

České vysoké učení technické v Praze

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

Katedra jaderné chemie



Příprava vybraných radionuklidů a značených nanočástic
pro *in vivo* a *in vitro* aplikace v biologii, toxikologii a medicíně

habilitační práce

v oboru jaderná chemie

*Cílem vzdělání a moudrosti je, aby člověk viděl před sebou jasnou cestu života, po ní opatrně vykročoval,
pamatoval na minulost, znal přítomnost a předvídal budoucnost.*

J. A. Komenský

Děkuji Všem, kteří svým úsilím a časem přispěli ke vzniku této práce.

OBSAH

Klíčová slova / Keywords	2
Souhrn/Summary	3
Seznam zkratk	4
1. Úvod	5
2. Medicinální nuklidy	6
2.1. Základní charakteristiky a příprava medicinálních nuklidů	6
2.1.1. SPECT nuklidy	6
2.1.2. PET nuklidy	8
2.1.3. Terapeutické nuklidy	9
2.2. Aspekty výroby radionuklidů	18
2.2.1. Provozně-technologické aspekty výroby nuklidů	19
2.2.1.1. Terčové aparatury	19
2.2.1.2. Ozařování materiálů poli γ , a neutronů	21
2.2.1.3. Ozařování nabitými částicemi	22
2.2.2. Ekonomicko-logistické aspekty výroby nuklidů	24
2.2.3. Legislativní aspekty výroby nuklidů	25
3. Značené nanomateriály a jejich využití	26
3.1. Metody přípravy značených nanomateriálů	28
3.1.1. Přímá aktivace nanočástic	28
3.1.2. Značení nanočástic odrazem ^7Be	29
3.1.3. <i>De novo</i> příprava značených nanomateriálů	35
3.2. Aplikace a využití značených nanočástic v biologii, medicíně a toxikologii	38
4. Závěry	39
5. Reference	40
6. Přílohy – odborné publikace	48
P1 Abbas, et al. 2012	49
P2 Kozempel, et al. 2015	56
P3 Kukleva, et al. 2015	63
P4 Kozempel, et al. 2014	68
P5 Kozempel, et al. 2015	76
P6 Kozempel, et al. 2016	85
P7 Kozempel, et al. 2012	93
P8 Holzwarth, et al. 2012	99
P9 Abbas, et al. 2013	115
P10 Holzwarth, et al. 2014	121
P11 Möller, et al. 2013	137
P12 Kozempel, et al. 2015	151
P13 Mičolová, et al. 2016	157
P14 Mokhodoeva, et al. 2016	164
P15 Gibson, et al. 2016	177
P16 Kozempel, et al. 2014	203
7. Apendix – další publikace	210
A1 Kozempel, et al. 2011	211
A2 Abbas, et al. 2011	215
A3 Marmorato, et al. 2011	225
A4 Simonelli, et al. 2011	236
A5 Gibson, et al. 2011	244

Klíčová slova

měď; technecium; radium; aktinium; ^{67}Cu ; $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ^{223}Ra ; ^7Be ; nanomateriály; nanočástice; značení; magnetické nanočástice; Fe_3O_4 ; SiO_2 ; TiO_2 ; hydroxyapatit; terapie; theranostika; biomedicína; cílená alfa-částicová terapie; atomový odraz

Keywords

copper, technetium; radium; actinium; ^{67}Cu ; $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ^{223}Ra ; ^7Be ; nanomaterials; nanoparticles; labelling; magnetic nanoparticles; Fe_3O_4 ; SiO_2 ; TiO_2 ; hydroxyapatite; therapy; theranostics; biomedicine; targeted alpha therapy; nuclear recoil

Souhrn

Potřeba nových metod přípravy radionuklidů pro diagnostické či terapeutické aplikace a přípravy značených nanomateriálů je dána jak rozvojem oborů nukleární medicíny a radiofarmacie, tak i rozvojem nanotechnologií a potřebou prostudovat chování nanomateriálů, zejména jejich potenciálně toxické účinky v biologických systémech. Pomocí značení radionuklidy lze dosáhnout cenných, přesných a jinak nedostupných informací, či terapeutického efektu lokalizovaného do cílových tkání.

Tato práce shrnuje výsledky výzkumu, na kterém se autor podílel v oblastech metod přípravy vybraných medicínálních radionuklidů (^{67}Cu ; $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ^{223}Ra) a studia metod přípravy značených nanočástic pro *in vivo* a *in vitro* aplikace v biologii, medicíně a toxikologii (např. $[\text{}^7\text{Be}]\text{MWCNTs}$, $[\text{}^7\text{Be}]\text{SiO}_2$, $[\text{}^{48}\text{V}]\text{TiO}_2$, $[\text{}^{223}\text{Ra}]\text{HAp}$ a dalších). Formou přehledu a komentovaného souhrnu publikací o provedených experimentech je tak poskytnut náhled na aktivity prováděné v období posledních 5 let (2012-2016), který slouží jako podklad pro habilitační práci.

Summary

The need of novel methods for radionuclide production for diagnostic and therapeutic applications and the preparation of labelled nanomaterials arose from the development of nuclear medicine and radiopharmacy as well as from the development of nanotechnology and the need to study their potential toxic effects in biological systems. Thanks to the radionuclide labelling valuable, precise and in other ways unreachable information or therapeutic effect localised in a target tissue may be achieved.

This work summarizes the results of the research on which the author participated in the field of preparation of selected medicinal radionuclides (^{67}Cu ; $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ^{223}Ra) and the studies of the preparation methods of labelled nanomaterials for *in vivo* and *in vitro* applications in biology, toxicology and medicine (e.g. $[\text{}^7\text{Be}]\text{MWCNTs}$, $[\text{}^7\text{Be}]\text{SiO}_2$, $[\text{}^{48}\text{V}]\text{TiO}_2$, $[\text{}^{223}\text{Ra}]\text{HAp}$ and others). Comprehensive overview in the form of commented summary of relevant publications related to the performed experiments in the period of last 5 years (2012-2016) is presented here as a basis for habilitation thesis.

Seznam zkratek

AEM	actinium equilibrium mixture – rovnovážná směs ^{227}Ac a jeho dceřiných nuklidů
ČMI-IIIZ	Český metrologický institut – Inspektorát pro ionizující záření
DLS	dynamický rozptyl světla
EZ	elektronový záchyt
HAp	hydroxyapatit
HVLP	hromadně vyráběné léčivé přípravky
HPGe	polovodičový detektor s vysoce čistého germania
HR-TEM	transmisní elektronová mikroskopie s vysokým rozlišením
IPLP	individuálně připravované léčivé přípravky
IAEA	Mezinárodní agentura pro atomovou energii
JRC-EC	Spojený výzkumný ústav Evropské Komise
mAb	monoklonální protilátka
MWCNTs	vícevrstvé uhlíkové nanotuby
MRI	zobrazování magnetickou rezonancí
NDs	nanodiamanty
NLZP	nelékařský zdravotnický pracovník
NMs	nanomateriály
NPs	nanočástice
OECD	organizace pro ekonomickou spolupráci a rozvoj
PDI	index polydisperzity
PET	pozitronová emisní tomografie
PTSM	pyruvaldehyd bis-($N^{\#}$ -methyl)-thiosemikarbazon
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SPIONs	super-paramagnetické nanočástice na bázi oxidů železa
SWCNTs	jednovrstvé uhlíkové nanotuby
S/TEM	skenovací/transmisní elektronová mikroskopie
TOF/DOI-PET	time of flight/depth of interaction PET pozitronová emisní tomografie s analýzou času letu a hloubkou interakce
XRD	rentgenová difrakce

1. Úvod

Používání radioaktivních látek k *in vivo* a *in vitro* diagnostice a *in vivo* terapii zaujímá mezi lékařskými obory zvláštní postavení. Zahrnuje totiž používání otevřených radioaktivních zářičů až k jejich aplikaci pacientovi. Práce s radionuklidy se kromě daného subjektu – pacienta, účastní řada vysoce specializovaných pracovníků. Zasahuje tak do medicíny (nukleární medicína - lékař), farmacie (radiofarmacie – radiofarmaceut, či *NLZP*), chemie (jaderná chemie - radiofarmaceut, či *NLZP*), jaderné fyziky i dozimetrie. Využití radionuklidů a ionizujícího záření k terapii v medicíně a ke stopovacím studiím v biologii nalézá uplatnění záhy po jejich objevu (Röntgen, 1895), (Hevesy, 1923), (Curie, et al. 1898). S objevy urychlovačů nabitých částic (Lawrence, 1934), umělé radioaktivity (Joliot-Curie, et al., 1935) a jaderného štěpení (Hahn, et al., 1939) se značně rozšířila paleta dostupných radionuklidů a tím i možnosti jejich použití a aplikací v medicíně a biologii, jako např. použití ^{131}I pro stopování hormonů štítné žlázy (Muller, et al., 1949). Dalším významným krokem byl rozvoj detektorů ionizujícího záření, zobrazovacích přístrojů a počítačových obrazově-rekonstrukčních metod pro *in vivo* aplikace, od analogové scintigrafie s použitím tzv. gama-kamer (Doering, 1956), (Anger, 1957) až k výpočetním tomografickým technikám jako je *SPECT* (Jaszczak, et al., 1976) a *PET* (Ter-Pogossian, et al., 1975).

Díky významné a takřka 100% podpoře výzkumných a následně i výrobních infrastruktur z veřejných prostředků došlo v minulosti k “boomu“ používání izotopových technik, přičemž i cenové relace za dodávané radionuklidy byly často pod výrobními náklady. Tím, že podpora z veřejných zdrojů postupně klesala a nekorespondovala s nároky na provoz, údržbu a obnovu náročných jaderně-chemických instalací, docházelo k postupnému nárůstu cen a výpadkům v dodávkách radionuklidů používaných zejména v nukleární medicíně (např. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generátory) (OECD, 2010). Tento trend souvisí také s neustálým zpříšňováním legislativních požadavků kladených na jaderná zařízení a používání radionuklidů v medicíně. Z těchto důvodů se objevuje snaha hledat náhradní metody přípravy “klasických“ radionuklidů, či hledat jiné vhodnější radionuklidy, které by mohli být jejich adekvátní náhradou, při využití současného stavu vědy a techniky (např. příprava $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na urychlovačích). Je nutné však konstatovat a vzít na vědomí, že doba levných a snadno dostupných radionuklidů již pravděpodobně nenávratně skončila.

Dalším důležitým mezníkem bylo “znovuobjevení“ tematiky výzkumu v oblasti koloidních soustav a nanočástic, což souvisí s všeobecným rozšířením nanomateriálů a jejich používáním v řadě průmyslových nebo lékařských oborů. V této oblasti výzkumu byly otevřeny zcela nové výzvy – jak jejich příprava a analýza, stanovování fyzikálních a chemických vlastností novými metodami, toxikologie nanomateriálů apod. Zajímavé fyzikální a chemické vlastnosti nanomateriálů umožňují jejich využití v řadě aplikací, od jaderných paliv, přes chemii a katalýzu, elektrotechniku, farmacii až jejich využití v medicíně. Nanotechnologie jistě mohou poskytnout řadu výhod, avšak minimálně stejnou mírou musí být studovány jejich toxikologické vlastnosti, jak je např. známo u některých materiálu z historických zkušeností (např. azbestová vlákna). Z těchto studií budou v blízké budoucnosti zcela jistě vycházet důraznější legislativní předpisy omezující používání nanomateriálů v praxi (OECD, 2016).

Tato práce si klade za cíl podat přehlednou informaci o výsledcích výzkumu alternativních metod přípravy vybraných radionuklidů a přípravě značených nanočástic pro *in vivo* a *in vitro* aplikace v biologii a medicíně, formou uceleného přehledu a komentovaného souhrnu publikací o autorem provedených experimentů v těchto oblastech.

2. Medicinální nuklidy

2.1. Základní charakteristiky a příprava medicinálních radionuklidů

Mezi medicinální radionuklidy, tzn. radionuklidy používané v nukleární medicíně a radiofarmacii, lze z hlediska použití zařadit nuklidy k diagnostice (*SPECT*, *PET*), terapii, či jejich kombinaci (tzv. theranostické radionuklidy, či radionuklidové páry). V některých případech se pro funkční zobrazování používají i primárně terapeutické nuklidy, pokud je aplikovaná aktivita úměrně snížena a dezintegraci radionuklidu doprovází i detekovatelná emise kvanta gama, nebo pozitronu. V současné době je však takovýto přístup (např. v případě $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$) nutné považovat za překonaný, a kromě případů sledování terapie, by mělo být postupováno tak, aby nedocházelo k zbytečné radiační zátěži pacientů. Ačkoliv je pro nejvíce rozšířené detektory ve *SPECT* kamerách – NaI(Tl) – krystaly z hlediska účinnosti a rozlišení nejvhodnější γ -záření o energii cca 150 keV, vývojem celé řady nových scintilačních materiálů, použitím vhodných kolimátorů, filtrů a kombinací energetických oken lze za určitých podmínek použít i emise kvant γ terapeutických nuklidů v oblasti vyšších energií (např. zobrazování ^{223}Ra a ^{213}Bi) (Hindorf, et al., 2012; de Swart, et al., 2016). Využití emisí detekovatelného záření při radionuklidové terapii je tak vynikajícím indikátorem průběhu a úspěšnosti léčby, včetně predikce dalšího postupu v terapii.

2.1.1. SPECT nuklidy

Přehled radionuklidů používaných pro *SPECT* diagnostiku, jejich některé metody přípravy a vlastnosti jsou uvedeny v **Tab. 1**. Ačkoliv se *SPECT* technologie považuje za technologicky starší, má oproti technologii *PET* nezanedbatelné výhody – např. v určitých případech nižší dávky pro pacienty, možnost zobrazování průběhu terapie s použitím pouze terapeutického nuklidu, či cena kamery a radiofarmak. S moderními výpočetními rekonstrukčními metodami tak ani velmi výrazně nezaostává v rozlišení či 3D technikách rekonstrukce obrazu.

Tab. 1. Vybrané radionuklidy pro *SPECT* diagnostiku.

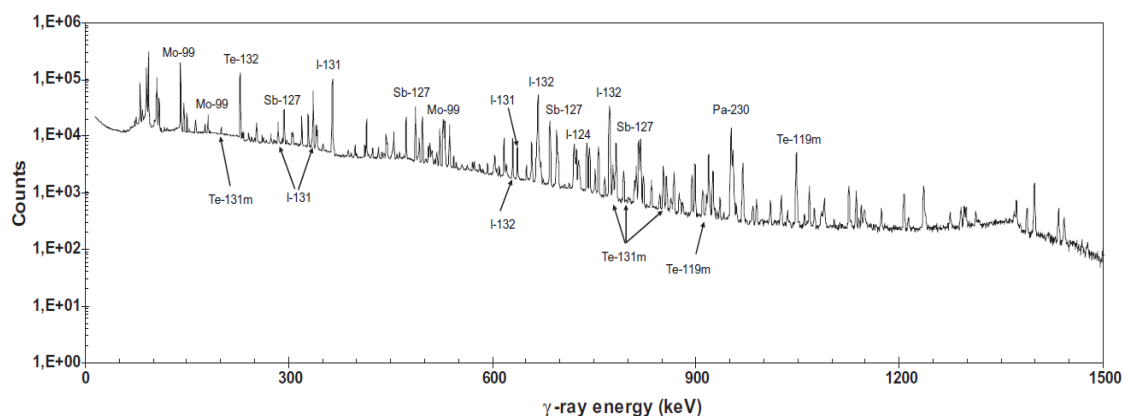
Nuklid	Poločas rozpadu	E_γ [keV]	Příprava	Použití	Reference
^{51}Cr	28 d	320	$^{51}\text{V}(\text{p},\text{n})^{51}\text{Cr}$	značení erytrocytů	(Gray, et al., 1950)
^{67}Ga	3,3 d	300, 184	$^{68}\text{Zn}(\text{p},2\text{n})^{67}\text{Ga}$	záněty + univerzální	(Edwards, et al., 1969)
$^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$	4,6 h / 13 s	190	$^{\text{nat.}}\text{Kr}(\text{p},\text{x})^{81}\text{Rb}$	perfúze plic	(Jones, et al., 1969)
$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	66 h / 6 h	141	$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{99}\text{Mo}$ $^{232}\text{Th}(\text{p},\text{f})^{99}\text{Mo}$ $^{100}\text{Mo}(\text{p},\text{pn})^{99}\text{Mo}$	univerzální	(Tucker, et al., 1958) (Richards, 1960)
^{111}In	2,8 d	245, 171	$^{111}\text{Cd}(\text{p},\text{n})^{111}\text{In}$	značení leukocytů + univerzální	(Goodwin, et al., 1969)
^{123}I	13,3 h	159	$^{124}\text{Xe}(\text{p},2\text{n})^{123}\text{Cs} \rightarrow$ $^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$	štítná žláza + univerzální	(Sodd, et al., 1968)
^{133}Xe	5,25 d	81	$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{133}\text{Xe}$	perfúze	(Dollery, et al., 1963)
^{201}Tl	73 h	167	$^{\text{nat.}}\text{Pb}(\text{p},\text{x})^{201}\text{Tl}$	kardiologie	(Kawana, et al., 1970) (Lebowitz, et al., 1974)

Jedním z nejvíce používaných diagnostických medicínálních nuklidů pro *SPECT* je ^{99}Mo ve formě radionuklidového generátoru $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tucker, et al., 1958). Díky jeho rozšíření a dlouhodobé praxi používání se stal „zlatým standardem“ pro diagnostická vyšetření *in vivo*.

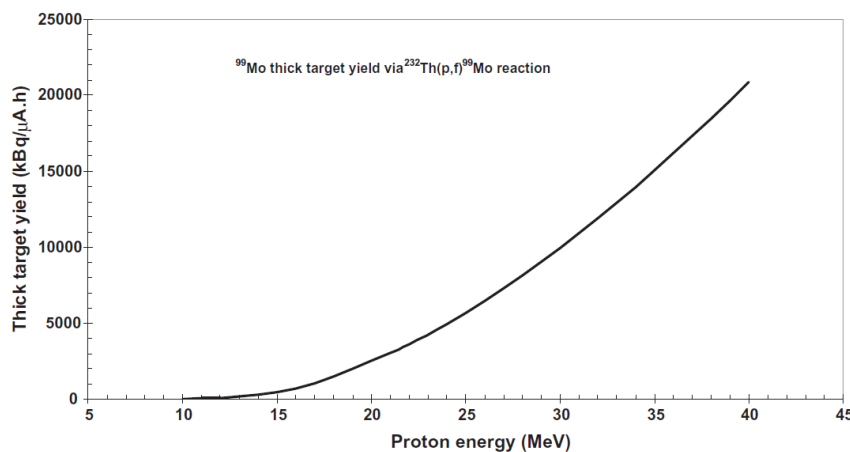
Od r. 2010 je diskutována tzv. molybden-techneciová krize, která vznikla uzavřením starších produkčních reaktorů v Kanadě (diskutována v kapitole 2.2.2.), čímž došlo k výpadkům v jejich dodávkách a zvyšování ceny generátorů. Tím se naplno projevila deformace trhu v segmentu radiofarmak. Na druhou stranu, kromě klasické výroby ^{99}Mo v reaktorech štěpením uranu zpravidla obohaceného o ^{235}U , se postupně objevili i alternativní metody přípravy, např. výroba $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na urychlovačích, reakcí $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$.

V rámci našeho výzkumu, viz **Příloha 1** (Abbas, et al., 2012) byla navržena metoda přípravy $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ štěpením přírodního ^{232}Th protony. Tato metoda se ukázala jako výhodná z několika důvodů: terčem je přírodní *Th*, které podléhá nižšímu stupni regulace než obohacený ^{235}U , jeho cena je příznivější, vzniká beznosičový ^{99}Mo s vysokou radionuklidovou čistotou a kromě ^{99}Mo vzniká též v nukleární medicíně využitelný ^{131}I , viz **Obr. 1**. Hlavní nevýhodou je ve srovnání s reaktorovými metodami relativně nižší výtěžek, naopak výhodou metody je poměrně široká síť cyklotronů s nevyužitým strojovým časem. Vypočtená závislost výtěžku tlustého terče na energii svazku je zobrazena na **Obr. 2**.

Obr. 1. γ -spektrum ozářeného vzorku ^{232}Th (Abbas, et al., 2012).



Obr. 2. Závislost výtěžku tlustého terče ^{232}Th na energii svazku (Abbas, et al., 2012).



2.1.2. PET nuklidy

Dalším rozvojem technologií se po jednoduchých planárních detektorech a *SPECT* později objevila technologie *PET* (Ter-Pogossian, et al., 1975). Přehled nejčastějších nuklidů a generátorových systémů využívaných v *PET* diagnostice je uveden v **Tab. 2**.

Tab. 2. Vybrané nuklidy pro *PET* diagnostiku.

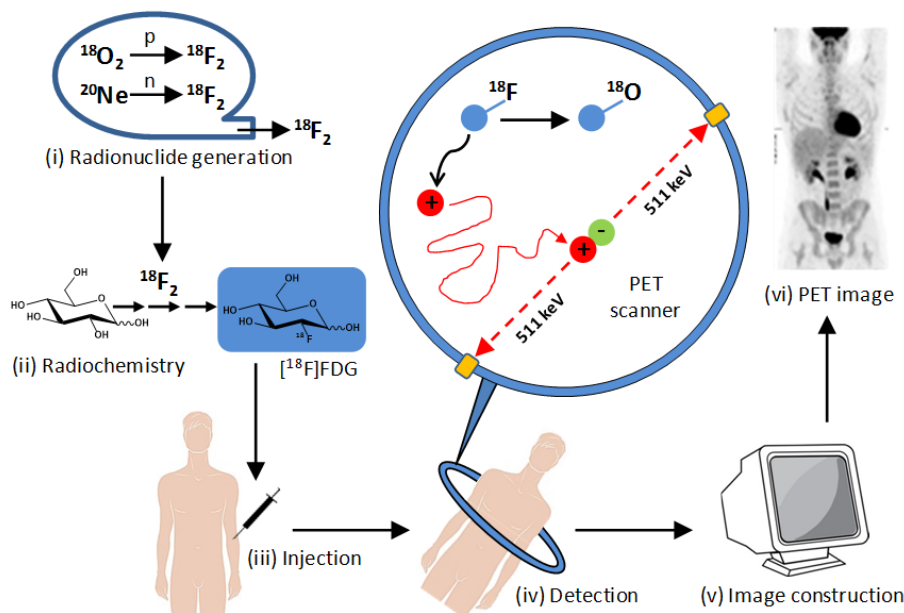
Nuklid	Poločas rozpadu	Příprava	Použití	Reference
^{11}C	20 m	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	univerzální	(Degrazia, et al., 1975)
^{15}N	10 m	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{15}\text{N}$	metabolizmus aminokyselin kardiologie	(Gelbard, et al., 1974)
^{15}O	2 m	$^{15}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	perfúze	(Nickles, a další, 1975)
^{18}F	110 m	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	univerzální	(Dworkin, et al., 1965)
^{61}Cu	3,3 h	$^{59}\text{Co}(\alpha,2\text{n})^{61}\text{Cu}$ $^{61}\text{Ni}(\text{p},\text{n})^{61}\text{Cu}$ $^{64}\text{Zn}(\text{p},\alpha)^{61}\text{Cu}$	univerzální	(Schumacher, et al., 1976)
$^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$	9,2 h / 9,7 m	$^{59}\text{Co}(\alpha,\text{n})^{62}\text{Cu}$ $^{63}\text{Cu}(\text{p},2\text{n})^{62}\text{Zn}$	perfúze	(Houdayer, et al., 1976)
$^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	59 r / 4 h	$^{45}\text{Sc}(\text{p},2\text{n})^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ $^{44}\text{Ca}(\text{p},\text{n})^{44}\text{Sc}$	univerzální	(Filosofov, et al., 2010)
^{45}Ti	3,1 h	$^{45}\text{Sc}(\text{p},\text{n})^{45}\text{Ti}$	univerzální	(Ishiwata, et al., 1991)
$^{52}\text{Fe}/^{52\text{m}}\text{Mn}/^{52}\text{Mn}$	8,3 h / 21 m / 5,6 d	$^{55}\text{Mn}(\text{p},4\text{n})^{52}\text{Fe}$	metabolizmus	(Ku, et al., 1979)
^{64}Cu	12,7 h	$^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n})^{64}\text{Cu}$ $^{64}\text{Zn}(\text{d},2\text{p})^{64}\text{Cu}$	univerzální	(De Azevedo, et al., 1957)
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	271 d / 68 m	$^{69}\text{Ga}(\text{p},2\text{n})^{68}\text{Ge}$ $^{68}\text{Zn}(\text{p},\text{n})^{68}\text{Ga}$	univerzální	(Schaer, et al., 1966)
$^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$	8,4 d / 26 h	$^{\text{nat}}\text{Br}(\text{p},\text{x})^{72}\text{Se}$	analog síry	(Norgordor, et al., 2002)
^{76}Br	16 h	$^{76}\text{Se}(\text{p},\text{n})^{76}\text{Br}$ $^{75}\text{As}(\alpha,3\text{n})^{76}\text{Br}$	univerzální	(Maziere, et al., 1984)
$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$	25,6 d / 1,3 m	$^{85}\text{Rb}(\text{p},4\text{n})^{82}\text{Sr}$	kardiologie	(Yano, et al., 1968)
^{86}Y	14,7 h	$^{86}\text{Sr}(\text{p},\text{n})^{86}\text{Y}$	univerzální	(Herzog, et al., 1993)
^{89}Zr	3,3 d	$^{89}\text{Y}(\text{p},\text{n})^{89}\text{Zr}$	univerzální	(Meijs, et al., 1994)
^{124}I	4,15 d	$^{124}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$	štítná žláza + univerzální	(Kondo, et al., 1977)

Principem *PET* zobrazování je detekce dvou 511 keV kvant γ emitovaných pod úhlem 180° po anihilaci e^+/e^- páru, přičemž pozitron je primárně emitován β^+ zářičem a elektron je

vytržen z okolí. Koincidenční měření kvant γ umožňuje určit polohu interakce a díky specifické akumulaci v určité tkáni tak i místo metabolismu radiofarmaka.

Nejnovější pokroky v *PET* zobrazování zahrnují pokročilou *TOF/DOI-PET* instrumentaci (time of flight / depth of interaction *PET*) (Bieniosek, et al., 2016). Zjednodušený princip zobrazování pomocí *PET* je zobrazen na **Obr. 3**.

Obr. 3. Schéma postupu výroby [^{18}F]FDG a principu detekce *PET* (Patching, 2015).



Mezi nejvíce používané *PET* nuklidy patří díky vhodné energii pozitronů a vhodnému poločasu ^{18}F . Základní a univerzální sloučeninou pro *PET* zobrazování se stala 2-deoxy-2- ^{18}F -fluoro-*D*-glukóza, kopírující metabolismus glukózy (Pacák, et al., 1969) (Ido, et al., 1978). Substituce vodíku fluorem má za následek blokaci enzymů štěpících glukózu a zastavením metabolické dráhy tak zajišťuje retenci tohoto radiofarmaka v buněčných mitochondriích.

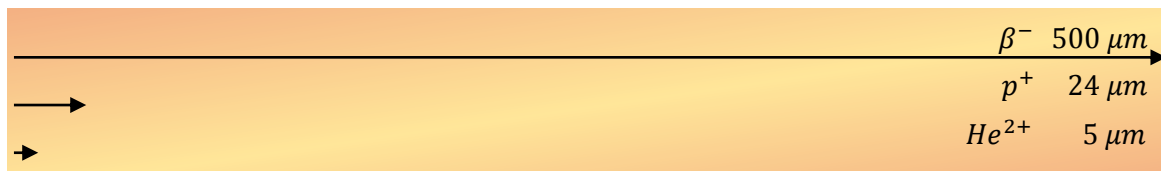
Se zpřístupněním a rozšířením malých medicínálních urychlovačů, typicky převážně cyklotrony urychlující v negativním módu a pevně stanovenými energiemi H^- svazků do E_{MAX} . ≈ 30 MeV, došlo dále k rozšíření o velmi krátce žijící nuklidy *C, N, O* i déle žijící jako je ^{124}I . Podobně jako u *SPECT* nuklidů, byli uživatelé v počátcích plně závislí na dodavatelích primárních nuklidů či vlastnictví vlastního urychlovače, avšak v některých případech lze s výhodou používat radionuklidové generátory, jako je $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ nebo $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generátor.

2.1.3. Terapeutické nuklidy

Radionuklidy určené pro terapii účinkují primárně emisí přímo ionizujících elektricky nabitých částic (α , β^- , či emisí Augerových elektronů u *EZ*). Díky objevu radioaktivity (Becquerel, 1896) a Radia (Curie, et al., 1898) se jako prvního medicínálního nuklidu používalo alfa-zářiče ^{226}Ra , jeho cílené použití bylo značně omezené a používalo se převážně k externímu ozařování, či ve formě uzavřeného zářiče pro brachyterapii, např. (MacIntyre, 1903). S dalším výzkumem uměle připravených nuklidů se pozornost obrátila spíše k β^- zářičům, jejichž výhodou je delší dosah emitovaných částic v tkáních a tím i možnost ozařování větších nádorů a také vhodnější chemické vlastnosti širší palety prvků.

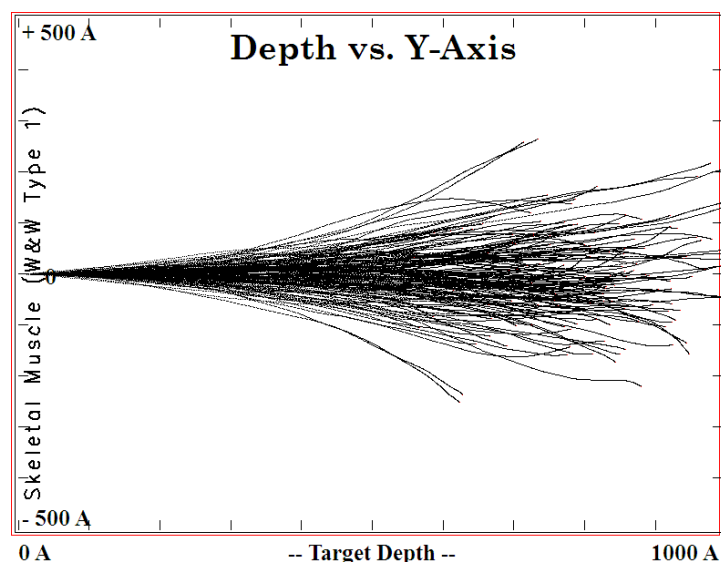
Rozdělení terapeutických nuklidů podle typu emise (α , nebo β^-) není zcela výstižné, protože významnou roli hraje především jejich dolet v tkáních. Tím je definováno i jejich použití podle velikosti nádoru či ošetřovaného kloubu (viz **Obr. 4**).

