2019).

Mnoho studií je zaměřeno na studium katalytických vlastností povrchu TiO₂. Jedná se hlavně o studium růstu kovů, kde TiO₂ slouží jako heterogenní katalyzátor (Persaud *et al.*, 1997; Macino *et al.*, 2020). Perspektivním se jeví i využití nanočástic TiO₂ jako fotokatalyzátoru v solárních panelech pro výrobu vodíku nebo solární elektrické energie (Hussain *et al.*, 2010). Byly studovány možnosti využití TiO₂ jako sorbentu pro dekontaminaci vod od různých iontů kovů, např. Zn²⁺, Fe²⁺ (Yin *et al.*, 2020; Nano *et al.*, 2006).

V medicíně je TiO₂ již používán jako sorbent mateřského radionuklidu v ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generátoru (SPC – GalliaPharm). Vzhledem k vysoké hodnotě střední letální dávky (LD₅₀), která při orálním podání krysám byla vyšší než 10 g/kg, jsou některé studie zaměřeny i na možnost využití TiO₂ jako nosiče radionuklidů (Wand *et al.*, 2013).

Byly provedeny prvotní studie se značením *n*TiO₂ ²²³Ra v závislosti na pH a následné kinetické studie značení (Suchánková *et al.*, 2020). Dále také byly provedeny studie se značením ²²³Ra a ^{99m}Tc pro možné teranostické využití *n*TiO₂ v nukleární medicíně (Suchánková *et al.*, 2020).

2.1 Příprava *n*TiO₂

Mezi nejrozšířenější metody přípravy nanočástic TiO₂ patří syntéza metodou sol-gel. Pro využití v průmyslovém měřítku se ale využívá hlavně přírodních zdrojů. Pokud jsou *n*TiO₂ syntetizovány přímo, je důležitým faktorem konečná forma využití *n*TiO₂, kdy pro každý druh použití je potřeba vybrat vhodný druh syntézy, která povede na požadovanou formu nanočástic.

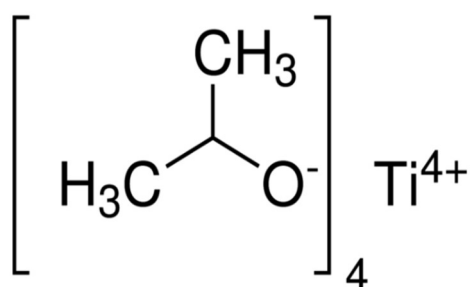
V případě, že jsou požadovány 2D nanočástice nebo tenké filmy, využívají se hlavně depoziční metody. Princip této přípravy spočívá v převedení prekurzorů do plynné fáze a jejich následné kondenzaci na pevném materiálu. Do této kategorie lze zařadit depozici z plynné fáze (hydrolyza pomocí elektrostatického sprejování; pyrolýza v difuzním plamenu; pyrolýza v termálním plazmatu; pyrolýza pomocí ultrasonického sprejování; laserem indukovaná pyrolýza; hydrolyza pomocí ultrazvuku). Opakem depozice z plynné fáze je fyzikální depozice z pevné fáze (Nyamukamba *et al.*, 2018).

Další možností přípravy $n\text{TiO}_2$ jsou oxidační metody. V tomto případě dochází k oxidaci titanu pomocí oxidantů nebo anodizace. Anodizací titanového plátku pod napětím 10-20 V v roztoku 0,5% HF vzniká seskupení nanotrubic, jejichž průměr závisí na aplikovaném napětí (Chen *et al.*, 2009).

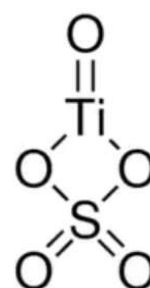
Jako další příklad syntézy TiO_2 lze uvést ještě sonochemické metody (Kim *et al.*, 2011), přípravu pomocí mikrovln (Zhu *et al.*, 2014), hydrotermální (Reis *et al.*, 1990) a solvotermální metody (Liu *et al.*, 2014).

2.1.1 Vliv reakčních podmínek na krystalinitu $n\text{TiO}_2$

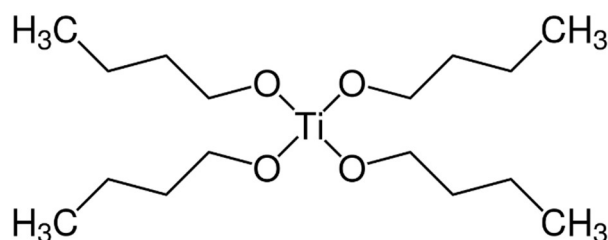
Ne všechny výsledky přípravy nanočástic TiO_2 , které lze v literatuře dohledat, jsou uniformní. Při stejném způsobu přípravy při velmi podobných podmínkách dosahují různé týmy velmi odlišných výsledků (Kignelman *et al.*, 2021). Jako výchozí látka je nejčastěji volen jeden ze tří následujících alkoxidů titaničitých: isopropoxid titaničitý (TTIP), tetrabutyl *orthotitanát* (TBOT) nebo oxysulfát titaničitý (TIOS) (Wu *et al.*, 2019). Jejich strukturální vzorce jsou uvedeny na Obr. 6 až Obr. 8.



Obr. 6: Strukturální vzorec TTIP.



Obr. 7: Strukturální vzorec TIOS.



Obr. 8: Strukturální vzorec TBOT.

Reakční podmínky silně ovlivňují charakteristiky připravených nanočástic. Mezi tyto podmínky se řadí složení a množství rozpouštědla, přítomnost katalyzátoru a metoda syntézy.

Složení rozpouštědla

Pro přípravu $n\text{TiO}_2$ pomocí hydrotermální metody nebo sol-gel metody, kdy je jako prekurzor použit alkoxid titaničitý, je nutná přítomnost vody nebo alkoholu. Guang *et al.* (2019) publikoval studii, která byla zaměřena na vliv obsahu vody při přípravě z TBOT na fázi připravených nanočástic. V případě, že nebyla přítomna žádná voda, nebylo pozorováno formování nanočástic TiO_2 , a to ani amorfni fáze. Se zvyšujícím se poměrem vody k TBOT bylo pozorováno formování nejprve amorfni fáze TiO_2 a následně i anatasové fáze. Formování nejprve amorfni fáze bylo přisouzeno nízkému obsahu vody v reakční směsi, kdy nedocházelo ke kompletní hydrolyze TBOT a polykondenzaci mezi produkty hydrolyzy. Se zvyšujícím obsahem vody v reakční směsi byly ve výsledném vzorku pomocí XRPD identifikovány jasné píky patřící anatasu. Tento experiment dokazuje nutnost přítomnosti polárního protického rozpouštědla v reakční směsi, jako je např. voda.

Množství vody v reakční směsi dále také ovlivňuje velikost krystalinitů. Ta se zmenšuje s rostoucím množstvím vody v reakční směsi. Tento efekt je přisuzován rychlejší hydrolyze prekurzoru, čímž se zrychluje nukleace na úkor růstu částic (Isley *et al.*, 2006). Tato studie také ukázala vliv poměru vody a alkoxidu titaničitého na fázové složení výsledného vzorku. Se zvyšujícím se obsahem vody ve výchozí směsi se zvyšoval poměr anatasu na úkor brookitu. Dále se také zmenšovaly částice anatasu se zvyšujícím se obsahem vody, zatímco velikost částic brookitu zůstala stejná. Tento výsledek ukazuje na rychlejší nukleaci anatasu indukovanou větším množstvím vody, zatímco nukleace brookitu je nezávislá na množství vody.

Další složkou rozpouštědla ve výchozí směsi může být alkohol. Bylo ukázáno, že čím kratší řetězec uhlíků daného alkoholu je, tím menší je velikost krystalinitů $n\text{TiO}_2$ připravených hydrotermální nebo sol-gel metodou. To je připisováno vyšší polaritě alkoholu s kratším uhlíkovým řetězcem v porovnání s alkoholy s delším řetězcem uhlíků. Vyšší polarita alkoholu vede k rychlejší hydrolyze prekurzoru a polykondenzaci produktů hydrolyzy, což vedle ve výsledku na formaci menších krystalinitů. Bylo ukázáno, že v přítomnosti methanolu byly syntetizovány menší nanočástice než v přítomnosti

EtOH nebo IPA (Behnajady *et al.*, 2011). Stejných výsledků dosáhli v případě přípravy v přítomnosti EtOH oproti IPA (Loryuenyong *et al.*, 2012), nebo v přítomnosti IPA oproti n-butanolu (Kumaresan *et al.*, 2011). Problémem při použití alkoholu s kratším uhlíkovým řetězcem je následná agregace připravených nanočástic. Kumaresan *et al.* (2011) ve své práci také ukázal, že použití ethanolu jako rozpouštědla vedlo na formaci velkých klastrů nanočástic, při použití IPA byla agregáty více izolované a při použití n-butanolu byly získány individuální sférické částice.

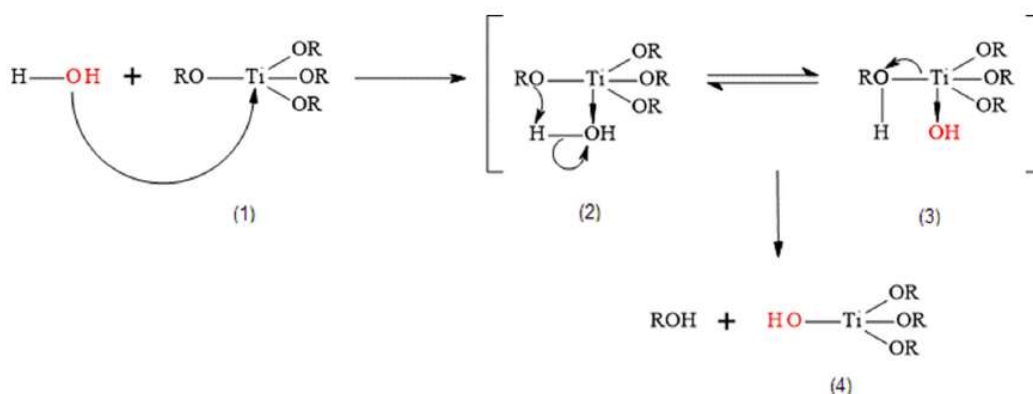
Guang *et al.* (2019) zkoumal také rozdíl ve tvaru výsledných nanočástic při použití primárních a sekundárních alkoholů. Kromě ethanolu zařadili mezi zkoumané primární alkoholy také n-butanol, n-hexanol a n-oktanol. Ve všech případech byly připraveny monodisperzní sférické částice, jejichž velikost se zmenšovala s délkou uhlíkatého řetězce alkoholu (12, 8, 6 a 5 nm pro EtOH, n-butanol, n-hexanol a n-oktanol). Mezi zkoumané sekundární alkoholy zařadili IPA, isobutanol a isopentanol. V tomto případě získali nanotrubičky, kdy v případě isopentanolu byly získány nanotrubičky připomínající globulární částice, v případě IPA byly nanotrubičky delší a tenké. Všechny tyto výsledky ukazují na to, že nejenom velikost krystalinitu, ale i tvar připravených nanočástic závisí na typu zvoleného alkoholu.

Typ zvoleného alkoholu také ovlivňuje fázové složení výsledného vzorku. Loryuenyong *et al.* (2012) porovnali efekt použití EtOH a IPA na fázové složení připravených $n\text{TiO}_2$. Pro přípravu použili sol-gel metodu katalyzovanou kyselinou chlorovodíkovou, připravené nanočástice byly následně kalcinovány. V obou případech vzorek obsahoval 2 fáze – anatas a rutil. Procentuální složení vzorku se ale lišilo – pro IPA vzorek obsahoval 55 % anatasu, kdežto pro EtOH pouze 20 % anatasu. Další studie potvrdila, že při použití ethanolu místo methanolu při syntéze metodou sol-gel došlo ke zvýšení obsahu rutilu na úkor anatasu (Behnajady *et al.*, 2011).

Katalyzátor

Alkoxid titaničitý spontánně reaguje s vodou, tuto reakci lze popsat mechanismem nukleofilní adice vody na Ti daného alkoxidu ((1) na Obr. 9). To vede na nestabilní pentakoordinovaný meziprodukt ((2) na Obr. 9), který přechází intramolekulárním protonovým přesmykem na meziprodukt (3) na Obr. 9. Tento meziprodukt následně obnoví svou původní čtyřvalentní koordinaci eliminací alkoholu. (Kignelman *et al.*,

2021). Přesmyk protonu a eliminace alkoholu jsou limitujícími ději celé hydrolyzy. Tyto procesy lze ovlivnit přítomností katalyzátorů hydrolyzy (Livage *et al.*, 1988).



Obr. 9: Schématické zobrazení mechanismu hydrolyzy alkokidů titaničitých (Kignelman *et al.*, 2021)

Mezi katalyzátory hydrolyzy patří různé kyseliny a zásady (anorganické i organické), ale i soli, např. NaCl. Han *et al.* (2005) ve své studii porovnal 3 různé katalyzátory – HCl, NaCl a kyselinu octovou. Jako metodu syntézy zvolili sol-gel při pokojové teplotě, kdy přikapali TTIP do 1M vodného roztoku daného katalyzátoru. Výsledný vzorek obsahoval 2 fáze (anatas a brookit) při použití NaCl, 2 fáze (anatas a rutil) při použití HCl a při použití kyseliny octové výsledný vzorek obsahoval pouze jednu fázi, a to anatas. Autor v této studii ukazuje na to, že pro přípravu krystalického vzorku $n\text{TiO}_2$ je nutná přítomnost katalyzátoru hydrolyzy, protože v případě $n\text{TiO}_2$ připraveného v nepřítomnosti katalyzátoru byly získány pouze amorfni fáze.

Mezi bazické katalyzátory hydrolyzy lze zařadit NaOH nebo NH_3 . Při použití těchto katalyzátorů bylo ukázáno, že v případě použití TBOT jako prekurzoru došlo k zastavení reakce (Bradley *et al.*, 1957). Nukleofilní adice dané báze na alkokid vede ke snížení kyselého charakteru Ti. Tato parazitická reakce k hydrolyze zahrnuje i první krok kondenzace, což vede na formaci vysoce nukleofilních specií oxidu titanu (Livage *et al.*, 1988).

Použití kyselých katalyzátorů zvyšuje rychlost hydrolyzy nezávisle na rychlosti kondenzace. Jak je vidět z Obr. 9, limitujícími faktory celé reakce jsou intramolekulární přesmyk protonu a následná eliminace alkoholu. V případě, že je reakce prováděna v kyselém prostředí, jsou tato omezení eliminována (Livage *et al.*, 1988; Sugimoto *et al.*, 2003). Zvolením určitého kyselého katalyzátoru lze do určité míry předpovědět fázové složení připravených $n\text{TiO}_2$. Li *et al.* (2011) ve své studii ukázali, že v případě použití

HNO₃ jako kyselého katalyzátoru výsledný vzorek obsahoval pouze jednu fázi (anatas), kdežto při použití HCl výsledný vzorek obsahoval 2 fáze (anatas a brookit). Další studie ukazuje na to, že ionty Cl⁻ mají tendenci inhibovat nukleaci a růst krystalického TiO₂ (Isley *et al.*, 2006).

Mezi nejrozšířenější kyselý organický katalyzátor hydrolyzy patří kyselina octová. Na rozdíl od anorganických kyselin jako HCl nebo HNO₃, které zvyšují míru hydrolyzy, organické kyseliny zpomalují rychlost kondenzační reakce. To je způsobeno tím, že se organické kyseliny v tomto případě chovají jako chelatační a přemosťující ligandy (Birnie III *et al.*, 1999). Kyselina octová reaguje s alkoxidem titaničitým komplexační reakcí, kde dojde k částečné substituci acetátu na alkoxid. Produktem této reakce je alkoxo-acetát titaničitý, který je méně reaktivní než původní alkoxid. Mimo jiné bylo ukázáno, že použití kyseliny octové jako katalyzátoru ovlivňuje kromě složení krystalických fází také velikost zformovaných krystalinitů (Hidalgo *et al.*, 2007).

Dalším důležitým faktorem, který lze zařadit do této kategorie, je pH hydrolyzačního média, kdy pH ovlivňuje fázové složení připravených nanočástic TiO₂. Je složité určit přímý vliv pH, protože důležitým faktorem je i volba kyselého/bazického katalyzátoru, jak vyplývá z předchozích odstavců. Proto lze dohledat mnoho rozporuplných výsledků, např. Morales *et al.* (1995) zkoumali vliv pH v rozmezí 3 až 9 v přítomnosti různých katalyzátorů. Při pH 3 za použití HCl získali směs anatasu, rutilu a brookitu. Při úpravě pH na 5 pomocí kyseliny octové byl výsledný vzorek složený hlavně z anatasu a částečně amorfní fáze, při použití kyseliny šťavelové při pH 5 byla získána pouze amorfní fáze. V případě, kdy reakční směs měla pH 7 bez přítomnosti katalyzátoru, byl výsledný vzorek složen převážně z anatasu (93 %) a brookitu. Při úpravě pH reakční směsi na hodnotu 9 pomocí NH₄OH získali hlavně amorfní materiál s příměsí anatasu. Naopak Hidalgo *et al.* (2007) došel k závěru, že v případě použití HNO₃ jako katalyzátoru nedochází v rozmezí pH 1,5 až 11 ke změně fázové kompozice připraveného materiálu.

Metoda syntézy

Nejrozšířenější metodou pro syntézu *n*TiO₂ je sol-gel. Je to hlavně kvůli její jednoduchosti a možnosti přizpůsobení reakčních podmínek. Hlavními parametry, které lze v tomto případě upravovat a ovlivňují krystalické vlastnosti *n*TiO₂, jsou reakční čas a teplota. Více autorů ukázalo, že prodloužení doby reakce a následné stárnutí připraveného materiálu vede na krystalické formy TiO₂. Deshpande *et al.* (2005) získal

amorfni materiál při stárnutí materiálu 10 dní při pokojové teplotě, po prodloužení doby stárnutí na 120 dní byl získán vysoce krystalický anatas. Sol-gel syntéze při různých teplotách se věnovali ve své práci Daoud a Xin (2005). Pro svůj experiment zvolili 23, 38 a 58 °C, kdy při nejnižší teplotě získali amorfni materiál. Při zvýšení teploty 38 °C byl získán čistý anatas, stejně jako při teplotě 58 °C.

Další rozšířenou metodou přípravy $n\text{TiO}_2$ je hydrotermální metoda. Na rozdíl od metody sol-gel bylo ukázáno, že reakční čas a teplota nemají velký vliv na výsledné fázové složení vzorku. Beusen *et al.* (2007) získal čistou fázi anatasu po hydrotermálním ošetření precipitátu hydroxidu titaničitého získaného smícháním TTIP s vodou. Došli k závěru, že klíčem k získání krystalického vzorku je nutné hydrotermální ošetření precipitátu při relativně nízké teplotě (100 °C) a krátké době (2 hod). Stejných výsledků dosáhli i při zvýšení teploty na 200 °C.

Někteří autoři získali krystalické nanočástice $n\text{TiO}_2$ po zkombinování syntézy metodou sol-gel z alkoxydů titaničitého a následným hydrotermálním ošetřením. Seck *et al.* (2013) získal čistý anatas po hydrotermálním ošetření amorfniho vzorku připraveného metodou sol-gel. Tento výsledek ukazuje na to, že hydrotermální ošetření může nahradit jakékoliv zahřívání při syntéze metodou sol-gel. Tímto předpokladem se ve své práci zabýval Pulido *et al.* (2012), kdy porovnával vzorky připravené metodou sol-gel, které byly následně buď sušeny v peci při 120 °C přes noc nebo hydrotermálně ošetřeny v autoklávu při 120 °C po 24 hod. V obou případech byl získán vzorek obsahující hlavně anatas s malou příměsí brookitu. V případě hydrotermálního ošetření vzorku autoři získali větší velikost krystalinitů (7 nm) než v případě sušení v peci (5 nm).

