

České vysoké učení technické

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

Katedra jaderné chemie

*Studium dlouhodobé stability
kompozitů pro separaci ^{68}Ge / ^{68}Ga*

The Study of Long-Term stability of Composites for $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Separation



Kristýna Kroftová

Bakalářská práce

Praha 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod odborným vedením Ing. Kateřiny Fialové. Použité zdroje a literatura jsou řádně citovány.

V Praze dne 12. 8. 2020

.....

Podpis

Poděkování

Především bych chtěla poděkovat Ing. Kateřině Fialové, bez jejíchž rad, věcných poznámek a odborného vedení by tato práce nemohla vzniknout.

Dále děkuji svému konzultantovi RNDr. Martinu Vlkovi, Ph.D. a také doc. RNDr. Jánu Kozempelovi, Ph.D. za jejich cenné komentáře, díky nimž jsem byla schopná tuto práci dokončit.

Velké poděkování patří také doc. Ing. Ferdinandu Šebestovi, CSc. za poskytnuté materiály a přístroje a stejně tak za hodnotné rady a Ing. Kryštofu Adámkovi za jeho výzkum, jenž předcházel této práci a který pro mě byl inspirací. Také děkuji Ing. Lence Procházkové za přípravu a charakterizaci NiO-TiO₂ a Ing. Kseniyae Popovich za pomoc s charakterizací podvojných oxidů.

Mé díky patří i celému kolektivu katedry jaderné chemie FJFI za veškerou pomoc, která přispěla ke vzniku této práce.

Na závěr bych chtěla poděkovat RNDr. Ing. Petru Distlerovi, Ph.D. et Ph.D., který mě přivedl ke studiu jaderné chemie, za jeho rady a podporu. V neposlední řadě děkuji i své rodině, jmenovitě Ing. Andree Reifové, Marii Kroftové, Janu Kroftovi a svým přátelům za všestrannou podporu po celou dobu mého studia.

Název práce: Studium dlouhodobé stability kompozitů pro separaci $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Autorka: Kristýna Kroftová

Obor: Jaderná chemie

Druh práce: Bakalářská práce

Vedoucí práce: Ing. Kateřina Fialová, Skupina radiofarmaceutické chemie,
Katedra jaderné chemie, České vysoké učení technické v Praze

Konzultant: RNDr. Martin Vlk, Ph.D., Katedra jaderné chemie, České vysoké
učení technické v Praze

Abstrakt:

Bakalářská práce byla zaměřena na studium sorbentů pro konstrukci $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuklidového generátoru a na jeho dlouhodobou chemickou stabilitu. V úvodní části byla provedena literární rešerše, ve které byla popsána problematika ^{68}Ga a jeho využití pro diagnostické účely v nukleární medicíně. V experimentální části byl připraven generátor s matricí $\text{CeO}_2\text{-PAN}$ a byly testovány jeho vlastnosti se zaměřením na získávání radionuklidu s nejvyšším možným výtěžkem, radionuklidovou čistotou, nejnižší možnou toxicitou a také nejnižší možnou kontaminací mateřským ^{68}Ge . Dále byly testovány další sorbenty pro potenciální aplikaci v generátoru. Konkrétně byly připraveny NiO-TiO_2 , $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$ a $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$. Byly sledovány jejich sorpční vlastnosti v sorpčních experimentech s ^{68}Ge a ^{68}Ga a určeny hmotnostní rozdělovací koeficienty a separační faktory pro tyto radionuklidы. Dále byl sledován vliv tepelného opracování připravených oxidů na jejich sorpční vlastnosti, které byly také charakterizovány.

Klíčová slova:

Radionuklidový generátor, $\text{CeO}_2\text{-PAN}$, ^{68}Ge , ^{68}Ga , sorbenty, podvojné oxidy, NiO-TiO_2 , $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$, $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$, hmotnostní rozdělovací koeficient.