Obrázek 4. Schematické srovnání dosahu různých částic o $E_x = 1 \text{ MeV}$ ve svalové tkáni.



Nuklidy emitující α částice lze pak dále rozdělit na jednoduché α zářiče (např. ^{211}At) a zářiče rozpadající se kaskádou α rozpadů (např. ^{223}Ra). Toto rozdělení vychází z důležitého faktu stability označené látky a následného uvolňování dceřiných nuklidů v kaskádě z jejich nosiče. Na druhou stranu rozpad kaskádou α částic umožňuje deponovat v místě širšího terapeutického působení energii až desítek MeV ve velmi malém objemu, podobně jako u tzv. cross-fire efektu u EZ zářičů. V případě rozpadu kaskádou emisí záření α totiž dochází k nezanedbatelnému pohybu odražených dceřiných jader a tím deponování energie ve větším objemu tkáně (např. rozpadem ^{223}Ra jsou v kaskádě celkem emitovány 4 α a 2 β^- částice). Energie emitovaných částic se typicky pohybují v rozsahu 4-8 MeV pro α a $E_{\beta_{\text{max}}} = 0,1-2,3 \text{ MeV}$ pro β^- částice. Odražená jádra při α rozpadech nabývají energií $\approx 100 \text{ keV}$. Simulace doletu odraženého jádra ^{219}Rn je znázorněna na **Obr. 5**.

Obr. 5. Simulace dosahu a rozptylu odraženého jádra ^{219}Rn z ideálního bodového zdroje o energii 100 keV ve svalové tkáni (Ziegler, et al., 2016).



V některých případech rozpadů, je emise terapeutické α nebo β^- částice doprovázena také emisí několika kvant γ , které lze využít pro zobrazování průběhu terapie pomocí $SPECT$. Spíše výjimečně se také objevuje doprovodná emise β^+ vhodná pro PET zobrazování (např. ^{64}Cu : 43,2 % EZ ; 39 % β^- ; 17,8 % β^+). Přehled radionuklidů určených primárně pro terapeutické účely je uveden v následujících tabulkách **Tab. 3.** (β^- zářiče) a **Tab. 4.** (α zářiče).

Tab. 3. Vybrané terapeutické radionuklidy – β^- zářiče.

Nuklid	Poločas rozpadu	Příprava	Status	Reference
^{32}P	14,0 d	$^{32}\text{S}(\text{n,p})^{32}\text{P}$ $^{31}\text{P}(\text{n},\gamma)^{32}\text{P}$	v klinické praxi	(Doan, et al., 1947)
^{46}Sc	83,8 d	$^{45}\text{Sc}(\text{n},\gamma)^{46}\text{Sc}$ $^{46}\text{Ca}(\text{p,n})^{46}\text{Sc}$	výzkum	(Van Do, et al., 2015)
^{47}Sc	3,35 d	$^{48}\text{Ca}(\text{p},2\text{n})^{47}\text{Sc}$	klinické zkoušky	(Rane, et al., 2015) (Müller, et al., 2014)
^{64}Cu	12,7 h	$^{64}\text{Ni}(\text{p,n})^{64}\text{Cu}$ $^{64}\text{Zn}(\text{d},2\text{p})^{64}\text{Cu}$	v klinické praxi	(Zweit, et al., 1991) (Mirzadeh, et al., 1992) (Kozempel, et al., 2007)
^{67}Cu	61,8 h	$^{70}\text{Zn}(\text{p},\alpha)^{67}\text{Cu}$ $^{70}\text{Zn}(\text{d},\alpha\text{n})^{67}\text{Cu}$ $^{64}\text{Ni}(\alpha,\text{p})^{67}\text{Cu}$	klinické zkoušky	(Jamriska, et al., 1994) (Kozempel, et al., 2012) (Hilgers, et al., 2003)
^{89}Sr	50,6 d	$^{89}\text{Y}(\text{n,p})^{89}\text{Sr}$ $^{238}\text{U}(\text{n,f})^{89}\text{Sr}$	v klinické praxi	(Lee, et al., 1996)
^{90}Y	2,7 d	$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ generátor	v klinické praxi	(IAEA, 2009)
^{103}Pd	17 d	$^{103}\text{Rh}(\text{p,n})^{103}\text{Pd}$	v klinické praxi	(Silverman, et al., 2007)
^{111}In	2,8 d	$^{112}\text{Cd}(\text{p},2\text{n})^{111}\text{In}$	v klinické praxi	(Běták, et al., 2007)
^{125}I	59,4 d	$^{124}\text{Xe}(\text{n},\gamma)^{125}\text{Xe} \rightarrow ^{125}\text{I}$	v klinické praxi	(Kiss, et al., 1969)
^{131}I	8,0 d	$^{130}\text{Te}(\text{n},\gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$	v klinické praxi	(Miller, et al., 1948)
^{153}Sm	46,3 h	$^{152}\text{Sm}(\text{n},\gamma)^{153}\text{Sm}$	v klinické praxi	(Georgi, et al., 1972) (Friedman, et al., 1976)
^{161}Tb	6,9 d	$^{160}\text{Gd}(\text{n},\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$	výzkum	(de Jong, et al., 1995)
^{166}Ho	26,8 h	$^{165}\text{Ho}(\text{n},\gamma)^{166}\text{Ho}$	v klinické praxi	(Neves, et al., 1987)
^{169}Er	9,4 d	$^{168}\text{Er}(\text{n},\gamma)^{169}\text{Er}$	v klinické praxi	(Menkes, et al., 1977)
^{175}Yb	4,2 d	$^{174}\text{Yb}(\text{n},\gamma)^{175}\text{Yb}$	výzkum	(Chakraborty, et al., 2002)
^{177}Lu	6,65 d	$^{176}\text{Lu}(\text{n},\gamma)^{177}\text{Lu}$, $^{176}\text{Yb}(\text{n},\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$	v klinické praxi	(Kyker, et al., 1956)
^{186}Re	3,72 d	$^{186}\text{W}(\text{p,n})^{186}\text{Re}$	v klinické praxi	(Bardy, et al., 1973)
^{188}Re	3,72 d	$^{186}\text{W}(\text{n},\gamma)^{187}\text{W}(\text{n},\gamma)^{188}\text{W} \rightarrow ^{188}\text{Re}$	klinické zkoušky	(Lauter, et al., 2010)
$^{195\text{m}}\text{Pt}$	4,0 d	$^{193}\text{Ir}(\text{n},\gamma)^{194}\text{Ir}(\text{n},\gamma)^{195\text{m}}\text{Ir} \rightarrow ^{195\text{m}}\text{Pt}$	výzkum	(Wolf, et al., 1972)

Tab. 4. Vybrané terapeutické radionuklidy – α zářiče.

Nuklid	Poločasy rozpadu	$E_{zmax.}$ / uvolněná energie řady [MeV]	Příprava	Status	Reference
^{211}At	7,2 h	5,87	$^{209}\text{Bi}(\alpha,3n)^{211}\text{At}$	klinické zkoušky	(Lebeda, et al., 2005)
^{229}Th / ^{225}Ac // ^{213}Bi	7340 r 10 d 46 m	5,83 / 27,62	separace z ^{229}Th $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$	klinické zkoušky	(Morgenstern, et al., 2005) (Apostolidis, et al., 2005)
^{227}Ac / ^{227}Th / ^{223}Ra	27 r 18 d 11 d	5,87 / 26,70	$^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$ generátor	v klinické praxi	(Larsen, et al., 2000) (Henriksen, et al., 2001) (Guseva, et al., 2004) (Shiskin, et al., 2011)
^{228}Th / ^{224}Ra	1,9 r 3,7d	5,69 / 27,54	$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ generátor	výzkum	(Schwarz, et al., 2002) (Šebesta, et al., 1974)
^{149}Tb	4,12 h	3,97	$^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$	výzkum	(Beyer, et al., 2002) (Steinber, et al., 1968)

Z uvedených tabulek (**Tab. 1.** až **Tab. 4.**) je zřejmé, že kromě přímé přípravy na urychlovačích a v jaderném reaktoru, lze v některých případech s výhodou použít radionuklidových generátorů. Z uživatelského hlediska tak použití generátorů přináší významné usnadnění práce, zjednodušení logistiky a tím i variability značených látek.

Kromě rozdělení nuklidů podle metod přípravy, lze také použít logické rozdělení na nuklidy biogenních (*C, O, H, N, P, S, Fe, Cu, Co, I* a další) a abiogenních prvků (např. *Tc, At, Ra*, aj.). Toto rozdělení má smysl zejména pro využití jednoduchých sloučenin, nebo jen iontů těchto prvků při diagnostice nebo terapii s využitím jejich přirozených metabolických drah, např. použití ^{64}Cu při diagnostice Wilsonovy choroby (Osborn, et al., 1965) a ^{131}I při terapii štítné žlázy (Werner, et al., 1948). Je zřejmé, že nuklidy některých abiogenních prvků mohou sledovat metabolické dráhy biogenních prvků, pokud mají podobné chemické vlastnosti – např. $^{223}\text{Ra}/\text{Ca}$, $^{99m}\text{TcO}_4^-/\text{I}^-$.

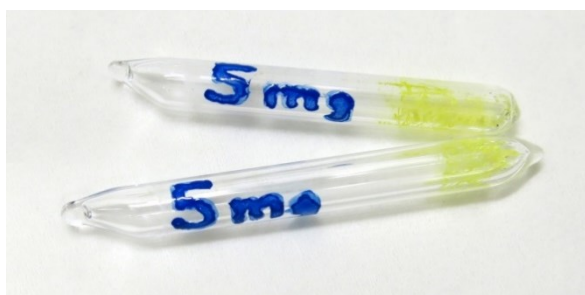
Z hlediska použití nuklidů v nukleární medicíně je vhodné zvolit rozdělení spíše z technologicko-logistického hlediska na nuklidy generátorové (např. ^{99m}Tc , ^{68}Ga) používané pro provádění jednoduchých syntéz (značení radiofarmaceutických kitů - *IPLP*) a na nuklidy vyráběné na urychlovačích nebo v reaktorech (např. ^{18}F , ^{131}I), u kterých se předpokládá provádění složitějších syntéz přímo u výrobce v rámci *HVLP* a následné distribuci, nebo příprava složitějších *IPLP* na pracovištích nukleární medicíny.

Z hlediska technologie ozařování lze vyráběné nuklidy rozdělit na reaktorové a urychlovačové. V jaderných reaktorech lze produkovat neutronově bohaté nuklidy (převážně terapeutické použití, nebo *SPECT*), naopak reakcemi nabitých částic vznikají převážně neutronově deficitní jádra (*EZ*, či emise β^+ využitelného v *PET*). Ačkoliv se většina nuklidů připravuje na urychlovačích nebo v reaktoru, některé nuklidy lze izolovat i z přírodních zdrojů, jako např. ^{226}Ra , coby výchozí terčový materiál pro výrobu ^{225}Ac a ^{227}Ac , případně i ^{227}Ac samotné. V případě ^{226}Ra se tak většinou využívá starých zářičů využívaných v brachyterapii nebo pro kalibraci, v případě ^{227}Ac starých *AcBe* neutronových generátorů. Recyklace tak hraje velmi významnou roli i v případě výroby medicínálních radionuklidů.

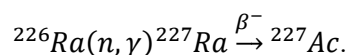
Ačkoliv recyklace bývá obtížná, např. kvůli přítomnosti Radia ve formě velmi nerozpustného $^{226}\text{Ra}[\text{BaSO}_4]$ či unikajícímu *Rn* tvořícího dlouhodobý aktivní depozit. Problematikou rozpouštění $^{226}\text{Ra}[\text{BaSO}_4]$ jsme se zabývali v i v naší studii, viz **Příloha 2**

(Kozempel, et al., 2015). Jako nejjednodušší a nejsnáze proveditelná byla otestována metoda podle M. Curie – rozpouštění v alkalickém roztoku Na_2CO_3 , ačkoliv i nové metody, např. s použitím mikrovlnného reaktoru přinesly velmi dobré výsledky. S použitím mikrovlnného záření bylo dosaženo kvantitativního rozpouštění 300 mg $[^{226}Ra]BaSO_4$ při použití 4 a 16-ti násobného molárního nadbytku $EDTA$ a Na_2CO_3 . Reduktivní metody pro konverzi na rozpustné sulfidy byly úspěšné pouze částečně, nejlepších výsledků (25 % konverze) bylo dosaženo s 13-ti násobným nadbytkem $NaBH_4$. Další Ra bylo získáno recyklací zářičů obsahujících $RaBr_2$, s poměrem $Ba/Ra = 0,85$. Získané Ra bylo následně použito pro výrobu ^{227}Ac , viz **Obr. 6**.

Obr. 6. Ampule pro ozařování $RaCl_2$.

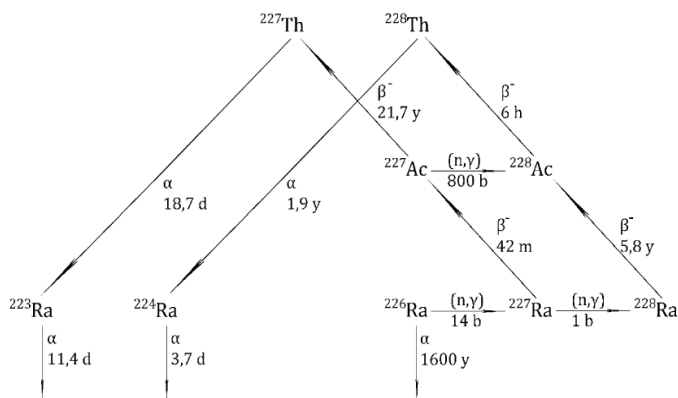


Na základě provedené rešerše a zjištění poměrně velké diskrepance dat, byl další výzkum zaměřen na ověření velikosti efektivního účinného průřezu reakční sekvence:



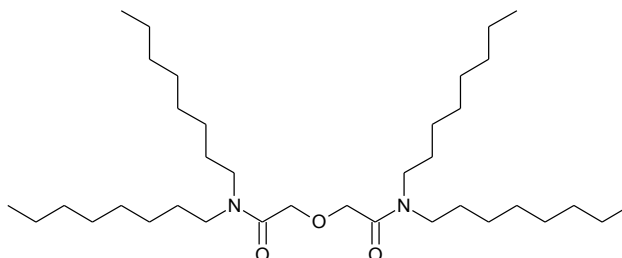
Experimentálně i výpočtem byla stanovena hodnota efektivního účinného průřezu vzniku ^{227}Ac . Muselo být také počítáno s parazitním zachytem neutronu jádrem ^{227}Ac . Ozařováním vzorku ^{226}Ra ve výzkumném reaktoru $LVR-15$ v Řeži, následnou analýzou naměřených dat a srovnáním s výpočtním modelem byla zjištěna hodnota $\sigma_{Ef^{227}Ac} = 14 \pm 4 b$, viz **Příloha 3** (Kukleva, et al., 2015). Rozptyl v publikovaných hodnotách byl poměrně velký (8-23 b), takže byla úspěšně ověřena a zpřesněna jeho hodnota. Celkové a do výpočtů zahrnuté reakční schéma je znázorněno na **Obr. 7**.

Obr. 7. Schéma reakčních kanálů při ozařování ^{226}Ra .



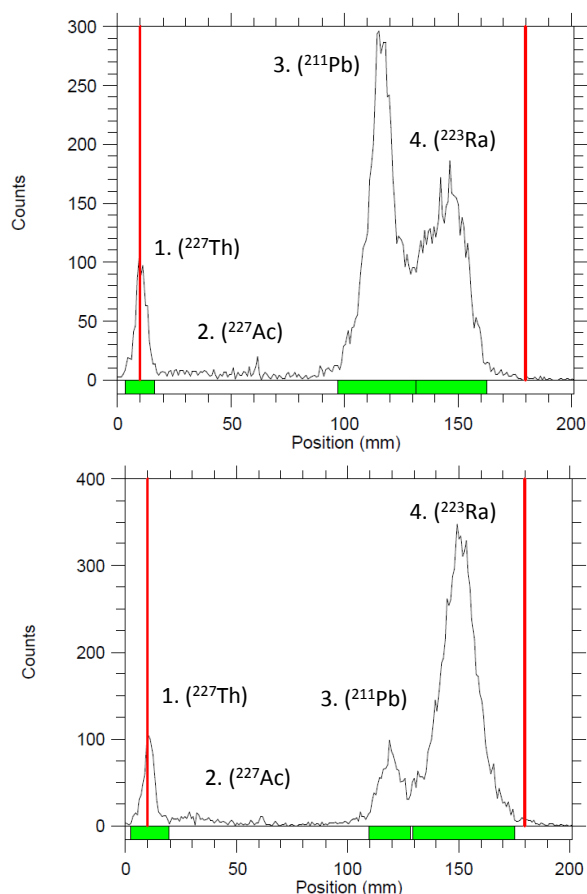
Pro analýzu směsí a stanovení nuklidů ^{223}Ra , ^{227}Th a ^{227}Ac byla vypracována nová metoda extrakční papírové chromatografie, založená na papíře impregnovaném N,N,N',N' -tetraoktyl-diglykolylamidem (viz **Obr. 8**).

Obr. 8. Strukturální vzorec N,N,N',N' -tetraoktyl-diglykolylamidu.



Tato metoda byla úspěšně ověřena a průmyslově ochráněna formou užitého vzoru, **Příloha 4** (Kozempel, et al., 2014) a patentu – **Příloha 5** (Kozempel, et al., 2015). Příklad dělení směsi ^{223}Ra , ^{211}Pb , ^{227}Th a ^{227}Ac je uveden na **Obr. 9**, který zobrazuje tentýž radiochromatogram měřený s časovým odstupem cca 1 hodiny. Na startu zůstává ^{227}Th , následuje téměř nedetekovatelný pík ^{227}Ac , pík ^{211}Pb , který s poločasem 36 min. klesá, s čelem elučního činidla putuje pík ^{223}Ra , který naopak narůstá díky vzniku ^{211}Pb . Poloha píku ^{227}Ac byla ověřena měřením radiochromatogramu po uplynutí cca jednoho roku, čímž došlo k ustavení rovnováhy s dceřinými nuklidy a snadné detekci, naopak píky dceřiných nuklidů nebyly detekovány.

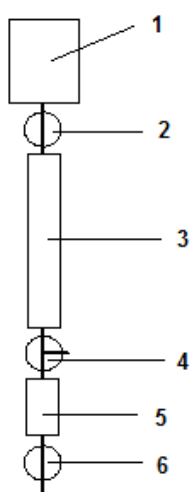
Obr. 9. Radiochromatogramy dělení směsi ^{223}Ra , ^{211}Pb , ^{227}Th a ^{227}Ac . Nahoře: měřeno ihned po separaci; Dole: měřeno s časovým odstupem ca 1 hodiny.



Poloha píku ^{227}Ac byla ověřena proměřením radiochromatogramu cca jeden rok po separaci, čímž došlo k rozpadu ^{227}Th a ^{223}Ra v polohách píků a zároveň k ustavení radioaktivní rovnováhy ^{227}Ac s dceřinými nuklidy a tím k nárůstu celkové aktivity a snadné identifikaci píku.

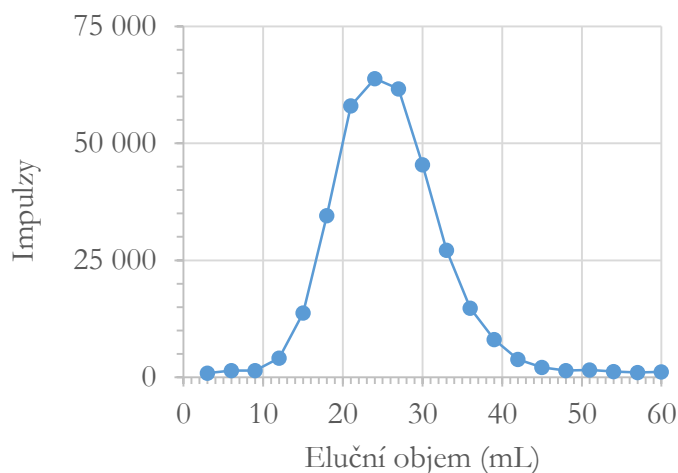
Vyrobené ^{227}Ac bylo následně použito pro konstrukci generátoru $^{227}\text{Ac} / ^{227}\text{Th} / ^{223}\text{Ra}$ podle (Guseva, et al., 2004). Bylo však zjištěno, že při používání dochází k průniku mateřských nuklidů do eluátu a bylo potřeba za hlavní kolonu zařadit druhou, záchytnou kolonu pro jeho dočištění. Schéma radionuklidového generátoru je znázorněno na **Obr. 10**. Celková aktivita připraveného generátoru byla cca 37 MBq ^{223}Ra .

Obr. 10. Schéma generátoru ^{223}Ra . Generátor je složen s rezervoáru 1 pro eluční roztok, napouštěcího ventilu 2, separační kolony 3, třicestného přepouštěcího/odvzdušňovacího ventilu 4, záchytné kolonky 5 a vypouštěcího ventilu 6.



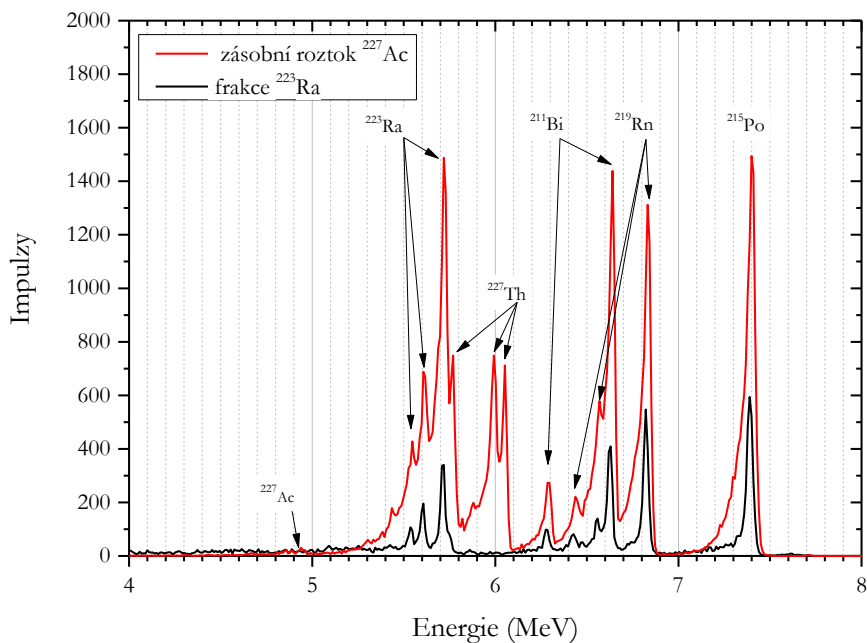
Generátor tvořený dvěma sériově zařazenými kolonami s měničem aniontů Dowex 1×8 byl eluován směsí 80% methylalkoholu a 0,7M HNO_3 . Výtěžek eluce ^{223}Ra zpravidla přesahoval 90 %. Eluční profil generátoru zobrazuje **Obr. 11**. Konstrukce generátoru byla průmyslově chráněna formou užitého vzoru, viz **Příloha 6** (Kozempel, et al., 2016).

Obr. 11. Eluční profil generátoru ^{223}Ra .

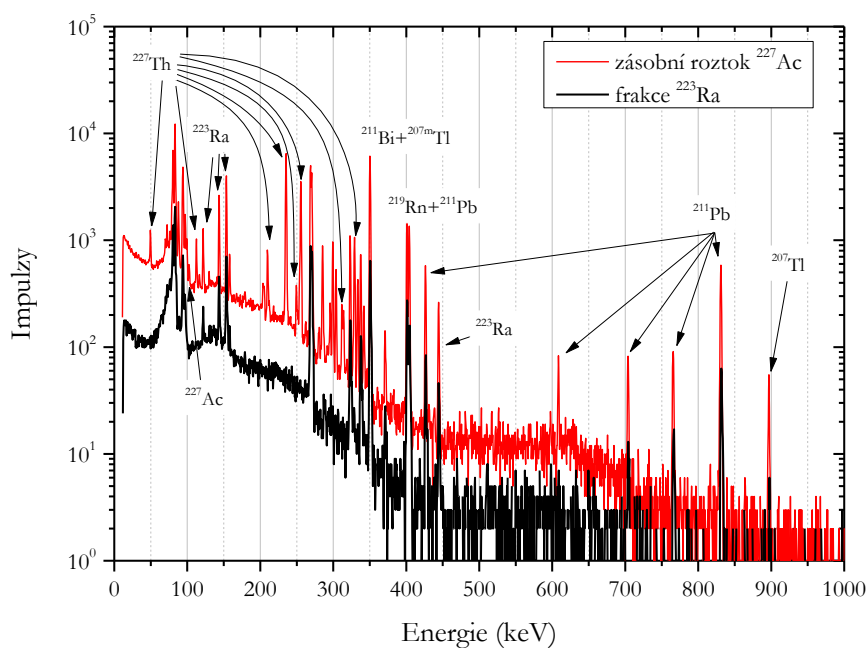


Účinnost separace ^{223}Ra od mateřských nuklidů byla ověřena měřením frakcí pomocí α - a γ - spektrometrie, které potvrdily vysokou radionuklidovou čistotu výsledného preparátu. Výsledky měření jsou znázorněny na **Obr. 12.** a **Obr. 13.**

Obr. 12. Alfa spektra eluované frakce ^{223}Ra a *AEM*.

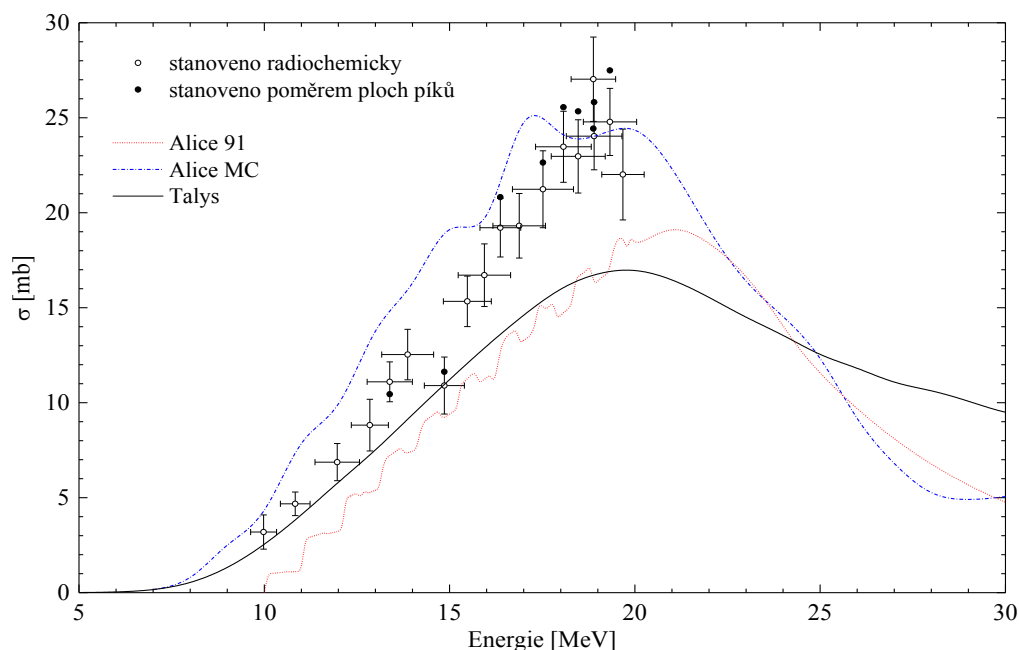


Obr. 13. Gama spektra eluované frakce ^{223}Ra a *AEM*.



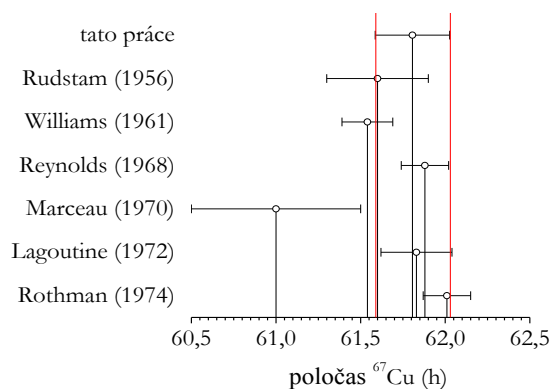
Kromě α zářičů s relativně krátkým dosahem v tkáních byl předmětem výzkumu i theranostický nuklid mědi - ^{67}Cu . Je to β^- zářič, s poločasem rozpadu 61,8 dne, využitelný v terapii a zároveň pro *SPECT* zobrazování (hlavní linka s $E_\gamma = 185$ keV). Ačkoliv se jedná o poměrně zajímavý nuklid, jeho rozšíření je relativně omezeno z důvodů náročnosti výroby. Proto byly studovány i alternativní metody jeho přípravy. Byla studována příprava ^{67}Cu na obohaceném terči ^{70}Zn reakcí $^{70}\text{Zn}(d, an)^{67}\text{Cu}$, případně $^{70}\text{Zn}(d, ap)^{67}\text{Ni} \xrightarrow{\beta^-} ^{67}\text{Cu}$. Rovněž byla poprvé proměřena excitační funkce reakce $^{70}\text{Zn}(d, an)^{67}\text{Cu}$ v rozsahu energií dostupných svazků deuteronů od 8 do 19,5 MeV, viz **Příloha 7 a Obr. 14** (Kozempel, et al., 2012).

Obr. 14. Srovnání experimentálních dat s predikovanými výsledky.