3 Metody charakterizace nanočástic

3.1 Infračervená spektrometrie

Infračervená spektrometrie s Fourierovou transformací (FTIR) je analytická metoda, kterou lze použít jak pro kvalitativní, tak kvantitativní analýzu. Infračervené záření interaguje s měřenou látkou, což vede ke změnám vibračního a rotačního chování molekul. Absorbovaná energie záření odpovídá rozdílu mezi vibračními hladinami molekuly (Ferrari *et al.*, 2004). Výsledkem každého měření je infračervené spektrum, což je závislost absorbance nebo transmitance na vlnočtu dopadajícího záření. Každá molekula má své specifické spektrum, díky kterému lze zkoumané látky identifikovat

porovnáním změřeného spektra s databází. Zároveň se ve spektru nacházejí charakteristické pásy pro různé funkční skupiny.

3.2 Transmisní a rastrovací elektronová mikroskopie

Elektronová mikroskopie je velice účinný nástroj pro studium mnoha různých druhů objektů, mezi které se řadí také nanočástice. Díky mnohonásobnému zvětšení a dobrému rozlišení poskytuje tato analytická metoda topografické informace a lze s její pomocí zobrazovat nanočástice. Zdrojem elektronů je žhavená katoda. Elektrony jsou následně urychlovány pomocí vysokého napětí a fokusovány pomocí elektrického nebo magnetického pole (Rose, 2008). Celé zařízení musí být umístěno ve vakuu, aby nedocházelo k rozptylu a zeslabení elektronového svazku.

V případě transmisní elektronové mikroskopie (TEM) jsou elektrony fokusovány na velice tenkou vrstvu vzorku. Tenká vrstva zkoumaného vzorku je nutnou podmínkou pro správnou instrumentaci, protože jinak může dojít k absorpci dopadajících elektronů. Po průchodu svazku elektronů vzorkem dojde v objektivu ke tvorbě prvního obrazu, který je následně zvětšen projektivem a digitalizován (Levin *et al.*, 2016).

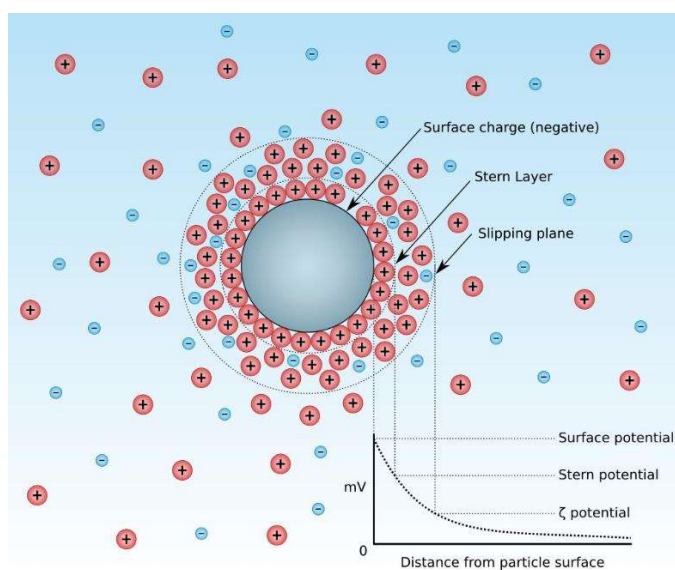
Naopak v případě skenovací elektronové mikroskopie (SEM) urychlené a fokusované elektrony skenují povrch vzorku, odkud jsou odrazeny nebo rozptýleny a následně detekovány. Svazek elektronů je před dopadem na vzorek modifikován systémem čoček a clon. Informace o vzorku jsou uloženy nejen v odražených elektronech, ale také v sekundárních a Augerových elektronech, případně také v rentgenovém záření (McMullan, 1995).

3.3 Metoda dynamického rozptylu světla

Metodu dynamického rozptylu světla (DLS) lze použít pro měření velikosti částic. Je založena na Brownovu pohybu částic v roztoku, kdy platí, že čím menší částice je, tím rychleji se pohybuje. Tento vztah mezi rychlostí pohybu částice a její velikostí je dán Stokes-Einsteinovou rovnicí (1), kde k je Boltzmannova konstanta, T teplota, η viskozita, r hydrodynamický poloměr a D difuzní koeficient, který lze interpretovat jako rychlost pohybu částice (Kumar *et al.*, 2017).

$$D = \frac{k \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot r} \quad (1)$$

Vzorek rozdispergovaný ve vodě a umístěný v kyvetě je ozářen laserovým pulsem. Světlo je následně rozptýleno na částicích a detekováno po danou dobu. Intenzita detekovaného světla kolísá v čase v závislosti na rychlosti pohybu částic. V případě, že se světlo rozptýlilo na malé částici, je detekována rychlejší fluktuace signálu, v opačném případě větších částic jsou detekovány větší amplitudy. Ze změřené závislosti intenzity detekovaného světla se pak vypočte korelační funkce, která udává, jak dlouho zůstane jedna částice na daném místě. Z průběhu korelační funkce lze určit difuzní koeficient D a podle rovnice (1) spočít hydrodynamický poloměr částice.



Obr. 10: Schématické zobrazení *zeta* potenciálu.

Pomocí metody DLS lze změřit i *zeta* potenciál, který odpovídá povrchovému náboji částice, jeho schématické zobrazení je vidět na Obr. 10. V případě, že jsou nanočástice umístěny v roztoku, jsou k jejich povrchu přitahovány opačně nabitě částice. Tento proces vede ke vzniku elektrické dvojvrstvy (EDV), což je oblast, kde převažují hlavně opačně nabitě částice, než je náboj jádra, přesto se v EDV mohou vyskytovat i částice stejného náboje. Tato část roztoku se pohybuje současně s danou částicí. *Zeta* potenciál je pak elektrický potenciál na rozhraní roztoku a EDV, obvykle nabývá hodnot od -100 do 100 mV. Na základě hodnoty *zeta* potenciálu lze usuzovat na stabilitu daných nanočástic v roztoku. Literatura udává, že v případě, kdy absolutní hodnota *zeta* potenciálu je větší než 25 mV, lze považovat nanočástice v daném prostředí za stabilní (Kumar *et al.*, 2017).

3.4 Rentgenová prášková difrakce

Pro studium složení krystalických vzorků se často využívá rentgenová prášková difrakce (XRPD). Vzorek ve formě prášku je během měření ozařován rentgenovým zářením, což vede k difrakci záření. Zdrojem záření je nejčastěji rentgenka, kdy pro zajištění monochromatického záření se využívá nejrůznějších filtrů (např. niklový filtr pro měděnou anodu). Dopadající záření se difraktuje na krystalických rovinách a na základě rovnice (2), kde d je vzdálenost mezi krystalickými rovinami, θ úhel odrazu, n celé číslo a λ vlnová délka dopadajícího záření, lze spočítat úhel, pod kterým k difrakci dochází. Důsledkem je nárůst intenzity detekovaného rentgenového záření v daném směru.

$$2 \cdot d \cdot \sin \theta = n \cdot \lambda \quad (2)$$

Výsledkem každého měření je difraktogram, což je závislost intenzity detekovaného záření na úhlu $\theta/2\theta$. Každá krystalická látka má svůj specifický soubor vzdáleností d , tedy i jednoznačný difraktogram, díky kterému lze zkoumané látky identifikovat porovnáním s databází (Rendle, 2004).

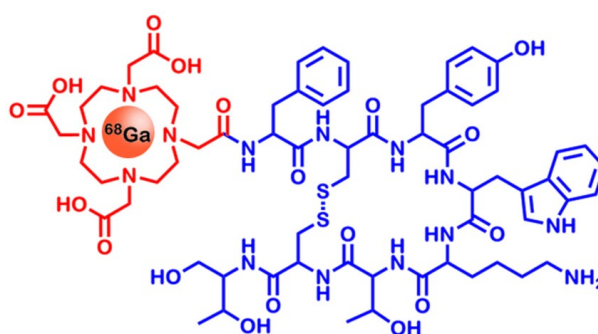
4 Galium a jeho využití v nukleární medicíně

Galium je měkký a dobře tažný kov stříbrné barvy s modrošedým nádechem s nízkou teplotou tání (přibližně 30 °C), jeho protonové číslo je 31. Hlavní uplatnění galia je jako složka některých polovodičových součástek. V přírodě se vyskytuje jako Ga^{3+} a Ga^{2+} a je příměsí v rudách hliníku, zinku a olova, např. v bauxitu nebo sfaleritu (Cotton, 1973).

Galium má 31 známých izotopů s nukleonovým číslem od 56 do 81, ale pouze dva izotopy jsou stabilní – ^{69}Ga a ^{71}Ga , galium-69 pak tvoří přibližně 60 % v přírodě vyskytujícího se galia. Všechny ostatní izotopy galia jsou radioaktivní. Izotopy s nukleonovým číslem vyšším než 71 většinou podléhají β^- rozpadu na izotopy germania. Izotopy s nukleonovým číslem nižším než 69 většinou podléhají β^+ rozpadu nebo elektronovému záchytu a přeměňují se na izotopy zinku (Audi *et al.*, 2003).

Nejpoužívanějším radioizotopem galia je izotop ^{68}Ga , což je pozitronový zářič s poločasem rozpadu 67,7 min. Jeho rozpadem vzniká ^{68}Zn , který je stabilní. Vzhledem k tomu, že se jedná pozitronový zářič, využívá se v rámci nukleární medicíny při přípravě radiofarmak pro PET. Koordinační chemie ^{68}Ga je velice dobře prozkoumána, což je

výhodou při značení radiofarmak. Pro navázání ^{68}Ga na cílicí molekulu radiofarmaka bylo vyvinuto mnoho různých chelatačních činidel, např. EDTA, DOTA (Le *et al.*, 2013) Jako příklad klinicky používaného radiofarmaka značeného ^{68}Ga lze uvést SomaKit TOC, který se používá k zobrazení nadměrné exprese somatostatinových receptorů u dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovaným gastro-entero-pankreatickými neuroendokrinními tumory k lokalizaci primárních nádorů a případných metastáz pomocí PET (SPC SomaKit TOC, 2021). V tomto případě je ^{68}Ga navázáno do chelatačního činidla DOTA (červená část molekuly na Obr. 11), která je navázána na molekulu edotreotidu (modrá část molekuly na Obr. 11).

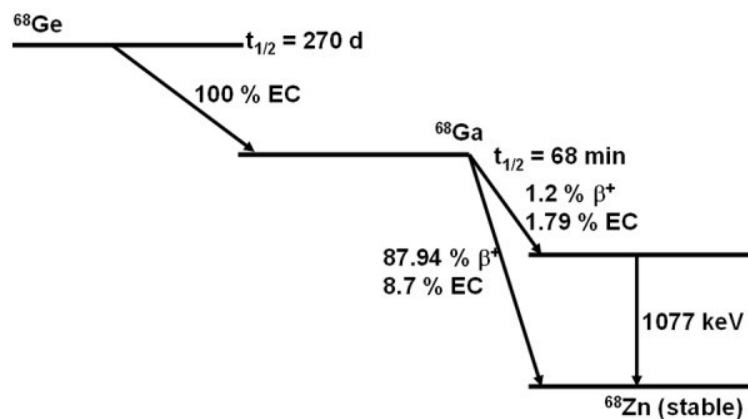


Obr. 11: Strukturní zobrazení označené molekuly radiofarmaka SomaKit TOC (Weber *et al.*, 2015).

Dalším radioizotopem, který se využívá v nukleární medicíně, je galium-67. Je součástí radiofarmaka [^{67}Ga]-citrátu. Galium-67 se přeměňuje elektronovým záchytem na stabilní ^{67}Zn za emise fotonů o energiích 93 keV (38 %), 185 keV (21 %) a 300 keV (16,8 %). Toto radiofarmakum je využíváno pro nespecifické zobrazování tumorů a/nebo jejich lokalizaci nebo pro lokalizaci zánětlivých procesů pomocí SPECT (SPC Gallium(Ga 67) citrate injection, 2020).

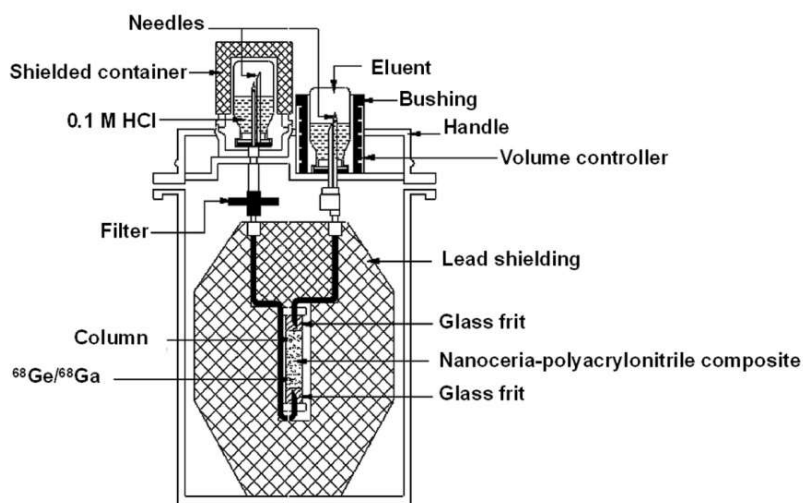
4.1 Generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Gallium-68 je připravováno z generátoru $^{68}\text{Ge}(\text{EZ})^{68}\text{Ga}$. Poločas rozpadu ^{68}Ge je 287 dní, a proto má tento generátor velký potenciál pro široké využití v rámci nukleární medicíny pro běžnou aplikaci v rámci PET vyšetření. Další vhodnou vlastností ukazující na možné využití je dceřiný produkt po rozpadu ^{68}Ga . Tím je ^{68}Zn , který se již dále nerozpadá. V generátoru je ustanovena trvalá radioaktivní rovnováha mezi ^{68}Ge a ^{68}Ga . Rozpadové schéma ^{68}Ge je zobrazeno na Obr. 12.



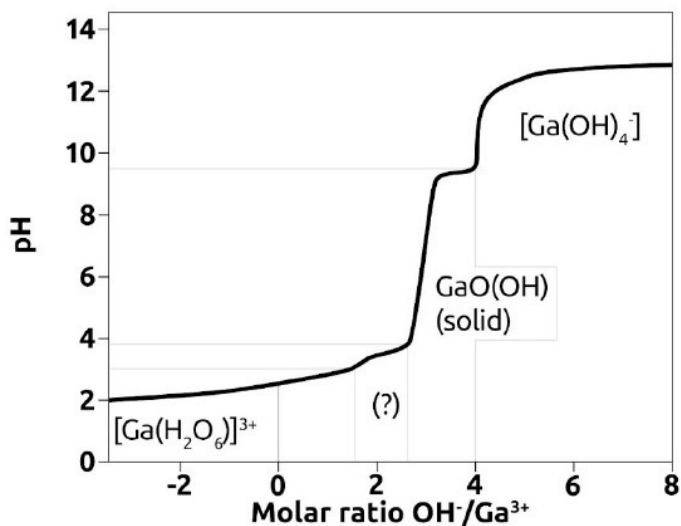
Obr. 12: Rozpadové schéma ^{68}Ge (Dash *et al.*, 2013).

Základní uspořádání generátoru se skládá z chromatografické kolony, která většinou obsahuje jako sorbent oxid titaničitý. Schématické uspořádání generátoru je zobrazeno na Obr. 13. Na sorbent je navázán mateřský radionuklid ^{68}Ge . Jak se ^{68}Ge rozpadá, vzniká dceřiný radionuklid ^{68}Ga ve formě $^{68}\text{Ga}^{3+}$, který je slabě vázán na sorbent. Kolona je následně promyta HCl, která vymyje ^{68}Ga z kolony. V tomto kroku je důležitá slabá koncentrace kyseliny, silně koncentrovaná HCl z kolony vymyje i ionty Ge. Vzhledem k tomu, že sorbent má mnohem vyšší afinitu ke ^{68}Ge , slabě kyselý eluát obsahuje hlavně ionty ^{68}Ga . V dnešní době existuje mnoho modelů generátorů. Lišit se mohou na příklad formou eluce (ruční nebo automatická) nebo typem sorbentu (Le *et al.*, 2013).



Obr. 13: Schématické zobrazení $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru (Rubel *et al.*, 2019).

Při používání eluátu z $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru pro jakékoliv značení je nutné vzít v potaz pH reakční směsi. Jak je vidět na Obr. 14, čisté galium v destilované vodě tvoří nerozpustný $\text{Ga}(\text{OH})_3$. Naopak při použití slabé kyseliny se rozpouští, stejně tak jako v roztocích o pH vyšším než 9,7 (Bradley *et al.*, 1990). Proto je nutné při značení jakýchkoliv sloučenin ^{68}Ga kontrolovat pH reakční směsi a případně provést korekci nebo použít vhodný pufr, a tím zajistit prostředí s konstantním pH.



Obr. 14: Hydrolyza 0,2M GaCl_3 ve vodě (Bradley *et al.*, 1990).

Experimentální část

5 Obecné poznámky

Použité chemikálie

Všechny chemikálie byly použity bez dalšího přečištění. V rámci experimentální části byly použity následující chemikálie: kyselina chlorovodíková (Merck, tracer free), TBOT, methanol, ethanol, propan-2-ol (Merck, čistota 99 %), fyziologický roztok (Lachner, čistota 99 %), hovězí krevní sérum, hovězí krevní plasma a albumin (Biowest), Chromafix SA (Macherey-Nagel).

Použité přístroje

Při experimentech byly použity následující přístroje: ultrazvuková lázeň Elmasonic S 100 H, přístroj na deionizovanou vodu Direct-Q Milipore, centrifuga Microstar12 (VWR), centrifuga MPW-360 (Mechanika Precyzyjna), pH metr WPH102 (Watrex) s elektrodou VWR SM 223, termoblok s funkcí míchání Grant-bio (PCMT), studnicový detektor Curiementor 2 (PTW FREIBURG), galiový generátor Gallipharm Ge-68/Ga-68 (Eckert & Ziegler).

Měření infračervených spekter byla provedena na FTIR spektrometru Nicolet iS50 (Thermo Scientific) na diamantovém krystalu metodou ATR.

Snímky TEM byly získány pomocí přístroje Tecnai G2 Spirit na Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd České republiky.

Měření metodou DLS byla provedena na přístroji Nano-ZS Zetasizer ZEN3600 na Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd České republiky.

Veškerá měření XRPD byla provedena na přístroji RIGAKU MiniFlex 600 při nastavení napětí 40 kV, 15 μ A, krok 0,02° 2 θ .

6 Syntéza nanočástic oxidu titaničitého

Reakční nádoba s 100 ml deionizované vody byla umístěna do ultrazvukové lázně. Do ní bylo následně přikapáno 5 ml směsi TBOT a daného alkoholu dle poměru objemů 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:6 a 1:8. Pro experimenty byly zvoleny alkoholy: propan-2-ol, ethanol a methanol. Celá směs byla ponechána inkubovat po dobu 30 minut. Vzniklé nanočástice byly poté jednou promyty 20 ml daného alkoholu a 2× promyty 20 ml deionizované vody. Následně byly ponechány sušit 48 hod při 40 °C. Tyto vzorky budou dále označovány jako $n\text{TiO}_2_x_y$, kde x označuje použitý alkohol pro syntézu ($x = 1$ pro IPA, $x = 2$ pro EtOH a $x = 3$ pro MeOH) a y označuje počet dílů daného alkoholu použitého při syntéze ve výchozí směsi TBOT a alkoholu.