Title: The Study of Long-Term stability of Composites for $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Separation

Author: Kristýna Kroftová

Branch: Nuclear Chemistry

Type of thesis: Bachelor thesis

Advisor: Ing. Kateřina Fialová, Radiopharmaceutical Group, Department of Nuclear Chemistry, Czech Technical University in Prague

Consultant: RNDr. Martin Vlk, Ph.D., Radiopharmaceutical Group, Department of Nuclear Chemistry, Czech Technical University in Prague

Abstract:

The aim of this study was to test the long-term chemical stability of composites for construction of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator. In the opening part the usage of ^{68}Ga for diagnostic purposes in nuclear medicine was described. For the experimental part, a generator with a CeO_2 -PAN matrix was prepared and characterized. The focus was on obtaining the radionuclide with the highest possible yield, radionuclide purity, the lowest possible toxicity and also the lowest possible contamination with the parent ^{68}Ge . In addition, other sorbents for potential application in the generator were tested. Specifically, NiO-TiO_2 , $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$ and $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ were prepared. Their sorption properties were monitored in sorption experiments with ^{68}Ge and ^{68}Ga and distribution coefficients and separation factors for these radionuclides were found. Furthermore, the influence of heat treatment on the sorption properties of prepared oxides was monitored and characterized subsequently.

Key words:

Radionuclide generator, CeO_2 -PAN, ^{68}Ge , ^{68}Ga , sorbents, binary oxides, NiO-TiO_2 , $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$, $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$, distribution coefficient.

Seznam použitých zkratek

CT	výpočetní tomografie (<i>Computed Tomography</i>)
ČR	Česká republika
D_g	hmotnostní rozdělovací koeficient
DOTA	kyselina tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová
DTPA	diethylentriamin pentaacetát
EDTA	kyselina ethylenndiamintetraoctová
ERT	terapie vnitřním ozařováním (<i>endoradiotherapy</i>)
EZ	elektronový záchyt
f	štěpná reakce
FDG	[¹⁸ F]fludeoxyglukóza
FPRNA	angiografie (<i>first-pass radionuclide angiography</i>)
HVLP	hromadně vyráběný léčivý přípravek
IP	izomerní přechod
IPA	isopropylalkohol
K_k	konstanta stability komplexů
MeOH	methanol
MIP	prostorová rekonstrukce (<i>maximum intesity projection</i>)
NOTA	kyselina triazacyklononan-1,4,7-tetraoctová
PAN	polyakrylonitril
PET	pozitronová emisní tomografie (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PSP	periodická soustava prvků
RF	radiofarmaceutické chemie
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie (<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>)

TBOT	tetra- <i>n</i> -butyl orthotitanát
TETA	kyselina tetraazacyklotetradekan-1,4,8,11-tetraoctová
TMOS	tetramethyl orthosilikát
TRAP	kyselina triazacyklonan-1,4,7-tetramethylenfosfonová
$T_{1/2}$	poločas přeměny radionuklidu
XRD	rentgenová difrakční analýza
α_{Dg}	separační faktor

Obsah

1. Úvod	10
2. Teoretická část	12
2.1. Nukleární medicína	12
2.1.1. Radiofarmaka	12
2.1.2. Terapie	14
2.1.3. Diagnostika	14
2.2. Příprava radionuklidů	17
2.2.1. Jaderný reaktor	17
2.2.2. Cyklotron	18
2.2.3. Radionuklidové generátory	18
2.3. Typy radionuklidových generátorů	21
2.4. Oxidy v radionuklidových generátorech	24
2.4.1. Obecný postup přípravy a využití podvojných oxidů	25
2.4.2. Polyakrylonitril	26
2.5. Radionuklidový generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	26
2.6. Gallium a jeho využití	29
2.6.1. Koordinační vlastnosti gallia	29
2.6.2. Gallium-68	30
2.6.3. Příprava značených sloučenin s ^{68}Ga	31
3. Experimentální část	35
3.1. Obecné poznámky	35
3.1.1. Přístroje a chemikálie	35
3.1.2. Příprava a testování generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	36
3.1.3. Postup přípravy podvojných oxidů	37
3.1.4. Sorpční experimenty	38
3.2. Výsledky a diskuze	40
3.2.1. Testování generátoru	40
3.2.2. Charakterizace podvojných oxidů	43
3.2.3. Sorpční experimenty	45
4. Závěr	48
5. Použitá literatura	49

1. ÚVOD

Nukleární medicína je klinický obor, jenž se zabývá diagnostikou a léčbou pomocí otevřených radioaktivních zářičů. Ty se mohou vyskytovat ve formě radiofarmak, specifických látek značených radioaktivním nuklidem, jejichž distribuci v těle lze vizualizovat. Předmětem a cílem nukleární medicíny je posuzování zdravotního stavu pacientů před terapií, během ní i po jejím ukončení za současného dohlížení na správnou funkci a morfologii orgánů a tkání *in vivo*. Léčba a diagnostika pomocí radiofarmak využívá poznatků souvisejících lékařských oborů, jako jsou například poznatky z onkologie, radiologie a zobrazovacích metod. V rámci nukleární medicíny došlo k velkému rozvoji molekulárního zobrazování, které je v široké míře využíváno v praxi pro diagnostiku onkologických, kardiovaskulárních či neurologických onemocnění [1].