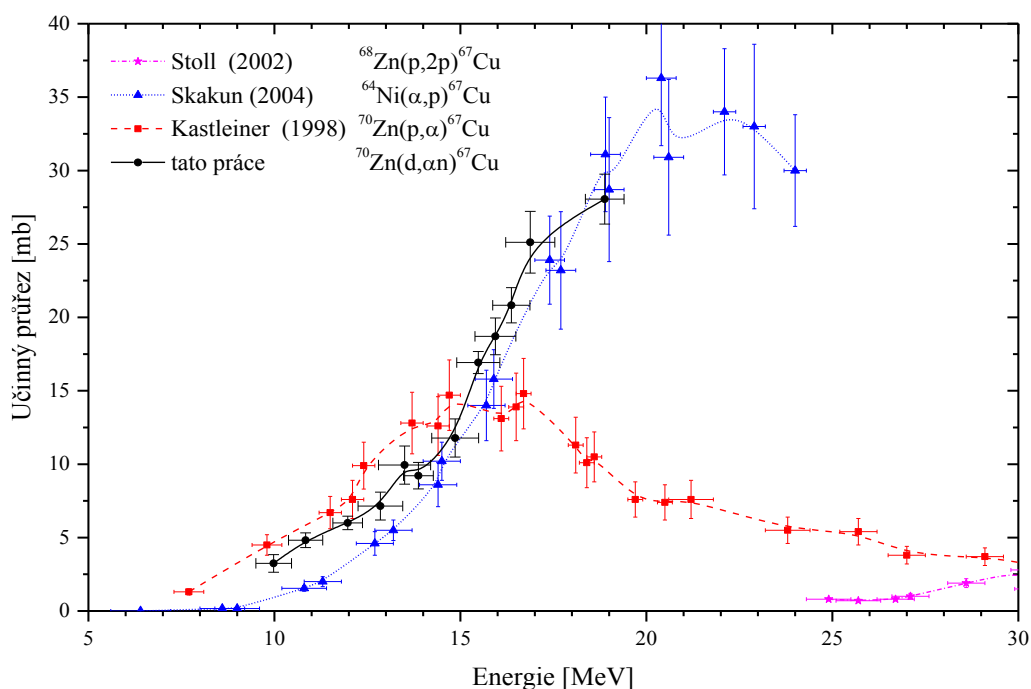
Přesnými měřeními po dobu cca $5 \times T_{1/2}$ byla dále stanovena a zpřesněna hodnota poločasu rozpadu tohoto nuklidu a stanovena na $T_{1/2} = 61,81$ (22) h viz **Appendix 1** (Kozempel, et al., 2011) a **Obr. 15**.

Obr. 15. Srovnání publikovaných hodnot poločasu rozpadu ^{67}Cu . Červeně jsou vyznačeny meze odchylky stanovení. Pro reference viz **Appendix 1**.



Bylo zjištěno, že reakcí deutronů lze dosáhnout ve srovnání s jinými metodami v daném energetickém okně nejvyššího výtěžku ^{67}Cu , a dosáhnout preparátu s nejvyšší radionuklidovou čistotou. Pro energetické okno 20 → 10 MeV je celkový výtěžek při použití tlustého terče odhadován na 4,2 MBq/μAh, resp. saturační výtěžek na 375 MBq/μA. Zvýšením energie svazku na 30 MeV je odhadován nárůst výtěžků přibližně 2,5×. Srovnání s jinými významnými reakcemi vedoucími na ^{67}Cu je zobrazeno na **Obr. 16**.

Obr. 16. Srovnání naměřených hodnot účinných průřezů s jinými metodami přípravy.



2.2. Aspekty výroby radionuklidů

Z obecného hlediska jsou nejdůležitějšími aspekty výroby radionuklidů, které limitují jejich využití:

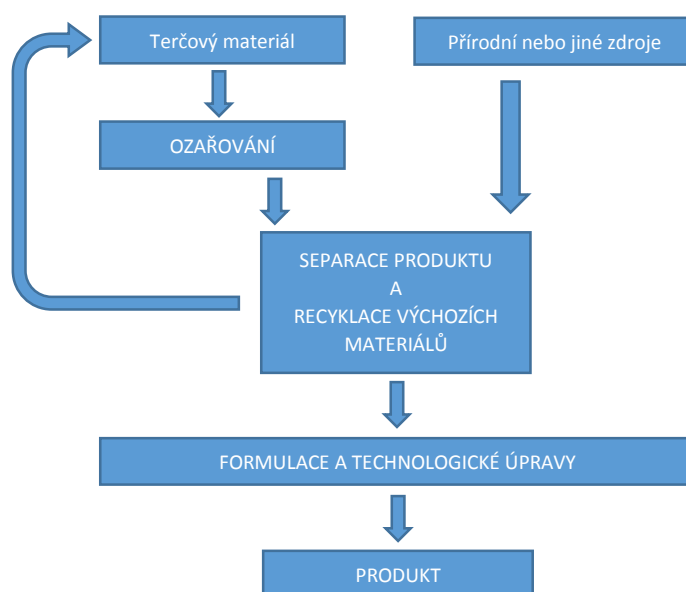
- technologická náročnost výroby (terčové aparatury, separace, ozařování) a s tím související dostupnost a pravidelnost výroby (kampaňový provoz, strojový čas)
- finanční náročnost výroby (spotřeba materiálů, energií, regulační poplatky, odpady, dotace z veřejných zdrojů) a z hlediska uživatele pak logistické parametry, určené ztrátou aktivity nuklidu danou jeho poločasem
- legislativní požadavky regulátorů (*SÚJB, SÚKL*)

Soubor těchto aspektů tak přímo ovlivňuje jak cenu, tak i dostupnost nuklidů a jejich praktickou využitelnost. Tyto faktory jsou dále jednotlivě stručně rozebrány.

2.2.1. Provozně-technologické aspekty výroby radionuklidů

Technologické aspekty výroby radionuklidů určují jak finální cenu produktu, tak i jeho dostupnost a pravidelnost výroby. Důležitými vstupními parametry tak jsou náklady a spotřeba vstupních surovin – např. izotopicky obohacené terčové materiály, vlastní ozařování (urychlovač/reaktor), náklady na separaci produktu (včetně ztrát produktu rozpadem a procesních ztrát výchozího materiálu), náklady na formulaci (anebo úpravu před syntézou značených sloučenin). Zjednodušené schéma výroby nuklidů je uvedeno na **Obr. 17**.

Obr. 17. Schéma výrobního procesu nuklidů.



Separace z přírodních zdrojů může být poměrně složitá a nákladná, pokud se jedná o jednostranně záměrnou činnost. V případě využití vedlejších produktů separace jiných materiálů (např. těžba U) však lze získat např. ^{226}Ra poměrně snadno, díky využití nutných sanačních opatření, které by bylo potřeba provést v každém případě (např. čištění důlních a průsakových vod z hald hlusiny). V tomto případě tak nejde primárně o docílení úspor jako spíše o využití jinak problematického materiálu.

2.2.1.1. Terčové aparatury

Pro některé jaderné reakce vedoucí k medicínalním nuklidům lze s výhodou využít terčové materiály s přírodním izotopickým zastoupením (např. C , Sc , V , Bi ...), čímž lze částečně snížit náklady a zpravidla odpadá nutnost recyklace použitého terčového materiálu. Na druhou stranu, může ve větší míře docházet ke vzniku radioaktivních odpadů. Zvláštním případem jsou terče obsahující radioaktivní materiál, jako např. ^{226}Ra , kdy jsou nároky na těsnost terčové aparatury nejvyšší. Z technologického hlediska lze terčové materiály rozdělit na plynné, kapalné a pevnolátkové terče.

Pro ozařování v jaderných reaktorech se zpravidla používají pevnolátkové terče (typicky odparek roztoku, nebo pevná látka zatavená v křemenném pouzdře obalené Al fólií v Al pouzdře). Za určitých podmínek lze ozařovat i roztoky solí nebo nanočástic, při vyšších tocích

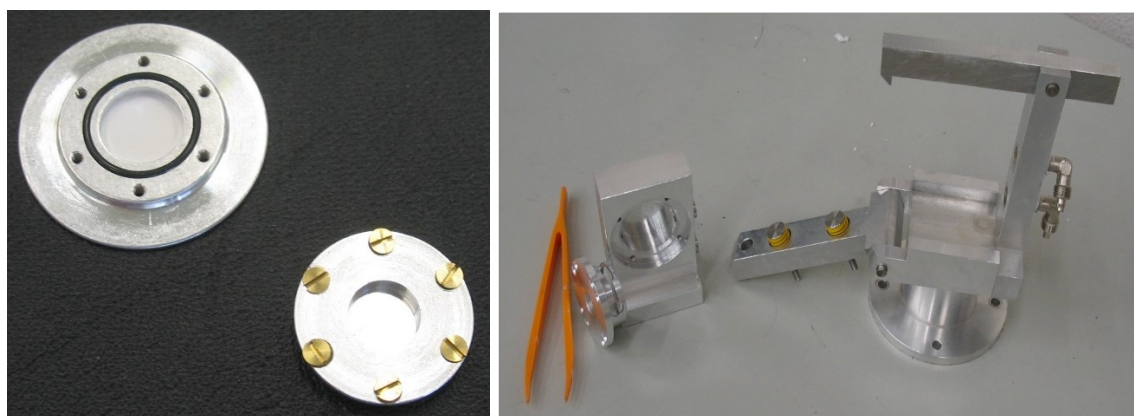
však zpravidla dochází k jejich destrukci, zejména agregaci. Pouzdra je možné vkládat do ozařovacích kanálů volně zavěšené, pomocí speciálních nástavců či potrubní pošty.

Při konstrukci terčových systémů pro urychlovače nabitých částic je variabilita jejich provedení mnohem větší. Velkou výhodou plyných terčových materiálů je jejich snadné automatizované zpracování, včetně transportu z terčové aparatury a snadnost separace vznikajících produktů, např. při výrobě ^{123}I (Tárkányi, et al., 1991). Naopak kritickými jsou nároky na těsnost takové terčové aparatury, kdy i malá ztráta terčového obohaceného plynu nebo jeho kontaminace nečistotami může vést k velmi vysokým finančním ztrátám.

Kapalné terče lze v podstatě rozdělit na vodní terče pro výrobu ^{18}F (Wieland, et al., 1983), vodné roztoky solí terčových kovů (např. Ca , Y , aj.) (Hoehr, et al., 2014) (Pandey, et al., 2016) a nízkotající kovy, např. Ga (Bach, et al., 2013). U první skupiny lze s výhodou docílit snadnějšího rozložení vznikajícího tepla (díky vysoké tepelné kapacitě vody) a usnadnění dalšího zpracování terče. Nevýhodou bývá náročnější konstrukce terče, radiolýza ve vodném roztoku a ve srovnání s pevnolátkovými terči relativně nižší výtěžky a horší energetické spektrum v ozařovaném materiálu. Druhá skupina kapalných terčů, nízkotající kovy jsou s výhodou používány v Ga terčích pro výrobu ^{68}Ge , kde je potřeba vysokých výkonů.

Pevnolátkové terče jsou prakticky nejjednoduššími používanými terči. Jejich příprava i použití je poměrně snadné. Zpravidla se terčový materiál nanáší na vhodnou podložku (tvar, tloušťka, vodivost tepla, zamezení kontaminace nosičem, atd.). Terčová vrstva může být tvořena např. lisovanou peletou (oxidické terče, kovový prach), elektrodeponovanou vrstvou, vrstvou nanášenou termickým nebo plazmovým naprašováním, či slitinou nebo různými intermetalickými sloučeninami. Samotný terč může být s výhodou automaticky dopravován z ozařovací pozice do horkých komor pomocí potrubní pošty nebo robotického automatu. Příklad terčového systému pro ozařování různých materiálů, vč. nanomateriálů je zobrazen na **Obr. 18**.

Obr. 18. Fotografie ozařovací kapsle a pouzdra s kolimátorem svazku a chladicí aparaturou (H_2O nebo He chlazení), používané pro ozařování nanomateriálů (v tomto případě TiO_2). Hlavice je umístěna do vakuové komory.

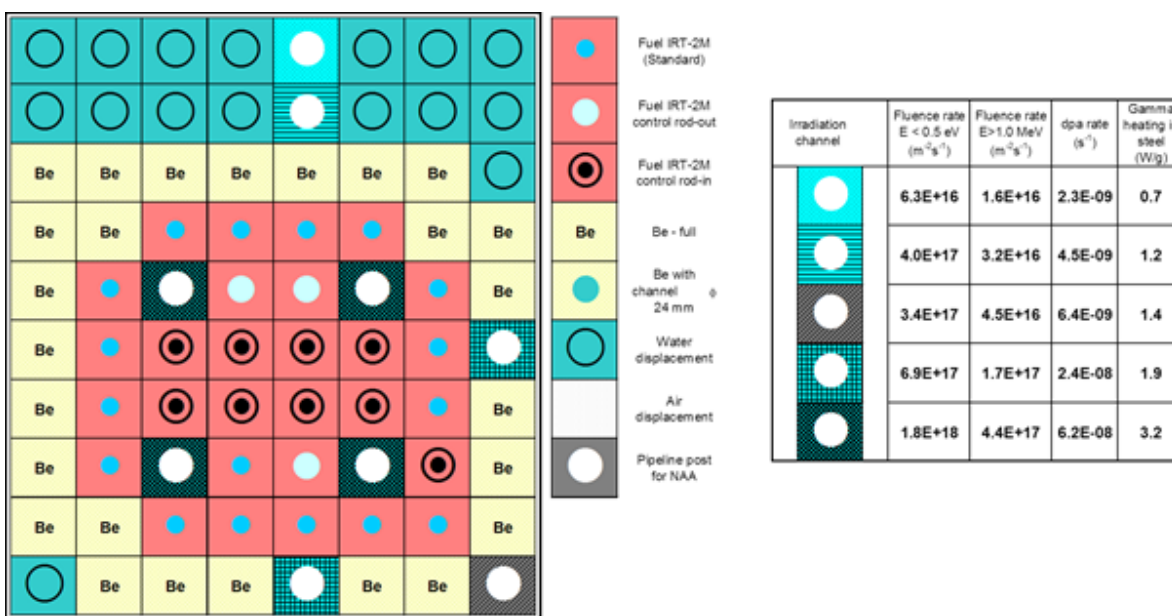


2.2.1.2. Ozařování materiálů poli γ a neutronů

Ozařování jednotlivými svazky či polem neutronů nebo γ záření, je specifické z hlediska nároků na terčové aparatury či soubory i monitorování ozařování. Nejjednodušších terčů lze díky vysoké pronikavosti kvant γ a relativně malým účinným průřezům použít pro reakce (γ, x), přičemž množství ozařovaného materiálu bývá v řádu desítek až stovek gramů, viz např. v (Howard, et al., 2015). Tento typ ozařování je z hlediska produkce vhodný spíše pro výrobu jen malých množství nuklidů, resp. při použití urychlovačů s vyššími energiemi svazků a vhodnými konvertory, kdy se nabízí využití jinak nevyužitého strojového času stávající infrastruktury.

Specifikem ozařování v jaderném reaktoru je zpravidla dosažení vyšších aktivit produktu díky vyšší hustotě toku neutronů a homogennímu poli (možnost rotace terče). Ačkoliv ozařování neprobíhá ve vakuu, těsnost terče je kritickým parametrem. Chlazení terče je zabezpečeno chladivem – vodou vyplňující aktivní zónu reaktoru, která také plní úlohu biologického stínění. Problematickým může být přestup tepla ze samotného ozařovaného materiálu přes obalové materiály. Nevýhodami ozařování může být možnost vyhořívání terče a parazitní záchyt neutronů produktem, zpravidla kampaňový provoz reaktorů či nutnost zpracování terče v horkých komorách. Výhodou bývá možnost volby ozařovacích kanálů se specifickými parametry. Jako příklad je na **Obr. 19** znázorněno schéma aktivní zóny s ozařovacími kanály reaktoru LVR-15 (Centrum výzkumu Řež, s.r.o.) včetně odpovídajících fyzikálních parametrů jednotlivých kanálů.

Obr. 19. Schéma aktivní zóny reaktoru LVR-15.*



*zdroj: ÚJV Řež, a.s.

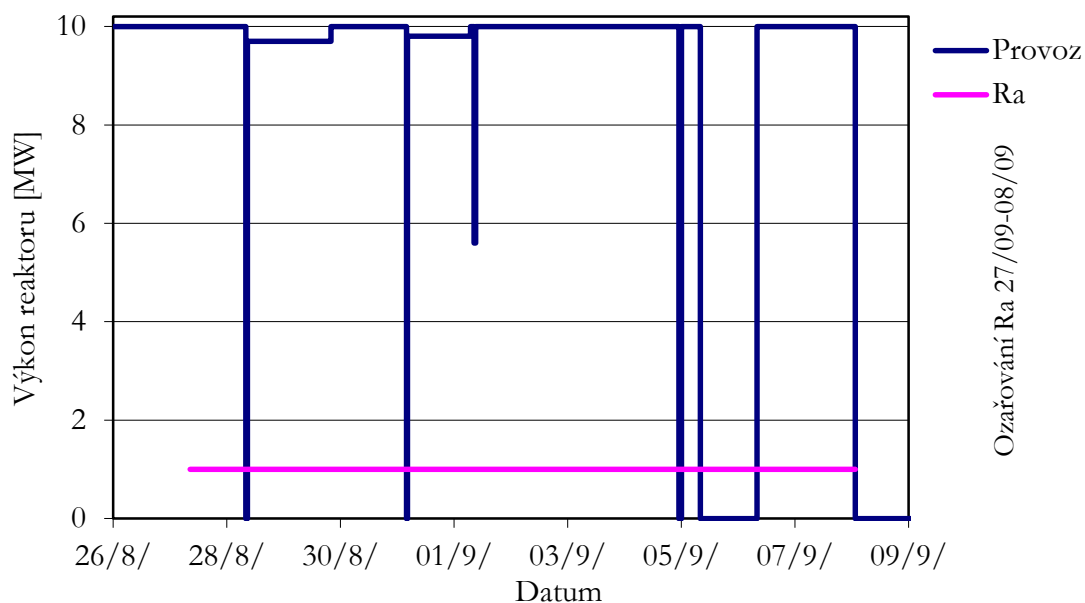
Energetické spektrum neutronů lze ovlivnit jak pozicí v ozařovacích kanálech reaktoru či umístěním k Be reflektorům, tak i použitím Cd filtru (v případě tepelných neutronů). Monitorování samotného ozařování (hustot toku neutronů) se provádí zpravidla po energetických grupách vkládáním vhodných monitorovacích materiálů a následném vyhodnocení ve srovnání s výpočetními kódy založenými na metodě Monte-Carlo (Koleska, et al., 2015) (Koleska, et al., 2014), viz **Tab. 5**.

Tab. 5. Příkon fluence neutronů stanovených vyhodnocením monitorů v ozařovacím experimentu po jednotlivých energetických grupách.

Energetická grupa	Příkon fluence neutronů při výkonu 10 MW ($\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)
0 - 0.501 eV	8.40171×10^{13}
0.501 eV - 10 keV	3.67350×10^{13}
10 keV - 0.1 MeV	1.03487×10^{13}
0.1 - 20 MeV	3.11624×10^{13}
0.5 - 20 MeV	1.84709×10^{13}
1.0 - 20 MeV	1.28197×10^{13}

Průběh typické ozařovací kampaně je znázorněn na **Obr. 20**. Je zcela zřejmé, že provoz reaktoru v jednotlivých kampaních i jeho výkon nejsou konstantní. Precizní monitorování je tedy důležitým parametrem jak pro výrobu nuklidů, modifikace materiálů (např. polovodičů), nebo pro stanovování účinných průřezů.

Obr. 20. Grafické znázornění průběhu typické kampaně reaktoru LVR-15. Celková práce odpovídá 2530.15 MWh.



2.2.1.3. Ozařování nabitými částicemi

Pro výrobu nuklidů pomocí urychlovačů se používají nejčastěji cyklotrony nebo lineární urychlovače se svazky typicky do 50 MeV. Pro fotonukleární reakce lze použít mikrotronu či jiných urychlovačů elektronů. Dále lze využít urychlovačů středních a vyšších energií, avšak většinou za cenu vyšších provozních nákladů. Technologie ozařování nabitými částicemi je specifická omezeným doletem částic v ozařovaných materiálech, nutností odvodu tepla fokusovaného do malého objemu vzorku, kontaktem terče (či jeho pouzdra) s vysokým vakuem na straně jedné a přetlakem chladícího plynu či vody na straně druhé, zejména u externích terčů.

Výhodou urychlovačů a iontových tras je relativně snadné tvarování, kolimace, fokusace a ohýbání svazků pomocí elektromagnetického pole, včetně snadného nastavení energií a monitorování intenzity a tvaru svazku. Rovněž sběr náboje pomocí interních sond či Faradayova válce napomáhá zpřesňovat hodnotu integrálního náboje na terči. Komplikací může být nastavení správného energetického okna a celková ztráta energie ve fóliích oddělujících trasu svazku od chladicího média či obalu terčového materiálu. U ozařování protony či deuterony nejsou energetické ztráty v oddělovacích fóliích tak dramatické jako v případě ${}^3\text{He}^{2+}$ a ${}^4\text{He}^{2+}$. Pokud je to technicky možné, tak se s výhodou používají interní terčové systémy bez krycích fólií, kdy je ozařovaný materiál přímo vystaven svazku ve vakuu, viz např. (Lebeda, et al., 2005). K poměrně přesnému stanovení degradace svazku lze s výhodou použít programových kódů využívajících Monte-Carlo simulace (Ziegler, et al., 2016). Dále lze pak využít techniku monitorovacích fólií svazku (Kopecký, 1985).

V jedné z našich předchozích studií, viz **Appendix 2** (Abbas, et al., 2011), jsme pro účely monitorování iontových svazků ${}^3\text{He}^{2+}$ a ${}^4\text{He}^{2+}$ ověřili techniku stanovení energie svazku pomocí *Al* a *Cu* fólií vyhodnocením poměru indukovaných aktivit izotopů ${}^{22/24}\text{Na}$ a ${}^{66/67}\text{Ga}$. Byly porovnány nominální hodnoty energií svazků dané výchozími nastaveními cyklotronu podle operačního manuálu výrobce (Scanditronix AB) s hodnotami energií svazků stanovených měřením indukované aktivity monitorovacích fólií, přičemž výsledné hodnoty odchylek měření činily 1, 5 a 7 % pro svazky p^+ , ${}^3\text{He}$ a ${}^4\text{He}$. Bylo tak dosaženo poměrně dobré shody.

Chlazení terčových aparatur, ale i např. fokusujících magnetů a monitorovacích zařízení svazků lze s výhodou provádět demineralizovanou vodou v uzavřeném okruhu. U terčových aparatur lze pak pro snížení degradace energií svazků použít chlazení plynným *He*. V obou případech je kritickým parametrem těsnost spojů, který může v případě selhání způsobit zaplavení trasy svazku vodou nebo v lepším případě zavzdušnění trasy, přinejhorším až roztavení terče svazkem. Prvnímu scénáři lze alespoň částečně předejít umístěním rychlých automatických ventilů, druhému pouze opatrným spouštěním ozařování a neustálým monitorováním parametrů terče i svazku. Tepelný příkon svazku lze snadno spočítat podle vztahu:

$$P [W] = \Phi [\mu A] \times E [MeV]$$

Z hlediska provozu cyklotronu je dalším kritickým parametrem závislost na dodávkách elektrické energie. Typické produkční cyklotrony mají příkony při plném výkonu cca 20-100 kW. Ne vždy je tak pro instalaci a provoz dostupná dostatečná výkonová rezerva sítě. Také obnovení provozu po výpadku sítě bývá zdlouhavé, i pokud nenastanou komplikace s případnými poruchami (čerpání vakua, magnetická hystereze, chlazení aj.).

Kromě nevyhnutné teplosměnné aparatury pro chlazení cyklotronu a souvisejících zařízení, klimatizace prostor zpravidla nebývala instalována, úprava vlhkosti vzduchu však může zejména u starších urychlovačů pomoci zabránit probíjení a tím výpadkům svazku.

Zajímavou problematikou je ovládání urychlovače. Komerční cyklotrony jsou již zpravidla ovládány digitální technikou a ovládáním i monitorováním urychlovače počítačem. Paradoxem je, že takovéto systémy jsou velmi závislé na dodávaném software a jejich životnost včetně hardware je mnohem kratší než klasické ovládání a monitoring analogový, anebo digitální s nižším stupněm automatizace a digitalizace. To není dáno ani tak vlastní životností software nebo jednotlivých součástek hardware, ale spíše omezenou podporou a zpětnou inkompatibilitou digitálních systémů, které zaznamenávají překotný vývoj.

2.2.2. Ekonomicko – logistické aspekty výroby nuklidů

Důležité faktory ovlivňující možné používání radionuklidů nejenom v medicíně jsou v zásadě čtyři: 1. jejich vhodné fyzikální charakteristiky (detekce/terapie, či jiné použití), 2. chemické vlastnosti (biokonjugace, či cílení), 3. dostupnost a pravidelnost dodávek (pravidelné používání, registrace, či jiné faktory) a v neposlední řadě jejich cena (hrazení lékařské péče, používání v průmyslu, či jejich postupné nahrazování jinými neradionuklidovými technikami). Tyto faktory bývají zpravidla provázané a tvoří tak buď řadu překážek nebo naopak vhodnou příležitost. Body 1. a 2. jdou ruku v ruce se zamýšleným použitím, kdy např. uměle vyrobené ^{99m}Tc je díky svým fyzikálním charakteristikám jedním z nejpoužívanějších nuklidů vůbec, ačkoliv jeho chemické vlastnosti nejsou ideální. Naopak řada biogenních prvků má jen málo použitelných nuklidů, přičemž jejich cena je řádově vyšší a dostupnost velmi omezená.

Dostupnost a výroba radionuklidů je velmi aktuálním tématem, zejména u preparátů na bázi generátoru $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ a to jak z ekonomických tak i logisticko-politických důvodů. Problémy s dostupností však mohou nastat i v dodávkách moderních preparátů pro PET, zpravidla s velmi krátkými poločasy rozpadu. S tím také souvisí potřeba národní strategie investic k zajištění dodávek nuklidů pro medicínální použití, zejména s přihlédnutím na dosluhování dříve vybudovaných a státem dotovaných infrastruktur.

Jak již bylo zmíněno, ekonomické aspekty výroby radionuklidů mají často zásadní vliv na jejich výrobu i používání. I přes tržní prostředí je závislost výroby radionuklidů na podpoře z veřejných zdrojů značná a neustále tak do procesu výroby zasahuje. Na jednu stranu může být tento vliv hodnocen negativně, ovšem pokud zahrneme i neekonomické přínosy výroby nuklidů, lze podporu z veřejných zdrojů považovat za oprávněnou. Významným problémem je absence průběžného investování do produkční infrastruktury, čímž došlo např. i k tzv. molybden-techneciové krizi (OECD, 2010). Výzkumné produkční reaktory byly v minulosti a jsou i v současnosti budovány a provozovány zpravidla úplně, nebo z větší části z veřejných prostředků. To je dáno nákladností této technologie plynoucí z neustále přísnějších požadavků regulátorů jaderných technologií i provozu samotného. Podobná tvrzení alespoň v ČR platí i o urychlovačích.

Je otázkou, zda veřejná podpora není v těchto případech kontraproduktivní z hlediska výzkumu a vývoje nových metod výroby a hledání jiných alternativních cenově výhodnějších nuklidů, které by se díky narovnání trhu s radionuklidy mohly objevit. Logistické aspekty výroby jsou dány zejména možnostmi doručení radionuklidů nebo výrobků z nich k finálnímu spotřebiteli. Názorný příklad je uveden v **Tab. 6**.

Tab. 6. Kalkulace logistických možností některých radionuklidů z centra Prahy*

Nuklid	Poločas	vzdálenost (1T)	vzdálenost (2T)
^{11}C	20 min	16,7 km	33,3 km
^{68}Ga	68 min	100 km	250 km
^{18}F	110 min	200 km	500 km
^{64}Cu	12,7 h	1200 km	neomezeně

*pro $T < 1$ h kalkulováno s autodopravou, pro $T > 1$ h, kalkulováno jeden T autodoprava, 2T letecky

V těchto časech však není zahrnut čas nutný na zpracování terče po ozáření, kontrolu kvality, balení, atd. Z uživatelského hlediska je nejpřirozenější mít zdroj radionuklidu přímo na pracovišti, čímž odpadají ztráty rozpadem. Naopak provoz jaderného zařízení typu reaktoru

nebo urychlovače je poměrně nákladné. Jako nejvýhodnější se z těchto hledisek jeví používání centralizovaně vyráběných radionuklidových generátorů.

2.2.3. Legislativní aspekty výroby nuklidů

Nezanedbatelným faktorem výroby nuklidů je aktuální legislativa, její vymáhání a regulace ze strany státních orgánů. Z hlediska legislativy je situace ve výrobě nuklidů zejména pro lékařské aplikace poměrně komplikovaná.

Základním právním předpisem donedávna byl tzv. atomový zákon (zákon č. 18/1997 Sb.) a související právní předpisy, zejména vyhláška SÚJB č. 307/2002 Sb., o radiační ochraně) a další právní předpisy, stanovující požadavky na havarijní připravenost, jakost, vzdělávání radiačních pracovníků, typové schválení, atd. Nově by měl všechny náležitosti sumarizovat nový zákon č. 263/2016 Sb; atomový zákon a související vyhlášky, které zatím nejsou kompletně vypracovány a zůstává tak roční přechodné období. Obecně lze konstatovat, že na jednu stranu nový zákon shrnuje téměř všechny požadavky do jednoho souborného kodexu, na stranu druhou v řadě případů kontroverzním způsobem zasahuje do zaběhnuté a fungující praxe (SÚJB, 2016). Je pochopitelné, že ČR musí implementovat v rámci mezinárodních závazků různé změny, je ovšem škoda, že SÚJB jako státní orgán nehájí a neprosazuje v jaderné oblasti na mezinárodní úrovni zájmy ČR. Rovněž tendence SÚJB řídit se spíše literou zákona než jeho smyslem nepřispívá k rozvoji ani stabilizaci tohoto hospodářského sektoru. Přes vynaložené snahy o předkládání pozměňovacích návrhů v Poslanecké sněmovně parlamentu ČR včetně výborů (Goliáš, et al., 2016), nebyla řada předkládaných pozměňovacích návrhů doporučena SÚJB k přijetí (Kochánek, et al., 2016). Jako exemplární příklad potupu SÚJB lze uvést sněmovní pozměňovací návrh na snížení poplatků za likvidaci jaderných odpadů pro provozovatele energetických reaktorů na jaderný účet na úroveň cca 90. let, který velmi lehce prošel sněmovnou za neurálního stanoviska SÚJB - ačkoliv návrh na úměrné snížení poplatků od institucionálních původců (nemocnice, vysoké školy apod.) odpadů SÚJB nedoporučil. Argumentace pracovníků SÚJB odpovědných za předložený text zákona o nepřenesení zodpovědnosti za jaderné odpady na budoucí generace je tak značně schizofrenní. Lze se domnívat, že se tak jednalo o čistě účelové rozhodnutí. Takováto paradoxní rozhodnutí následně vzbuzují pochybnosti o kvalifikaci a odborném jednání pracovníků SÚJB. Nejednotný a diskriminační přístup k původcům radioaktivních odpadů by mohl hraničit se skrytou státní podporou.