7 Značení nanočástic $n\text{TiO}_2$ galiem-68

7.1 Eluce generátoru a koncentrování eluátu

Pro zakoncentrování eluátu byl použit následující postup. Extrakční patrona Chromafix SA byla nejdříve promyta 5 ml vody a následně 5 ml MeOH. Poté byla provedena eluce generátoru 5 ml 0,1M ultračisté HCl. Eluát byl promyt přes extrakční patronu, na které se zachytil $^{68}\text{GaCl}_3$. Zachycená aktivita byla následně z patrony vymyta pomocí 0,6 ml 1M HCl.

7.2 Značení nanočástic v závislosti na čase a teplotě inkubace

Do 1,5ml mikrozkušavky bylo naváženo 5 mg ($\pm 10\%$) nanočástic $n\text{TiO}_2$. Ty byly následně rozdispergovány v 1 ml acetátového pufru o pH 5 – tyto optimální podmínky byly zvoleny dle výsledků v bakalářské práci (Janská, 2020). Ke vzorku bylo následně přidáno takové množství koncentrovaného eluátu z generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, aby celková aktivita vzorku odpovídala 10 – 20 MBq. Poté byla změřena aktivita vzorku. Ten byl následně inkubován při zvolené teplotě a stálém třepání po určenou dobu. Teploty byly zvoleny v rozmezí 20 – 90 °C s inkrementem po 10 °C, doba třepání 5, 15, 30, 40, 50 a 60 min. Vzorek byl následně promyt 1 ml fyziologického roztoku. Pro zachování geometrie měření byl konečný vzorek rozdispergován v 1 ml deionizované vody a následně byla změřena jeho aktivita. Pro kontrolu byla změřena aktivita i všech supernatantů. Všechny vzorky byly připraveny 3×.

7.3 Značení $n\text{TiO}_2$ při optimálních podmínkách

Do 1,5ml mikroskopické kumavky bylo naváženo 5 mg ($\pm 10\%$) daného vzorku nanočástic $n\text{TiO}_2$. Ty byly následně rozdispergovány v 1 ml acetátového pufru o pH 5. Ke vzorku bylo následně přidáno takové množství koncentrovaného eluátu z generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, aby celková aktivita vzorku odpovídala 15 – 20 MBq. Poté byla změřena aktivita vzorku. Ten byl následně inkubován při 20 °C a stálém třepání po dobu 15 min. Vzorek byl následně promyt 1 ml fyziologického roztoku. Pro zachování geometrie měření byl konečný vzorek rozdispergován v 1 ml deionizované vody a následně byla změřena jeho aktivita. Pro kontrolu byla změřena aktivita i všech supernatantů. Všechny vzorky byly připraveny 3×.

7.4 Stabilitní studie

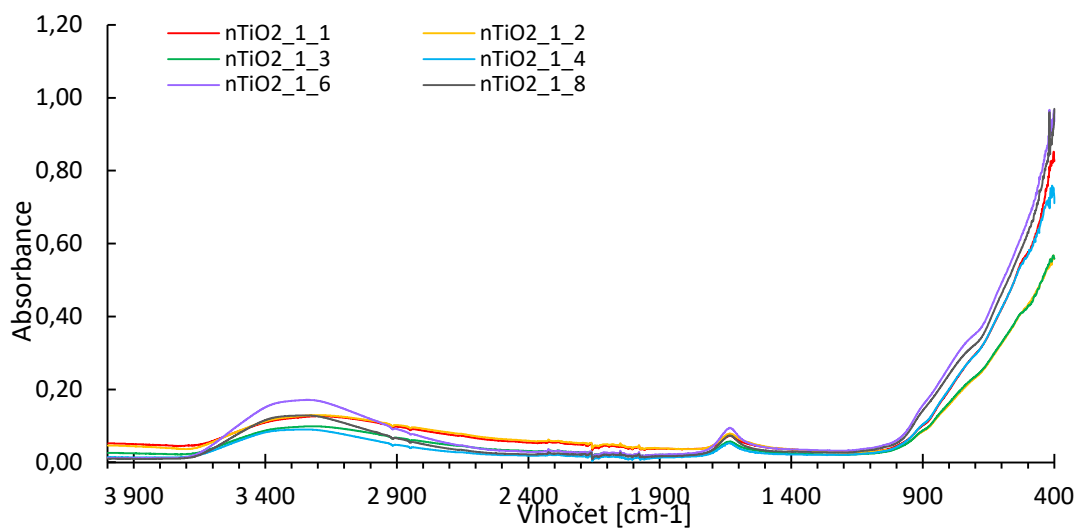
Do 1,5ml mikroskopické kumavky bylo naváženo 5 mg $n\text{TiO}_2$ ($\pm 10\%$). Navážka byla následně rozdispergována v 1 ml acetátového pufru o pH 5. Ke vzorku bylo následně přidáno přibližně 130 MBq ^{68}Ga , vzorek byl následně inkubován při 20 °C a neustálého míchání po dobu 15 min. Označený vzorek byl promyt 1 ml fyziologického roztoku a byl stanoven výtěžek značení. Ke vzorku byl následně přidán 1 ml biologické matrice (fyziologický roztok, 5% albumin, hovězí krevní sérum a hovězí plasma). Následně byl vždy po 10, 20, 40, 60, 120 a 180 minutách vzorek zcentrifugován a bylo z něj odebráno 500 μl biologické matrice, u které byla změřena její aktivita. Odebraná matrice byla poté vrácena zpět ke studovanému vzorku. Nakonec bylo stanoveno procento uvolněné aktivity za studovaný časový úsek. Všechny vzorky byly připraveny 3×.

8 Výsledky a diskuze

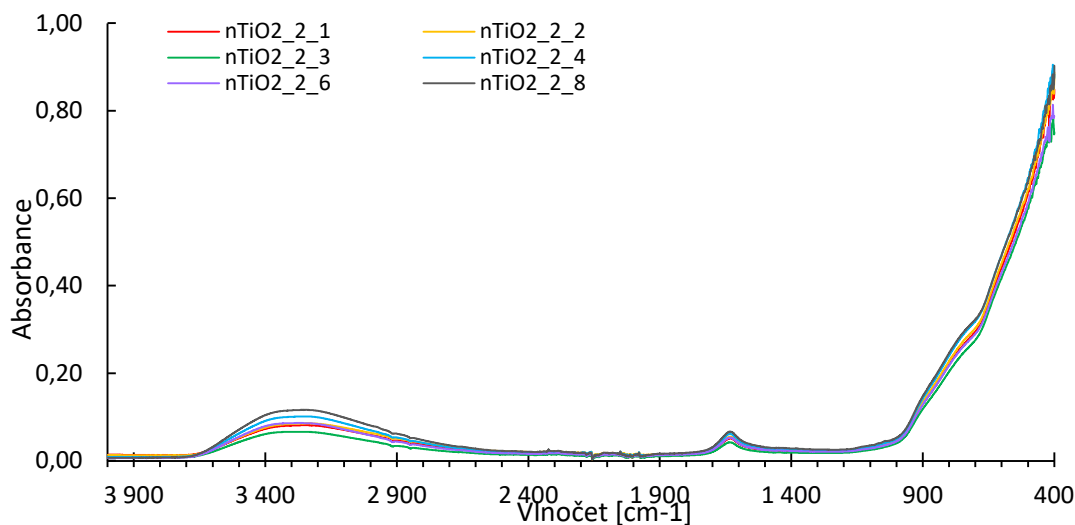
8.1 Charakterizace připravených nanočástic

8.1.1 Infračervená spektrometrie

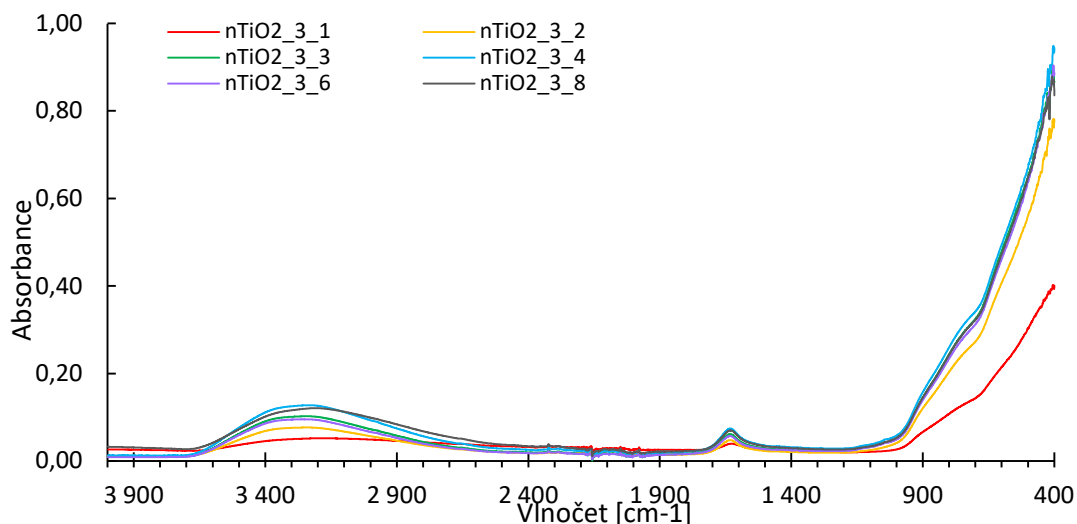
Změřená infračervená spektra všech vzorků $n\text{TiO}_2$ jsou uvedena na Obr. 15 až Obr. 17. Na všech spektrech je v okolí 3250 cm^{-1} patrný široký pás odpovídající valenční vibraci OH skupiny, doplněný pásem deformačních vibrací OH vazeb v okolí 1632 cm^{-1} indikujících hydrataci na povrchu $n\text{TiO}_2$. Pro TiO_2 je charakteristický pás v rozmezí $1000 - 400\text{ cm}^{-1}$, který odpovídá valenčním vibracím Ti – O a Ti – O – Ti (patrná raménka na intenzivním pásu).



Obr. 15: Infračervená spektra vzorků $n\text{TiO}_2_1$ připravené v IPA.



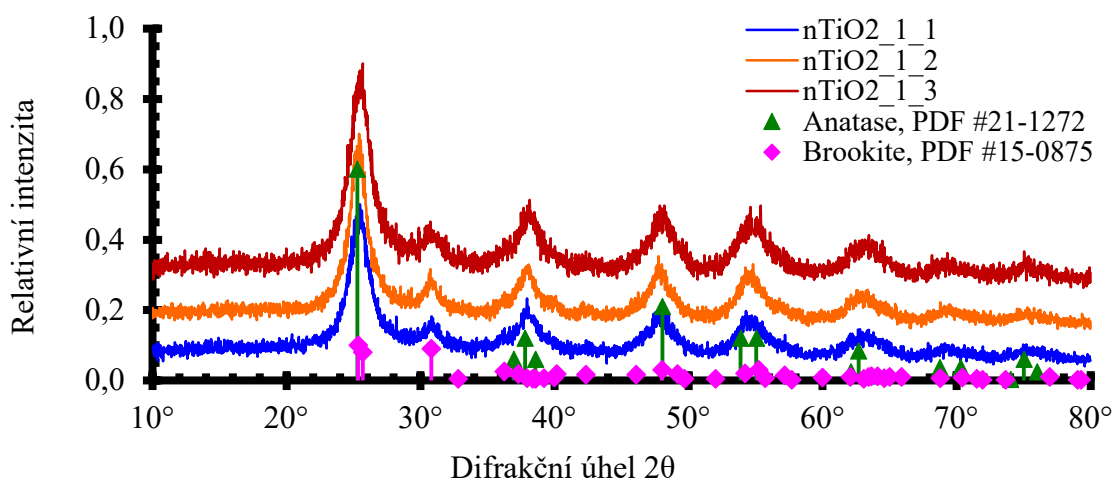
Obr. 16: Infračervená spektra vzorků $n\text{TiO}_2_2$ připravené v EtOH.



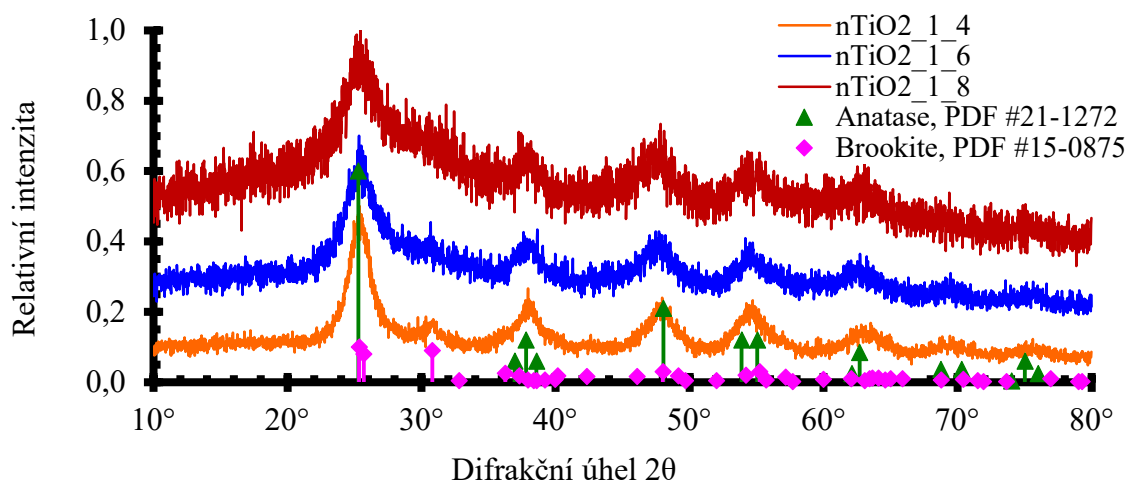
Obr. 17: Infračervená spektra vzorků $n\text{TiO}_2_3$ připravené v MeOH.

8.1.2 Rentgenová prášková difrakce

Na získaných difraktogramech vzorků $n\text{TiO}_2_1_y$ na Obr. 18 a Obr. 19 byly porovnáním se záznamy z databáze určeny píky odpovídající modifikacím anatasu a brookitu. Vzorky $n\text{TiO}_2_1_1$ až $n\text{TiO}_2_1_4$ mají dobře definované píky, což ukazuje na jejich vysokou krystalinitu. U vzorků $n\text{TiO}_2_1_5$ a $n\text{TiO}_2_1_6$ jsou píky méně definované, což může být způsobeno buď amorfním charakterem připraveného $n\text{TiO}_2$ nebo malou velikostí připravených nanočástic. Tyto výsledky jsou v souladu s difraktogramy získanými pomocí TEM.

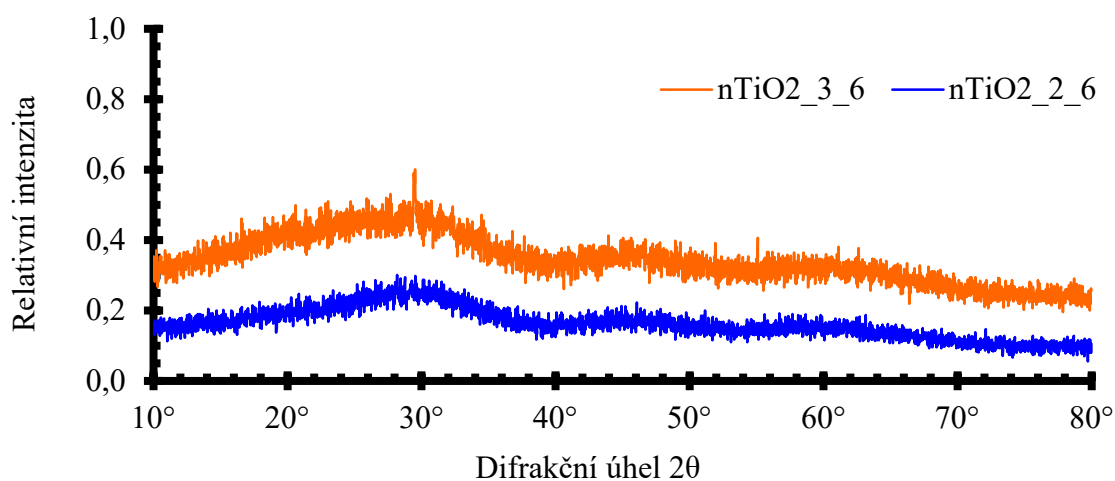


Obr. 18: Difraktogramy vzorků $n\text{TiO}_2_1_1$, $n\text{TiO}_2_1_2$ a $n\text{TiO}_2_1_3$.



Obr. 19: Difraktogramy vzorků $n\text{TiO}_2_{1_4}$, $n\text{TiO}_2_{1_6}$ a $n\text{TiO}_2_{1_8}$.

V případě difraktogramů vzorků $n\text{TiO}_2_{2_y}$ a $n\text{TiO}_2_{3_y}$ nelze identifikovat žádné píky odpovídající nějaké krystalické modifikaci TiO_2 . To ukazuje na amorfni charakter připravených nanočástic. Pro ilustraci získaných výsledků jsou na Obr. 20 uvedeny získané difraktogramy vzorků $n\text{TiO}_2_{2_6}$ a $n\text{TiO}_2_{3_6}$.

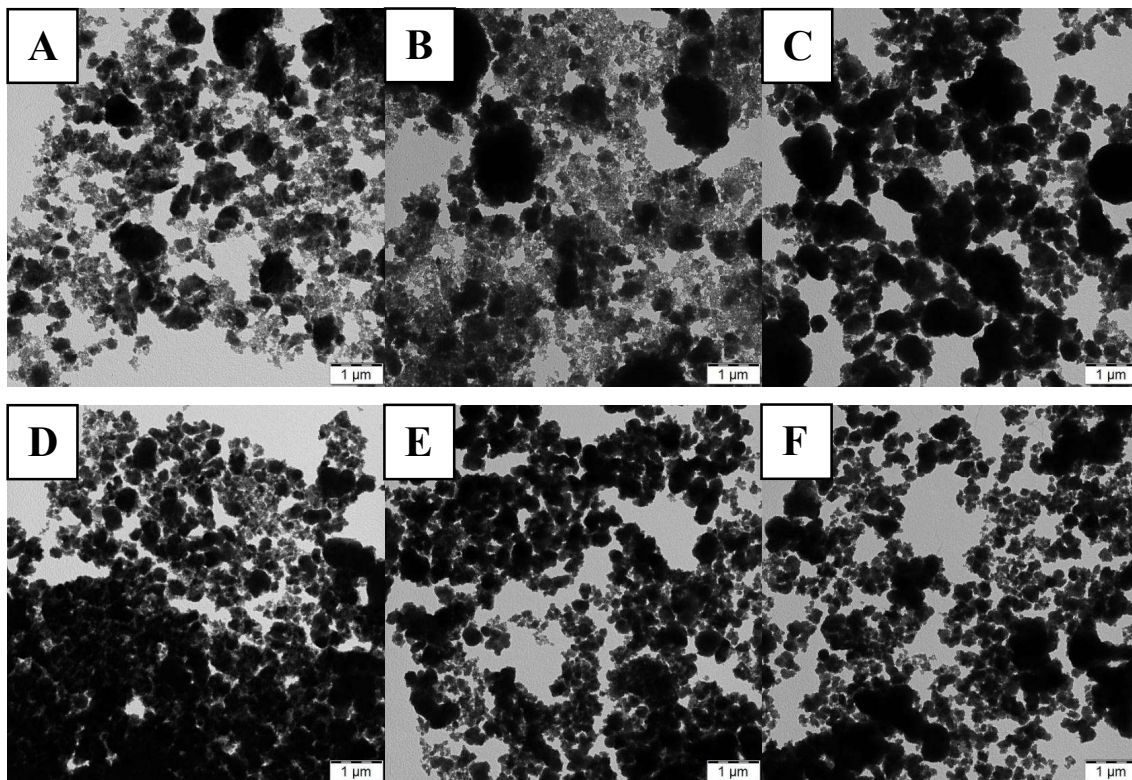


Obr. 20: Difraktogramy vzorků $n\text{TiO}_2_{2_6}$ a $n\text{TiO}_2_{3_6}$.