Z hlediska SÚKL jsou podmínky využití nuklidů dány zajištěním kvality vyráběných nebo připravovaných léčivých přípravků. Kategorie produkce – jestli se jedná o výrobu (režim *HVLP*) nebo o přípravu (režim *IPLP*) je klíčovým faktem. Radionuklidy jsou zpravidla buď v kategorii prekurzorů nebo léčivých přípravků, které již musí splňovat podmínky správné výrobní praxe a podléhají registraci. Zatím SÚKL zaujímá stanovisko, že povoluje pouze výrobu léčivých přípravků, ačkoliv zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a vyhláška č. 84/2008 Sb. o správné lékařské praxi, umožňuje i přípravu léčivých přípravků za stanovených podmínek. Rovněž tato diskrepance v právních názorech nepřispívá k právní jistotě a znemožňuje používání moderních léčiv v nukleární medicíně. Určitou výhodou je, že jednání se SÚKL_{em} probíhají a tento orgán státní správy je ochoten diskutovat a spolupracovat na případných nutných změnách legislativy tak, abychom se přiblížili praxi běžné v rozvinutých zemích.

Posledním ale neméně významným regulátorem je ČMI-IIZ, který zajišťuje podle zákona č. 505/1990 Sb. ve znění pozdějších předpisů ověřování měřidel důležitých z hlediska zákona.

3. Značené nanomateriály a jejich využití

S rozvojem nanotechnologií se objevila potřeba přípravy značených nanomateriálů a nanočástic, nejdříve pro toxikologické a environmentální studie, paralelně však pro výzkum a vývoj nových aplikací a použití nanomateriálů v různých průmyslových (Mayer, et al., 1997) nebo zdravotnických aplikacích, např. jako nosičů pro léčiv (Kreuter, 1991), či jako antimikrobiálních agens (Lee, et al., 2005). Také v nukleární medicíně se objevily nové postupy využívající značené nanočástice pro diagnostické i terapeutické účely, např. ^{64}Cu (Rossin, et al., 2005), ^{211}At (Hartman, et al., 2007), ^{225}Ac (Woodward, et al., 2011), ^{99m}Tc (Madru, et al., 2012), ^{111}In (Ng, et al., 2014) a další.

V roce 2006 Organizace pro ekonomickou spolupráci a rozvoj (OECD) ustanovila pracovní skupinu pro hodnocení bezpečnosti průmyslově vyráběných nanomateriálů a rovněž Evropská Komise spustila řadu iniciativ pro hodnocení možné toxicity nanomateriálů, vypracování jejich definic, i související legislativy v rámci různých projektových výzev a vnitřních direktoriátů (zejména DG-JRC) (OECD, 2016). Cílem je vypracovat spolehlivé metody a následující regulativy pro výrobu, používání i likvidaci nanomateriálů. Vytipované nanomateriály jsou uvedeny v **Tab. 7**.

Tab. 7. Seznam nanomateriálů zařazených OECD do hodnocení toxicity.

Fullereny (C_{60})
SW/MWCNT's
Ag
Au
Fe_3O_4
Al_2O_3
SiO_2
TiO_2
ZnO
CeO_2
dendrimery
nanojílly

Pro značení nanomateriálů se s ohledem na jejich složení nabízí několik metod. První uvažovanou metodou je *de novo* syntéza značených nanomateriálů, která není v průmyslovém měřítku lehce proveditelná. Laboratorní syntéza nanomateriálů také nevystihuje přesně vlastnosti průmyslově vyráběných nanočástic, může být ale dobrým modelem. Naopak pro záměrnou syntézu a design nanomateriálů např. pro medicínální použití je syntéza nanočástic metodou první volby, díky možnosti ovlivnit výsledné vlastnosti nanomateriálů a jejich přesné charakterizaci. Další výhodou této metody je možnost volby prakticky libovolného materiálu, či syntézy nanostrukturovaných materiálů, např. vrstevnatých “core-shell“ nanočástic. Syntéza nanočástic ze značených prekurzorů je dále výhodnou zejména díky možnosti přípravy vzorků s vysokou specifickou aktivitou. To je vhodné jak pro stopovací studie, kdy je tak možné přiblížit se reálným koncentracím nanomateriálů v životním prostředí, tak i pro medicínální použití, kdy je množství podávané látky omezeno. Zajímavou myšlenkou se jevila syntéza

tzv. „ultrahorkých“ nanočástic, kdy by nanočástice byla tvořena pouze, nebo z velké míry, radioaktivními nuklidy. Tento konstrukt by totiž teoreticky mohl umožnit sledování jednotlivých nanočástic v jakémkoliv procesu (viz **Tab. 8**).

Tab. 8. Možnosti přípravy ultrahorkých nanočástic.

Nuklid	T [d]	atomů na 1 Bq	A [Bq] atomu	hustota	Počet atomů v NP		Aktivita NP [Bq]	
					20 nm	100 nm	20 nm	100 nm
⁵⁶ Co	77	9 597 962	1.04×10 ⁻⁷	8860	379 232	47 403 952	3.95×10 ⁻²	4,94
¹⁹⁵ Au	186,1	23 197 151	4.31×10 ⁻⁸	19300	247 169	30 896 146	1.07×10 ⁻²	1,33
¹⁹⁶ Au	6,2	772 823	1.29×10 ⁻⁶	19300	247 169	30 896 146	0,32	40
⁶⁴ Cu	0,5	65 960	1.52×10 ⁻⁵	8960	353 149	44 458 946	5,35	674
⁶⁷ Cu	2,7	334 059	2.99×10 ⁻⁶	8960	337 336	44 458 946	1,01	133
⁷ Be	53,3	6 642 537	1.51×10 ⁻⁷	1850	666 658	30 000 000	0,1	4,52
¹⁴ C	1872450	233 398 742 053	4.28×10 ⁻¹²	2250	472 967	59 120 847	2,03×10 ⁻⁶	2,53×10 ⁻⁴
³ H	4635,5	577 809 751	1.73×10 ⁻⁹	-	200 000	30 000 000	3,46×10 ⁻⁴	5,19×10 ⁻²
¹⁸ F	0,1	9 522	1.05×10 ⁻⁴	-	10 000	30 000 000	1,05	3150
⁵¹ Cr	27,7	3 452 773	2.90×10 ⁻⁷	7140	353 149	44 143 566	0,10	12,8

Tato metoda sice nebyla dále rozpracována, avšak byla vodítkem pro další studie, kde byly přibližně stanovovány počty označených nanočástic, za předpokladu homogenní distribuce značky v daném nanomateriálu. Metody syntézy nanomateriálů byly dále zkoumány s přihlédnutím na jejich medicínální aplikace zejména v kombinaci s alfa zářiči. Tato problematika je dále diskutována a popsána v kapitolách **3.1.3.** a **3.2.**

V rámci dalších studií bylo pro účely různých bio-kinetických a toxikologických studií zapotřebí vymyslet takovou metodiku pro značení nanomateriálů, aby bylo možné kvalitativní i kvantitativní hodnocení v reálných koncentracích a zároveň nedocházelo k chemickým modifikacím povrchu průmyslově vyráběných nanomateriálů a pokud možno, co nejméně k ovlivnění jejich fyzikálně-chemických vlastností (vliv např. na proteinovou korunu a možné složení proteinů do nepřírozených struktur). Mezi materiály přímo aktivovatelné nabitými částicemi patří např.: Fe_3O_4 , CeO_2 , nebo TiO_2 . Limity této metody jsou však dány nuklidy, které aktivací vznikají a jsou použitelné v biokinetických a biodistribučních studiích. Proto byla, kromě jiných, vyvinuta a použita metoda značení atomovým odrazem v těch nanomateriálech, kterých přírodní izotopické složení neumožňuje dostupnými jadernými reakcemi vyrobit z vlastního materiálu nanočástic takový radionuklid, který má pro *in vitro* a *in vivo* aplikace dostatečně dlouhý poločas, vzniká jej dostatečné množství a má vhodné rozpadové schéma pro radiometrická stanovení. Mezi takové nanomateriály patří např. SiO_2 , nebo Al_2O_3 . Z hlediska srovnání byly zajímavé studie značení uhlíkových nanomateriálů, kdy byla studována jak přímá aktivace, tak i metoda značení atomovým odrazem.

3.1. Metody přípravy značených nanomateriálů

Jak již bylo zmíněno, metody přípravy značených nanomateriálů lze rozdělit několika způsoby. Z hlediska nanomateriálů lze značit již připravené nanomateriály, nebo syntetizovat značené nanomateriály z radioaktivních prekurzorů. Z hlediska vnášení radioaktivní značky lze značení rozdělit na přímou aktivaci nanočástic, značení nanočástic fyzikálními metodami a značení nanočástic radiochemickými metodami. Dále budou popsány metody přímé aktivace nanomateriálů, značení atomovým odrazem a *de novo* příprava značených nanomateriálů z radioaktivních prekurzorů.

3.1.1. Přímá aktivace nanočástic

Metody přímé aktivace nanočástic svazky nabitých částic nebo neutrony umožňují vytvořit značku stopovače přímo ze stavebních komponent nanomateriálů. Ačkoliv to zde není explicitně uvedeno, jedná se rovněž o metodu atomového odrazu, kdy s vysokou pravděpodobností dochází k vyražení horkého atomu z jedné nanočástice a jeho postupné stabilizaci v jiné nanočástici. Tato metoda je však omezena pouze na vhodné kombinace prvků a jaderných reakcí, které ozářením poskytují vhodný nuklid o dostatečné aktivitě. Dalším velmi důležitým aspektem je agregace nanomateriálů během ozařování v důsledku jejich vlastností a radiačně indukovaných jevů (např. disipace tepla, interakce a stabilizace horkých atomů v nanomateriálech). Příklady vhodných aktivovatelných nanomateriálů jsou uvedeny v **Tab. 9**.

Tab. 9. Příklady přímo aktivovatelných nanomateriálů.

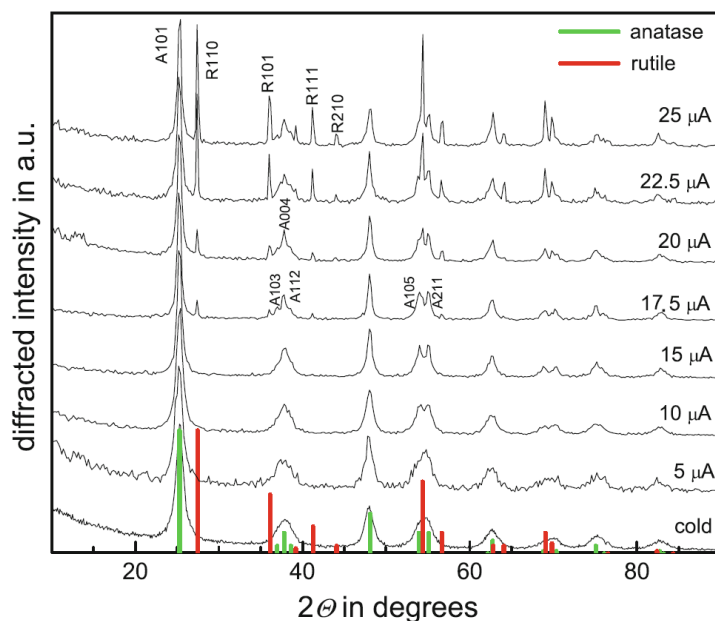
Nanomateriál	Reakce	Poločas (d)
na bázi uhlíku	$^{12}\text{C}(\text{p},3\text{d})^7\text{Be}$	53
TiO ₂	$^{48}\text{Ti}(\text{p},\text{n})^{48}\text{V}$	16
Fe ₃ O ₄	$^{56}\text{Fe}(\text{p},\text{n})^{56}\text{Co}$	77
ZnO	$^{64}\text{Zn}(\text{d},\text{p})^{65}\text{Zn}$	244
Ag	$^{107}\text{Ag}(\text{p},\text{pn})^{106}\text{Ag}$	8,3
	$^{109}\text{Ag}(\text{n},\gamma)^{110\text{m}}\text{Ag}$	250
CeO ₂	$^{140}\text{Ce}(\text{d},\text{p})^{141}\text{Ce}$	32
	$^{140}\text{Ce}(\text{p},\text{pn})^{139}\text{Ce}$	138
Au	$^{197}\text{Au}(\text{d},\text{p})^{198}\text{Au}$	2,7
	$^{197}\text{Au}(\text{n},\gamma)^{198}\text{Au}$	
	$^{197}\text{Au}(\text{p},\text{pn})^{196}\text{Au}$	6,2
	$^{197}\text{Au}(\text{p},\text{xn})^{195}\text{Au}$	186

Kromě anorganických nanomateriálů se tato metoda příliš nehodí pro komplexní a organické nanočástice. Rovněž není příliš vhodná pro jádra s vysokým účinným průřezem pro termální neutrony, kdy může dojít k destrukci nanočástic, zejména u delších ozařování v jaderném reaktoru (např. Au). Radiační stabilita nanočástic je tedy klíčovým parametrem. Rovněž je důležité nastavit ozařovací podmínky tak, aby nedošlo k nadměrnému tepelnému namáhání

nanomateriálů v ozařované kapsli, zejména u ozařování nabitými částicemi na urychlovačích. Fyzikální vlastnosti nanomateriálů, jako např. tepelná vodivost, zdaleka neodpovídají vlastnostem těchto materiálů v makroměřítku.

V rámci našeho výzkumu jsme se zabývali přímou aktivací TiO_2 viz **Příloha 8** (Holzwarth, et al., 2012), uhlíkové černě a $MWCNTs$ viz **Příloha 9** (Abbas, et al., 2013), Fe_3O_4 viz **Apendix 3** (Marmorato, et al., 2011) a CeO_2 viz **Apendix 4** (Simonelli, et al., 2011). V některých případech byly označené nanočástice dále použity pro biokinetické studie v tkáňových kulturách, pro které byla aktivita vzorků dostatečná. V případě TiO_2 byly nanočástice testovány i na zvířatech (3 publikace v tisku). Tyto nanočástice díky fázovému přechodu anatas-rutil při teplotě cca $750^\circ C$ kromě samotného značení, posloužili jako výborný model pro sledování přenosu tepla v práškových nanomateriálech. Díky monitorování struktury ozářených vzorků pomocí XRD byly rovněž stanoveny takové ozařovací podmínky, aby nedocházelo ke strukturálním změnám ozářených nanočástic. Jako srovnávací kalibrační vzorky byly použity v peci vyžíhané vzorky TiO_2 . Nárůst intenzity píků rutilu v rentgenovém difraktogramu TiO_2 v závislosti na proudu protonového svazku je uveden na **Obr. 21**.

Obr. 21. Nárůst intenzity píků rutilu v XRD ozářovaného TiO_2 (Holzwarth, et al., 2012).

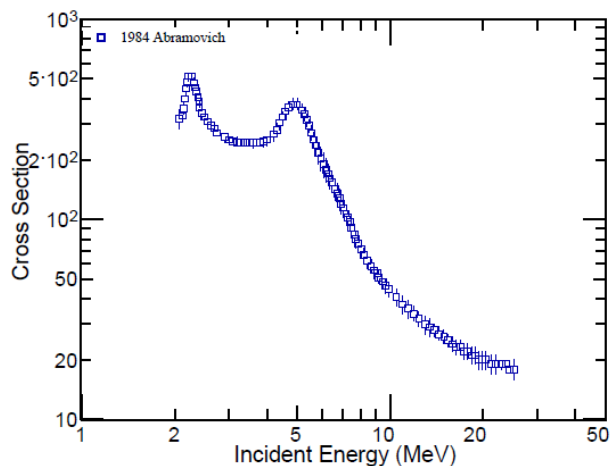


3.1.2. Značení nanočástic odrazem 7Be

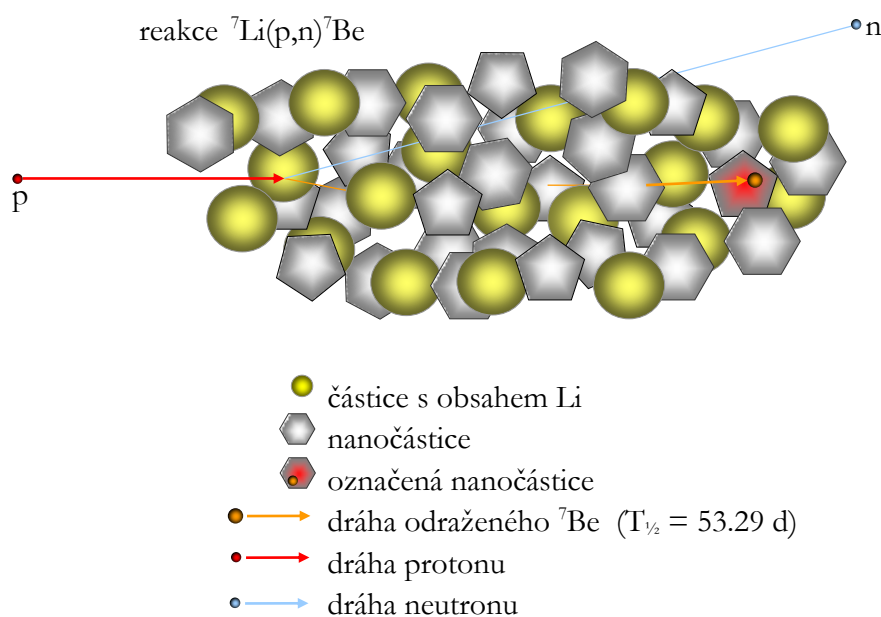
Značení nanočástic odrazem 7Be je relativně účinná, univerzální a jednoduchá metoda, tzv. *in situ* značení pomocí atomového odrazu 7Be , která byla odvozena z metod pro tenkovrstevnou aktivaci materiálů (Hoffmann, et al., 2001). Beryllium je lehkým prvkem jehož nascentní horký atom vzniklý při reakci $^7Li(p, n)^7Be$ má ve většině materiálů dostatečně dlouhý dosah (řádově μm) pro značení nanomateriálů. Excitační funkce reakce je znázorněna na **Obr. 22**. Směs nanomateriálu a sloučeniny lithia byla v terčové aparatuře ozařována primárním svazkem 19 MeV protonů (na samotném nanomateriálu byla energie svazku cca 5 MeV – v lokálním maximu excitační funkce), následně bylo ze směsi vymyto volné 7Be a rozpuštěná lithná sůl, přičemž byl získán označený nanomateriál. Ačkoliv se výtěžky značení pohybovali maximálně

v řádu desítek %, podařilo se tuto metodu optimalizovat tak, že v ozařované směsi byla označena cca každá 150tá nanočástice (odpovídá $a_m = 2,5$ MBq/mg v případě ND_s), přičemž tato metoda poskytuje prostor pro další zvýšení specifické aktivity. Princip metody je vysvětlen na **Obr. 23**.

Obr. 22. Průběh excitační funkce reakce ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ (Abramovich, et al., 1984)



Obr. 23. Princip metody značení odrazem ${}^7\text{Be}$.



Tato metoda byla otestována jak na uhlíkových nanomateriálech, tak i na SiO_2 viz **Příloha 10** (Holzwarth, et al., 2014) a Al_2O_3 . Díky chemizmu Lithných solí je pro značení anorganických materiálů nutná určitá optimalizace, protože při vyplachování Li z terče dochází k silné alkalizaci prostředí, které může mít za následek destrukci nanomateriálů. I proto byly provedeny důkladné analýzy značených nanomateriálů. Jako názorný příklad jsou zde uvedeny výsledky značení nanodiamantů – viz **Obr. 24 – Obr. 28** a v **Tab. 10**. Ty byly vhodné jak z hlediska chemické stability, tak i možnosti použití pokročilejších analytických metod.

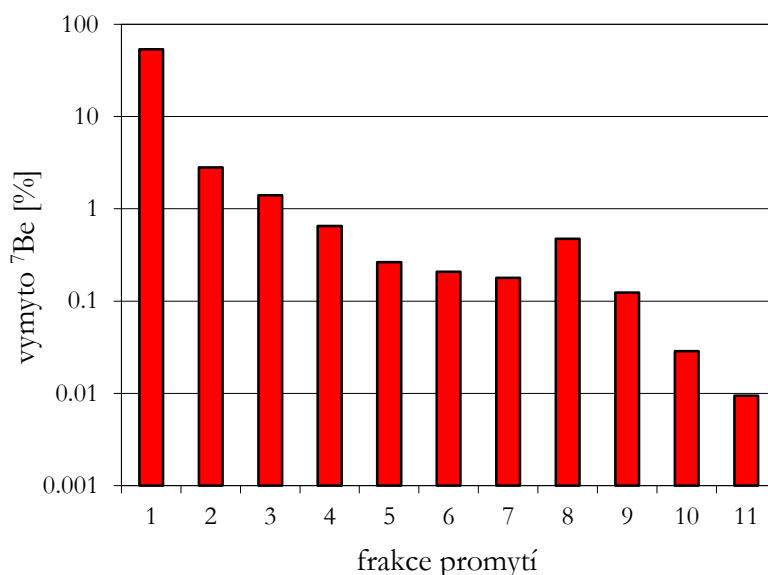
Tab. 10. Srovnání radiochemických výtěžků značení uhlíkových nanomateriálů.

NM	Implantace ${}^7\text{Be}$ [%]*	Náboj [μAh]	výtěžek [$\text{kBq}/\text{mgLi}/\mu\text{Ah}$]	A [MBq]	a [MBq/mg]	
NDs	16,7	130,7	4,4	4,9	0,65	
MWCNTs	dlouhé	22,7	138,5	8,65	1,19	15,0
	krátké	15,9	121,7	4,45	0,55	7,5
C_{60}	8,4	15	-	-	n.d.	

*Výtěžek implantace ${}^7\text{Be}$ do NDs = % vyprodukované aktivity v nanočásticích

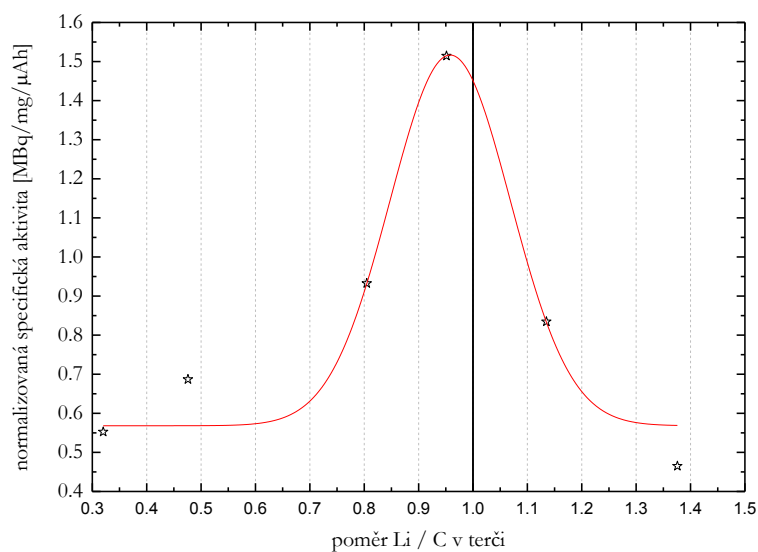
Z uvedené tabulky vyplývá, že stabilizace nascentního atomu Be je snazší v komplexnějších a hustších nanostrukturách. Promývání značených uhlíkových nanomateriálů bylo prováděno roztokem 4M HCl – viz **Obr. 24**.

Obr. 24. Graf závislosti % vymyté aktivity na počtu promytí (Amicon 3kDa centrifugační filtry, promývací roztok 4M HCl , $V_f = 4 \text{ mL}$)



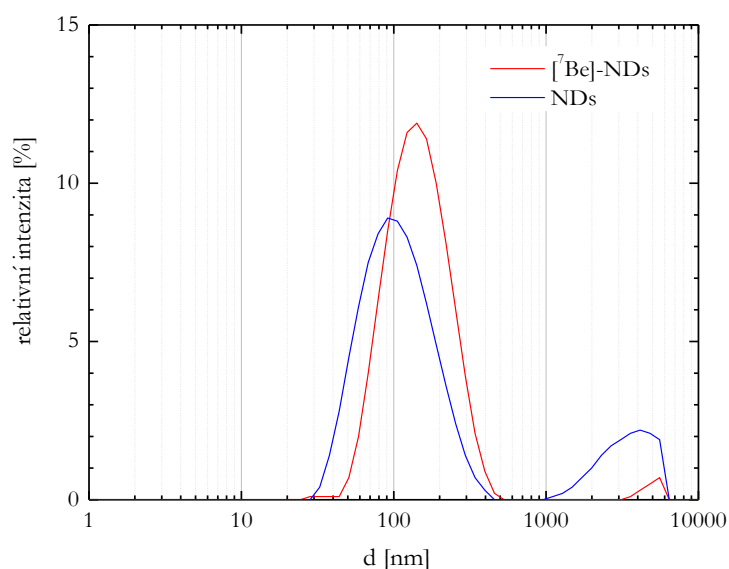
Aktivita vzorku NDs po promytí klesla cca o tři řády – v závislosti na poměru Li a nanodiamantů. Nejvyšších specifických aktivit výsledného preparátu bylo dosaženo při poměru Li / C přibližně 1 : 1. – viz **Obr. 25**. To je dáno jak fyzikálním výtěžkem ${}^7\text{Be}$, který je přímo úměrný obsahu Li v terči, tak i výtěžkem implantace odraženého jádra ${}^7\text{Be}$ do NDs , který je nepřímo úměrný obsahu Li v terči. Dalším důležitým faktorem je také homogenita ozařované směsi. Specifické aktivity vzorků byly normalizovány na délku ozařování a proud svazků.

Obr. 25. Graf závislosti získané normalizované specifické aktivity preparátu *NDs* na poměru *Li* : *C* v ozařovaných terčích.



Na **Obr. 26** je uvedena analýza velikosti částic *NDs* pomocí *DLS*. Je patrné, že oproti původnímu neozařenému vzorku došlo ve výsledném roztoku k mírnému posunu spektra velikosti částic *NDs*. To by mohlo být dáno agregací *NDs* v důsledku radiačního poškození. Rovněž *PDI* vzrostl přibližně 3×. Signál nad 1000 nm odpovídá nečistotám nebo velkým agregátům přítomným ve vzorku před i po ozařování. Primární velikost nanokrystalitů byla cca 5 nm.

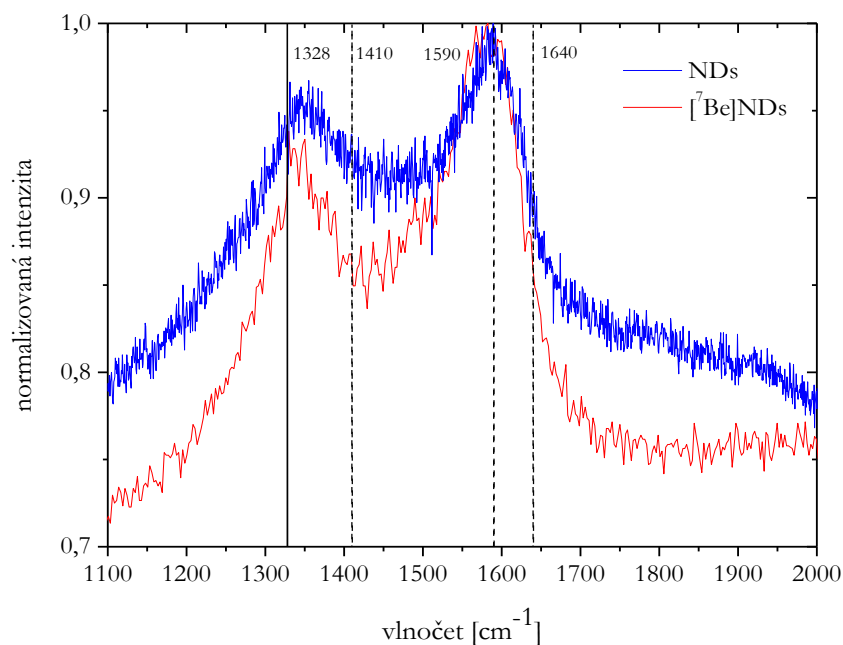
Obr. 26. Distribuce velikosti částic *NDs* podle intenzity signálu.



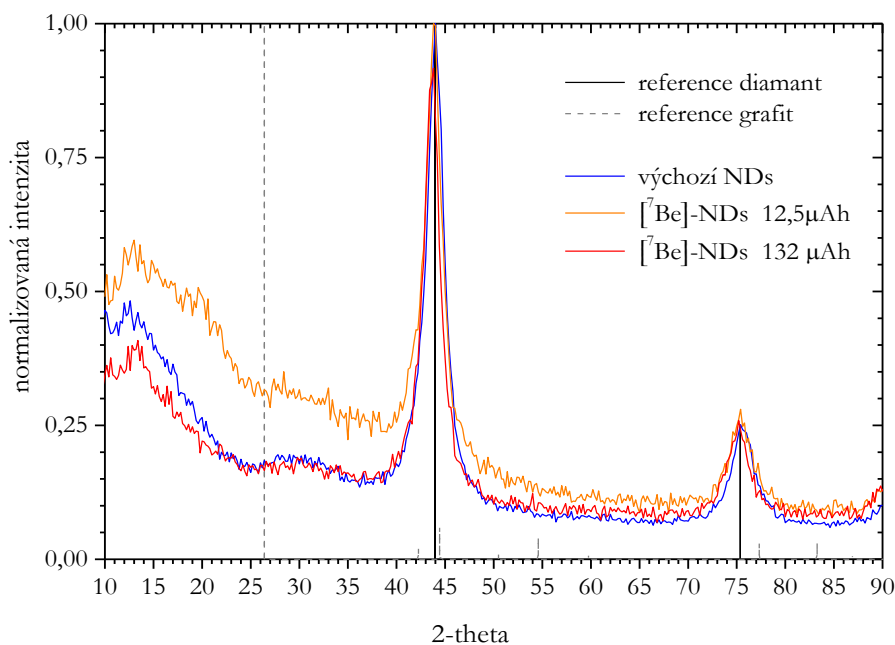
NDs:	74,67 ± 30,06 nm;	PDI = 0,134
⁷Be-NDs:	103,9 ± 58,92 nm;	PDI = 0,334

Na **Obr. 27** jsou znázorněny Ramanovská spektra ozářených a neozářených *NDs*. Ze spekter je patrný mírný pokles píku diamantu při 1328 cm^{-1} , což by mohlo indikovat grafitizaci nebo oxidaci vzorku *NDs*. Spektra byla pořízena Ramanovským mikroskopem, což by mělo zajistit vyšší citlivost na případné strukturální změny způsobené ozářením vzorků.