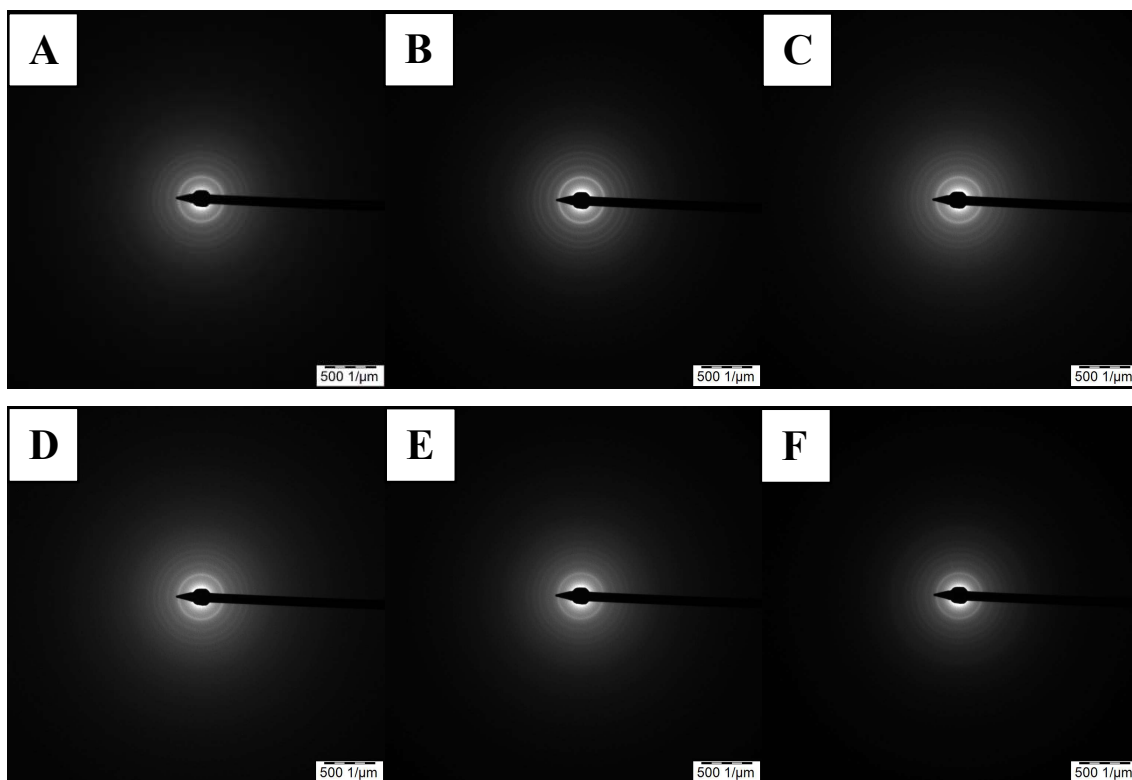
8.1.3 Transmisní elektronová mikroskopie

Na všech TEM snímcích na Obr. 21, Obr. 23 a Obr. 25 lze pozorovat shlukování menších částic, které následně vytvořily ve vodném prostředí větší agregáty. To bylo pravděpodobně způsobeno delší prodlevou mezi přípravou vzorků a jejich měřením. Proto nelze usuzovat z těchto výsledků na velikost daných částic. Pro lepší stanovení velikosti připravených nanočástic bude nutné najít vhodnou metodu stabilizace nanočástic TiO_2 ve vodném prostředí.

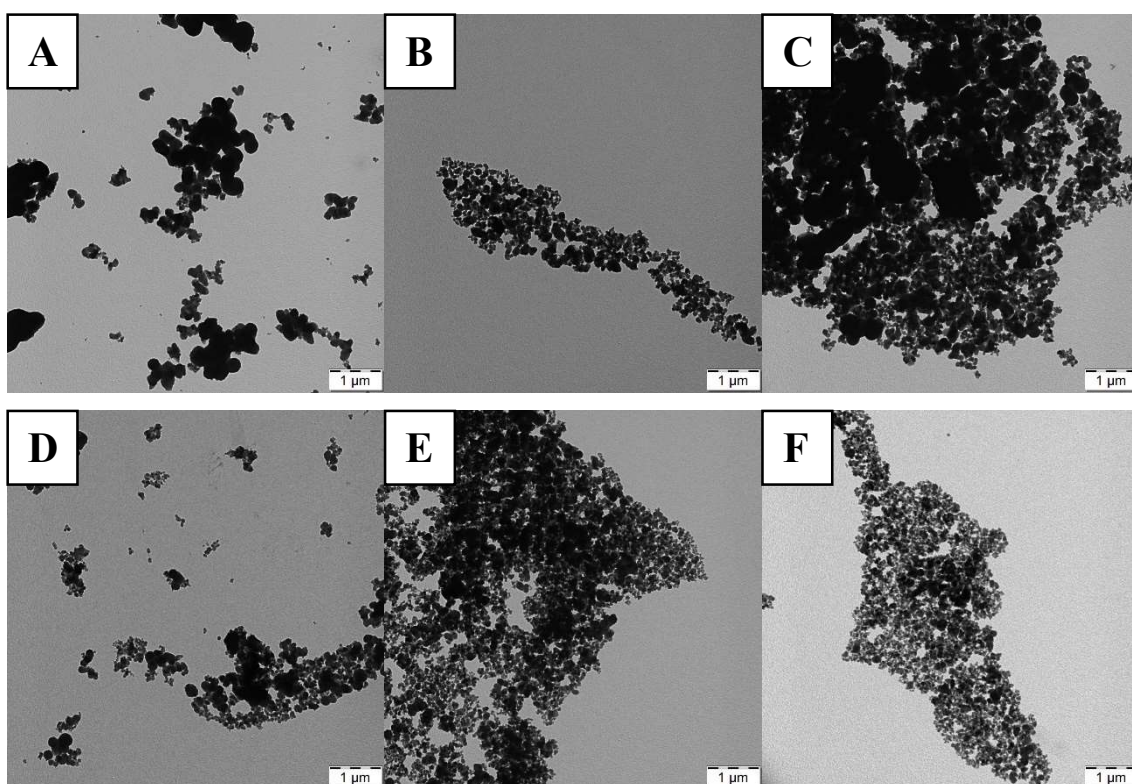
Na Obr. 22, Obr. 24 a Obr. 26 jsou zobrazeny difraktogramy získané pomocí transmisní elektronové mikroskopie všech připravených vzorků $n\text{TiO}_2$. Na difraktogramech vzorků $n\text{TiO}_2$ _1_y na Obr. 22 jsou dobře viditelné difrakční vzorce, což ukazuje na vysokou krystalinitu všech vzorků $n\text{TiO}_2$ _1_y. Nejvyšší krystalinitu vykazuje vzorek $n\text{TiO}_2$ _1_2, u dalších vzorků v sérii krystalinita klesá, přesto nelze ani jeden vzorek považovat za amorfni. Difraktogramy vzorků $n\text{TiO}_2$ _2_y, resp. $n\text{TiO}_2$ _3_y, jsou zobrazeny na Obr. 24, resp. na Obr. 26. Ani v jednom případě nelze na difraktogramu identifikovat žádný difrakční vzorec, proto lze usoudit, že se jedná o amorfni vzorky. Všechny tyto výsledky jsou ve shodě s výsledky získanými pomocí XRPD.



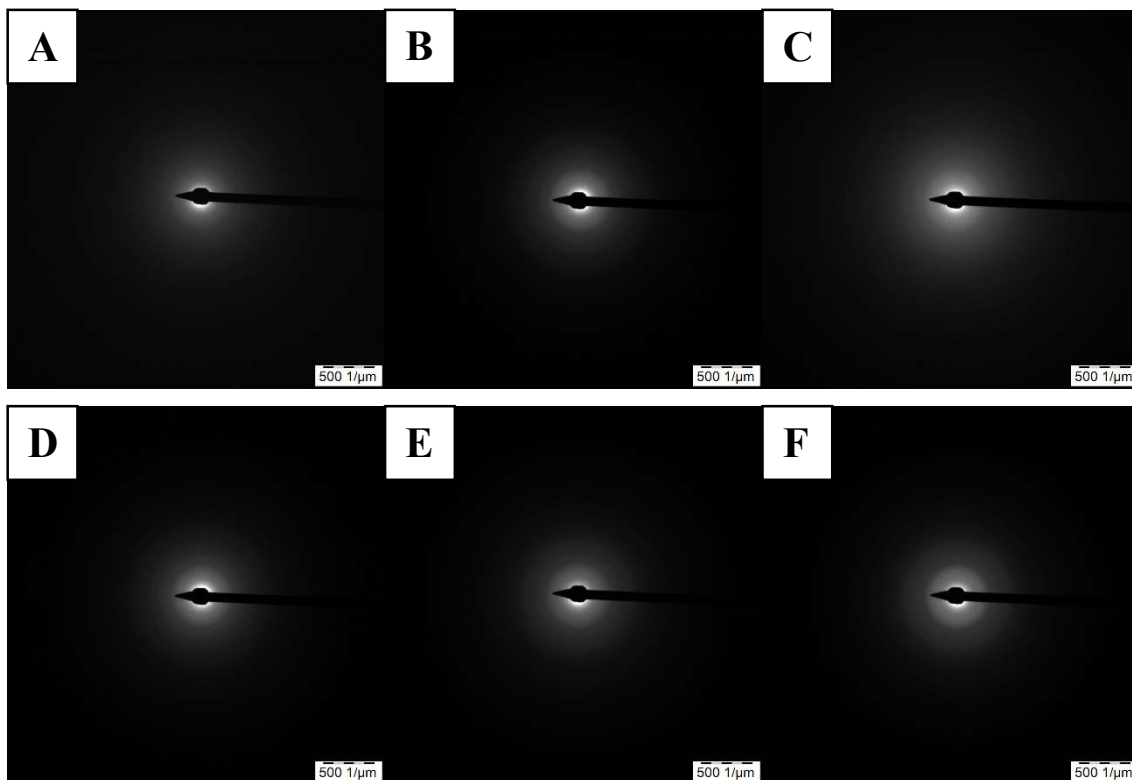
Obr. 21: TEM snímky TiO_2 vzorků $n\text{TiO}_2$ _1_1 (A), $n\text{TiO}_2$ _1_2 (B), $n\text{TiO}_2$ _1_3 (C), $n\text{TiO}_2$ _1_4 (D), $n\text{TiO}_2$ _1_6 (E) a $n\text{TiO}_2$ _1_8 (F).



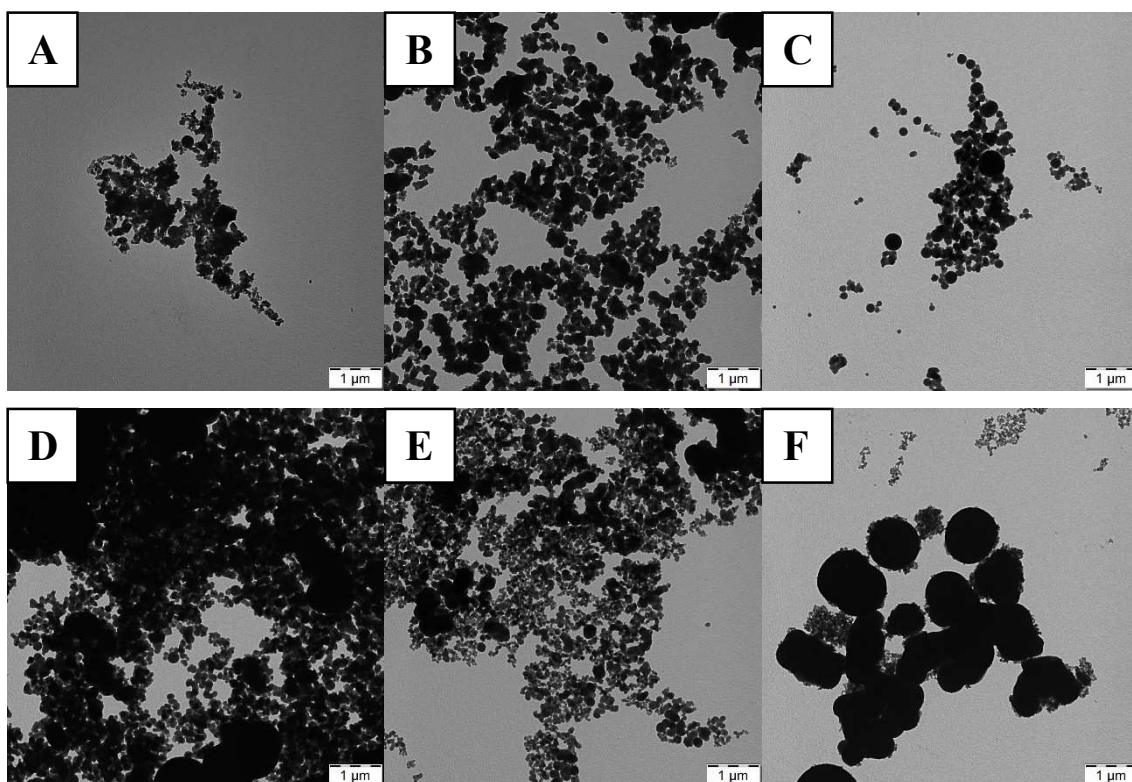
Obr. 22: Difraktogramy vzorků $n\text{TiO}_2$ _1_1 (A), $n\text{TiO}_2$ _1_2 (B), $n\text{TiO}_2$ _1_3 (C), $n\text{TiO}_2$ _1_4 (D), $n\text{TiO}_2$ _1_6 (E) a $n\text{TiO}_2$ _1_8 (F) získané pomocí metody TEM.



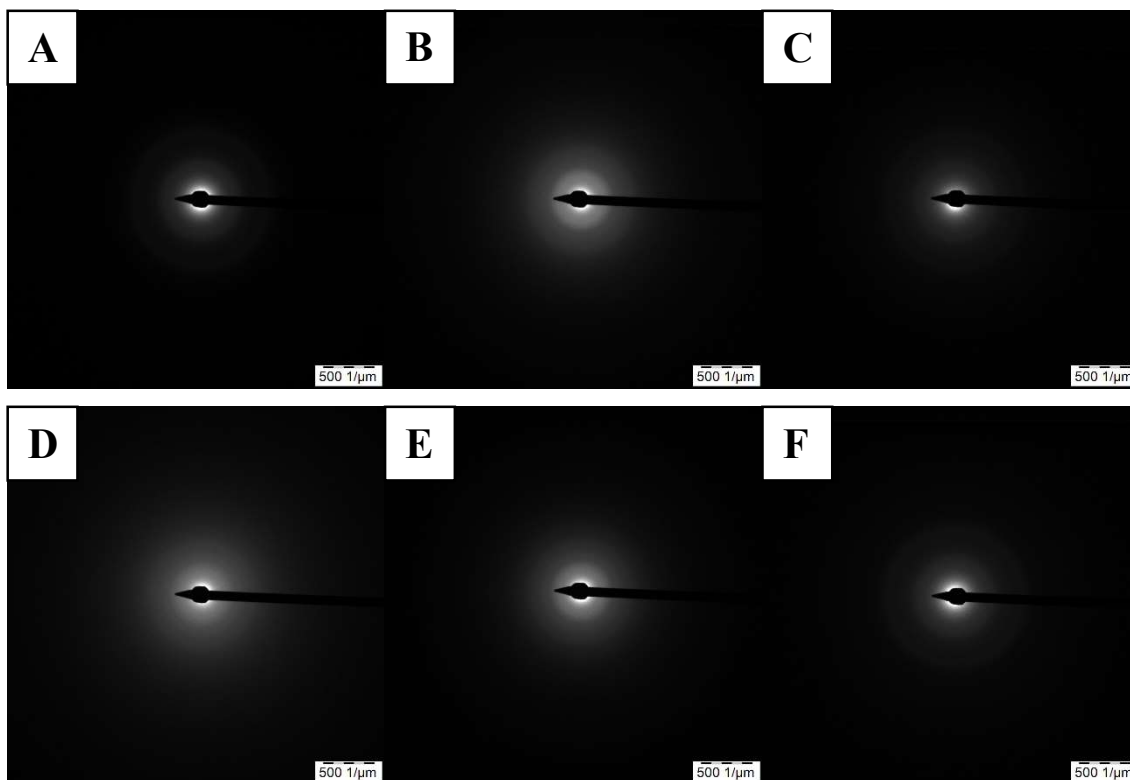
Obr. 23: TEM snímky TiO_2 vzorků $n\text{TiO}_2$ _2_1 (A), $n\text{TiO}_2$ _2_2 (B), $n\text{TiO}_2$ _2_3 (C), $n\text{TiO}_2$ _2_4 (D), $n\text{TiO}_2$ _2_6 (E) a $n\text{TiO}_2$ _2_8 (F).



Obr. 24: Difraktogramy vzorků $n\text{TiO}_2$ _2_1 (A), $n\text{TiO}_2$ _2_2 (B), $n\text{TiO}_2$ _2_3 (C), $n\text{TiO}_2$ _2_4 (D), $n\text{TiO}_2$ _2_6 (E) a $n\text{TiO}_2$ _2_8 (F) získané pomocí metody TEM.



Obr. 25: TEM snímky TiO_2 vzorků $n\text{TiO}_2$ _3_1 (A), $n\text{TiO}_2$ _3_2 (B), $n\text{TiO}_2$ _3_3 (C), $n\text{TiO}_2$ _3_4 (D), $n\text{TiO}_2$ _3_6 (E) a $n\text{TiO}_2$ _3_8 (F).



Obr. 26: Difraktogramy vzorků $n\text{TiO}_2$ _3_1 (A), $n\text{TiO}_2$ _3_2 (B), $n\text{TiO}_2$ _3_3 (C), $n\text{TiO}_2$ _3_4 (D), $n\text{TiO}_2$ _3_6 (E) a $n\text{TiO}_2$ _3_8 (F) získané pomocí metody TEM.

8.1.4 Dynamický rozptyl světla

Pomocí metody DLS byly určeny hydrodynamické poloměry připravených nanočástic ve vodném prostředí, jejich průměrné hodnoty a *zeta* potenciál jsou uvedeny v Tab. 1. Velikostní rozdělení hydrodynamický poloměrů pro jednotlivé vzorky jsou zobrazena na Obr. 27 až Obr. 29.

Tab. 1: Průměrné hydrodynamické poloměry a *zeta* potenciály všech vzorků $n\text{TiO}_2$ získané metodou DLS.