Obr. 27. Srovnání Ramanovských spekter nativních a značených *NDs*.



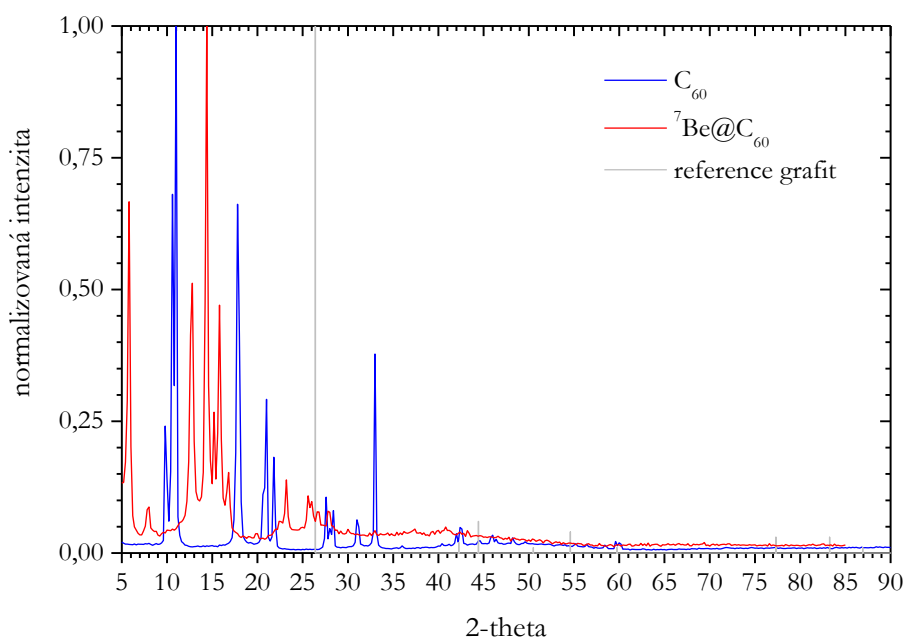
Obr. 28. Srovnání XRD analýz *NDs*.



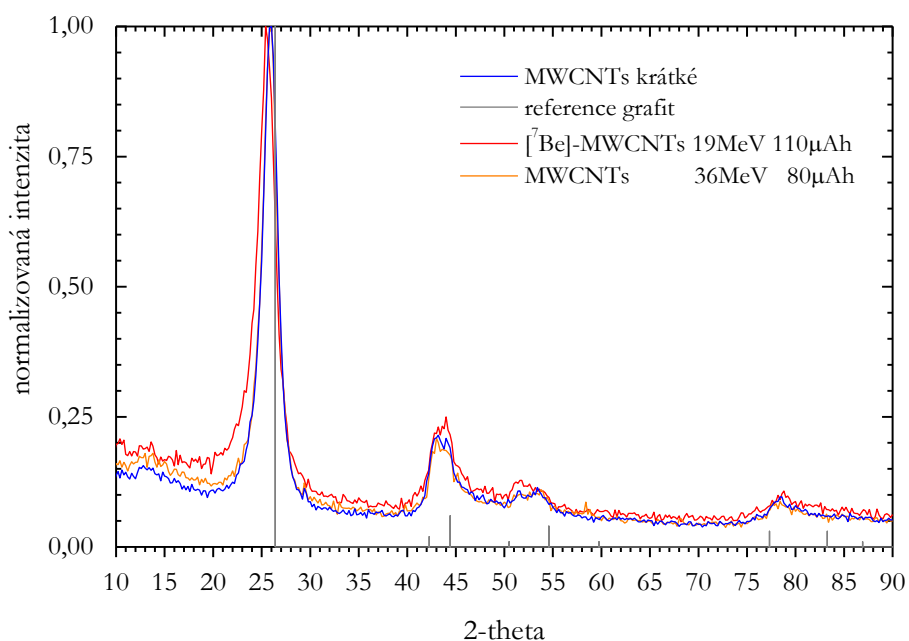
Z provedených analýz vyplývá, že značení mělo na vlastnosti *NDs* jen minimální vliv. U jiných uhlíkových nanomateriálů však byla situace dramaticky odlišná. Např. při ozařování vzorku C_{60}

(jednovrstvé molekuly) protonovým svazkem (3 h, proud $5 \mu A$) došlo k částečné destrukci Fullerenů a vzniku nové neznámé fáze - viz **Obr. 29**. Naopak u uhlíkových vícevrstevných nanotrubek nebyly výrazné strukturální změny pozorovány - viz **Obr. 30**. Při měření Ramanovských spekter *MWCNTs* byly pozorovány podobné efekty jako u *NDS*, ačkoliv v *EM* snímcích nebyly pozorovány žádné morfologické změny. Lze tedy předpokládat, že u *SWCNTs* by mohlo dojít k jejich „praskání“ a degradaci podobně jako u C_{60} .

Obr. 29. XRD analýza vzorku C_{60} .



Obr. 30. XRD analýza vzorku *MWCNTs*.

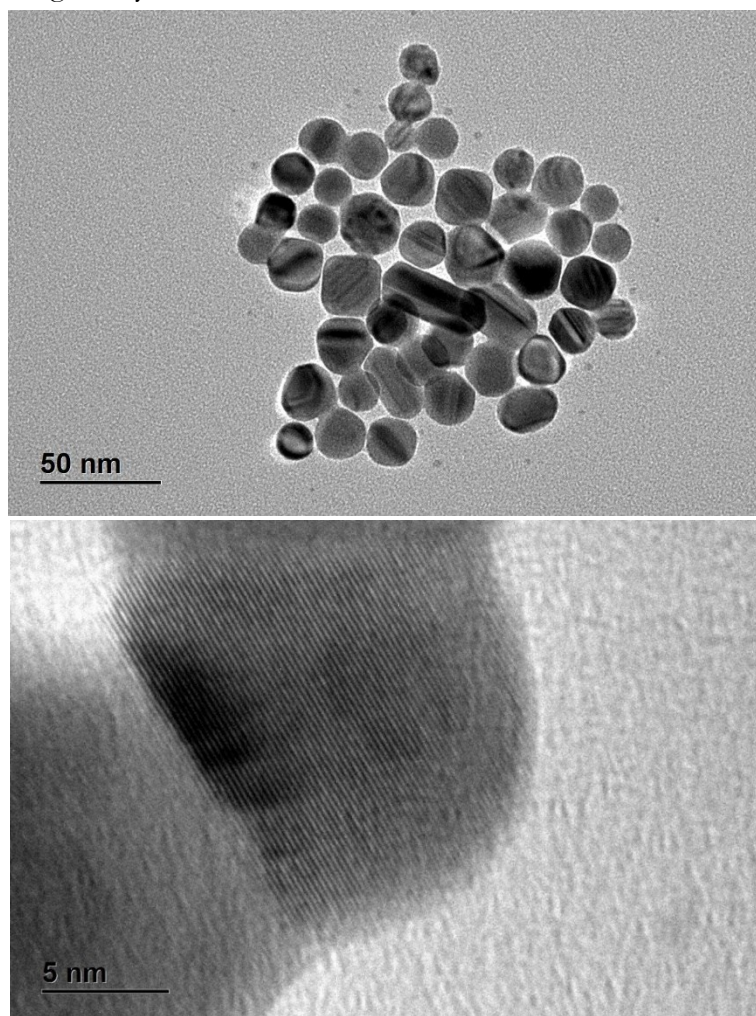


3.1.3. *De novo* příprava značených nanomateriálů

Mezi *de novo* metody přípravy značených nanomateriálů patří jak metody chemické tak i fyzikální. Příkladem čistě fyzikálních metod je např. výroba $[^{48}\text{V}]\text{TiO}_2$ laserovou ablací aktivovaného *Ti* (Schweicker, et al., 2013). Podobně byly také připraveny i $[^{195}\text{Au}]\text{Au}$ zlaté nanočástice, hořením elektrického oblouku mezi dvěma zlatými elektrodami v nosném plynu. Takto vyrobené nanočástice následně sloužily k *in vivo* studiím na myších, kde byl měřen záchyt a translokace v plicích - viz **Příloha 11** (Möller, et al., 2013). Dále byl připraven např. Fulleren C_{60} uniformně značený ^{14}C (Snyder, et al., 2015), nebo $[^{59}\text{Fe}]\text{Fe}_3\text{O}_4$ (Hoffman, et al., 2014).

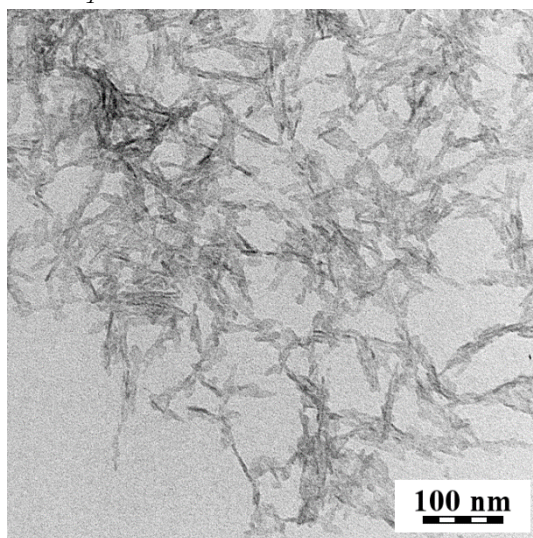
Chemickými metodami lze připravit značené nanočástice *de novo* syntézou z radioaktivních prekurzorů, značením již připravených nanomateriálů různými nuklidy pomocí chelátorů či jiných funkčních skupin, difúzí do nanomateriálů a dalšími metodami. Jak již bylo zmíněno dříve, *de novo* syntéza nanomateriálů je výhodná pro přípravu dobře definovaných značených nanomateriálů. S výhodou tak lze použít radioaktivního nuklidu prvku, který tvoří samotný nanomateriál. Redukcí *Ag* prekurzorů tak byly připraveny $[^{105}\text{Ag}]\text{Ag}$ nanočástice (Ichedef, et al., 2013). Touto modifikovanou metodou byly připraveny i dvojité značené core-shell $[^{110\text{m}}\text{Ag}][^{105}\text{Ag}]\text{Ag}$ nanočástice pro studium záchytu a translokace nanočástic rostlinami – viz **Obr. 31**.

Obr. 31. TEM snímky nanokrystalických *Ag*-NPs. Detail s viditelnými krystalografickými rovinami.

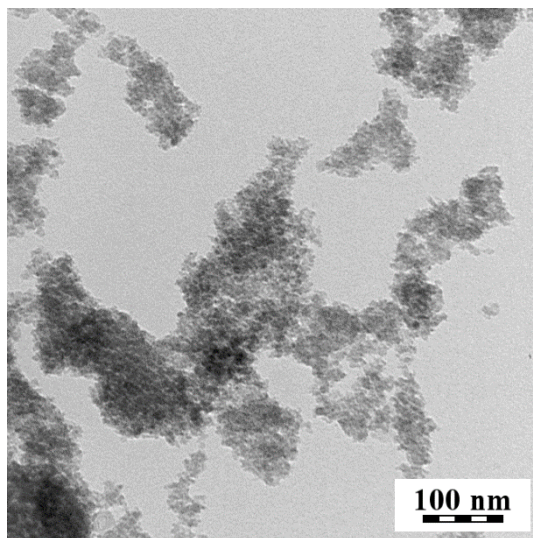


Dále byly zkoumány možnosti přípravy ^{223}Ra a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ značených nanočástic hydroxyapatitu – viz **Příloha 12** (Kozempel, et al., 2015) a **Příloha 13** (Mičolová, et al., 2016) a TiO_2 metodou *de novo* syntézy. Velkou výhodou obou nuklidů je jejich schválení pro klinické aplikace - $^{223}\text{RaCl}_2$ je prvním registrovaným intravenózně aplikovaným léčivem obsahujícím alfa-radionuklid, které je určeno pro paliativní terapii kostních metastáz kastroforně-rezistentní rakoviny prostaty (Bayer Pharma AG, 2016). Byla testována jak metoda povrchového značení, tak i metoda inkorporace nuklidů do krystalové struktury nanočástic. V obou případech bylo dosaženo výborných výsledků značení (výtěžky přesahující 95 %). Mikrofotografie (SEM) připravených nanočástic jsou zobrazeny na **Obr. 32.** a **Obr. 33.** Předběžné výsledky *in vivo* stabilitních studií rovněž potvrzují dobrou stabilitu značených nanočástic.

Obr. 32. Mikrofotografie *HAp* NPs.



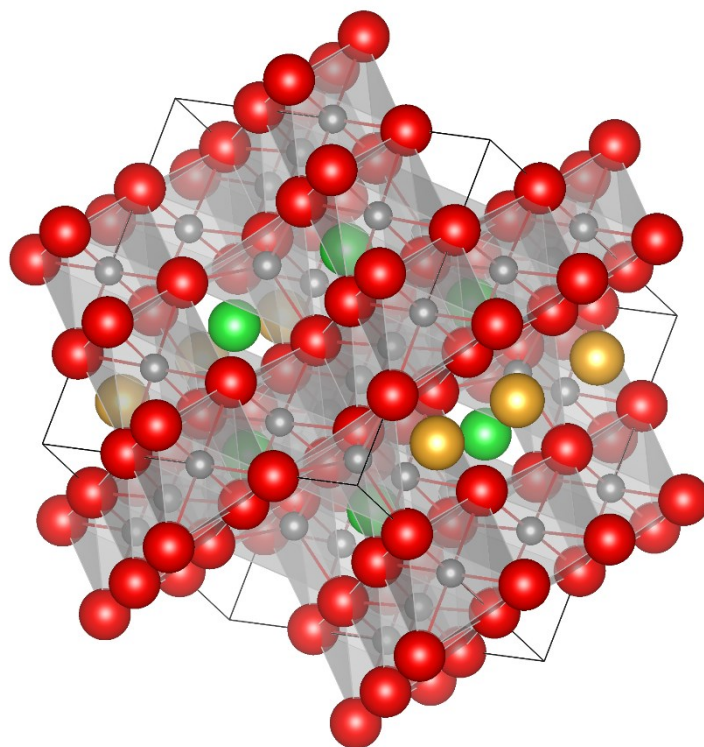
Obr. 33. Mikrofotografie TiO_2 NPs.



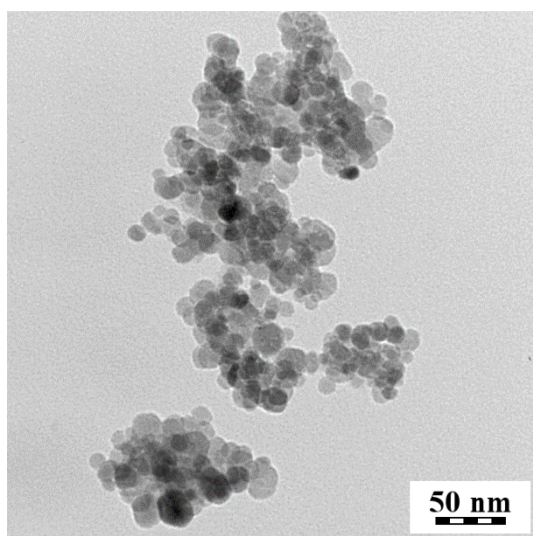
V další studii bylo zkoumáno značení magnetických nanočástic a mechanismus sorpce ^{223}Ra na Fe_3O_4 , **Příloha 14** (Mokhodoeva, et al., 2016). Příprava ^{223}Ra probíhala v roztoku fosfátového pufru při $\text{pH} = 7,4$. Výtěžky značení přesahovali 95 % po 30 min. a rovněž *in vitro* stabilita po dobu dvou poločasů Ra byla akceptovatelná (kumulativně uvolněno < 5 % celkové aktivity). Z hlediska mechanismu záchytu ^{223}Ra bylo zjištěno, že tento proces odpovídá spíše

povrchové sorpci a komplexaci *Ra*, než srážecímu mechanismu. Dále bylo zjištěno, že nejdříve dochází k poměrně rychlé sorpci *Ra* na hranách nanokrystalu Fe_3O_4 a následně k pomalejší inkorporaci *Ra* do intersticiálních poloh jednotlivých vrstev nanokrystalu – viz **Obr. 34**.

Obr. 34. Schematické znázornění záchytu *Ra* v magnetitu. Červeně – *O*, Šedě – *Fe*, Žlutě – *Ra* na hranách, zeleně – *Ra* v intersticiálních polohách.



Obr. 35. Mikrofotografie Fe_3O_4 NPs.



3.2. Aplikace a využití značených nanočástic v biologii, medicíně a toxikologii

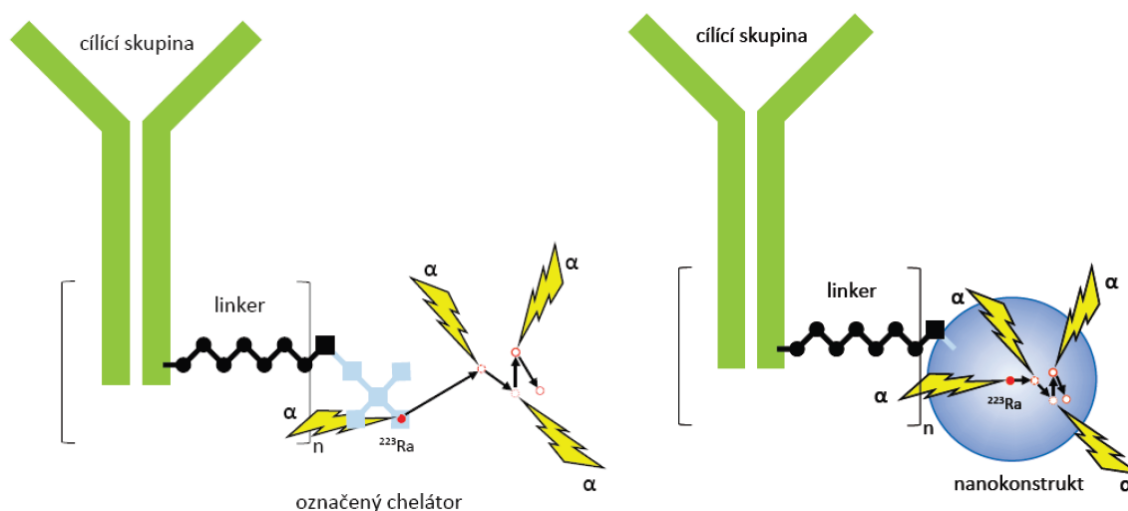
Značených nanomateriálů, resp. nanočástic lze výhodně použít ve dvou hlavních oblastech: 1. ve stopovacích studiích pro monitorování osudu nanomateriálů v životním prostředí, sledování biodistribuce *in vivo*, případně sledování průmyslových procesů, 2. jako nosičů radionuklidů pro medicínské aplikace.

Metody přípravy značených nanočástic byly uvedeny v předchozích kapitolách. Některých metody pro přípravu značených nanomateriálů pro stopovací studie byly shrnuty v přehledném článku – viz **Apendix 5** (Gibson, et al., 2011). Tyto značené nanomateriály byly použity ve stopovacích studiích – jak na zvířatech či rostlinách, tak i v transportních experimentech. Využití nepřímé metody značení odrazem ${}^7\text{Be}$ bylo shrnuto v knižní kapitole – viz **Příloha 15** (Gibson, et al., 2016).

Pro využití značených nanočástic v medicíně v pilotní studii značení s ${}^{223}\text{Ra}$ a ${}^{99m}\text{Tc}$ bylo cíleno na biokompatibilní, kosti analogický materiál – hydroxyapatit, ve formě nanočástic. Volba tohoto materiálu vycházela z několika synergických efektů: biologické kompatibility hydroxyapatitu, jeho snadné přípravy, dostupnosti, afinity nuklidů k hydroxyapatitu a klinického schválení tohoto materiálu (např. ve formě implantátů kostních náhrad).

Pochopení problematiky značení jakéhokoliv nosiče alfa-zářičem je nasnadě, pokud se srovnají hodnoty vazebných energií (řádově jednotky eV/vazba) a odrazové energie horkého atomu, který vznikne alfa-rozpadem (≈ 100 keV/rozpad). Radiační stabilita nosiče je velmi důležitá u radionuklidů rozpadajících se krátkou kaskádou následných alfa rozpadů (např. ${}^{223}\text{Ra}$, celkem 4 alfa rozpady). Výhoda depozice terapeutické dávky čtyř alfa rozpadů je tak komplikována okamžitým uvolněním dceřiných nuklidů z nosiče a ozáření zdravých tkání. Podrobně jsme tuto problematiku rozebrali v naší studii – viz **Příloha 16** (Kozempel, et al., 2014), kde navrhuje více možných způsobů řešení. Je zřejmé, že klasické metody (např. použití chelátoru) zde selhávají a je nutné volit zcela jiný, nový přístup – viz **Obr. 36**.

Obrázek 36. Schematické znázornění chelátoru a nanokonstrukt (nejsou v adekvátním měřítku). V důsledku atomového odrazu je dceřiný nuklid okamžitě z chelátu uvolněn, v nanočástici je však stabilizován.



Prvním, fyzikálním řešením, byla volba takového radionuklidu, jehož rozpadová řada obsahuje pouze relativně krátce žijící nuklidy, takže se dceřiné nuklidy z principu „nestihnou“ rozšířit mimo místo aplikace. Druhým způsobem řešení je stabilizace dceřiných nuklidů pomocí „depa“ vhodných funkčních skupin či částic, které dceřiné nuklidy stabilizují chemickou vazbou po jejich termalizaci. Nejvýhodnějším se jevila stabilizace dceřiných nuklidů pomocí nanomateriálů, kdy ke stabilizaci dceřiných nuklidů dochází přímo v nanočástici zkonstruované z vhodného materiálu a o vhodném průměru. V naší studii jsme otestovali obě strategie značení, povrchovou sorpci i inkorporaci nuklidů do vlastního objemu nanočástic. Obě metody poskytly slibné výtěžky a dobrou stabilitu *in vitro* (>95%, <5% uvolněné aktivity).

4. Závěry

Předkládaná habilitační práce sumarizuje výsledky prací, na kterých se autor podílel v letech 2012-2016 (**Přílohy 1-16**) v oblastech výzkumu alternativních metod přípravy medicínálních nuklidů a výzkumu přípravy značených nanočástic. Kromě již publikovaných dat obsahuje i originální dosud nepublikovaná experimentální data. Tato práce si kládla za cíl obeznámit čtenáře s dosaženými významnými výsledky a nastínit další směry výzkumu. Pro doplnění jsou zde také uvedeny výsledky předchozích prací, na které bylo bezprostředně navazováno (**Apendix 1-5**) a jejich rozvojem následně došlo i k rozšíření zkoumaných témat.

Nejvýznamnějších výsledků v oblasti výroby medicínálních radionuklidů bylo dosaženo při výzkumu alternativních metod přípravy a ověření vlastností, z hlediska radiofarmacie významných nuklidů - ^{67}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a generátorového systému $^{227}\text{Ac} / ^{227}\text{Th} / ^{223}\text{Ra}$. Kromě unikátních metod přípravy samotných nuklidů byly předmětem výzkumu také separační metody, kde bylo v některých případech docíleno průmyslové ochrany vyvinuté metody a její uvedení do praxe již v průběhu řešení dané problematiky. Po prvé tak byla autorem změřena excitační funkce reakce $^{70}\text{Zn}(d,n)^{67}\text{Cu}$ a ověřena možnost přípravy ^{67}Cu touto alternativní metodou, která poskytuje nuklid v nejvyšší radionuklidové čistotě. Dalším významným výsledkem bylo ověření alternativní metody distribuované přípravy $^{99\text{m}}\text{Tc}$ štěpením ^{232}Th nabitými částicemi v síti urychlovačů místo několika málo reaktorů. V rámci výzkumu terapeutických nuklidů bylo úspěšně dosaženo zavedení přípravy generátorového systému $^{227}\text{Ac} / ^{227}\text{Th} / ^{223}\text{Ra}$ a ověření separačních metod pro ^{223}Ra , včetně dosažení průmyslově chráněných výsledků (patent, užité vzory).

V oblasti přípravy značených nanomateriálů bylo dosaženo významných výsledků jak metodami přímé aktivace nanomateriálů, tak i alternativními metodami značení atomovým odrazem ^7Be , nebo *de novo* syntézou značených nanomateriálů. Tyto studie jsou vesměs průkopnickými pracemi, které popisují nové a dosud nepublikované výsledky. Byly tak připraveny radioaktivně značené nanomateriály, které byly použity v biologických modelech pro studium jejich biodistribuce a osudu v živých organizmech.

Získané poznatky jsou využitelné jak ve stopovacích a toxikologických studiích v biologických systémech, tak i v nukleární medicíně a radiofarmacii, kdy jsou nanočástice TiO_2 , HAp a Fe_3O_4 využity jako biokompatibilní nosiče theranostických radionuklidů pro multimodální diagnostiku a cílenou terapii nádorových onemocnění. Zejména připravené značené magnetické nanočástice Fe_3O_4 umožňují cílení nuklidů do tkání externím magnetickým polem, což je v případě $^{223}\text{Ra}[\text{Fe}_3\text{O}_4]$ zcela nová metoda. Kromě značení nuklidem ^{223}Ra byly používány i další nuklidy - např. $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga , ^{18}F aj. Podobné výsledky, v řadě případů, nebyly dosud publikovány a lze je tak považovat za velmi hodnotné a v dané problematice i směr určující. V této oblasti výzkumu lze předpokládat další rozvoj a překotný nárůst zájmu o tuto problematiku.

5. Reference

- Abbas, K, et al. 2012.** Feasibility of ^{99}Mo production by proton-induced fission of ^{232}Th . *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*. 2012, 278, 20-25.
- Abbas, K, et al. 2013.** Feasibility study of production of radioactive carbon black or carbon nanotubes in cyclotron facilities for nanobioscience applications. *Applied Radiation and Isotopes*. 2013, 73, 44-48.
- Abbas, K, et al. 2011.** Simultaneous Experimental Determination of Energy and Intensity of Cyclotron Beams in the Energy Range Below 40 MeV. *IEEE transactions on nuclear science*. 2011, 58, 1, 161-169.
- Abramovich, SN, Guzhovskij, BJ and Zherebcov, VA. 1984.** Estimated values of total and differential cross sections of proton interactions with nuclei Li-6 and Li-7. *IAEA - EXFOR*. [Online] 1984. <http://www-nds.iaea.org/EXFOR/A0244.004>.
- Anger, H. 1957.** A new instrument for mapping gamma-ray emitters. *Biology and Medicine Quarterly Report UCRL (University of California Radiation Laboratory, Berkeley)*. 1957, 3653.
- Apostolidis, C, et al. 2005.** Production of Ac-225 from Th-229 for targeted α therapy. *Anal Chem*. 2005, 77, 6288-6291.
- Bach, HT, et al. 2013.** Improving the survivability of Nb-encapsulated Ga targets for the production of Ge-68. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2013, 299, 32-41.
- Bardy, A, Beydon, J and Hégésippe, M. 1973.** Préparation de sulfure de rhénium colloïdal marqué par ^{186}Re pour utilisation en synoviorthèse. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. 1973, 24, 1, 57-58.
- Bayer Pharma AG. 2016.** Xofigo® - Summary of product characteristics. [Online] 2016. [Cited: 1 11 2016.] http://www.xofigo.com/omr/online/Xofigo_SMPC.pdf.
- Becquerel, H. 1896.** Sur les radiations émises par phosphorescence. *Comptes Rendus*. 1896, 122, 420-421.
- Běťák, E, et al. 2007.** A new method of pure ^{111}In production by proton-induced nuclear reactions with enriched ^{112}Sn . *Nukleonika*. 2007, 52, 1, 17-27.
- Beyer, GJ, et al. 2002.** Production routes of the alpha emitting ^{149}Tb for medical application. *Radiochim Acta*. 2002, 90, 5, 247-252.
- Bieniosek, MF, Cates, JW and Levin, CS. 2016.** A multiplexed TOF and DOI capable PET detector using a binary position sensitive network. *Physics in Medicine and Biology*. 2016, 61, 21, 7639-7651.
- Curie, M, Curie, P and Bémont, MG. 1898.** Sur une nouvelle substance fortement radio-active, contenue dans la pechblende. *Comptes rendus*. 1898, 127, 1215-1217.
- De Azevedo, JF, et al. 1957.** Studies on the molluscicide action of copper sulphate using ^{64}Cu . *Zeitschrift fur Tropenmedizin und Parasitologie*. 1957, 8, 4, 458-464.
- de Jong, M, et al. 1995.** Evaluation in vitro and in rats of ^{161}Tb -DTPA-octreotide, a somatostatin analogue with potential for intraoperative scanning and radiotherapy. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1995, 22, 7, 608-616.
- de Swart, J, et al. 2016.** Utilizing High-Energy γ -Photons for High-Resolution ^{213}Bi SPECT in Mice. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016, 57, 3, 486-492.
- Degrazia, JA, et al. 1975.** Radioscintigraphic studies of C-11 distribution in cats given 1-C-11-Ethanol. *Journal of Nuclear Medicine*. 1975, 16, 1, 73-76.