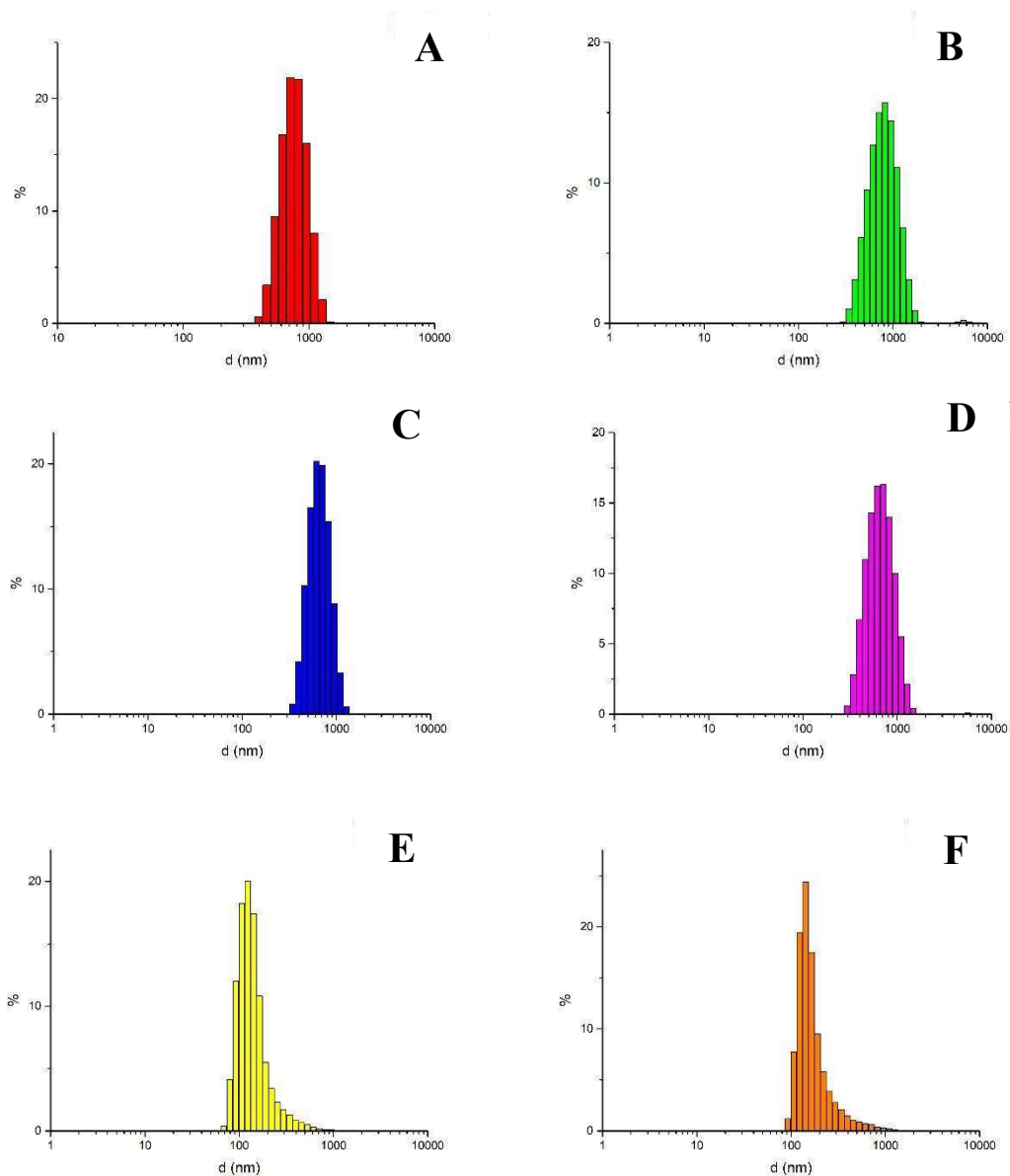
vzorek	<i>N</i> [nm]	<i>zeta</i> potenciál [mV]	vzorek	<i>N</i> [nm]	<i>zeta</i> potenciál [mV]	vzorek	<i>N</i> [nm]	<i>zeta</i> potenciál [mV]
$n\text{TiO}_2$ _1_1	776,1	-26,6	$n\text{TiO}_2$ _2_1	407,1	-24,6	$n\text{TiO}_2$ _3_1	649,5	-47,3
$n\text{TiO}_2$ _1_2	839,5	-24,2	$n\text{TiO}_2$ _2_2	169,2	-22,1	$n\text{TiO}_2$ _3_2	239,9	-47,1
$n\text{TiO}_2$ _1_3	675,3	-43,8	$n\text{TiO}_2$ _2_3	318,7	-30,0	$n\text{TiO}_2$ _3_3	207,5	-41,3
$n\text{TiO}_2$ _1_4	694,5	-43,0	$n\text{TiO}_2$ _2_4	140,4	-45,4	$n\text{TiO}_2$ _3_4	166,2	-57,7
$n\text{TiO}_2$ _1_6	151,0	-48,1	$n\text{TiO}_2$ _2_6	201,3	-38,7	$n\text{TiO}_2$ _3_6	259,9	-30,2
$n\text{TiO}_2$ _1_8	187,9	-50,5	$n\text{TiO}_2$ _2_8	152,3	-43,8	$n\text{TiO}_2$ _3_8	138,4	-45,1

Při porovnání průměrných hydrodynamických poloměrů u vzorků $n\text{TiO}_2\text{-1}_y$ je vidět, že se snižujícím se obsahem TBOT ve výchozí směsi dochází ke zmenšování průměrného hydrodynamického poloměru připravených nanočástic. Nejmenší hodnoty bylo dosaženo u vzorku $n\text{TiO}_2\text{-1}_6$. U vzorků $n\text{TiO}_2\text{-2}_y$ a $n\text{TiO}_2\text{-3}_y$ lze pozorovat podobný trend, i když rozdíly mezi jednotlivými velikostmi nejsou tak markantní. Nejmenších průměrných hydrodynamických poloměrů bylo ve všech případech dosaženo při poměrech 1:4 (s výjimkou použití IPA), 1:6 a 1:8. Ve všech případech se velikost pohybovala v rozmezí 140 až 250 nm.

Při porovnání postupů s rozdílným alkoholem ale stejným poměrem výchozí směsi lze vypořádat, že nejmenších hydrodynamický poloměrů bylo dosaženo při použití EtOH. Při použití MeOH nebylo dosaženo většího rozdílu ve velikosti nanočástic než při použití EtOH. Naopak při použití IPA byly většinou naměřeny velikosti nanočástic mnohem větší než při použití EtOH, Výjimku tvoří poměry 1:6 a 1:8, kdy se velikosti pohybují na přibližně stejné úrovni. I když se jako nejvhodnější alkohol pro syntézu nanočástic $n\text{TiO}_2$ jeví ethanol, nebyl zvolen jako optimální, protože při jeho použití se formovaly amorfní vzorky. Proto byl zvolen jako vhodný alkohol propan-2-ol, při jehož použití vykazovaly vzorky krystalický charakter.

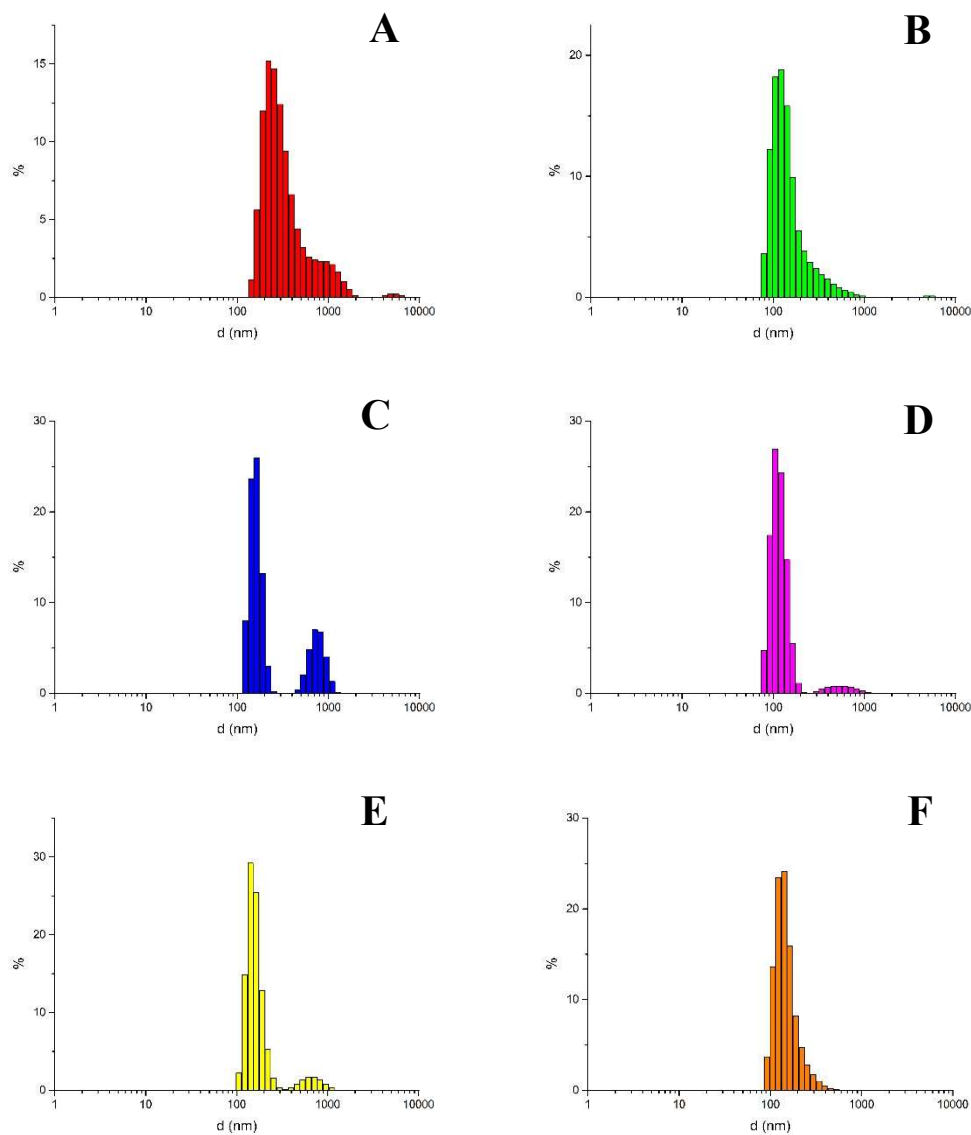
Celkově nejmenšího průměrného hydrodynamického poloměru bylo dosaženo u vzorku $n\text{TiO}_2\text{-3}_8$, a to 138,4 nm. Při použití EtOH bylo dosaženo nejmenšího hydrodynamického poloměru u vzorku $n\text{TiO}_2\text{-2}_4$ (140,4 nm) a při použití IPA u vzorku $n\text{TiO}_2\text{-1}_6$ (151,0 nm).

Na stabilitu připravených nanočástic v daném prostředí ukazuje hodnota *zeta* potenciálu. V případě, že je absolutní hodnota vyšší než 25 mV, lze vzorek v daném prostředí považovat za stabilní. Pro téměř všechny vzorky byla absolutní hodnota *zeta* potenciálu vyšší než 25 mV. Výjimkou jsou vzorky $n\text{TiO}_2\text{-1}_2$, $n\text{TiO}_2\text{-2}_1$ a $n\text{TiO}_2\text{-2}_2$, kdy ale ve všech případech se absolutní hodnota blíží 25 mV.



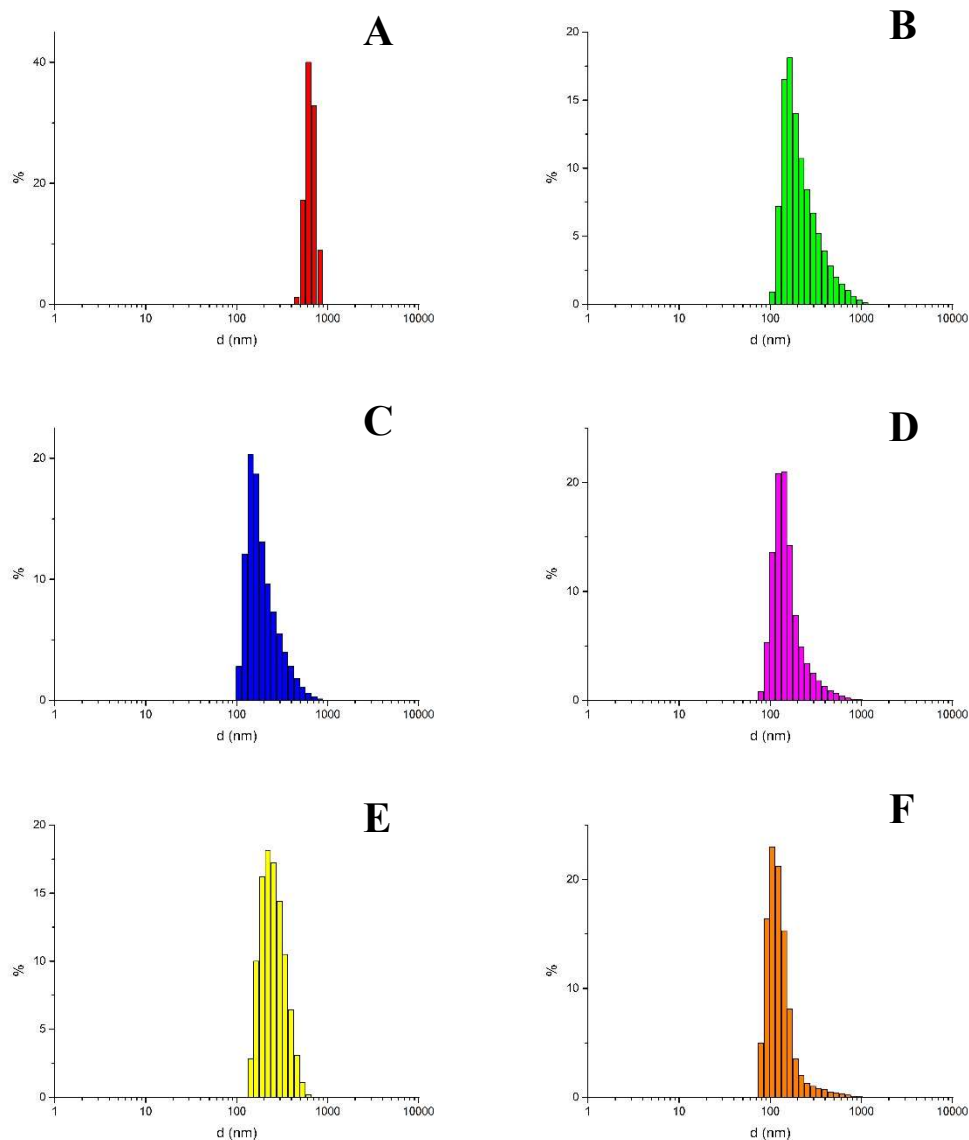
Obr. 27: Velikostní rozdělení hydrodynamického poloměru vzorků $n\text{TiO}_2\text{-1-1}$ (A), $n\text{TiO}_2\text{-1-2}$ (B), $n\text{TiO}_2\text{-1-3}$ (C), $n\text{TiO}_2\text{-1-4}$ (D), $n\text{TiO}_2\text{-1-6}$ (E) a $n\text{TiO}_2\text{-1-8}$ (F).

V případě vzorků $n\text{TiO}_2\text{-1-}y$ připravených hydrolyzou směsi TBOT a IPA lze pozorovat na Obr. 27, že zastoupení nejvíce částic se posunuje k menším hodnotám velikosti se zvyšujícím se obsahem IPA ve výchozí reakční směsi. V případě vzorků $n\text{TiO}_2\text{-1-6}$ (E) a $n\text{TiO}_2\text{-1-8}$ (F) bylo nejvíce částic zaznamenáno s velikostí okolo 100 nm.



Obr. 28: Velikostní rozdělení hydrodynamického poloměru vzorků $n\text{TiO}_2_2_1$ (A), $n\text{TiO}_2_2_2$ (B), $n\text{TiO}_2_2_3$ (C), $n\text{TiO}_2_2_4$ (D), $n\text{TiO}_2_2_6$ (E) a $n\text{TiO}_2_2_8$ (F).

Naopak u vzorků $n\text{TiO}_2_2_y$ připravených hydrolyzou směsi TBOT a EtOH lze na Obr. 28 pozorovat část částic s rozměry 1000 nm a více, v případě vzorků $n\text{TiO}_2_2_1$ (A) a $n\text{TiO}_2_2_2$ (B) až 5 μm , což ukazuje na jejich agregaci ve vodném prostředí. I přesto nemalá část vzorku má rozměr okolo 100 nm. Výjimkou je vzorek $n\text{TiO}_2_2_8$ (F), u kterého žádné větší agregované částice pozorované nejsou.



Obr. 29: Velikostní rozdělení hydrodynamického poloměru vzorků $n\text{TiO}_2\text{_3_1}$ (A), $n\text{TiO}_2\text{_3_2}$ (B), $n\text{TiO}_2\text{_3_3}$ (C), $n\text{TiO}_2\text{_3_4}$ (D), $n\text{TiO}_2\text{_3_6}$ (E) a $n\text{TiO}_2\text{_3_8}$ (F).

V případě, že pro syntézu byla zvolena směs TBOT a MeOH, docházelo u všech vzorků k velmi široké distribuci velikosti připravených částic od 100 nm do 1 μm , jak je vidět na Obr. 29. Výjimku tvoří vzorek $n\text{TiO}_2\text{_3_1}$ (A), jehož distribuce hydrodynamického poloměru je sice užší, ale většina částic má rozměry přibližně 1 μm . Nejmenších velikostí částic bylo dosaženo u vzorku $n\text{TiO}_2\text{_3_8}$ (F), kdy většina částic má rozměr přibližně 100 nm.

8.1.5 Porovnání vlivu změny reakčních podmínek na připravené $n\text{TiO}_2$

Bylo zjištěno, že zvyšováním obsahu alkoholu ve výchozí reakční směsi při přípravě $n\text{TiO}_2$ dochází k formaci menších částic, které jsou zároveň stabilnější ve vodném prostředí než při nižším poměru výchozích látek.

V případě použití IPA ve výchozí směsi byl vzorek složen ze dvou fází (anatas a brookit), což bylo potvrzeno z měření difraktogramů pomocí XRPD i TEM. V případě použití EtOH a MeOH byly výsledné vzorky amorfni. Vzhledem k nutnosti konzistence připravených sérií vzorků není proto použití EtOH nebo MeOH vhodné. Tento výsledek není v souladu s publikovanými studiemi, ale je třeba vzít v úvahu mnoho dalších faktorů, které mohly mít vliv na fázové složení připravených vzorků.

Jedním z těchto důležitých faktorů, které mohou mít vliv na krystalinitu vzorku, se zdá být doba stárnutí. V případě vzorků připravených ze směsi TBOT a IPA došlo k jejich měření po době řádově o několik týdnů delší, doba mezi měřením XRPD a TEM a přípravou byla přibližně 3 měsíce, než v případě vzorků připravených ze směsi TBOT a EtOH nebo MeOH, jejichž měření bylo realizováno do 4 týdnů od syntézy. V dalších experimentech bude nutné se zaměřit na možnost, že krystalizace vzorku probíhá až po určité době od syntézy. Tyto výsledky jsou v souladu s mnoha publikovanými články, kde je ukázáno, že amorfni vzorky po stárnutí přecházejí na vzorky krystalické.

Ve všech případech byla na snímcích TEM pozorována agregace částic do větších klastrů, proto bude nutné v rámci budoucích experimentů najít způsob stabilizace nanočástic ve vybraném prostředí, které bude vhodné pro jejich dlouhodobé uskladnění.

Kvůli výše popsaným výsledkům byl jako nejvhodnější alkohol pro přípravu $n\text{TiO}_2$ hydrolyzou směsi alkoholu a TBOT zvolen propan-2-ol. Jako nejvhodnější poměr byl zvolen 1:6. Takto zvolené reakční podmínky vedly na nanočástice s průměrným hydrodynamickým poloměrem 151,0 nm.

8.2 Stanovení optimálních podmínek značení

Pro stanovení optimálních podmínek značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga byl zvolen vzorek $n\text{TiO}_2$ _1_6. Jako příklad výpočtu výtěžku značení je uvedeno značení vzorku $n\text{TiO}_2$ _1_6 při teplotě 90 °C a době inkubace 5 min, tyto hodnoty jsou uvedeny v Tab. 2. Hodnota A_1 označuje aktivitu ^{68}Ga přidané ke vzorku, hodnota A_2 je aktivita vzorku po označení a promytí.

Tab. 2: Hodnoty aktivit použitých při výpočtu procentuálního označení $n\text{TiO}_2\text{-1-6}$ při 90 °C a době inkubace 5 min a vypočtený procentuální výtěžek značení Y .

	A_1 [MBq]	A_2 [MBq]	Y [%]
$n\text{TiO}_2\text{-1-6}$	16,31	12,04	95,82

Výpočet probíhal následovně: podle vzorce (3), kde t_{roz} je uběhlý čas mezi jednotlivými měřeními a $T_{1/2}$ poločas rozpadu ^{68}Ga , byla spočtena aktivita A_3 , což je na čas přidaná korigovaná aktivita. Doba t_{roz} mezi jednotlivými měřeními aktivit A_1 a A_2 byla 25 min. Nakonec byl podle vzorce (4) spočten výtěžek označení Y pro daný vzorek.

$$A_3 = A_1 \cdot 2^{-\frac{t_{roz}}{T_{1/2}}} = 16,31 \cdot 2^{-\frac{25}{67,7}} = 12,64 \text{ MBq} \quad (3)$$

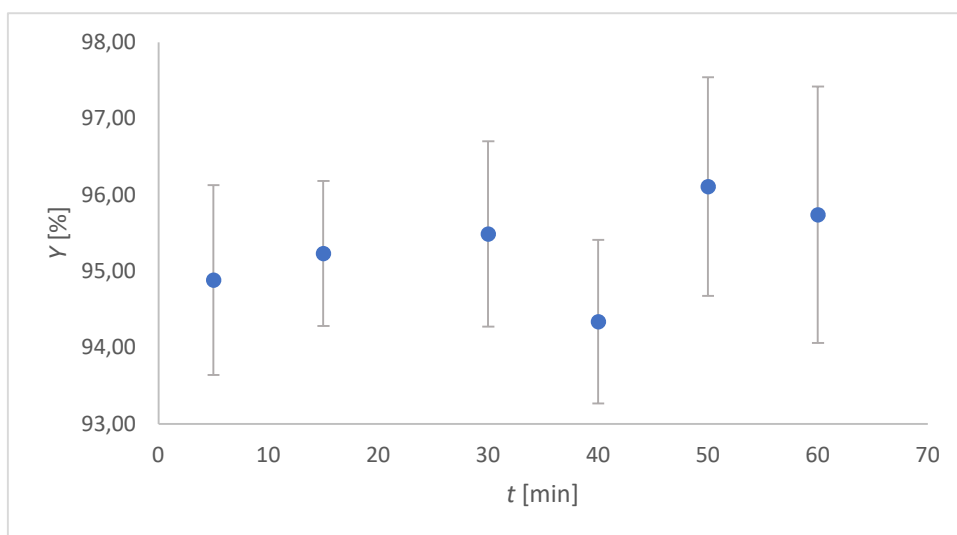
$$Y = \frac{A_2}{A_3} \cdot 100 \% = \frac{12,04}{12,64} \cdot 100 \% = 95,82 \% \quad (4)$$

Výtěžky značení pro všechny experimenty jsou uvedeny v Tab. 3. Na Obr. 30 až Obr. 37 jsou vyobrazeny grafy závislosti výtěžku společně s chybami značení $n\text{TiO}_2$ galiem-68 pro různě dlouhou dobu inkubace při konstantní teplotě. Jak lze vidět v souhrnu výtěžků značení zobrazeného v Tab. 3, jsou všechny hodnoty vyšší než 90 %. I přesto lze pozorovat vzestupný trend výtěžku při zvyšování teploty a doby inkubace. Ale vzhledem k relativně krátkému poločasu rozpadu ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,7$ min) není vhodné dobu inkubace zbytečně prodlužovat na více než 30 minut, což odpovídá polovině poločasu rozpadu ^{68}Ga .

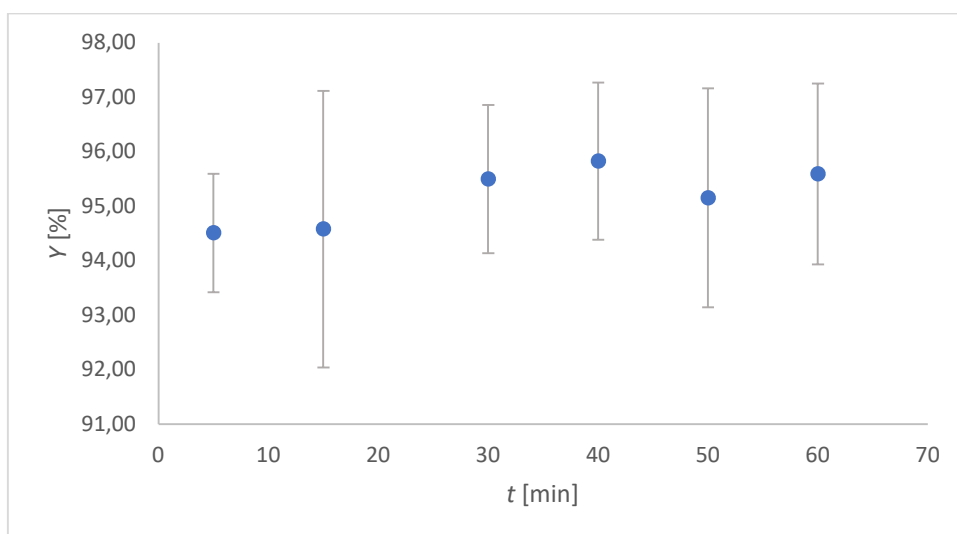
Vzhledem k výše uvedeným důvodům byla jako optimální teplota pro inkubaci vzorků $n\text{TiO}_2$ při značení ^{68}Ga zvolena teplota 20 °C, která se blíží běžné laboratorní teplotě. Jako neoptimálnější doba inkubace pak bylo zvoleno 15 minut. Tato varianta byla zvolena hlavně proto, že během této doby nedojde k velkému snížení aktivity vlivem radioaktivního rozpadu ^{68}Ga . Při tomto nastavení reakčních podmínek značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga se výtěžek značení pohybuje okolo 95 %.

Tab. 3: Výtěžky značení $n\text{TiO}_2$ v procentech pro různé doby a teploty inkubace.

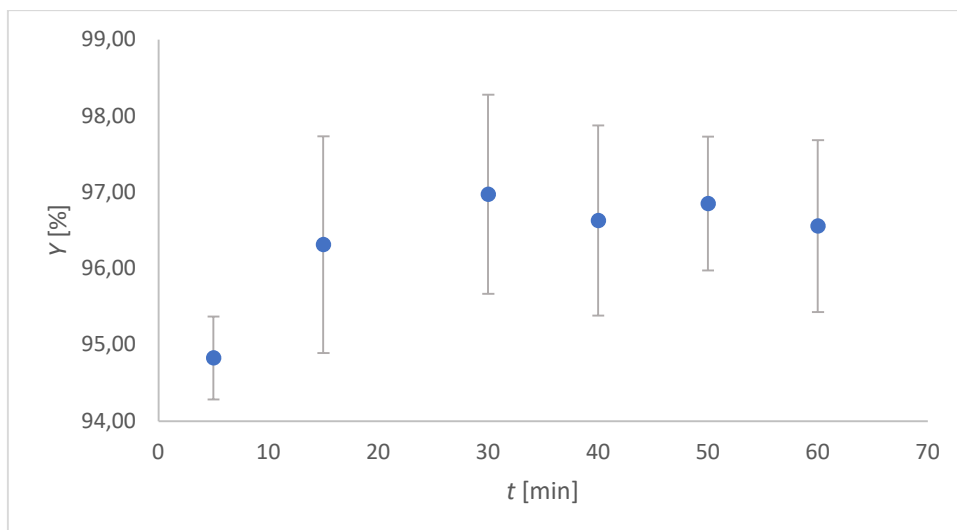
t [min] / T [°C]	20	30	40	50	60	70	80	90
5	94,89 ± 1,24	94,51 ± 1,09	94,83 ± 0,54	96,07 ± 0,44	96,36 ± 1,19	94,99 ± 1,42	95,10 ± 2,78	96,65 ± 2,35
15	95,23 ± 0,95	94,58 ± 2,54	96,31 ± 1,42	96,39 ± 0,19	97,18 ± 0,73	96,24 ± 1,00	96,87 ± 2,10	97,76 ± 0,86
30	95,49 ± 1,22	95,50 ± 1,36	96,97 ± 1,30	97,03 ± 1,60	96,81 ± 1,04	99,04 ± 1,46	98,90 ± 1,79	98,34 ± 1,40
40	94,34 ± 1,07	95,83 ± 1,44	96,63 ± 1,25	96,87 ± 1,41	97,52 ± 1,72	95,99 ± 1,38	98,70 ± 2,07	98,81 ± 0,82
50	96,11 ± 1,43	95,15 ± 2,01	96,85 ± 0,88	97,15 ± 1,49	97,18 ± 3,09	99,07 ± 0,06	98,90 ± 1,02	99,59 ± 0,33
60	95,74 ± 1,68	95,60 ± 1,66	96,56 ± 1,13	97,13 ± 1,88	97,79 ± 1,43	97,22 ± 2,70	98,98 ± 1,33	100,34 ± 3,22



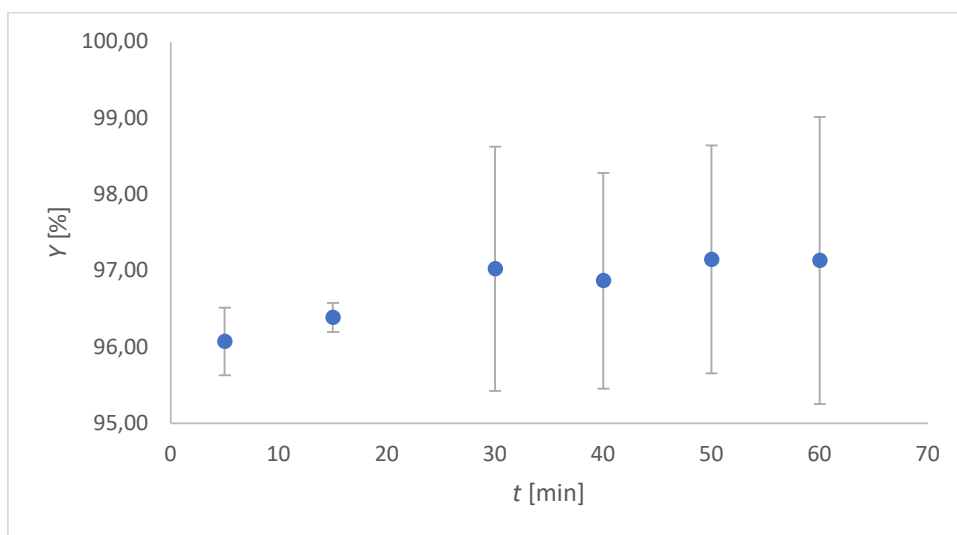
Obr. 30: Závislost výtěžku značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga na době inkubace při 20 °C.



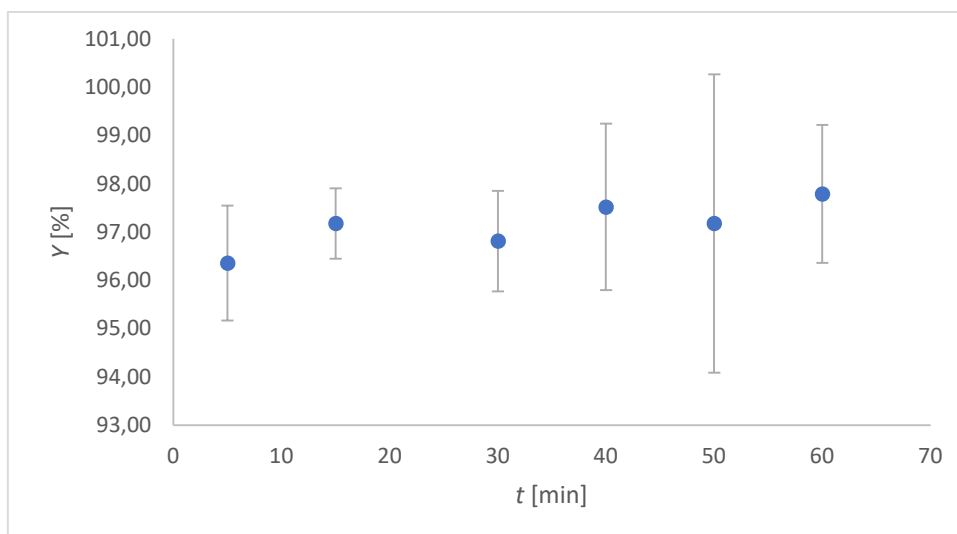
Obr. 31: Závislost výtěžku značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga na době inkubace při 30 °C.



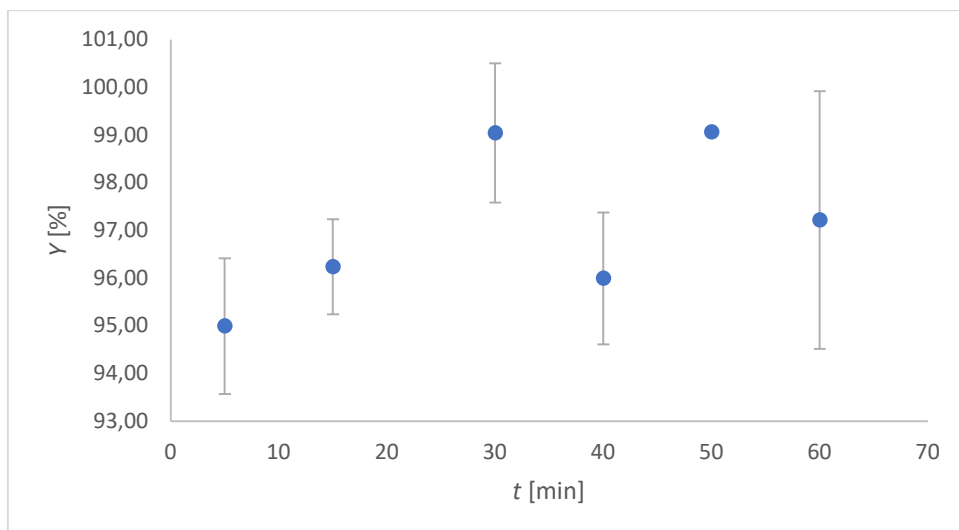
Obr. 32: Závislost výtěžku značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga na době inkubace při 40 °C.



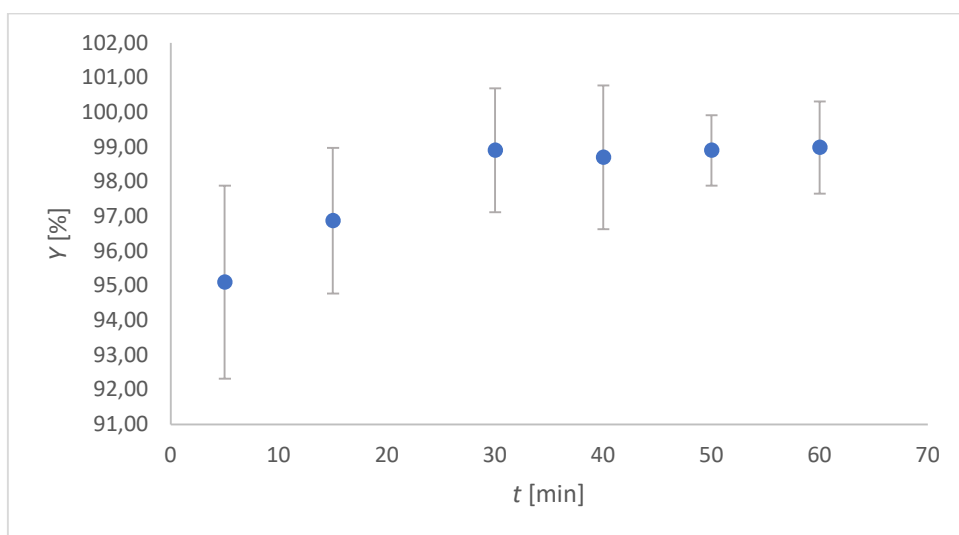
Obr. 33: Závislost výtěžku značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga na době inkubace při 50 °C.



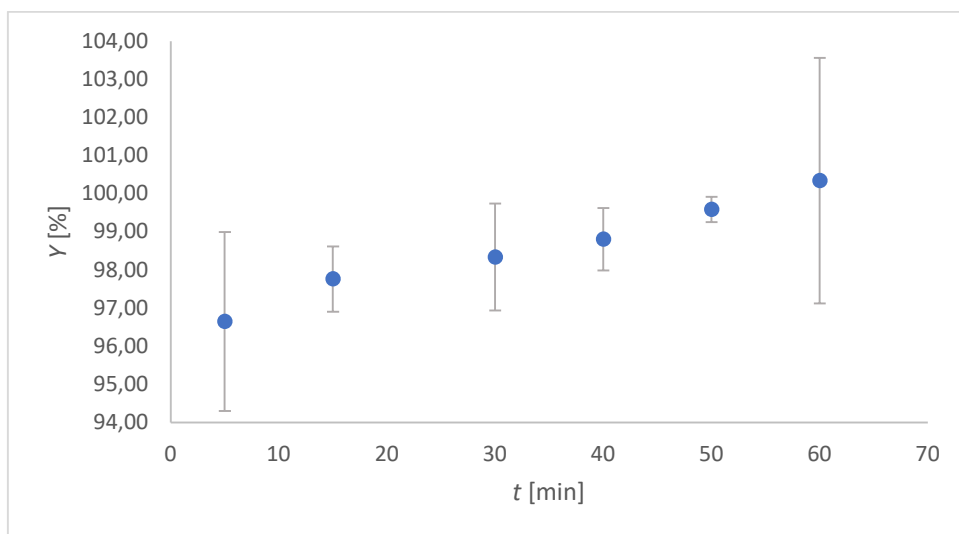
Obr. 34: Závislost výtěžku značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga na době inkubace při 60 °C.



Obr. 35: Závislost výtěžku značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga na době inkubace při 70 °C.



Obr. 36: Závislost výtěžku značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga na době inkubace při 80 °C.



Obr. 37: Závislost výtěžku značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga na době inkubace při 90 °C.

8.3 Značení $n\text{TiO}_2$ za optimálních podmínek

Výtěžek značení pro všechny vzorky $n\text{TiO}_2$ za optimálních podmínek byl vypočítán podle vzorců (3) a (4). Všechny hodnoty společně s odchylkami jednotlivých měření jsou uvedeny v Tab. 4. Ve všech případech bylo dosaženo výtěžku značení více než 90 %. Obecně lze říct, že bylo dosaženo vyššího výtěžku značení pro $n\text{TiO}_2_1$ než u dalších dvou vzorků s odlišným postupem přípravy. Bylo dokázáno, že způsob přípravy $n\text{TiO}_2$ nemá významný vliv na schopnost nanočástic sorbovat ^{68}Ga .