- Doan, CA, et al. 1947.** Radioactive Phosphorus, P-32 - A 6-year clinical evaluation of internal radiation therapy. *Journal of laboratory and clinical medicine.* 1947, 32, 8, 943-969.
- Doering, P. 1956.** Die methodik der lokalisierung gamma-strahlender radioisotope beim menschen mit der szintigraphie unter besonderer berucksichtigung des radio-jods J-131. *Deutsches archiv fur klinische medizin.* 1956, 203, 4, 384-399.
- Dollery, CT and Gillam, PM. 1963.** the distribution of blood and gas within the lungs measured by scanning after administration of ^{133}Xe . *Thorax.* 1963, 18, 316-325.
- Dworkin, HJ, et al. 1965.** Primary and metastatic bone tumor scanning with ^{18}F . *Annales medicinae internae Fenniae.* 1965, 6, 5, 360-361.
- Edwards, CL and Hayes, RL. 1969.** Tumor scanning with ^{67}Ga citrate. *Journal of Nuclear Medicine.* 1969, 10, 2, 103.
- Filosofov, DV, Loktionova, NS and Rosch, F. 2010.** A Ti-44/Sc-44 radionuclide generator for potential application of Sc-44-based PET-radiopharmaceuticals. *Radiochim Acta.* 2010, 98, 3, 149-156.
- Friedman, AM, et al. 1976.** Studies of Tumor Metabolism-I: By use of Mössbauer spectroscopy and autoradiography of ^{153}Sm . *International Journal of Nuclear Medicine and Biology.* 1976, 3, 1, 37-38.
- Gelbard, AS, Clarke, LP and Laughlin, JS. 1974.** Enzymatic-synthesis and use of N-13-labeled L-asparagine for myocardial imaging. *Journal of Nuclear Medicine.* 1974, 15, 12, 1223-1225.
- Georgi, P, et al. 1972.** Experimental and clinical studies on the use of osteotropic radioactive drugs in skeletal scanning. *Nuklearmedizin.* 1972, Volume suppl. 10, 365-380.
- Gibson, N, et al. 2016.** 7-Be-recoil-labelling of nanoparticles. [book auth.] J Llop Roig, N Gibson and V. Eds. Gómez-Vallejo. *Isotopes in Nanoparticles.* Singapore : Pan Stanford Publishing, 2016, 335-360.
- Gibson, N, et al. 2011.** Radiolabelling of engineered nanoparticles for in vitro and in vivo tracing applications using cyclotron accelerators. *Archives of Toxicology.* 2011, 85, 751-773.
- Goliáš, V, Kozempel, J and Zemek, V. 2016.** *Pozměňovací návrhy ke sněmovnímu tisku 560.* 3833, 3836, 3842, 3843, 3844,3845,3846, 3922, Praha : s.n., 2016.
- Goodwin, DA, et al. 1969.** 2.8-day ^{111}In -colloid for lymphatic scintiphotography. *Journal of Nuclear Medicine.* 1969, 10, 6, 337.
- Gray, SJ and Sterling, K. 1950.** The Tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. *Journal of clinical investigation.* 1950, 29, 12, 1604-1613.
- Guseva, LI, Tikhomirova, GS and Dogadkin, NN. 2004.** Anion-exchange separation of radium from alkaline-earth metals and actinides in aqueous-methanol solutions of HNO_3 ^{227}Ac - ^{223}Ra generator. *Radiochemistry.* 2004, 46, 58-62.
- Hahn, O and Strassmann, F. 1939.** Über den Nachweis und das Verhalten der bei der Bestrahlung des Urans mittels Neutronen entstehenden Erdalkalimetalle. *Naturwissenschaften.* 1939, 27, 11-15.
- Hartman, KB, et al. 2007.** $^{211}\text{AtCl}$ @US-tube nanocapsules: A new concept in radiotherapeutic-agent design. *Small.* 2007, 3, 9, 1496-1499.
- Henriksen, G, et al. 2001.** ^{223}Ra for endoradiotherapeutic applications prepared from an immobilized $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ source. *Radiochim Acta.* 2001, 89, 661-666.
- Herzog, H, et al. 1993.** Measurement of pharmacokinetics of Yttrium-86 radiopharmaceuticals with PET and radiation-dose calculation of analogous Y-90 radiotherapeutics. *Journal of Nuclear Medicine.* 1993, 34, 12, 2222-2226.

- Hevesy, G. 1923.** *Biochemical Journal*. 1923, 17, 4-5, 439-445.
- Hilgers, K, et al. 2003.** Cross-section measurements of the nuclear reactions $^{nat}\text{Zn}(d,x)^{64}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}(d,\alpha)^{64}\text{Cu}$ and $^{68}\text{Zn}(p,\alpha n)^{64}\text{Cu}$ for production of ^{64}Cu and technical developments for small-scale production of ^{67}Cu via the $^{70}\text{Zn}(p,\alpha)^{67}\text{Cu}$ process. *Applied Radiation and Isotopes*. 2003, 59, 5-6, 343-351.
- Hindorf, C, et al. 2012.** Quantitative imaging of ^{223}Ra -chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nuclear Medicine Communications*. 2012, 33, 7, 726-732.
- Hoehr, C, et al. 2014.** ^{44g}Sc production using a water target on a 13 MeV cyclotron. *Nuclear Medicine and Biology*. 2014, 41, 5, 401-406.
- Hoffman, D, et al. 2014.** Intrinsically radiolabelled ^{59}Fe -SPIONs for dual MRI/radionuclide detection. *American Journal Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014, 4, 6, 548-560.
- Hoffmann, M, et al. 2001.** ^7Be recoil implantation for ultra-thin-layer-activation of medical grade polyethylene: Effect on wear resistance. *Nuclear Instruments & Methods in physics research B*. 2001, 183, 3-4, 419-424.
- Holzwarth, U, et al. 2014.** ^7Be -recoil radiolabelling of industrially manufactured silica nanoparticles. 2014, 16, 1-15.
- Holzwarth, U, et al. 2012.** Radiolabelling of nanoparticles by proton irradiation: temperature control in nanoparticulate powder targets. *Journal of Nanoparticle Research*. 2012, 14, 1-15.
- Houdayer, AJ, Shapiro, MM and Dancey, JT. 1976.** Cyclotron production of Zn-62 for medical use. *International Journal of Nuclear Medicine & Biology*. 1976, 3, 2, 97-98.
- Howard, S and Starovoitova, VN. 2015.** Target optimization for the photonuclear production of radioisotopes. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015, 96, 162-167.
- Chakraborty, S, et al. 2002.** Feasibility study for production of Yb-175: a promising therapeutic radionuclide. *Applied Radiation and Isotopes*. 2002, 57, 3, 295-301.
- IAEA. 2009.** *Therapeutic Radionuclide Generators: $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ and $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ Generators*. Vienna : IAEA, 2009. TECHNICAL REPORTS SERIES No. 470. 0074-1914.
- Ido, T, et al. 1978.** Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: ^{18}F -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ^{14}C -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 1978, 14, 2, 174-183.
- Ichedef, C, et al. 2013.** Radiochemical synthesis of ^{105g}Ag -labelled silver nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*. 2013, 15, 11.
- Ishiwata, K, et al. 1991.** Potential radiopharmaceuticals labeled with titanium-45. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*. 1991, 42, 8, 707-712.
- Jamriska, DJSr, et al. 1994.** *Production of high specific activity copper-67*. WO95/2798 1994.
- Jaszczak, R, et al. 1976.** Radionuclide emission computed tomography with a scintillation camera. *Journal Nuclear Medicine*. 1976, 17, 6, 551.
- Joliot-Curie, I and Joliot, F. 1935.** *Chemical evidence of the transmutation of elements*. Amsterdam : Nobel Lectures, 1935.
- Jones, T and Clark, JC. 1969.** A cyclotron produced ^{81}Rb - ^{81m}Kr generator and its uses in gamma-camera studies. *British Journal of Radiology*. 1969, 42, 495, 237.
- Kawana, M, et al. 1970.** Use of ^{199}Tl as a Potassium Analog in Scanning. *Journal of Nuclear Medicine*. 1970, 11, 6, 333.

- Kiss, I, et al. 1969.** Production of ^{125}I from pile-irradiated xenon difluoride. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 31, 1969, 5, 1225-1227.
- Kochánek, Š., Krs, P and Drábová, D. 2016.** *Způsob vypořádání pozměňovacích návrhů ke vládnímu návrhu atomového zákona (ke sněmovnímu tisku 560)*. Praha : Hospodářský výbor 15/4/2016, 2016.
- Koleska, M, et al. 2014.** Numerical and experimental determination of neutron characteristics in irradiation rigs operated in LVR-15 research reactor. *Radiation Protection Dosimetry*. 2014, 161, 1-4, 316-320.
- Koleška, M, et al. 2015.** Capabilities of the LVR-15 research reactor for production of medical and industrial radioisotopes. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2015, 305, 1, 51-59.
- Kondo, K, et al. 1977.** CYCLOTRON ISOTOPES AND RADIOPHARMACEUTICALS .22. IMPROVED TARGETRY AND RADIOCHEMISTRY FOR PRODUCTION OF I-123 AND I-124. *INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED RADIATION AND ISOTOPES*. 1977, 28, 9, 765-771.
- Kopecký, P. 1985.** Proton-beam monitoring via the $\text{Cu}(p,x)\text{Co-58}$, $\text{Cu-63}(p,2n)\text{Zn-62}$ and $\text{Cu-65}(p,n)\text{Zn-65}$ reactions in copper. *International journal of applied radiation and isotopes*. 1985, 36, 8, 657-661.
- Kozempel, J and Vlk, M. 2014.** Nanoconstructs in Targeted Alpha-Therapy. *Recent Patents on Nanomedicine*. 2014, 4, 2, 71-76.
- Kozempel, J, et al. 2007.** A novel method for n.c.a. Cu-64 production by the $\text{Zn-64}(d, 2p)\text{Cu-64}$ reaction and dual ion-exchange column chromatography. *Radiochimica Acta*. 2007, 95, 2, 75-80.
- Kozempel, J, et al. 2015.** Dissolution of $^{226}\text{Ra}[\text{BaSO}_4]$ as part of a method for recovery of ^{226}Ra from aged radium sources. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2015, 304, 337-342.
- Kozempel, J, et al. 2016.** *Generátor ^{223}Ra . CZ29333U1* ČR, 4. 4. 2016.
- Kozempel, J, et al. 2014.** *Chromatografický papír a sada pro chromatografickou separaci směsi radionuklidů. CZ27591U1* ČR, 11. 12. 2014.
- Kozempel, J, et al. 2012.** Preparation of ^{67}Cu via deuteron irradiation of ^{70}Zn . *Radiochimica Acta*. 2012, Vol. 100, 7, 419-423.
- Kozempel, J, et al. 2015.** Prospective carriers of ^{223}Ra for targeted alpha particle therapy. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2015, 304, 443-447.
- Kozempel, J, et al. 2011.** Update on ^{67}Cu half-life. *Radiochimica Acta*. 2011, 99, 771-773.
- Kozempel, J, et al. 2015.** *Způsob chromatografické separace směsi radionuklidů, chromatografický papír, způsob jeho přípravy a sada pro separaci směsi radionuklidů. 305 667* ČR, 16. 12. 2015.
- Kreuter, J. 1991.** Nanoparticle-based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 1991, 16, 1-2, 169-176.
- Ku, TH, et al. 1979.** Preparation of Fe-52 and its use in a Fe-52-Mn-52m generator. *Radiology*. 1979, 132, 2, 475-477.
- Kukleva, E, et al. 2015.** Preparation of $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ by neutron irradiation of ^{226}Ra . *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2015, 304, 263-266.
- Kyker, GC, et al. 1956.** SELECTIVE IRRADIATION OF LYMPH NODES BY RADIOLUTECIUM (LU-177). *CANCER*. 1956, 9, 3, 489-498.
- Larsen, R and Henriksen, G. 2000.** *The preparation and use of radium-223 to target calcified tissues for pain palliation, bone cancer therapy, and bone surface conditioning. WO 00/40275* 2000.

- Lauter, A, et al. 2010.** ^{188}Re anti-CD66 radioimmunotherapy combined with reduced-intensity conditioning and in-vivo T cell depletion in elderly patients undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation. *British Journal of haematology*. 2010, 148, 6, 910-917.
- Lawrence, EO. 1934.** *Method and apparatus for acceleration of ions. 1.948.384* USA, 20 February 1934.
- Lebeda, O, et al. 2005.** A new internal target system for production of At-211 on the cyclotron U-120M. *Applied Radiation and Isotopes*. 2005, 63, 1, 49-53.
- Lebowitz, E, et al. 1974.** Thallium-201 for medical use. I. *Journal of Nuclear Medicine*. 1974, 16, 2, 151-155.
- Lee, CK, et al. 1996.** Strontium-89 chloride (Metastron) for palliative treatment of bony metastases. The University of Minnesota experience. *American Journal Clinical Oncology*. 1996, 19, 2, 102-107.
- Lee, D, Cohen, RE and Rubner, MF. 2005.** Antibacterial properties of Ag nanoparticle loaded multilayers and formation of magnetically directed antibacterial microparticles. *Langmuir*. 2005, 21, 21, 9651-9659.
- MacIntyre, J. 1903.** Radium and its therapeutic effects. *British Medical Journal*. 1903, 2, 1524-1526.
- Madru, R, et al. 2012.** $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for multimodality SPECT/MRI of sentinel lymph nodes. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012, 53, 3, 459-463.
- Marmorato, P, et al. 2011.** ^{56}Co -labelled radioactive Fe_3O_4 nanoparticles for in vitro uptake studies on Balb/3T3 and Caco-2 cell lines. *Journal of Nanoparticle Research*. 2011, 16, 6707-6716.
- Mayer, ABR and Mark, JE. 1997.** Transition metal nanoparticles protected by amphiphilic block copolymers as tailored catalyst systems. *Colloid and Polymer Science*. 1997, 275, 4, 333-340.
- Maziere, B, et al. 1984.** BR-76 BROMOSPIROPERIDOL - A NEW TOOL FOR QUANTITATIVE INVIVO IMAGING OF NEUROLEPTIC RECEPTORS. *Life Sciences*. 1984, 35, 13, 1349-1356.
- Meijs, WE, et al. 1994.** High yield production of pure ^{89}Zr ; a positron emitter for labelling of proteins. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 1994, 35, 0, 264-266.
- Menkes, CJ, et al. 1977.** Double-blind study of erbium 169 injection (synoviorthesis) in rheumatoid digital joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1977, 36, 254-256.
- Mičolová, P, et al. 2016.** Příprava ^{223}Ra a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ značených hydroxyapatitů a jejich in vitro stabilita. *Nukleární Medicína*. 2016, 5, 4-9.
- Miller, ER, Soley, MH and Dailey, ME. 1948.** Preliminary report on the clinical use of radioactive iodine (I131). *The American journal of roentgenology and radium therapy*. 1948, 60, 1, 45-50.
- Mirzadeh, S and Knapp, FF Jr. 1992.** Spontaneous Electrochemical Separation of Carrier-free Copper-64 and Copper-67 from Zinc Targets. *Radiochimica Acta*. 1992, 57, 4, 193-200.
- Mokhodoeva, O, et al. 2016.** Study of ^{223}Ra uptake mechanism by Fe_3O_4 nanoparticles: towards new prospective theranostic SPIONs. *Jornal of Nanoparticle research*. 2016, 18.
- Möller, W, et al. 2013.** Gold nanoparticle aerosols for rodent inhalation and translocation studies. *Journal of Nanoparticle Research*. 2013, 15, 4. Article number 1574.
- Morgenstern, A, et al. 2005.** *Method for producing actinium-225. EP1610346* 2005.
- Müller, C, et al. 2014.** Promising prospects for ^{44}Sc -/ ^{47}Sc -based theragnostics: Application of ^{47}Sc for radionuclide tumor therapy in mice. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014, 55, 10, 1658-1664.

- Muller, JH and Aeppli, H. 1949.** Uber die verwendung von radiojod (J-131) als indikator der schilddrusenfunktion nach einwirkung von gonadotropin, mannlichem und weiblichem sexualhormon. *EXPERIENTIA*. 1949, 5, 7, 297-299.
- Neves, M, Waerenborgh, F and Patricio, L. 1987.** Palladium-109 and holmium-166 potential radionuclides for synoviotherapy-radiation absorbed dose calculations. *International journal of radiation applications and instrumentation. Part A, Applied radiation and isotopes*. 1987, 38, 9, 745-749.
- Ng, QK, et al. 2014.** Indium-111 labeled gold nanoparticles for in-vivo molecular targeting. *Biomaterials*. 2014, 35, 25, 7050-7057.
- Nickles, PJ a Au, YF. 1975.** The oxygen clock-A dual tracer physiological timer. *Phys Med Biol*. 1975, 20, 1, 54-66.
- Norgendor, A, Brockmann, J and Roesch, F. 2002.** *Process and apparatus for production of carrier-free ⁷²As usefull as component of positron emission tomography pharmaceuticals*. DE10028056-A1 SRN, 10. 1. 2002.
- OECD. 2016.** OECD. *Safety of manufactured nanomaterials*. [Online] 7. 3. 2016. <http://www.oecd.org/env/ehs/nanosafety/>.
- OECD. 2010.** *The Supply of Medical Radioisotopes: Review of Potential Molybdenum-99/Techneium-99m Production Technologies*. OECD. Paris : OECD - NEA, 2010.
- Osborn, SB and Walshe, JM. 1965.** Studies with radiocopper (⁶⁴Cu) in Wilson's disease: dynamics of copper transport. *Clinical Science*. 1965, 29, 3, 575-581.
- Pacák, J, Točík, Z and Černý, M. 1969.** Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. 1969, 77.
- Pandey, MK, et al. 2016.** Improved production and processing of Zr-89 using a solution target. *Nuclear Medicine and Biology*. 43, 2016, 1, 97-100.
- Patching, SG. 2015.** Roles of facilitative glucose transporter GLUT1 in [¹⁸F]FDG positron emission tomography (PET) imaging of human diseases. *Journal of Diagnostic Imaging in Therapy*. 2015, 2, 1, 30-102.
- Rane, S, Harris, JT and Starovoitova, VN. 2015.** ⁴⁷Ca production for ⁴⁷Ca/⁴⁷Sc generator system using electron linacs. *Applied Radiation and Isotopes*. 2015, 97, 188-192.
- Richards, P. 1960.** *A survey of the production at Brookhaven National Laboratory of radioisotopes for medical research*. Roma : Atti Officiale, 1960. 223-244.
- Röntgen, CW. 1895.** *Eine neue art strahlung*. Wurzburg : Verlag und druck der stahel'shen K. hof- und universitäts buch- und kunsthandlung, 1895.
- Rossin, R, et al. 2005.** ⁶⁴Cu-labeled folate-conjugated shell cross-linked nanoparticles for tumor imaging and radiotherapy: Synthesis, radiolabeling, and biologic evaluation. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005, 46, 1210-1218.
- Shiskin DN, Kupitskii SV, Kuznetsov SA. 2011.** Extraction generator of ²²³Ra for nuclear medicine. *Radiochemistry*. 2011, 53, 4, 343-345.
- Schaer, LR, Anger, HO and Gottschalk, A. 1966.** Gallium Edetate ⁶⁸Ga experiences in brain-lesion detection with positron camera. *Journal of American Medical Association*. 1966, 198, 8, 811-813.
- Schumacher, J, et al. 1976.** Uptake and excretion of Cu-61 and Cu-64 myambutol by liver - experimental studies in rats and possibilities of a functional liver test in humans. *International Journal of Nuclear Medicine & Biology*. 3, 1976, 2, 83-86.

- Schwarz, U and Daniels, R. 2002.** *Novel radiotherapeutic formulations containing ^{224}Ra and a method for their production.* WO2002/015943 2002.
- Schweicker, H and Daul, J. 2013.** *Update on ZAG activities in isotope production and nanoparticle radiolabeling.* Ispra, Italy : Cycleur 2013 workshop, 2013.
- Silverman, I, et al. 2007.** Production of Palladium-103 (^{103}Pd) from a thin rhodium foil target - : Improved cooling concept. *Nuclear instruments & methods in physics research. Section B, Beam interactions with materials and atoms.* 2007, 261, 1-2, 747-750.
- Simonelli, F, et al. 2011.** Cyclotron Production of Radioactive CeO_2 nanoparticles and Their Application for In Vitro uptake studies. *IEEE Transactions on Nanobiosciences.* 2011, 10, 1, 44-50.
- Snyder, RW, et al. 2015.** Distribution and biomarker of carbon-14 labeled fullerene C-60 ($[\text{C-14}(\text{U})\text{C-60}]$) in pregnant and lactating rats and their offspring after maternal intravenous exposure., *Journal of Applied Toxicology.* 2015, 35, 12, 1438-1451.
- Sodd, VJ and Blue, J. 1968.** Cyclotron generator of high purity ^{123}I . *Journal of Nuclear Medicine.* 1968, 9, 6, 349.
- Steinber, EP, et al. 1968.** Production of ^{149}Tb in gold by high-energy protons and its use as an intensity monitor. *Nuclear Physics A.* 1968, 113, 2, 265-271.
- SÚJB. 2016.** Vládní návrh zákona -atomový zákon, sněmovní tisk č. 560. Praha : PSP ČR, 2016. 560.
- Šebesta, F and Starý, J. 1974.** A generator for preparation of carrier-free ^{224}Ra . *Journal of Radioanalytical Chemistry.* 1974, 21, 1, 151-155.
- Tárkányi, F, et al. 1991.** Excitation functions of (p, 2n) and (p, pn) reactions and differential and integral yields of ^{123}I in proton induced nuclear reactions on highly enriched ^{124}Xe . *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes.* 1991, 42, 3, 221-228.
- Ter-Pogossian, MM, et al. 1975.** A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PET). *Radiology.* 1975, 114, 1, 89-98.
- Tucker, WD, et al. 1958.** Methods of preparation of some carrier-free radioisotopes involving sorption on alumina. *Transactions American Nuclear Society.* 1, 1958, 160-161.
- Van Do, N, et al. 2015.** Thermal neutron capture and resonance integral cross sections of ^{45}Sc . *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* 2015, 362, 9-13.
- Werner, SC and Quimby, E. 1948.** The use of radioactive iodine (I-131) in the study of normal and disordered thyroid function in man. *Journal of Clinical Endocrinology.* 1948, 8, 7, 597-598.
- Wieland, BW and Wolf, AP. 1983.** Large-scale production and recovery of aqueous $[\text{F-18}]$ fluoride using proton-bombardment of a small-volume $[\text{O-18}]$ -water target. *Journal of Nuclear Medicine.* 1983, 24, 5, P122.
- Wolf, W and Ingalls, RB. 1972.** RADIOPHARMACEUTICALS IN CLINICAL PHARMACOLOGY - PHARMACOKINETICS OF PT-195M CIS-DICHLORODIAMMINE PLATINUM. *Journal of Nuclear Medicine.* 1972, 13, 10, 790.
- Woodward, J, et al. 2011.** LaPO_4 nanoparticles doped with actinium-225 that partially sequester daughter radionuclides. *Bioconjugate Chemistry.* 2011, 22, 4, 766-776.
- Yano, Y and Anger, HO. 1968.** Visualization of heart and kidneys in animals with ultrashort-lived ^{82}Rb and positron scintillation camera. *Journal of Nuclear Medicine.* 1968, 9, 7, 412-415.

Yokoyama, A, et al. 1986. Development of neutral and bifunctional radiopharmaceuticals using ^{62}Cu -dithiosemicarbazone (DTS) chelate--basic studies on ^{64}Cu chelates. *Radioisotopes*. 35, May 1986, 5, 249-255.

Ziegler, JF, Biersack, JP and Ziegler, MD. 2016. *SRIM - 2013*. 2016. The Stopping and Range of Ions in Matter.

Zweit, J, et al. 1991. Excitation functions for deuteron induced reactions in natural nickel: Production of no-carrier-added ^{64}Cu from enriched ^{64}Ni targets for positron emission tomography. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A, Applied radiation and isotopes*. 1991, 42, 2, 193-197.

6. Přílohy – odborné publikace

- P1 Abbas et al. 2012
- P2 Kozempel et al. 2015
- P3 Kukleva et al. 2015
- P4 Kozempel et al. 2014
- P5 Kozempel et al. 2015
- P6 Kozempel et al. 2016
- P7 Kozempel et al. 2012
- P8 Holzwarth et al. 2012
- P9 Abbas et al. 2013
- P10 Holzwarth et al. 2014
- P11 Möller et al. 2013
- P12 Kozempel et al. 2015
- P13 Mičolová et al. 2016
- P14 Mokhodoeva et al. 2016
- P15 Gibson et al. 2016
- P16 Kozempel et al. 2014

P1

Abbas et al. 2012

Feasibility of ^{99}Mo production by proton-induced fission of ^{232}Th

DOI: 10.1016/j.nimb.2012.01.043

P2

Kozempel et al. 2015

Dissolution of [^{226}Ra]BaSO₄ as part of a method for recovery of ^{226}Ra from aged radium sources

DOI: 10.1007/s10967-014-3433-2

P3

Kukleva et al. 2015

Preparation of $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ by neutron irradiation of ^{226}Ra

DOI: 10.1007/s10967-014-3432-3

P4

Kozempel et al. 2014

Chromatografický papír a sada pro chromatografickou separaci směsi radionuklidů

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

27 591

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

G01N 30/90 (2006.01)
G01N 30/93 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2014-29893**
(22) Přihlášeno: **21.08.2014**
(47) Zapsáno: **11.12.2014**

(73) Majitel:
České vysoké učení technické v Praze, Fakulta
jaderná a fyzikálně inženýrská, Katedra jaderné
chemie, Praha 1, CZ

(72) Původce:
RNDr. Ján Kozempel, Ph.D., Uherský Brod, CZ
RNDr. Martin Vlk, 90846 Unín, SK
Ing. Petra Mičolová, Rtyň v Podkrkonoší, CZ
Bc. Anna Bajzíková, Liberec, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Václav Kratochvíl, Radlická 28, 155 00
Praha 5

(54) Název užitého vzoru:
**Chromatografický papír a sada pro
chromatografickou separaci směsi
radionuklidů**

CZ 27591 U1

Chromatografický papír a sada pro chromatografickou separaci směsi radionuklidů

Oblast techniky

Předkládané technické řešení se týká chromatografického papíru a sady pro chromatografickou separaci směsi radionuklidů.

5 Dosavadní stav techniky

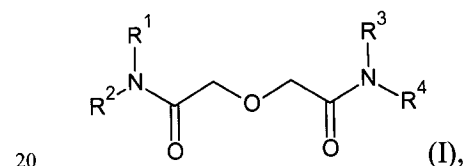
Separace radionuklidů je potřebná obvykle buď ke zjištění složení a/nebo čistoty směsi radionuklidů, nebo k oddělení jedné nebo více složek ze směsi, například oddělení dceřinného radionuklidu potřebného pro použití například v medicíně od mateřského a dceřinných radionuklidů.

10 K separaci radionuklidů lze použít řadu známých metod – iontoměničové chromatografie či extrakce, selektivní desorpce z Pt podložky a jiné. Za určitých podmínek lze separace provádět pomocí papírové chromatografie za použití komplexačního činidla v mobilní fázi, přičemž komplexačním činidlem může být například kyselina 2-hydroxymáselná, kyseliny citronová, EDTA, a také impregnační silikagelem. Nedávno byl zveřejněn přehledový článek (McAlister, Radiochim. Acta 99, 151-159 (2011)).

15 Dosud známé metody separace radionuklidů jsou obvykle náročné na substráty, složité na provedení, a často vyžadují stanovení složek gama spektrometrií.

Podstata technického řešení

Předkládané technické řešení poskytuje chromatografický papír impregnovaný *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I



25 přičemž R1, R2, R3, R4 mohou být stejné nebo různé, vybrané ze skupiny zahrnující C1-C10 alkyl, C6-C10 aryl, C3-C10 heteroaryl obsahující alespoň jeden heteroatom, C3-C10 heterocyklyl obsahující alespoň jeden heteroatom, kde heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující O, S, N, P. *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem může být například *N,N,N'N'*-tetraoktyldiglykolylamid (TODGA).

N,N,N'N'-tetraoktyldiglykolylamid je extrakční činidlo, dosud známé k použití například při extrakcích alkalických kovů nebo aktinoidů jako součást mobilní, či inertní stacionární fáze. Chromatografický papír nepatří mezi inertní stacionární fáze, při chromatografii se účastní –OH skupinami procesu separace.

30 Chromatografický papír podle předkládaného technického řešení je vhodný například pro použití pro separaci směsi radionuklidů, která se provádí na tomto chromatografickém papíru předem naimpregnovaném nepolárním extrakčním činidlem *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I s vodným roztokem minerální kyseliny jako mobilní fází.

35 Příprava impregnovaného chromatografického papíru se může provádět tak, že se na chromatografický papír nanese 0,1 až 10% (w/w) roztok *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I v nepolárním rozpouštědle, například pentanu, hexanu, heptanu, oktanu, petroléteru. Nanesení roztoku extrakčního činidla lze provést například ponořením chromatografického papíru do roztoku nebo nasprejováním roztoku na chromatografický papír.

40 Předmětem předkládaného technického řešení je dále sada pro separaci směsi radionuklidů, obsahující chromatografický papír impregnovaný *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I a minerální kyselinu o koncentraci v rozmezí 0,1 až 5 M, s výhodou 0,1 až 3 M,

s výhodou 0,5 až 2 M, výhodněji 1 M. Minerální kyselina může být například kyselina dusičná, kyselina chlorovodíková.

Výhodou papíru a sady podle předkládaného technického řešení je snadnost přípravy a provedení chromatografie, a rovněž to, že lze určit poměr aktivit těchto radionuklidů bez nutnosti použití
5 finančně náročné gama spektrometrie, pouze měřením aktivity nastříhaných částí chromatogramu.

Chromatografický papír a sadu podle předkládaného technického řešení lze použít například pro dělení směsi radionuklidů $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$. Tato směs radionuklidů se za uvedených podmínek dělí tak, že Thorium zůstává na startu, Aktinium má retenční faktor cca 0,2 a naopak
10 Olovo cca 0,7 a Radium cca 0,9. Dělení této směsi má značný význam v nukleární medicíně, například pro kontrolu kvality preparátů ^{223}Ra . Podobně lze s využitím papíru a sady podle předkládaného technického řešení analyzovat/preparovat směsi ^{229}Th - ^{225}Ac , ^{228}Th - ^{224}Ra , aj.

Objasnění obrázků na výkresech

Obr. 1. znázorňuje schematicky radiochromatogram - příklad 2.