Tab. 4: Výtěžky značení vzorků $n\text{TiO}_2$ galiem-68 při optimálních podmínkách.

vzorek	Y [%]	vzorek	Y [%]	vzorek	Y [%]
$n\text{TiO}_2_1_1$	$96,34 \pm 1,54$	$n\text{TiO}_2_2_1$	$93,26 \pm 2,85$	$n\text{TiO}_2_3_1$	$92,55 \pm 2,35$
$n\text{TiO}_2_1_2$	$98,26 \pm 0,39$	$n\text{TiO}_2_2_2$	$91,88 \pm 0,47$	$n\text{TiO}_2_3_2$	$96,01 \pm 0,55$
$n\text{TiO}_2_1_3$	$98,12 \pm 0,27$	$n\text{TiO}_2_2_3$	$92,50 \pm 0,84$	$n\text{TiO}_2_3_3$	$95,29 \pm 2,42$
$n\text{TiO}_2_1_4$	$97,95 \pm 0,31$	$n\text{TiO}_2_2_4$	$94,59 \pm 1,88$	$n\text{TiO}_2_3_4$	$92,51 \pm 1,29$
$n\text{TiO}_2_1_6$	$98,13 \pm 1,38$	$n\text{TiO}_2_2_6$	$95,76 \pm 0,41$	$n\text{TiO}_2_3_6$	$94,50 \pm 0,98$
$n\text{TiO}_2_1_8$	$95,45 \pm 3,46$	$n\text{TiO}_2_2_8$	$97,14 \pm 0,66$	$n\text{TiO}_2_3_8$	$95,54 \pm 2,28$

8.4 Stabilitní studie s ^{68}Ga

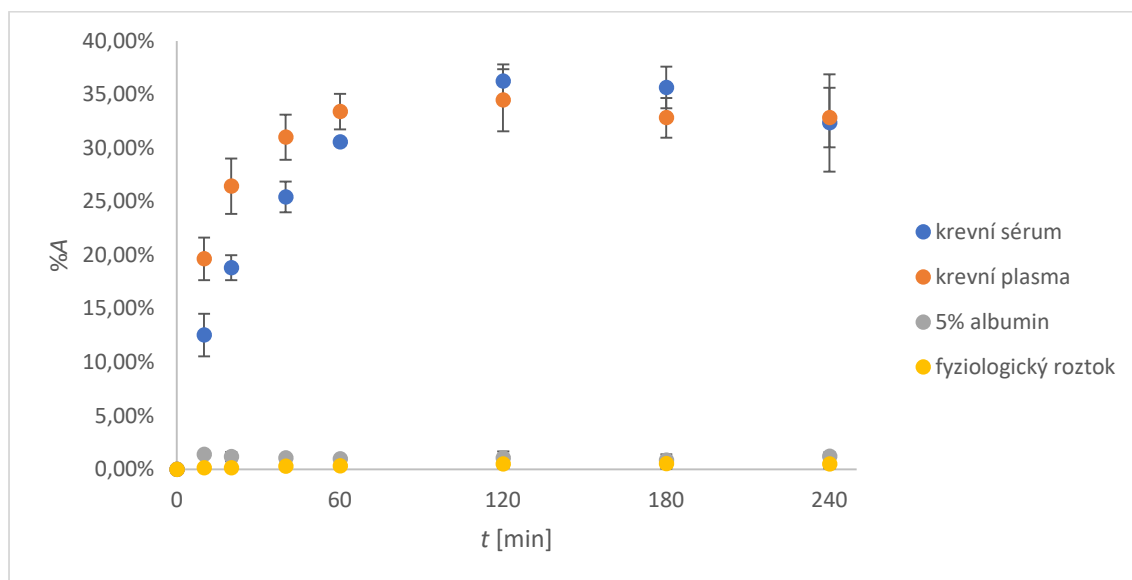
Stabilitní studie byly provedeny se vzorkem $n\text{TiO}_2_1_6$. Jako biologické matrice byly zvoleny hovězí krevní sérum, hovězí krevní plasma, 5% roztok albuminu a fyziologický roztok. Výpočet uvolněné aktivity probíhal tak, že nejdříve byla změřená aktivita odebrané biologické matrice vynásobena dvěma. Uvolněná aktivita pak byla spočtena jako procentuální podíl aktivity označeného vzorku korigované na čas. Grafické znázornění uvolněné aktivity do všech 4 biologických matric je zobrazeno na Obr. 38.

V případě fyziologického roztoku a albuminu nedocházelo v čase k téměř žádnému uvolňování aktivity ze vzorku. Ve všech případech se procento uvolněné aktivity pohybovalo okolo 1 % i s odchylkou. V případě měření po více než 120 min aktivita klesla až k mezi detekce přístroje.

Uvolněná aktivita do hovězí krevní plasmy v prvních 20 min rychle stoupala, další uvolňování se poté zpomalilo až dosáhlo maxima $33,42 \pm 1,66$ % po 60 min. Od té doby se hodnota uvolněné aktivity ustálila na přibližně 33 %. Na této hodnotě se přibližně držela až do konce experimentu.

Do hovězího krevního séra nedocházelo k tak rychlému uvolňování aktivity jako v případě do hovězí krevní plasmy. Maximálního procenta uvolněné aktivity bylo

dosaženo po 120 min, a to $36,25 \pm 1,57$ %. Následně procento uvolněné aktivity začalo postupně klesat, kdy po 240 min kleslo na $32,36 \pm 4,54$ %. V tomto případě byla zjištěna relativně vysoká odchylka měření. Proto by bylo vhodné experiment zopakovat i v delším časovém úseku, aby se zjistilo, jestli pokles uvolněné aktivity pokračuje nebo jestli pouze došlo k odchylce měření.



Obr. 38: Procento uvolněné aktivity ze vzorku $[^{68}\text{Ga}]-n\text{TiO}_2$ v čase v prostředí krevního séra, krevní plasmy, 5% albuminu a fyziologického roztoku.

Závěr

Volbou vhodných reakčních podmínek při syntéze nanočástic je možné kontrolovat nejen velikost nanočástic, ale také i další vlastnosti, jako je na příklad fázové složení připravených nanočástic. Bylo prokázáno, že změnou poměru TBOT a alkoholu ve výchozí směsi lze získat nanočástice o různých velikostech. Vzhledem k tomu, že je žádoucí, aby opakovaná syntéza vedla na stejné výsledky, byl jako nejvhodnější alkohol zvolen propan-2-ol, který jako jediný vedl k získání krystalické fáze $n\text{TiO}_2$. V případě použití ethanolu nebo methanolu byly získány amorfni materiály. Jako nejvhodnější poměr TBOT:IPA byl zvolen poměr 1:6, který vedl na nejmenší velikost připravených nanočástic.

Důležitým aspektem připravených nanočástic je také jejich stabilita ve vodném prostředí. Přestože ukazatel *zeta* potenciálu naznačuje stabilitu téměř všech vzorků, je u TEM snímků nanočástic TiO_2 dobře pozorovatelná agregace menších částecek do různě velkých shluků. Pravděpodobně k tomu dochází po delší době od přípravy. Proto bude nutné v budoucích experimentech prozkoumat časovou stabilitu připravovaných nanočástic a jejich možnou modifikaci tak, aby k jejich agregaci docházelo co nejméně.

Další experimenty byly zaměřeny na zkoumání kinetiky značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga v acetátovém pufru o pH 5. Po vyhodnocení výsledků série experimentů byly jako optimální podmínky pro značení zvolena doba inkubace 15 min při 20 °C, a to proto, že teplota 20 °C je blízká laboratorní teplotě, vzorek tedy není nutno zahřívat, rovněž krátká doba inkubace zajistí malé snížení aktivity z důvodu radioaktivního rozpadu. Při takovémto nastavení reakčních podmínek bylo dosaženo výtěžku značení přes 95 %.

Po zjištění optimálních podmínek pro značení $n\text{TiO}_2$ ^{68}Ga bylo ověřeno, že změna reakčních podmínek při syntéze $n\text{TiO}_2$ nemá výrazný vliv na jejich značení ^{68}Ga . Ve všech případech bylo dosaženo výtěžku značení více než 90 %.

Na závěr byly provedeny stabilitní *in vitro* studie, kdy byla zkoumána stabilita [^{68}Ga]- $n\text{TiO}_2$ ve fyziologickém roztoku, 5% roztoku albuminu, krevní plasmě a krevním séru po dobu 4 poločasů rozpadu ^{68}Ga . V případě fyziologického roztoku a 5% roztoku albuminu téměř nedocházelo k uvolňování aktivity, kdežto v krevním séru a plasmě uvolněná aktivita již po 40 min, což odpovídá přibližně 2/3 poločasu rozpadu, přesáhla 30 %. Proto bude v budoucích experimentech nutné se zaměřit na lepší navázání ^{68}Ga

na molekuly $n\text{TiO}_2$, například pomocí objemového značení, kdy bude ^{68}Ga přidáváno již během syntézy nanočástic do reakčního roztoku, což zabezpečí inkorporaci ^{68}Ga do struktury nanočástic. Tento postup může vést ke snížení uvolňované aktivity.

Dalším důležitým faktorem pro využití $n\text{TiO}_2$ v medicíně je jeho distribuce v organismu a testování snášenlivosti nanočástic organismem. Přestože se jedná o netoxický materiál, je všeobecně známo, že nanočástice se obecně hromadí v játrech, což není velmi perspektivní pro využití v nukleární medicíně. Proto bude nutné v budoucích experimentech se zaměřit na modifikaci povrchu nanočástic tak, aby nedocházelo k interakci s organismem a zároveň aby byly zacíleny na požadované místo v organismu.

Reference

1. ACCORSI, Roberto, Suleman SURTI a Joel S. KARP. Physics and Instrumentation in PET. In: CHARRON, Martin, ed. *Pediatric PET Imaging* [online]. New York, NY: Springer New York, 2006, 2006, s. 92-120 [cit. 2022-11-17]. ISBN 978-0-387-28836-9. Dostupné z: doi:10.1007/0-387-34641-4_8
2. ALLEN, Barry J. Systemic Targeted Alpha Radiotherapy for Cancer - A Review. *Bangladesh Journal of Medical Physics* [online]. 2014, **6**(1), 21-38 [cit. 2022-11-18]. ISSN 2408-8358. Dostupné z: doi:10.3329/bjmp.v6i1.19755
3. AUDI, G., O. BERSILLON, J. BLACHOT a A.H. WAPSTRA. The Nubase evaluation of nuclear and decay properties. *Nuclear Physics A* [online]. 2003, **729**(1), 3-128 [cit. 2022-11-19]. ISSN 03759474. Dostupné z: doi:10.1016/j.nuclphysa.2003.11.001
4. BALLINGER, James R. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *The British Journal of Radiology* [online]. 2018, **91**(1091) [cit. 2022-11-18]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr.20170969
5. BASU, Sandip, Søren HESS, Poul-Erik NIELSEN BRAAD, Birgitte Brinkmann OLSEN, Signe INGLEV a Poul Flemming HØILUND-CARLSEN. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clinics* [online]. 2014, **9**(4), 355-370 [cit. 2022-09-20]. ISSN 15568598. Dostupné z: doi:10.1016/j.cpet.2014.07.006
6. BEHNAJADY, M.A., H. ESKANDARLOO, N. MODIRSHAHLA a M. SHOKRI. Investigation of the effect of sol-gel synthesis variables on structural and photocatalytic properties of TiO₂ nanoparticles. *Desalination* [online]. 2011, **278**(1-3), 10-17 [cit. 2022-11-25]. ISSN 00119164. Dostupné z: doi:10.1016/j.desal.2011.04.019
7. BEUSEN, J., M.K. VAN BAEL, H. VAN DEN RUL, J. D'HAEN a J. MULLENS. Preparation of a porous nanocrystalline TiO₂ layer by deposition of hydrothermally synthesized nanoparticles. *Journal of the European Ceramic Society* [online]. 2007, **27**(16), 4529-4535 [cit. 2022-12-05]. ISSN 09552219. Dostupné z: doi:10.1016/j.jeurceramsoc.2007.02.206
8. BIRNIE III, Dunbar P a Norbert J BENDZKO. And NMR observation of the reaction of acetic acid with titanium isopropoxide. *Materials Chemistry and Physics* [online]. 1999, **59**(1), 26-35 [cit. 2022-11-26]. ISSN 02540584. Dostupné z: doi:10.1016/S0254-0584(99)00021-8
9. BOBO, Daniel, Kye J. ROBINSON, Jiaul ISLAM, Kristofer J. THURECHT a Simon R. CORRIE. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharmaceutical Research* [online]. 2016, **33**(10), 2373-2387 [cit. 2022-11-17]. ISSN 0724-8741. Dostupné z: doi:10.1007/s11095-016-1958-5
10. BOYD, R.E. Technetium-99m generators—The available options. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* [online]. 1982, **33**(10), 801-809 [cit. 2022-09-20]. ISSN 0020708X. Dostupné z: doi:10.1016/0020-708X(82)90121-1
11. BRADLEY, D. C., R. GAZE a W. WARDLAW. 86. Structural aspects of the hydrolysis of titanium alkoxides. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* [online]. 1957 [cit. 2022-11-26]. ISSN 0368-1769. Dostupné z: doi:10.1039/jr9570000469

12. BRADLEY, Susan M., Ronald A. KYDD a Raghav YAMDAGNI. Comparison of the hydrolyses of gallium(III) and aluminium(III) solutions by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* [online]. 1990, (9) [cit. 2022-11-17]. ISSN 0300-9246. Dostupné z: doi:10.1039/dt9900002653
13. CLARKE, Eric T. a Arthur E. MARTELL. Stabilities of the alkaline earth and divalent transition metal complexes of the tetraazamacrocyclic tetraacetic acid ligands. *Inorganica Chimica Acta* [online]. 1991, **190**(1), 27-36 [cit. 2022-11-19]. ISSN 00201693. Dostupné z: doi:10.1016/S0020-1693(00)80228-5
14. COTTON, F. Albert. *Anorganická chemie: souborné zpracování pro pokročilé*. Praha: Academia, 1973.
15. DAOUD, Walid A. a John H. XIN. Synthesis of single-phase anatase nanocrystallites at near room temperatures. *Chemical Communications* [online]. 2005, (16) [cit. 2022-12-04]. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/b418821g
16. DASH, Ashutosh, F. F. (Russ) KNAPP JR a M. R. A. PILLAI. Industrial radionuclide generators: a potential step towards accelerating radiotracer investigations in industry. *RSC Advances* [online]. 2013, **3**(35) [cit. 2022-11-17]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/c3ra41639a
17. DASH, Ashutosh, F. F. KNAPP a M. PILLAI. Targeted Radionuclide Therapy - An Overview. *Current Radiopharmaceuticals* [online]. 2013, **6**(3), 152-180 [cit. 2022-11-18]. ISSN 18744710. Dostupné z: doi:10.2174/18744710113066660023
18. DATTA, Pallab a Soumendranath RAY. Nanoparticulate formulations of radiopharmaceuticals: Strategy to improve targeting and biodistribution properties. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* [online]. 2020, **63**(7), 333-355 [cit. 2022-11-17]. ISSN 03624803. Dostupné z: doi:10.1002/jlcr.3839
19. DESHPANDE, S.B., H.S. POTDAR, Y.B. KHOLLAM, K.R. PATIL, Renu PASRICHA a N.E. JACOB. Room temperature synthesis of mesoporous aggregates of anatase TiO₂ nanoparticles. *Materials Chemistry and Physics* [online]. 2006, **97**(2-3), 207-212 [cit. 2022-12-04]. ISSN 02540584. Dostupné z: doi:10.1016/j.matchemphys.2005.02.014
20. FEINE, U., W. MÜLLER-SCHAUENBURG, J. TREUNER a T H. KLINGEBIEL. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) labeled with ¹²³I/¹³¹I in neuroblastoma diagnosis and follow-up treatment with a review of the diagnostic results of the international workshop of pediatric oncology held in Rome, september 1986. *Medical and Pediatric Oncology* [online]. 1987, **15**(4), 181-187 [cit. 2022-11-18]. ISSN 00981532. Dostupné z: doi:10.1002/mpo.2950150408
21. FERRARI, Marco, Leonardo MOTTOLA a Valentina QUARESIMA. Principles, Techniques, and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology* [online]. 2004, **29**(4), 463-487 [cit. 2022-07-03]. ISSN 1066-7814. Dostupné z: doi:10.1139/h04-031
22. FEYNMAN, Richard. There's Plenty of Room at the Bottom. *Engineering and Science magazine*. 1960. vol. XXIII., no. 5
23. FLETCHER, James W., Benjamin DJULBEGOVIC, Heloisa P. SOARES, et al. Recommendations on the Use of ¹⁸F-FDG PET in Oncology. *Journal of Nuclear*

- Medicine* [online]. 2008, **49**(3), 480-508 [cit. 2022-11-17]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.107.047787
24. GARG, Aayushi, Saurav CHOPRA, Sanjana BALLAL, Ramya SOUNDARARAJAN a C.S. BAL. Differentiated thyroid cancer in patients over 60 years of age at presentation: A retrospective study of 438 patients. *Journal of Geriatric Oncology* [online]. 2015, **6**(1), 29-37 [cit. 2022-11-18]. ISSN 18794068. Dostupné z: doi:10.1016/j.jgo.2014.09.182
25. GREEN, Mark A. a Michael J. WELCH. Gallium radiopharmaceutical chemistry. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part B. Nuclear Medicine and Biology* [online]. 1989, **16**(5), 435-448 [cit. 2022-09-20]. ISSN 08832897. Dostupné z: doi:10.1016/0883-2897(89)90053-6
26. GUANG, Mei, Yi XIA, Dan WANG, Xiao-Fei ZENG, Jie-Xin WANG a Jian-Feng CHEN. Controllable synthesis of transparent dispersions of monodisperse anatase-TiO₂ nanoparticles and nanorods. *Materials Chemistry and Physics* [online]. 2019, **224**, 100-106 [cit. 2022-11-25]. ISSN 02540584. Dostupné z: doi:10.1016/j.matchemphys.2018.12.012
27. GUILLAUME, Marcel, Andre LUXEN, Bruno NEBELING, Mario ARGENTINI, John C. CLARK a Victor W. PIKE. Recommendations for fluorine-18 production. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes* [online]. 1991, **42**(8), 749-762 [cit. 2022-09-20]. ISSN 08832889. Dostupné z: doi:10.1016/0883-2889(91)90179-5
28. HAN, Sangjin, Sang-Hyun CHOI, Seok-Soon KIM, Min CHO, Byungchul JANG, Dong-Yu KIM, Jeyong YOON a Taeghwan HYEON. Low-Temperature Synthesis of Highly Crystalline TiO₂ Nanocrystals and their Application to Photocatalysis. *Small* [online]. 2005, **1**(8-9), 812-816 [cit. 2022-11-26]. ISSN 1613-6810. Dostupné z: doi:10.1002/sml.200400142
29. HIDALGO, M.C., M. AGUILAR, M. MAICU, J.A. NAVÍO a G. COLÓN. Hydrothermal preparation of highly photoactive TiO₂ nanoparticles. *Catalysis Today* [online]. 2007, **129**(1-2), 50-58 [cit. 2022-12-01]. ISSN 09205861. Dostupné z: doi:10.1016/j.cattod.2007.06.053
30. HUSSAIN, M., R. CECCARELLI, D.L. MARCHISIO, D. FINO, N. RUSSO a F. GEOBALDO. Synthesis, characterization, and photocatalytic application of novel TiO₂ nanoparticles. *Chemical Engineering Journal* [online]. 2010, **157**(1), 45-51 [cit. 2022-11-20]. ISSN 13858947. Dostupné z: doi:10.1016/j.cej.2009.10.043
31. CHEN, Xiaobo. Titanium Dioxide Nanomaterials and Their Energy Applications. *Chinese Journal of Catalysis* [online]. 2009, **30**(8), 839-851 [cit. 2022-11-19]. ISSN 18722067. Dostupné z: doi:10.1016/S1872-2067(08)60126-6
32. ISLEY, Sara L. a R. Lee PENN. Relative Brookite and Anatase Content in Sol-Gel-Synthesized Titanium Dioxide Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry B* [online]. 2006, **110**(31), 15134-15139 [cit. 2022-11-25]. ISSN 1520-6106. Dostupné z: doi:10.1021/jp061417f
33. JANSKÁ, Tereza. Příprava značených nanokompozitů pro využití v nukleární medicíně. *Bakalářská práce*. Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská při Českém vysokém učení technickém v Praze, 2020.
34. JUKNIUS, Tadas, Modestas RUŽAUSKAS, Tomas TAMULEVIČIUS, Rita ŠIUGŽDINIENĖ, Indrė JUKNIENĖ, Andrius VASILIAUSKAS, Aušrinė JURKEVIČIŪTĖ