15 Obr. 2a ukazuje radiochromatogram měřený ihned po separaci, Obr. 2b po 1 hodině – příklad 2.

Obr. 3 ukazuje radiochromatogram směsi ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{223}Ra , měřený po vymření krátce žijících nuklidů ^{211}Pb , ^{211}Bi . Pík na startu odpovídá ^{227}Th , následuje ^{227}Ac a pík ^{223}Ra s postupně se ustavující rovnováhou s dceřinými produkty - příklad 2.

20 Obr. 4 znázorňuje chromatogram domněle čistého preparátu ^{223}Ra . Pík 1 - ^{227}Th , pík 2 - ^{227}Ac , pík 3 - ^{223}Ra , eluce 1M HNO_3 .

Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1: Příprava impregnovaného chromatografického papíru

Ze zásobního archu nebo role chromatografického papíru, např. Whatman-1, se připraví proužek vhodné velikosti - vystřihnutím nebo vyseknutím, o velikosti např. 1 x 20 cm proužek anebo
25 aršík cca 20 x 20 cm, v případě 2D chromatografie. Rozpuštěním extrakčního činidla - TODGA nebo jiný podobný, v nepolárním rozpouštědle, například čistém n-hexanu, pentanu, petroléteru nebo jejich směsi, se připraví impregnační roztok o koncentraci 1 % w/w. Proužek papíru se ponoří do takto připraveného roztoku, například jednou na 5 s, případně se může připravený roztok nasprejovat na papír. Následně se rozpouštědlo nechá odpařit za laboratorní, anebo i zvýšené
30 teploty, například 50 °C.

Příklad 2: Dělení směsi $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$

Na proužek nebo aršík připravený podle příkladu 1 se vyznačí start a konec chromatogramu. Na start se nanese roztok směsi radionuklidů, nebo předpokládaného čistého radionuklidu, například v 1 μL 1M HNO_3 tak, aby se rovnoměrně vsákl – buď jednobodově, anebo jako tenký proužek na vyznačenou startovní čáru. Po vsáknutí se poté chromatogram umístí do vyvíjecí komory a vyvíjí se v minerální kyselině, například 1M HNO_3 , vzestupně, sestupně anebo horizontálně. Po dosažení vyznačeného konce chromatogramu se proces přeruší a proužek se vysuší. Následně se chromatogram vyhodnotí měřením aktivit.

Obr. 1 ukazuje schematicky výsledek chromatografického dělení. Thorium zůstává na startu, Aktinium má retenční faktor cca 0,2 a naopak Olovo cca 0,7 a Radium cca 0,9. Důležitým faktorem v tomto konkrétním případě jsou poločasy a typ rozpadu členů této rozpadové řady. Obr. 2 ukazuje radiochromatogram měřený ihned po separaci a radiochromatogram měřený po 1 hodině. Obr. 3 ukazuje radiochromatogram měřený po vymření krátce žijící nuklidů Olova-211 a Bismutu-211. Aktinium-227 je nízkoenergetickým β^- zářičem – proto není na chromatogramu úplně zřetelně rozlišitelné, avšak po krátké době dojde k ustavení radioaktivní rovnováhy s dceřinými produkty - vyšší energie záření, a pík se objeví. Naopak pík Olova-211 postupně úplně vymizí, protože se rozpadá s poločasem rozpadu cca 36 min. Oproti tomu pík radia úměrně vzroste, pro-

tože dochází v důsledku ustavení rozpadové rovnováhy k nárůstu aktivity. Identita všech píků byla ověřena pomocí gama spektrometrie.

Příklad 3

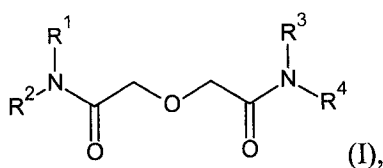
5 Dalším příkladem je využití technického řešení v nukleární medicíně ve formě kitu, tj. sady, pro kontrolu radionuklidové čistoty preparátů Ra-223. Postupuje se obdobně, jak je uvedeno v příkladech 1 a 2. Ideálně žádná aktivita, nebo taková, která je pod přípustným deklarovaným limitem daného preparátu, by neměla zůstat v první polovině vyvinutého chromatogramu – tzn., aby byl bez příměsi mateřských radionuklidů Th-227 a Ac-227. Chromatogram domněle čistého preparátu Ra-223, ve kterém byly detekovány nečistoty Ac a Th, je znázorněn na Obr. 4.

10 Průmyslová využitelnost

Chromatografický papír a sada pro chromatografickou separaci směsi radionuklidů podle tohoto technického řešení naleznou uplatnění při zjišťování složení a/nebo čistoty směsi radionuklidů, nebo k oddělení jedné nebo více složek ze směsi, například oddělení dceřiného radionuklidu potřebného pro použití například v medicíně od mateřského a dceřiných radionuklidů.

15 NÁROKY NA OCHRANU

1. Chromatografický papír pro chromatografickou separaci směsi radionuklidů, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je impregnovaný *N,N,N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I



20 přičemž R1, R2, R3, R4 jsou stejné nebo různé, vybrané ze skupiny zahrnující C1-C10 alkyl, C6-C10 aryl, C3-C10 heteroaryl obsahující alespoň jeden heteroatom, C3-C10 heterocyklyl obsahující alespoň jeden heteroatom, kde heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující O, S, N, P.

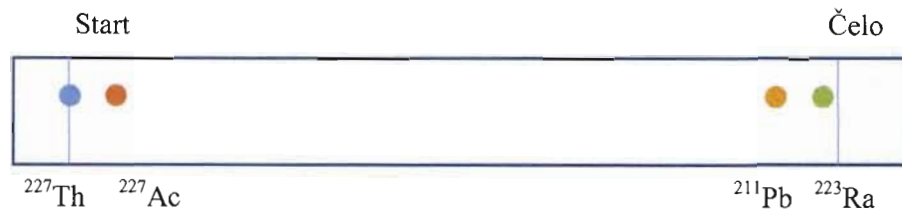
25 2. Chromatografický papír podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že *N,N,N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem je *N,N,N'*-tetraoktyldiglykolylamid.

3. Sada pro chromatografickou separaci směsi radionuklidů, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje chromatografický papír impregnovaný *N,N,N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce (I) podle nároku 1 a minerální kyselinu o koncentraci v rozmezí 0,1 až 5 M.

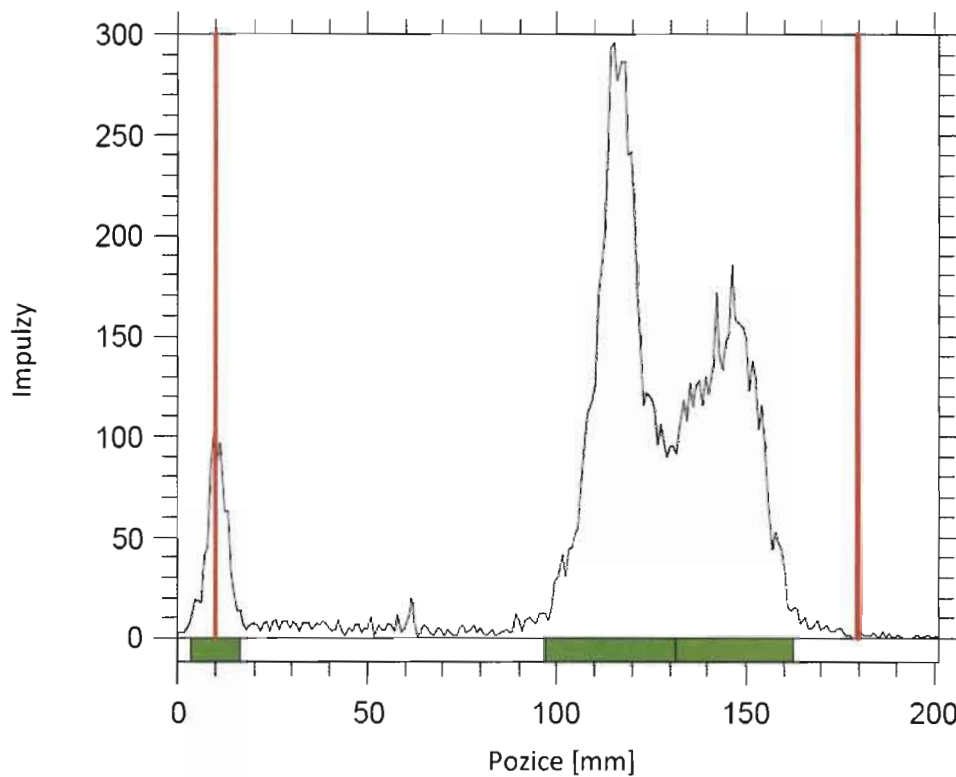
30 4. Sada podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že *N,N,N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem je *N,N,N'*-tetraoktyldiglykolylamid.

3 výkresy

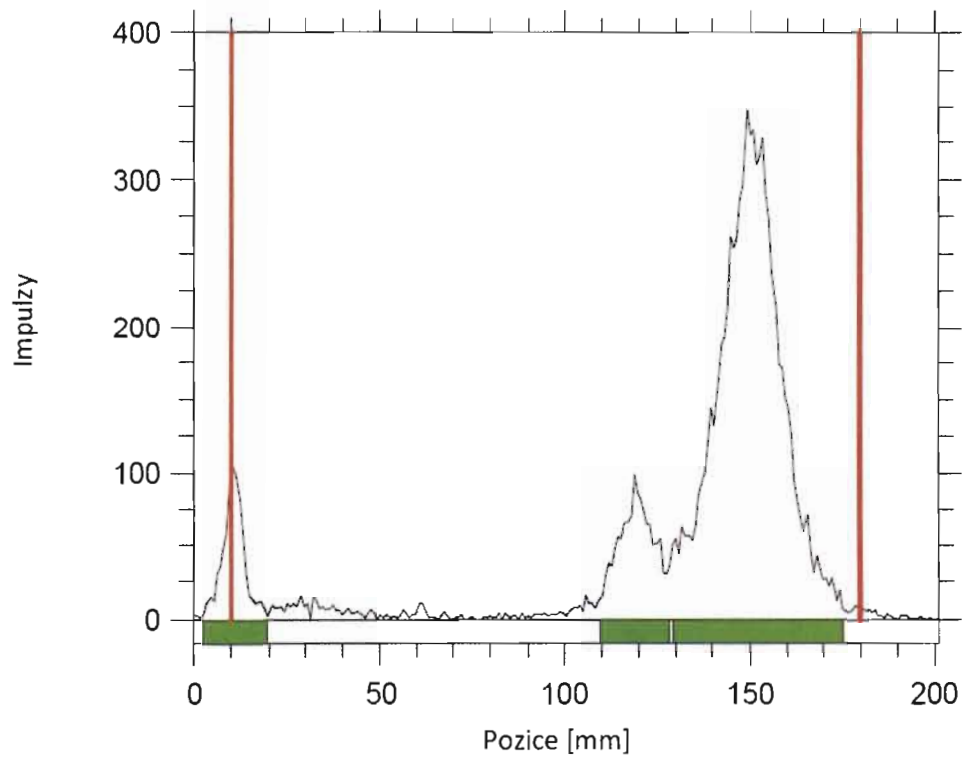
Obr. 1



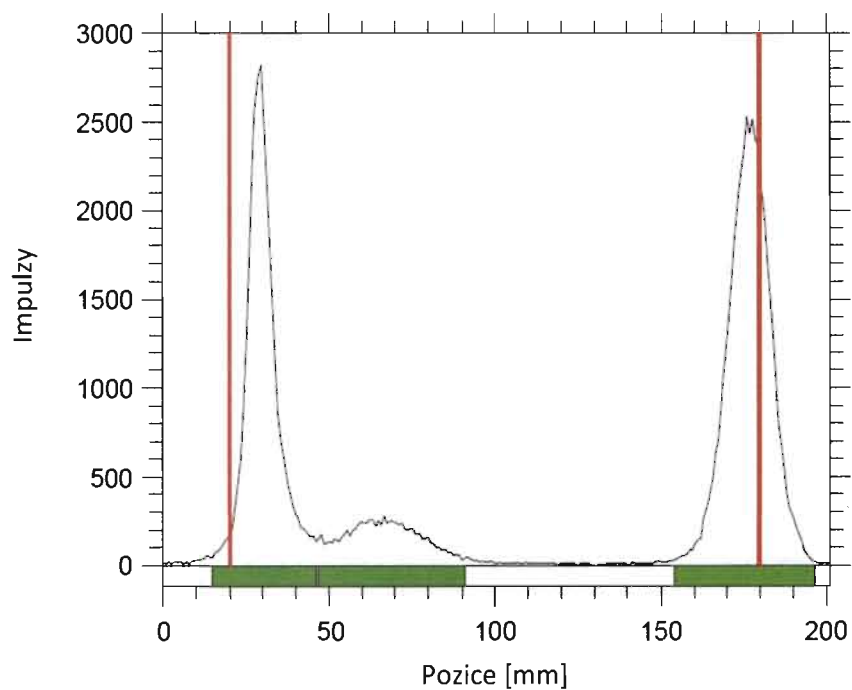
Obr. 2



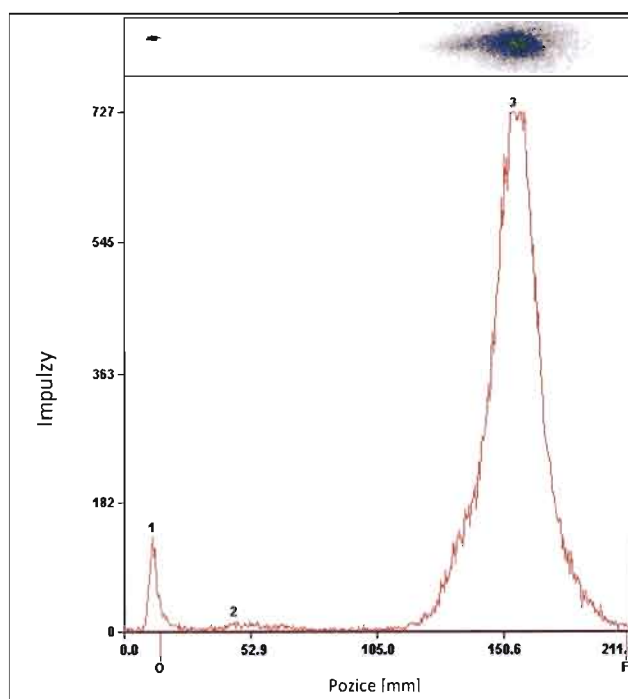
Obr. 2b



Obr. 3



Obr. 4



Konec dokumentu

P5

Kozempel et al. 2015

Způsob chromatografické separace směsi radionuklidů, chromatografický papír, způsob jeho přípravy a sada pro separaci směsi radionuklidů

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 667

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

G01N 30/93 (2006.01)
G01N 30/90 (2006.01)
B01D 15/30 (2006.01)
B01J 20/287 (2006.01)
B01J 20/32 (2006.01)
B01J 20/30 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2014-563**
(22) Přihlášeno: **21.08.2014**
(40) Zveřejněno: **27.01.2016**
(Věstník č. 4/2016)
(47) Uděleno: **16.12.2015**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **27.01.2016**
(Věstník č. 4/2016)

(56) Relevantní dokumenty:
Radiochim. Acta 99, 151-159 (2011); 17th Radiochemical Conference 11-16 May 2014, Book of Abstracts; Nature (198), 25.5.1963.
US 2013/0266475 A; US 2006/153760 A; US 2003/0194364 A.

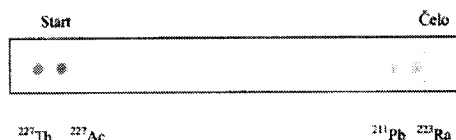
(73) Majitel patentu:
České vysoké učení technické v Praze, Fakulta
jaderná a fyzikálně inženýrská, Katedra jaderné
chemie, Praha 1, CZ

(72) Původce:
RNDr. Ján Kozempel, Ph.D., Uherský Brod, CZ
RNDr. Martin Vlk, 90846 Unín, SK
Ing. Petra Mičolová, Rtně v Podkrkonoší, CZ
Bc. Anna Bajzíkova, Liberec, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Václav Kratochvíl, Husníkova 2086/22, 158 00
Praha 13

(54) Název vynálezu:
**Způsob chromatografické separace směsi
radionuklidů, chromatografický papír,
způsob jeho přípravy a sada pro separaci
směsi radionuklidů**

(57) Anotace:
Způsob chromatografické separace směsi radionuklidů,
kdy se separace provádí na chromatografickém papíru
předem naimpregnovaném nepolárním extrakčním
čínidlem *N,N,N',N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem
s vodným roztokem minerální kyseliny jako mobilní fázi.
Dále řešení poskytuje chromatografický papír
naimpregnovaný *N,N,N',N'*-
tetrahydrokarbyldiglykolylamidem, způsob jeho přípravy,
a sadu pro chromatografickou separaci směsi
radionuklidů, obsahující tento papír a vodný roztok
minerální kyseliny.



CZ 305667 B6

Způsob chromatografické separace směsi radionuklidů, chromatografický papír, způsob jeho přípravy a sada pro separaci směsi radionuklidů

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu chromatografické separace směsi radionuklidů a substrátu pro tuto separaci.

10

Dosavadní stav techniky

Separace radionuklidů je potřebná obvykle buď ke zjištění složení a/nebo čistoty směsi radionuklidů, nebo k oddělení jedné nebo více složek ze směsi, například oddělení dceřinného radionuklidu potřebného pro použití např. v medicíně od mateřského a dceřinných radionuklidů.

15

K separaci radionuklidů lze použít řadu známých metod – iontoměničové chromatografie či extrakce, selektivní desorpce z Pt podložky a jiné. Za určitých podmínek lze separace provádět pomocí papírové chromatografie za použití komplexačního činidla v mobilní fázi, přičemž komplexačním činidlem může být např. kyselina 2-hydroxymáselná, kys. Citronová, EDTA, a také impregnační silikagelem. Nedávno byl zveřejněn přehledový článek (McAlister, Radiochim. Acta 99, 151–159 (2011)).

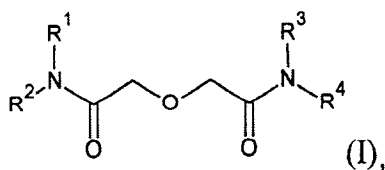
20

Dosud známé metody separace radionuklidů jsou obvykle náročné na substráty, složité na provedení, a často vyžadují stanovení složek gama spektrometrií.

25

Podstata vynálezu

30 Předkládaný vynález se týká způsobu separace směsi radionuklidů, jehož podstata spočívá v tom, že se separace provádí na chromatografickém papíru předem naimpregnovaném nepolárním extrakčním činidlem *N,N,N,N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I



35

přičemž R1, R2, R3, R4 mohou být stejné nebo různé, vybrané ze skupiny zahrnující C1–C10 alkyl, C6–C10 aryl, C3–C10 heteroaryl obsahující alespoň jeden heteroatom, C3–C10 heterocyklyl obsahující alespoň jeden heteroatom, kde heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující O, S, N, P, s vodným roztokem minerální kyseliny jako mobilní fázi. *N,N,N,N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem může být například *N,N,N,N'*-tetraoktyldiglykolylamid (TODGA).

40

N,N,N,N'-Tetraoktyldiglykolylamid je extrakční činidlo, dosud známé k použití například při extrakčních alkalických kovů nebo aktinoidů jako součást mobilní, či inertní stacionární fáze. Chromatografický papír nepatří mezi inertní stacionární fáze, při chromatografii se účastní –OH skupinami procesu separace.

45

Minerální kyselina může být například kyselina dusičná, kyselina chlorovodíková. Roztok minerální kyseliny může mít koncentraci v rozmezí 0,05 až 5 M, s výhodou 0,5 až 2 M, výhodněji 1 M.

50

Příprava impregnovaného chromatografického papíru se s výhodou provádí tak, že se na chromatografický papír nanese 0,1 až 10% (w/w) roztok N,N,N,N' -tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I v nepolárním rozpouštědle, například pentanu, hexanu, heptanu, oktanu, petroletheru a jejich směsi. S výhodou se nanese 1% roztok N,N,N,N' -tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I. Nanesení roztoku extrakčního činidla lze provést například ponořením chromatografického papíru do roztoku nebo nasprejováním roztoku na chromatografický papír.

Předmětem předkládaného vynálezu je i chromatografický papír impregnovaný N,N,N,N' -tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I.

Předmětem předkládaného vynálezu je dále sada pro separaci směsi radionuklidů, obsahující chromatografický papír impregnovaný N,N,N,N' -tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I a minerální kyselinu o koncentraci v rozmezí 0,1 až 5 M, s výhodou 0,1 až 3 M.

Výhodou postupu podle vynálezu je snadnost přípravy a provedení chromatografie, a rovněž to, že lze za těchto podmínek určit poměr aktivit těchto radionuklidů bez nutnosti použití finančně náročné gama spektrometrie, pouze měřením aktivity nastříhaných částí chromatogramu.

Ve výhodném provedení lze provést dvoudimenzionální (2D) eluci, kdy se nejprve provede separace směsi radionuklidů způsobem podle vynálezu, a po uplynutí daného časového intervalu v závislosti na poločasech rozpadu rozpadové řady se ve směru v podstatě kolmém ke směru původní eluce provede separace způsobem podle vynálezu. Tak lze z mateřských radionuklidů eluovaných v prvním kroku získat dále jejich dceřinné rozpadové produkty. Druh i koncentrace minerální kyseliny mohou být v obou krocích stejné nebo různé.

S výhodou je směsí radionuklidů směs $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$. Tato směs radionuklidů se za uvedených podmínek dělí tak, že thorium zůstává na startu, aktinium má retenční faktor cca 0,2 a naopak olovo cca 0,7 a radium cca 0,9. Dělení této směsi má značný význam v nukleární medicíně, například pro kontrolu kvality preparátů ^{223}Ra . Podobně lze podle vynálezu analyzovat/preparovat směsi $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ a $^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$, aj.

Objasnění výkresů

Obr. 1. znázorňuje schematicky radiochromatogram – příklad 2.

Obr. 2a ukazuje radiochromatogram měřený ihned po separaci a Obr. 2b po 1 hodině – (příklad 2).

Obr. 3 ukazuje radiochromatogram směsi ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{223}Ra , měřený po vyměření krátce žijících nuklidů ^{211}Pb , ^{211}Bi . Pík na startu odpovídá ^{227}Th , následuje ^{227}Ac a pík ^{223}Ra s postupně se ustavující rovnováhou s dceřinými produkty – příklad 2.

Obr. 4 znázorňuje chromatogram domněle čistého preparátu ^{223}Ra . Pík 1 – ^{227}Th , pík 2 – ^{227}Ac , pík 3 – ^{223}Ra , eluce 1M HNO_3 .

Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1: Příprava impregnovaného chromatografického papíru

Ze zásobního archu nebo role chromatografického papíru, např. Whatman-1, se připraví proužek vhodné velikosti – vystříhnutím nebo vyseknutím, o velikosti např. 1 x 20 cm proužek anebo aršík cca 20 x 20 cm, v případě 2D chromatografie. Rozpuštěním extrakčního činidla TODGA nebo jiného podobného, v nepolárním rozpouštědle, například čistém n-hexanu, pentanu, petro-

léteru nebo jejich směsi, se připraví impregnační roztok o koncentraci 1 % w/w. Proužek papíru se ponoří do takto připraveného roztoku, například jednou na 5 s, případně se může připravený roztok nasprejovat na papír. Následně se rozpouštědlo nechá odpařit za laboratorní, anebo i zvýšené teploty, například 50 °C.

5

Příklad 2: Dělení směsi $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$

Na proužek nebo aršík připravený podle příkladu 1 se vyznačí start a konec chromatogramu. Na start se nanese roztok směsi radionuklidů, nebo předpokládaného čistého radionuklidu, například v 1 μL 1M HNO_3 tak, aby se rovnoměrně vsákl – buď jednobodově, anebo jako tenký proužek na vyznačenou startovní čáru. Po vsáknutí se poté chromatogram umístí do vyvíjecí komory a vyvíjí se v minerální kyselině, například 1M HNO_3 , vzestupně, sestupně anebo horizontálně. Po dosažení vyznačeného konce chromatogramu se proces přeruší a proužek se vysuší. Následně se chromatogram vyhodnotí měřením aktivit.

15

Obr. 1 ukazuje schematicky výsledek chromatografického dělení. Thorium zůstává na startu, aktinium má retenční faktor cca 0,2 a naopak olovo cca 0,7 a radium cca 0,9. Důležitým faktorem v tomto konkrétním případě jsou poločasy a typ rozpadu členů této rozpadové řady. Obr. 2a ukazuje radiochromatogram měřený ihned po separaci a Obr. 2b radiochromatogram měřený po 1 hodině. Obr. 3 ukazuje radiochromatogram měřený po vymření krátce žijící nuklidů olova-211 a bismutu-211. Aktinium-227 je nízkenergetickým β^- zářičem – proto není na chromatogramu úplně zřetelně rozlišitelné, avšak po krátké době dojde k ustavení radioaktivní rovnováhy s dceřinými produkty – vyšší energie záření a pík se objeví. Naopak pík olova-211 postupně úplně vymizí, protože se rozpadá s poločasem rozpadu cca 36 min. Oproti tomu pík radia úměrně vzroste, protože dochází v důsledku ustavení rozpadové rovnováhy k nárůstu aktivity. Identita všech píků byla ověřena pomocí gama spektrometrie.

20

25

30 Příklad 3

Dalším příkladem je využití vynálezu v nukleární medicíně ve formě kitu pro kontrolu radionuklidové čistoty preparátů Ra-223. Postupuje se obdobně, jak je uvedeno v příkladech 1 a 2. Ideálně žádná aktivita nebo taková, která je pod přípustným deklarovaným limitem daného preparátu, by neměla zůstat v první polovině vyvinutého chromatogramu – tzn., aby byl bez příměsí mateřských radionuklidů Th-227 a Ac-227. Chromatogram domněle čistého preparátu Ra-223, ve kterém byly detekovány nečistoty Ac a Th, je znázorněna na Obr. 4.

35

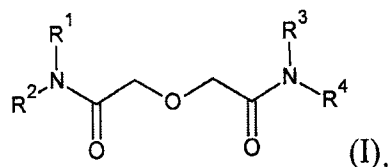
40 Průmyslová využitelnost

Způsob chromatografické separace směsi radionuklidů, chromatografický papír, způsob jeho přípravy a sada pro separaci směsi radionuklidů podle tohoto vynálezu naleznou uplatnění ke zjištění složení a/nebo čistoty směsí radionuklidů, nebo k oddělení jedné nebo více složek ze směsi, například oddělení dceřinného radionuklidu potřebného pro použití např. v medicíně od mateřského a dceřinných radionuklidů.

45

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob chromatografické separace směsi radionuklidů, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se separace provádí na chromatografickém papíru předem naimpregnovaném nepolárním extrakčním činidlem *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I



10 přičemž R1, R2, R3, R4 jsou stejné nebo různé, vybrané ze skupiny zahrnující C1–C10 alkyl, C6–C10 aryl, C3–C10 heteroaryl obsahující alespoň jeden heteroatom, C3–C10 heterocyklyl obsahující alespoň jeden heteroatom, kde heteroatomy jsou vybrány ze skupiny zahrnující O, S, N, P, s vodným roztokem minerální kyseliny jako mobilní fázi.

15 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se nejprve provede separace směsi radionuklidů na chromatografickém papíru předem naimpregnovaném roztokem nepolárního extrakčního činidla *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I s vodným roztokem minerální kyseliny jako mobilní fázi, a po uplynutí časového intervalu v závislosti na
20 poločasech rozpadu rozpadové řady se ve směru v podstatě kolmém ke směru původní eluce provede další separace na stejném chromatografickém papíru s vodným roztokem minerální kyseliny jako mobilní fázi.

25 3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že směsí radionuklidů je směs vybraná ze skupiny zahrnující ²²⁷Ac/²²⁷Th/²²³Ra/²¹¹Pb, ²²⁹Th/²²⁵Ac a ²²⁸Th/²²⁴Ra.

4. Chromatografický papír pro provádění způsobu podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je impregnovaný *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I.

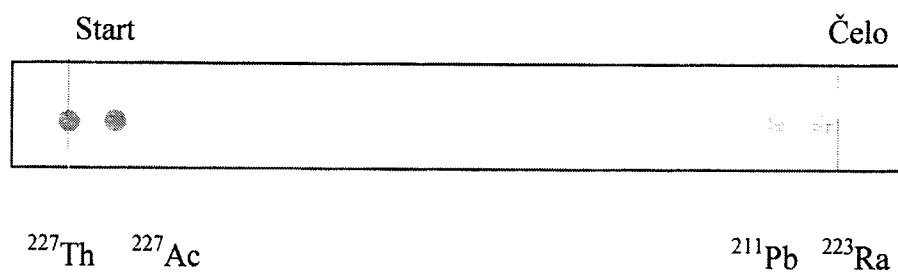
30 5. Způsob přípravy impregnovaného chromatografického papíru podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se na chromatografický papír nanese 0,1 až 10%, w/w, roztok *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I.

35 6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že nanesení roztoku *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I se provede ponořením chromatografického papíru do roztoku nebo nasprejováním roztoku na chromatografický papír.

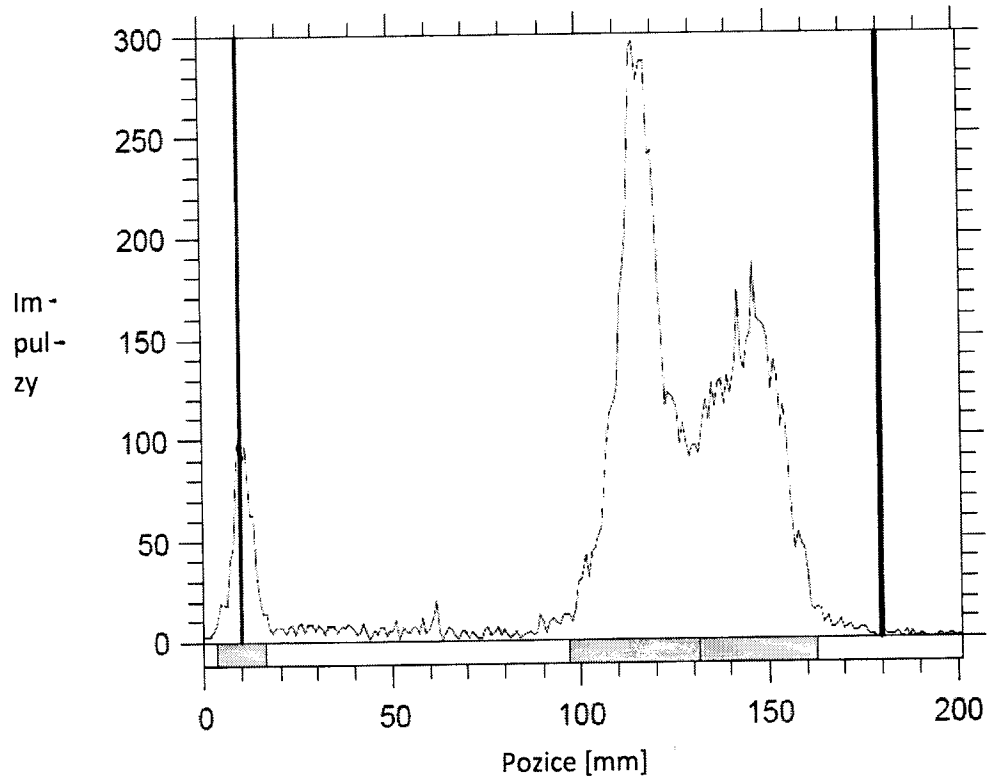
40 7. Způsob podle nároku 5 nebo 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že rozpouštědlo pro roztok *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I je vybráno ze skupiny zahrnující pentan, hexan, heptan, oktan, petroléter a jejich směsi.

45 8. Sada pro chromatografickou separaci směsi radionuklidů způsobem podle kteréhokoli z předchozích nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje chromatografický papír impregnovaný *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidem obecného vzorce I a minerální kyselinu o koncentraci v rozmezí 0,1 až 5 M.

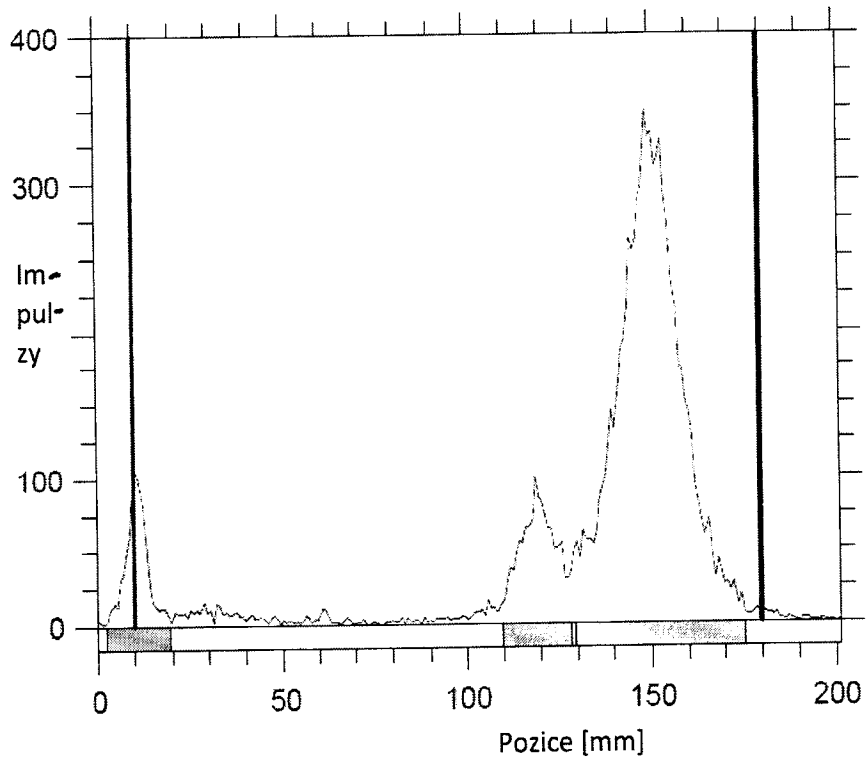
Obr. 1



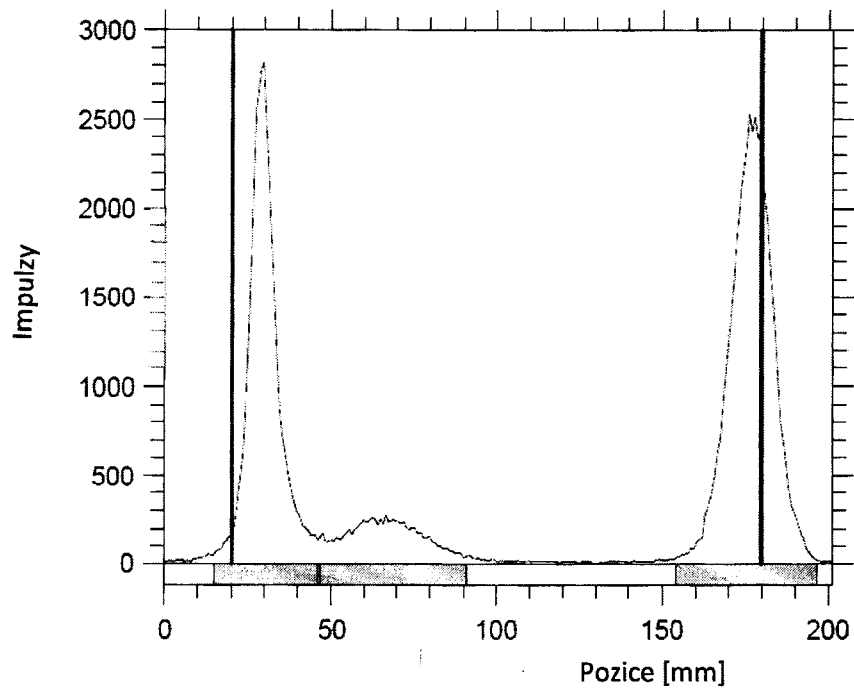
Obr. 2a



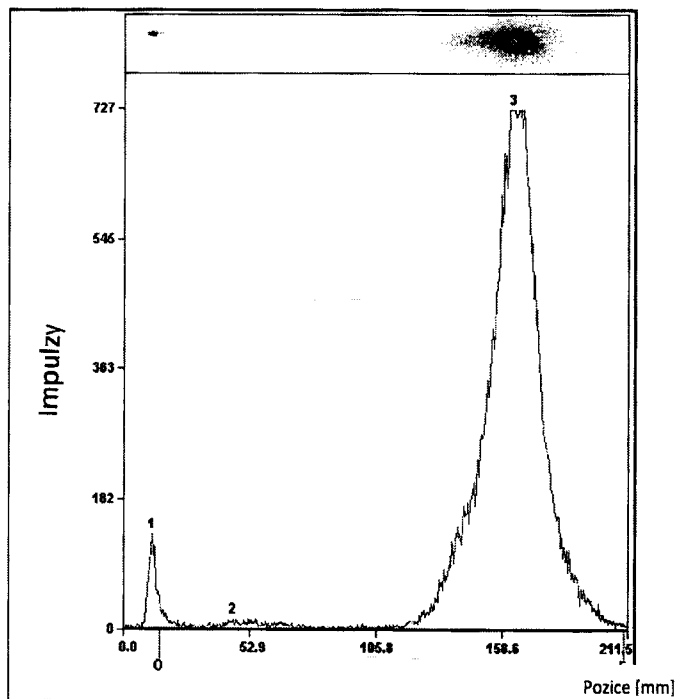
Obr. 2b



Obr. 3



Obr. 4



Konec dokumentu

P6

Kozempel et al. 2016

Generátor ^{223}Ra

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

29 333

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

C22B 26/20 (2006.01)
C22B 3/42 (2006.01)
B01D 15/36 (2006.01)
G21G 1/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-31943**
(22) Přihlášeno: **22.12.2015**
(47) Zapsáno: **04.04.2016**

(73) Majitel:
České vysoké učení technické v Praze, Praha 6, CZ
ÚJV Řež, a.s., Husinec - Řež, CZ

(72) Původce:
RNDr. Ján Kozempel, Ph.D., Uherský Brod, CZ
RNDr. Martin Vík, Unín, CZ
Ing. Petra Mičolová, Rtyně v Podkrkonoší, CZ
Bc. Anna Bajzíkova, Liberec, CZ
Ing. Lenka Marešová, Veltrusy, CZ
Ing. Ilona Poštová, Roztoky u Prahy, CZ

(74) Zástupce:
INVENTIA s.r.o., RNDr. Kateřina Hartvichová, Na
Bělidle 3, 150 00 Praha 5

(54) Název užitého vzoru:
Generátor 223Ra

CZ 29333 U1

Generátor ^{223}Ra Oblast techniky

Předkládané technické řešení se týká radionuklidového generátoru $^{227}\text{Ac} / ^{227}\text{Th} / ^{223}\text{Ra}$.

Dosavadní stav techniky

- 5 Radionuklidové generátory se s výhodou používají k přípravě radiofarmak, zejména tam, kde není dostupný urychlovač nabitých částic nebo jaderný reaktor. Příkladem může být zejména generátor $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ používaný k SPECT diagnostickým vyšetřením a $^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$ pro PET. Mezi generátory pro terapeutické β radionuklidy patří např. $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$. Pro cílenou alfa částicovou terapii lze s výhodou použít generátoru $^{227}\text{Ac} / ^{227}\text{Th} / ^{223}\text{Ra}$, přičemž výsledným produktem je ^{223}Ra . Guseva a kol. publikovali postup využívající sorbent Dowex-1 (*Radiokhimiya* 46, 1, 10 54-58, 2004). Tato metoda však dlouhodobě neposkytuje ^{223}Ra v dostatečné čistotě, přičemž eluát obsahuje zbytky ^{227}Th , případně ^{227}Ac . Pro dosažení vyšší kvality je zapotřebí použití několika dočišťovacích kroků a dalších sorbentů, zejména pro extrakční chromatografii.

Podstata technického řešení

- 15 Předkládané technické řešení popisuje generátor radionuklidu ^{223}Ra , který poskytuje ^{223}Ra bez příměsí ^{227}Ac a ^{227}Th , k jejichž vymývání může zejména při dlouhodobém používání generátoru v důsledku radiační degradace sorbentu, atomovému odrazu dceřiných nuklidů a chemickým stopovým nečistotám docházet. Výhodou navrhovaného řešení je možnost použití pouze jednoho typu sorbentu jak pro vlastní kolonku generátoru, tak i pro dočišťovací kolonku. V průběhu eluce 20 ^{227}Ac a ^{227}Th zůstávají převážně na koloně, ^{223}Ra se vymývá. Překvapivě na stejném typu sorbentu dochází k dodatečnému zachytu ^{227}Ac a ^{227}Th , ačkoliv na koloně dochází k jejich postupnému vymývání.

- Předmětem předkládaného technického řešení je generátor pro produkci ^{223}Ra z $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$. Generátor obsahuje rezervoár pro eluční roztok, jehož výstup je veden přes napouštěcí ventil do 25 separační kolonky naplněné iontoměničem, a její výstup je veden přes připouštěcí a/nebo odvzdušňovací ventil do zachytné kolonky naplněné iontoměničem, na jejímž výstupu je uspořádán vypouštěcí ventil, s výhodou jsou jednotlivé součásti uspořádány vertikálně, s tím, že rezervoár pro eluční roztok je umístěn nejvýše, vypouštěcí ventil nejnižší.

- 30 Připouštěcí a/nebo odvzdušňovací ventil, s výhodou lze použít třicestný ventil, slouží k odvzdušnění generátoru při nanášení směsi radionuklidů na separační kolonku a při začátku eluce.

Separací kolonka je s výhodou plastová a/nebo skleněná chromatografická kolonka, výhodněji o objemu v rozmezí 1,5 až 25 ml, nejvýhodněji o objemu 2,5 až 4,5 ml.

Zachytná kolonka je s výhodou plastová nebo skleněná chromatografická kolonka, výhodněji o objemu v rozmezí 0,25 až 2,5 ml, nejvýhodněji o objemu 0,4 až 1 ml.

- 35 Iontoměnič je s výhodou v obou kolonkách stejný, přičemž se použije anex na bázi styrenu síťovaného divinylbenzenem, kde obsah síťovacího činidla je v rozsahu 5 až 50 %, výhodně 8 % až 16 % (např. Dowex 1x8 - silný anex síťovaný 8 a více % divinylbenzenem) v nitrátovém cyklu, s výhodou je iontoměnič ekvilibrovaný promytím elučním roztokem.

- 40 Pokud je jako výchozí použit iontoměnič Dowex 1x8, 100-200 mesh (projde otvory v síti velikosti 74 až 150 μm) v Cl^- cyklu, před použitím se nechá bobtnat v 0,1 M HNO_3 .

Ve výhodném provedení je poměr objemu lože sorbentu zachytné a separační kolonky v rozmezí 1:50 až 1:1, výhodně 1:5 až 1:2,5.

- Výhodou navrhovaného řešení je možnost použití pouze jednoho typu sorbentu (např. Dowex-1x8), jak pro separační i zachytnou kolonku. V průběhu eluce ^{227}Ac a ^{227}Th zůstávají převážně na 45 separační koloně, ^{223}Ra se vymývá. Překvapivě na stejném typu sorbentu v zachytné kolonce dochází k dodatečnému zachytu ^{227}Ac a ^{227}Th , ačkoliv na separační kolonce dochází k jejich postupnému vymývání.

Průtok elučního roztoku přes generátor může probíhat volně působením gravitační síly, nebo může generátor dále obsahovat peristaltické čerpadlo v isokratickém uspořádání pro zajištění průtoku elučního roztoku. Eluce může probíhat i gradientově. S výhodou jsou při eluci jímány frakce o objemu v rozmezí 0,5 až 1,5 ml. Při použití peristaltického čerpadla slouží odvzdušňovací ventil i k odtlakování systému, s výhodou může být také využit i pro dávkování elučního roztoku s pozmeněným složením (např. dávkování elučního roztoku s vyšším zastoupením kyseliny dusičné apod.).

Eluční roztok s výhodou obsahuje směs 0,6 až 0,8 M vodného roztoku kyseliny dusičné a methanolu v objemových poměrech roztok kyseliny dusičné: methanol = 30:70 až 10:90.

Předkládané technické řešení poskytuje generátor pro přípravu radionuklidu ^{223}Ra bez příměsí ^{227}Ac a ^{227}Th , k jejichž vymývání může docházet v generátorech dosud popisovaných ve stavu techniky zejména při dlouhodobém používání generátoru v důsledku radiační degradace sorbentu, atomovému odrazu dceřiných nuklidů a chemickým stopovým nečistotám.

S použitím generátoru podle předkládaného technického řešení je možné získat čistou frakci ^{223}Ra ve formě dusičnanu bez přítomnosti mateřských radionuklidů ^{227}Ac a ^{227}Th . V příkladech bylo provedeno stanovení radionuklidové čistoty eluátu pomocí alfa a gama spektrometrie a na Obr. 2 a 3 jsou porovnána spektra čisté frakce ^{223}Ra vůči směsi radionuklidů zachycených na separační kolonce.

Objasnění výkresů

Obrázek 1. Znázorňuje schematicky generátor ^{223}Ra .

Obrázek 2. Porovnání gama spekter čisté frakce ^{223}Ra a směsi radionuklidů zachycených na separační kolonce.

Obrázek 3 : Porovnání alfa spekter čisté frakce ^{223}Ra a směsi radionuklidů zachycených na separační kolonce.

Obrázek 4: Eluční profil ^{223}Ra .

Obrázek 5: Průběh separace směsi $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$ před zařazením záchytné kolonky,

Obrázek 6: Průběh separace směsi $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$ po zařazení záchytné kolonky.

Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1: Příprava radionuklidového generátoru

Radionuklidový generátor je znázorněn na Obr. 1, a obsahuje rezervoár 1 pro eluční roztok, napouštěcí ventil 2, separační kolonku 3, třicestný přepouštěcí/odvzdušňovací ventil 4, záchytnou kolonku 5, vypouštěcí ventil 6.

Připraví se separační 3 a záchytná kolonka 5, 5 g sorbentu Dowex 1x8, 100-200 mesh v Cl⁻ cyklu se nechá bobtnat v 0,1M HNO₃, následně se převede do nitrátového cyklu ve směsi 0,7M HNO₃ a 80 % methanolu. Část sorbentu se nanese na prázdnou plastovou kolonku o objemu cca 2,5 mL a promyje se cca 30 mL stejnou směsí, tím se připraví separační kolonka 3. Analogicky se postupuje při přípravě záchytné kolonky 5, kdy se iontoměnič nanese na kolonku o objemu 0,5 mL. Uspořádání generátoru je takové, že eluát ze separační kolonky 3 vstupuje přes připouštěcí a/nebo odvzdušňovací ventil 4 na záchytnou kolonku 5. Zásobní roztok ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{223}Ra se převede do 0,7M HNO₃ v 80 % methanolu a takto se nanese na separační kolonu 3 až do úplného vsáknutí, přičemž eluát proudí přímo na záchytnou kolonu 5 a současně se začnou sbírat jednotlivé frakce. Eluce se provádí gravitační silou při laboratorní teplotě, ale s výhodou lze použít i peristaltické čerpadlo. Celkové ztráty ^{223}Ra při první separaci na kolonce 3 a záchytné kolonce 5 by neměly přesáhnout 5 až 10 %.

Příklad 2: Eluce ^{223}Ra

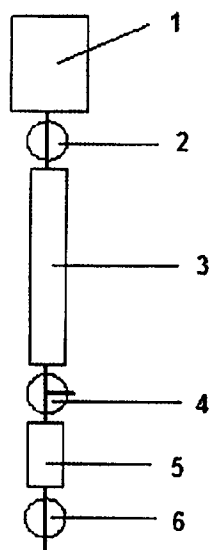
Připravený radionuklidový generátor dle předchozího příkladu 1 je eluován roztokem 0,7M kyseliny dusičné a methanolu (80 % V/V). Eluát proudí z rezervoáru přes separační kolonku přes přepouštěcí/odvzdušňovací ventil do záchytné kolonky a současně jsou jímány frakce o objemu 0,5 až 1 ml. Eluce je prováděna gravitačně při laboratorní teplotě nebo pomocí peristaltického čerpadla. Frakce s elučním objemem 10 až 40 ml obsahují ^{223}Ra bez příměsí ^{227}Ac a ^{227}Th . Průběh eluce, eluční profil a čistota eluátu jsou znázorněny na Obr. 2 až 6.

NÁROKY NA OCHRANU

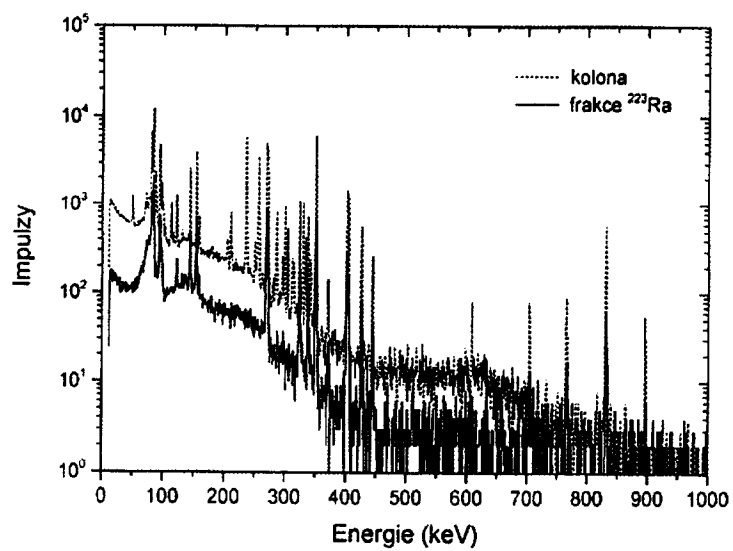
1. Generátor pro produkci ^{223}Ra z $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje rezervoár (1) pro eluční roztok, jehož výstup je veden přes napouštěcí ventil (2) do separační kolonky (3) naplněné iontoměničem, a její výstup je veden přes připouštěcí a/nebo odvzdušňovací ventil (4) do záchytné kolonky (5) naplněné iontoměničem, na jejímž výstupu je uspořádán vypouštěcí ventil (6).
2. Generátor podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že připouštěcí a/nebo odvzdušňovací ventil (4) je třífcestný ventil.
3. Generátor podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že separační kolonka (3) je plastová a/nebo skleněná chromatografická kolonka o objemu v rozmezí 1,5 až 25 ml.
4. Generátor podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě n ý t í m**, že záchytná kolonka (5) je plastová a/nebo skleněná chromatografická kolonka o objemu v rozmezí 0,25 až 2,5 ml.
5. Generátor podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě n ý t í m**, že iontoměničem je anex na bázi styrenu síťovaného divinylbenzenem v nitrátovém cyklu, přičemž obsah síťovacího činidla je v rozsahu 5 až 50 %.
6. Generátor podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě n ý t í m**, že dále obsahuje peristaltické čerpadlo v isokratickém uspořádání.
7. Generátor podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě n ý t í m**, že rezervoár (1) obsahuje jako eluční roztok směs 0,6 až 0,8 M vodného roztoku kyseliny dusičné a methanolu v objemových poměrech roztok kyseliny dusičné: methanol = 30:70 až 10:90.
8. Radionuklidový generátor podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě n ý t í m**, že poměr objemu lože sorbentu záchytné (5) a separační kolony (3) je v rozmezí 1:50 až 1:1.

3 výkresy

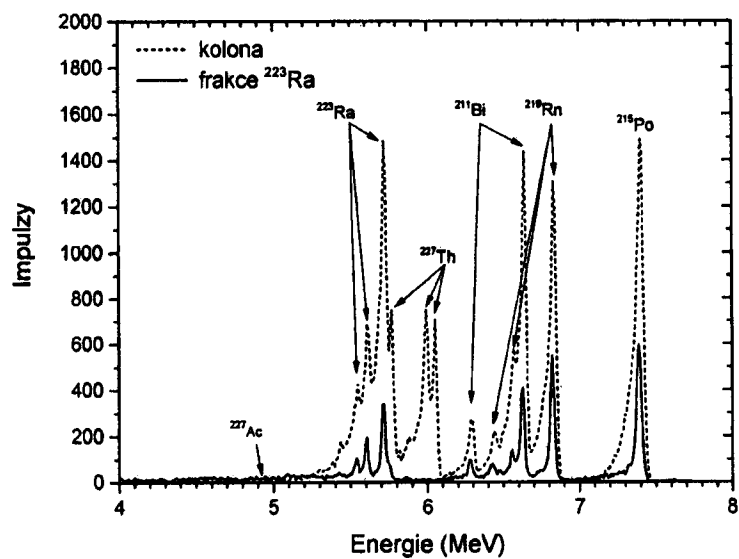
Obrázek 1



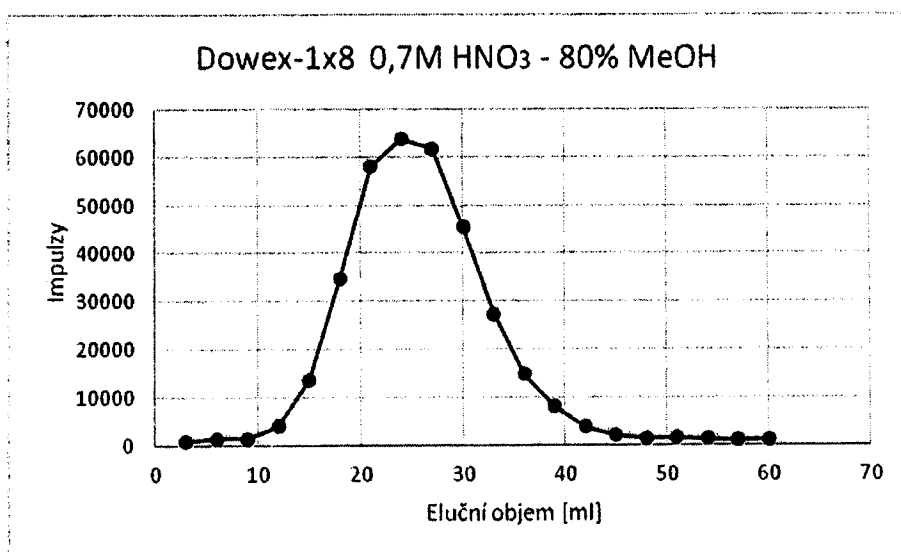
Obrázek 2



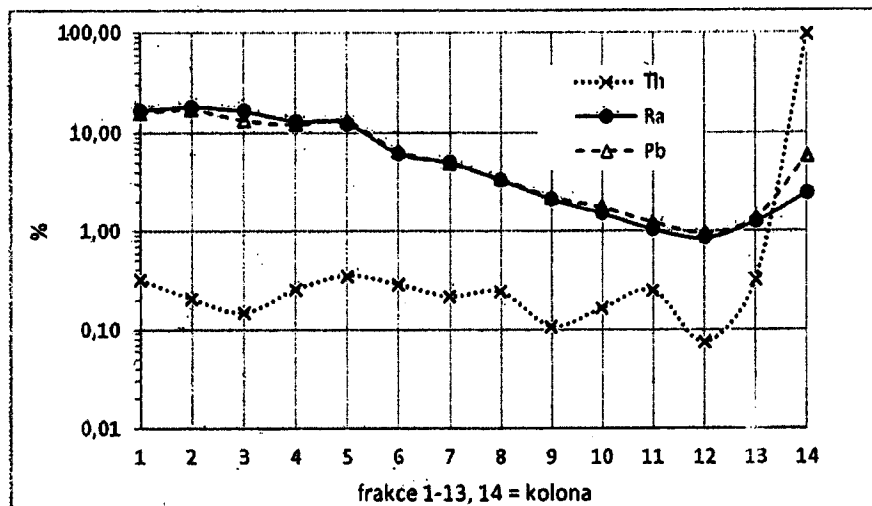
Obrázek 3



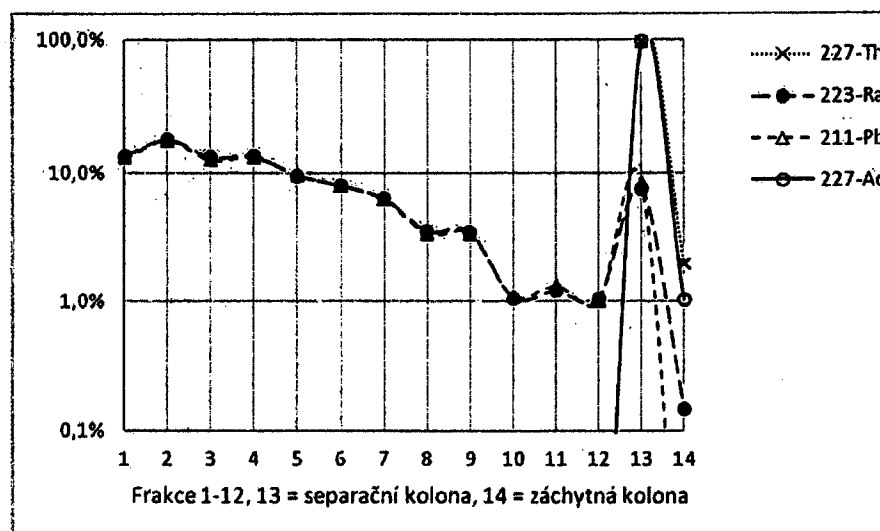
Obrázek 4



Obrázek 5



Obrázek 6



Konec dokumentu

P7

Kozempel et al. 2012

Preparation of ^{67}Cu via deuteron irradiation of ^{70}Zn

DOI: 10.1524/ract.2012.1939

P8

Holzwarth et al. 2012

Radiolabelling of nanoparticles by proton irradiation: temperature control in nanoparticulate powder targets

DOI: [10.1007/s11051-012-0880-y](https://doi.org/10.1007/s11051-012-0880-y)

P9

Abbas et al. 2013

Feasibility study of production of radioactive carbon black or carbon nanotubes in cyclotron facilities for nanobioscience applications
DOI: 10.1016/j.apradiso.2012.11.012

P10

Holzwarth et al. 2014

⁷Be-recoil radiolabelling of industrially manufactured silica nanoparticles

DOI: 10.1007/s11051-014-2574-0

P11

Möller et al. 2013

Gold nanoparticle aerosols for rodent inhalation and translocation studies

DOI: 10.1007/s11051-013-1574-9

P12

Kozempel et al. 2015

Prospective carriers of ^{223}Ra for targeted alpha particle therapy

DOI: 10.1007/s10967-014-3615-y

P13

Mičolová et al. 2016

Příprava ^{223}Ra a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ značených hydroxyapatitů a jejich in vitro stabilita

<http://www.prolekare.cz/nuklearni-medicina-clanek/priprava-223ra-a-99mtc-znacenych-hydroxyapatitu-a-jejich-in-vitro-stabilita-57752>

P14

Mokhodoeva et al. 2016

Study of ^{223}Ra uptake mechanism by Fe_3O_4 nanoparticles:
towards new prospective theranostic SPIONs

DOI: 10.1007/s11051-016-3615-7

P15

Gibson et al. 2016

7-Beryllium-Recoil-Labeling of Nanoparticles

DOI: 10.4032/9789814669092

P16

Kozempel et Vlk 2014

Nanoconstructs in Targeted Alpha-Therapy

DOI: 10.2174/1877912305666150102000549

7. Appendix – další publikace

A1 Kozempel et al. 2011

A2 Abbas et al. 2011

A3 Marmorato et al. 2011

A4 Simonelli et al. 2011

A5 Gibson et al. 2011

A1

Kozempel et al. 2011 Update on ⁶⁷Cu half-life

DOI: 10.1524/ract.2011.1879

A2

Abbas et al. 2011

Simultaneous Experimental Determination of Energy and Intensity of Cyclotron
Beams in the Energy Range Below 40 MeV

DOI: 10.1109/TNS.2010.2089805

A3

Marmorato et al 2011

⁵⁶Co-labelled radioactive Fe₃O₄ nanoparticles for *in vitro* uptake
studies on Balb/3T3 and Caco-2 cell lines

DOI: 10.1007/s11051-011-0577-7

A4

Simonelli et al. 2011

Cyclotron production of radioactive CeO₂ nanoparticles and their
application for in vitro uptake studies

DOI: 10.1109/TNB.2011.2119491

A5

Gibson et al. 2011

Radiolabelling of engineered nanoparticles for in vitro and in vivo tracing
applications using cyclotron accelerators

DOI: 10.1007/s11051-011-0577-7