- a Sigitas TAMULEVIČIUS. Antimicrobial Properties of Diamond-Like Carbon/Silver Nanocomposite Thin Films Deposited on Textiles: Towards Smart Bandages. *Materials* [online]. 2016, **9**(5) [cit. 2022-11-19]. ISSN 1996-1944. Dostupné z: doi:10.3390/ma9050371
35. KHAMENEH, Elham Sattarzadeh, Mostafa M. AMINI, Saeed KAKAEI a Alireza KHANCHI. Preparation of dual-modality yttrium-90 radiolabeled nanoparticles for therapeutic investigation. *Radiochimica Acta* [online]. 2018, **106**(11), 897-907 [cit. 2022-10-18]. ISSN 2193-3405. Dostupné z: doi:10.1515/ract-2017-2901
 36. KHAN, Azalea A. a Rafael T. M. DE ROSALES. Radiolabelling of Extracellular Vesicles for PET and SPECT imaging. *Nanotheranostics* [online]. 2021, **5**(3), 256-274 [cit. 2022-11-17]. ISSN 2206-7418. Dostupné z: doi:10.7150/ntno.51676
 37. KIGNELMAN, Gertrude a Wim THIELEMANS. Meta-analysis of TiO₂ nanoparticle synthesis strategies to assess the impact of key reaction parameters on their crystallinity. *Journal of Materials Science* [online]. 2021, **56**(10), 5975-5994 [cit. 2021-12-20]. ISSN 0022-2461. Dostupné z: doi:10.1007/s10853-020-05607-1
 38. KIM, Hyunsu, Kunbae NOH, Chulmin CHOI, Jirapon KHAMWANNAH, Diana VILLWOCK a Sungho JIN. Extreme Superomniphobicity of Multiwalled 8 nm TiO₂ Nanotubes. *Langmuir* [online]. 2011, **27**(16), 10191-10196 [cit. 2022-11-19]. ISSN 0743-7463. Dostupné z: doi:10.1021/la2014978
 39. KOZEMPEL, Jan a Martin VLK. Nanoconstructs in Targeted Alpha-Therapy. *Recent Patents on Nanomedicine* [online]. 2015, **4**(2), 71-76 [cit. 2022-11-17]. ISSN 18779123. Dostupné z: doi:10.2174/1877912305666150102000549
 40. KUKLEVA, Ekaterina, Petra SUCHÁNKOVÁ, Karel ŠTAMBERG, Martin VLK, Miroslav ŠLOUF a Ján KOZEMPEL. Surface protolytic property characterization of hydroxyapatite and titanium dioxide nanoparticles. *RSC Advances* [online]. 2019, **9**(38), 21989-21995 [cit. 2021-12-20]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/C9RA03698A
 41. KUMAR, Ajeet a Chandra Kumar DIXIT. Methods for characterization of nanoparticles. *Advances in Nanomedicine for the Delivery of Therapeutic Nucleic Acids* [online]. Elsevier, 2017, 2017, s. 43-58 [cit. 2022-07-03]. ISBN 9780081005576. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-08-100557-6.00003-1
 42. KUMARESAN, L., A. PRABHU, M. PALANICHAMY a V. MURUGESAN. Synthesis of mesoporous TiO₂ in aqueous alcoholic medium and evaluation of its photocatalytic activity. *Materials Chemistry and Physics* [online]. 2011, **126**(1-2), 445-452 [cit. 2022-11-25]. ISSN 02540584. Dostupné z: doi:10.1016/j.matchemphys.2010.10.036
 43. LAMEKA, Katherine, Michael D. FARWELL a Masanori ICHISE. Positron Emission Tomography. In: *Neuroimaging Part I* [online]. Elsevier, 2016, 2016, s. 209-227 [cit. 2022-11-17]. Handbook of Clinical Neurology. ISBN 9780444534859. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8
 44. LÁZNIČEK, Milan a Pavel KOMÁREK. *Základy radiofarmacie*. Praha: Karolinum, 1998. ISBN 80-7184-781-X
 45. LE, Van So. 68Ga Generator Integrated System: Elution–Purification–Concentration Integration. In: BAUM, Richard P. a Frank RÖSCH, ed. *Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013, 2013-8-24, s.

- 43-75 [cit. 2022-11-19]. Recent Results in Cancer Research. ISBN 978-3-642-27993-5. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-27994-2_4
46. LEVIN, Barnaby D.A., Elliot PADGETT, Chien-Chun CHEN, et al. Nanomaterial datasets to advance tomography in scanning transmission electron microscopy. *Scientific Data* [online]. 2016, **3**(1) [cit. 2022-07-03]. ISSN 2052-4463. Dostupné z: doi:10.1038/sdata.2016.41
47. LI, Guangqin, Sen ZHANG, Jianhua YU a H. HINTZEN. Facile Synthesis of Single-Phase TiO₂ Nanocrystals with High Photocatalytic Performance. *Journal of the American Ceramic Society* [online]. 2011, **94**(12), 4112-4115 [cit. 2022-11-26]. ISSN 00027820. Dostupné z: doi:10.1111/j.1551-2916.2011.04878.x
48. LIU, Nan, Xiaoyin CHEN, Jinli ZHANG a Johannes W. SCHWANK. A review on TiO₂-based nanotubes synthesized via hydrothermal method: Formation mechanism, structure modification, and photocatalytic applications. *Catalysis Today* [online]. 2014, **225**, 34-51 [cit. 2022-11-19]. ISSN 09205861. Dostupné z: doi:10.1016/j.cattod.2013.10.090
49. LIVAGE, J., M. HENRY a C. SANCHEZ. Sol-gel chemistry of transition metal oxides. *Progress in Solid State Chemistry* [online]. 1988, **18**(4), 259-341 [cit. 2022-11-26]. ISSN 00796786. Dostupné z: doi:10.1016/0079-6786(88)90005-2
50. LORYUENYONG, Vorrada, Kunmutta ANGAMNUAYSIRI, Jidlada SUKCHAROENPONG a Athijit SUWANNASRI. Sol-gel derived mesoporous titania nanoparticles: Effects of calcination temperature and alcoholic solvent on the photocatalytic behavior. *Ceramics International* [online]. 2012, **38**(3), 2233-2237 [cit. 2022-11-25]. ISSN 02728842. Dostupné z: doi:10.1016/j.ceramint.2011.10.072
51. MACINO, Margherita, Alexandra J. BARNES, Sultan M. ALTHAHBAN, et al. Author Correction: Tuning of catalytic sites in Pt/TiO₂ catalysts for the chemoselective hydrogenation of 3-nitrostyrene. *Nature Catalysis* [online]. 2020, **3**(8), 683-683 [cit. 2022-12-21]. ISSN 2520-1158. Dostupné z: doi:10.1038/s41929-020-00500-1
52. MACKLIS, Roger M. Radithor and the Era of Mild Radium Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [online]. 1990, **264**(5) [cit. 2022-12-08]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.1990.03450050072031
53. MAEDA, Hiroshi, Hideaki NAKAMURA a Jun FANG. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2013, **65**(1), 71-79 [cit. 2022-11-17]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2012.10.002
54. MCMULLAN, D. Scanning electron microscopy 1928-1965. *Scanning* [online]. 1995, **17**(3), 175-185 [cit. 2022-07-03]. ISSN 01610457. Dostupné z: doi:10.1002/sca.4950170309
55. MORALES, Bokhimi A., O. NOVARO, T. LÓPEZ, E. SÁNCHEZ a R. GÓMEZ. Effect of hydrolysis catalyst on the Ti deficiency and crystallite size of sol-gel-TiO₂ crystalline phases. *Journal of Materials Research* [online]. 1995, **10**(11), 2788-2796 [cit. 2022-12-01]. ISSN 0884-2914. Dostupné z: doi:10.1557/JMR.1995.2788
56. MUEHLLER, Gerd a Joel S KARP. Positron emission tomography. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2006, **51**(13), R117-R137 [cit. 2022-11-17]. ISSN 0031-9155. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/51/13/R08

57. NANO, Genevieve Villaseñor a Timothy J. STRATHMANN. Ferrous iron sorption by hydrous metal oxides. *Journal of Colloid and Interface Science* [online]. 2006, **297**(2), 443-454 [cit. 2022-11-20]. ISSN 00219797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcis.2005.11.030
58. NYAMUKAMBA, Pardon, Omobola OKOH, Henry MUNGONDORI, Raymond TAZIWA a Simcelile ZINYA. Synthetic Methods for Titanium Dioxide Nanoparticles: A Review. In: YANG, Dongfang, ed. *Titanium Dioxide - Material for a Sustainable Environment* [online]. InTech, 2018, 2018-06-27 [cit. 2022-11-19]. ISBN 978-1-78923-326-1. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.75425
59. PAPATHANASIOU, N D, Y DU, L J MENEZES, A ALMUHAIDEB, M SHASTRY, H BEYNON a J B BOMANJI. 18 F-Fludeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. *The British Journal of Radiology* [online]. 2012, **85**(1014), e188-e194 [cit. 2022-11-17]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr/16422950
60. PERSAUD, Rajendra a Theodore E. MADEY. Chapter 11 Growth, structure and reactivity of ultrathin metal films on TiO₂ surfaces. In: *Growth and Properties of Ultrathin Epitaxial Layers* [online]. Elsevier, 1997, 1997, s. 407-447 [cit. 2022-11-20]. The Chemical Physics of Solid Surfaces. ISBN 9780444827685. Dostupné z: doi:10.1016/S1571-0785(97)80014-4
61. PULIDO MELIÁN, E., O. GONZÁLEZ DÍAZ, J.M. DOÑA RODRÍGUEZ, G. COLÓN, J.A. NAVÍO a J. PÉREZ PEÑA. Effect of hydrothermal treatment on structural and photocatalytic properties of TiO₂ synthesized by sol-gel method. *Applied Catalysis A: General* [online]. 2012, **411-412**, 153-159 [cit. 2022-12-05]. ISSN 0926860X. Dostupné z: doi:10.1016/j.apcata.2011.10.033
62. REIS, Kenneth P., A. RAMANAN a M. Stanley WHITTINGHAM. Hydrothermal synthesis of sodium tungstates. *Chemistry of Materials* [online]. 1990, **2**(3), 219-221 [cit. 2022-11-19]. ISSN 0897-4756. Dostupné z: doi:10.1021/cm00009a003
63. RENDLE, David F. Advances in chemistry applied to forensic science. *Chemical Society Reviews* [online]. 2005, **34**(12) [cit. 2022-07-03]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/b415890n
64. RENN, Oliver a Claude F. MEARES. Large-scale synthesis of the bifunctional chelating agent 2-(p-nitrobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid, and the determination of its enantiomeric purity by chiral chromatography. *Bioconjugate Chemistry* [online]. 1992, **3**(6), 563-569 [cit. 2022-11-19]. ISSN 1043-1802. Dostupné z: doi:10.1021/bc00018a017
65. ROSE, H H. Optics of high-performance electron microscopes. *Science and Technology of Advanced Materials* [online]. 2008, **9**(1) [cit. 2022-07-03]. ISSN 1878-5514. Dostupné z: doi:10.1088/0031-8949/9/1/014107
66. RUBEL, Chakravarty a Dash ASHUTOSH. Radionuclide generators: the prospect of availing PET radiotracers to meet current clinical needs and future research demands. *Am J Nucl Med Mol Imaging* [online]. 2019, 2019(1), 30-66 [cit. 2022-11-13]. Dostupné z: <https://e-century.us/files/ajnm/9/1/ajnm0086228.pdf>
67. SECK, E.I., J.M. DOÑA-RODRÍGUEZ, E. PULIDO MELIÁN, C. FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, O.M. GONZÁLEZ-DÍAZ, D. PORTILLO-CARRIZO a J. PÉREZ-PEÑA. Comparative study of nanocrystalline titanium dioxide obtained through sol-gel and sol-gel-

- hydrothermal synthesis. *Journal of Colloid and Interface Science* [online]. 2013, **400**, 31-40 [cit. 2022-12-05]. ISSN 00219797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcis.2013.03.019
68. SEITZ, Ulrike, Bernd NEUMAIER, Gerhard GLATTING, Jörg KOTZERKE, Donald BUNJES a Sven N. RESKE. Preparation and evaluation of the rhenium-188-labelled anti-NCA antigen monoclonal antibody BW 250/183 for radioimmunotherapy of leukaemia. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 1999, **26**(10), 1265-1273 [cit. 2022-11-17]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s002590050582
69. SCHNEIDER, Samantha L. a Henry W. LIM. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* [online]. 2019, **35**(6), 442-446 [cit. 2022-11-11]. ISSN 0905-4383. Dostupné z: doi:10.1111/phpp.12439
70. SPC GalliaPharm. [cit. 2022-11-20]. dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC153288.pdf&type=spc&as=galliapharm-spc>
71. SPC Gallium(Ga 67) citrate injection [cit. 2022-12-04]. dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC167969.pdf&type=spc&as=gallium-ga-67-citrate-injection-spc>
72. SPC SomaKit TOC. [cit. 2022-11-20]. dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/somakit-toc-epar-product-information_cs.pdf
73. SPC TechneScan HDP. [cit. 2022-12-05]. dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC176841.pdf&type=spc&as=technescan-hdp-spc>
74. SPC Xofigo. [cit. 2022-12-05]. dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_cs.pdf
75. Státní zdravotní ústav. [11. 11. 2022], dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/bezpecnost-potravin/e-kody-1>.
76. STRIDE, John A. a Nam T. TUONG. Controlled Synthesis of Titanium Dioxide Nanostructures. *Solid State Phenomena* [online]. 2010, **162**, 261-294 [cit. 2020-05-05]. DOI: 10.4028/www.scientific.net/SSP.162.261. ISSN 1662-9779. Dostupné z: <https://www.scientific.net/SSP.162.261>
77. SUGIMOTO, Tadao, Xingping ZHOU a Atsushi MURAMATSU. Synthesis of uniform anatase TiO₂ nanoparticles by gel-sol method. *Journal of Colloid and Interface Science* [online]. 2003, **259**(1), 43-52 [cit. 2022-11-26]. ISSN 00219797. Dostupné z: doi:10.1016/S0021-9797(03)00036-5
78. SUCHÁNKOVÁ, Petra, Ekaterina KUKLEVA, Eva NYKL, Pavel NYKL, Michal SAKMÁR, Martin VLK a Ján KOZEMPEL. Hydroxyapatite and Titanium Dioxide Nanoparticles: Radiolabelling and In Vitro Stability of Prospective Theranostic Nanocarriers for ²²³Ra and ^{99m}Tc. *Nanomaterials* [online]. 2020, **10**(9) [cit. 2022-11-17]. ISSN 2079-4991. Dostupné z: doi:10.3390/nano10091632
79. SUCHÁNKOVÁ, Petra, Ekaterina KUKLEVA, Karel ŠTAMBERG, Pavel NYKL, Martin VLK a Ján KOZEMPEL. Study of ²²³Ra uptake mechanism on hydroxyapatite and titanium

- dioxide nanoparticles as a function of pH. *RSC Advances* [online]. 2020, **10**(7), 3659-3666 [cit. 2022-12-21]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/C9RA08953E
80. SUCHÁNKOVÁ, Petra, Ekaterina KUKLEVA, Karel ŠTAMBERG, Pavel NYKL, Michal SAKMÁR, Martin VLK a Ján KOZEMPEL. Determination, Modeling and Evaluation of Kinetics of ²²³Ra Sorption on Hydroxyapatite and Titanium Dioxide Nanoparticles. *Materials* [online]. 2020, **13**(8) [cit. 2022-12-21]. ISSN 1996-1944. Dostupné z: doi:10.3390/ma13081915
 81. TANIGUCHI, Norio. On the Basic Concept of 'Nano-Technology', *Proc. Intl. Conf. Prod. Eng. Tokyo*. 1974. Japan Society of Precision Engineering, Part II
 82. UNAK, Gulcan, Feriha OZKAYA, E. ILKER MEDINE, Ozge KOZGUS, Serhan SAKARYA, Recep BEKIS, Perihan UNAK a Suna TIMUR. Gold nanoparticle probes: Design and in vitro applications in cancer cell culture. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [online]. 2012, **90**, 217-226 [cit. 2022-11-17]. ISSN 09277765. Dostupné z: doi:10.1016/j.colsurfb.2011.10.027
 83. WANG, Yun, Zhangjian CHEN, Te BA, et al. Susceptibility of Young and Adult Rats to the Oral Toxicity of Titanium Dioxide Nanoparticles. *Small* [online]. 2013, **9**(9-10), 1742-1752 [cit. 2022-11-20]. ISSN 16136810. Dostupné z: doi:10.1002/sml.201201185
 84. WEBER, Justus, Uwe HABERKORN a Walter MIER. Cancer Stratification by Molecular Imaging. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2015, **16**(3), 4918-4946 [cit. 2022-12-04]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms16034918
 85. World Health Organization. [cit. 2022-12-08]. dostupné z: <http://www.who.int/cancer/en/>.
 86. WU, D, J YANG a W M PARDRIDGE. Drug targeting of a peptide radiopharmaceutical through the primate blood-brain barrier in vivo with a monoclonal antibody to the human insulin receptor. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 1997, **100**(7), 1804-1812 [cit. 2022-11-17]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI119708
 87. WU, Fan, Zheng ZHOU a Andrea L. HICKS. Life Cycle Impact of Titanium Dioxide Nanoparticle Synthesis through Physical, Chemical, and Biological Routes. *Environmental Science & Technology* [online]. 2019, **53**(8), 4078-4087 [cit. 2022-11-25]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.est.8b06800
 88. YIN, Zhenzhou, Lei SONG, Hongwei SONG, et al. Remediation of copper contaminated sediments by granular activated carbon-supported titanium dioxide nanoparticles: Mechanism study and effect on enzyme activities. *Science of The Total Environment* [online]. 2020, **741** [cit. 2022-11-20]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2020.139962
 89. ZALUTSKY, Michael a Ganesan VAIDYANATHAN. Astatine-211-Labeled Radiotherapeutics An Emerging Approach to Targeted Alpha-Particle Radiotherapy. *Current Pharmaceutical Design* [online]. 2000, **6**(14), 1433-1455 [cit. 2022-11-18]. ISSN 13816128. Dostupné z: doi:10.2174/1381612003399275
 90. ZHANG, Hanbo, Stella KOUMNA, Frédéric POULIOT, Jean-Mathieu BEAUREGARD a Michael KOLINSKY. PSMA Theranostics: Current Landscape and Future Outlook. *Cancers* [online]. 2021, **13**(16) [cit. 2022-12-05]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers13164023

91. ZHU, Ying-Jie a Feng CHEN. Microwave-Assisted Preparation of Inorganic Nanostructures in Liquid Phase. *Chemical Reviews* [online]. 2014, **114**(12), 6462-6555 [cit. 2022-11-19]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr400366s