Po kardiovaskulárních chorobách jsou zhoubné novotvary dlouhodobě druhou nejčastější příčinou úmrtí v ČR, a to u obou pohlaví. Jejich včasná a správná diagnostika hraje klíčovou roli v prodloužení života pacientů.

V rámci léčby nádorových onemocnění je možné pozorovat značný progres. Nejen kvůli účinné diagnostice, ale i kvůli kvalitní lékařské péči a vhodným terapeutickým prostředkům klesá míra úmrtnosti navzdory stále rostoucí incidenci. Již od roku 2005 je pozorovaná lepší organizace protinádorové terapie, např. díky vzniku Komplexních onkologických center. Po postupném rozšíření nových diagnostických metod a zvýšení možnosti včasné diagnostiky nádorových onemocnění je vyšší procento případů diagnostikováno v prognosticky příznivějších stádiích onemocnění [2].

Jednou z moderních zobrazovacích metod nukleární medicíny je pozitronová emisní tomografie (PET). Výběr radiofarmak pro ni vhodných a zároveň dostupných se dlouhodobě rozšiřuje díky zvyšujícímu se zájmu o tuto metodu. V posledních deseti letech se s ohledem na onkologické aplikace dostalo do popředí ^{68}Ga , pro svojí jednoduchou separaci z radionuklidového generátoru, oproti např. stále široce rozšířenému ^{18}F , který je připravován na cyklotronu. V klinické praxi se již běžně využívá ^{68}Ga pro diagnostiku neuroendokrinních nádorů např. ve formě [^{68}Ga]PSMA, [^{68}Ga]DOTA-TOC, [^{68}Ga]DOTA-TATE a [^{68}Ga]DOTA-NOC [3,4,5,6].

Moderní komerčně dodávané radionuklidové generátory poskytují gallium ve vhodné chemické formě navzdory ne vždy dostatečné radionuklidové čistotě. Z tohoto důvodu se při získávání ^{68}Ga zařazují do pracovního postupu různé dodatečné čistící metody, které jsou nejen časově náročné, ale také snižují výtěžek gallia [7].

Hlavním cílem této práce bylo studium vhodných systémů pro separaci $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jako jsou podvojné oxidy, které by se potenciálně mohly využít ve formě sorbentů radionuklidového generátoru. Dalším bodem byla pak optimalizace separačního systému, aby poskytoval eluát v dostatečné kvalitě bez nutnosti následných dočišťovacích technik.

Cíle této práce jsou:

1. Příprava $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru s matricí $\text{CeO}_2\text{-PAN}$ syntetizované v práci [8].
2. Testování připraveného generátoru.
3. Syntéza a charakterizace podvojných oxidů $\text{NiO}\text{-TiO}_2$, $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ a $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$.
4. Testování separačních vlastností podvojných oxidů při sorpci ^{68}Ge a ^{68}Ga .

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Nukleární medicína

Za počátek nukleární medicíny lze považovat rok 1901, kdy francouzský fyzik Henri Danlos použil přirozeně se vyskytující radium k léčbě tuberkulózního kožního onemocnění. K velkému rozvoji přispěl výzkum prvních uměle připravených radioaktivních izotopů, které v roce 1934 objevili manželé Irène Joliot-Curie a Frédéric Joliot-Curie. Nukleární medicína byla zcela vymezena jako nový vědní obor až roku 1967. Od té doby však prošla velkým vývojem [9,10].

V současnosti je nukleární medicína definována jako klinický obor, který využívá otevřených zdrojů ionizujícího záření pro diagnostiku a terapii různých onemocnění. Diagnostické zobrazování s otevřenými zářiči je realizováno za pomoci tzv. indikátorového neboli stopovacího principu, díky němuž je možné sledovat chování radioaktivních izotopů, které interagují chemicky stejně jako stabilní izotopy téhož prvku. Dochází k jejich zvýšenému hromadění v určitých tkáních nebo orgánech. Pomocí scintigrafie, metody snímající obrazy ve vyšetřované anatomické oblasti scintilační kamerou, a vhodného radiofarmaka lze *in vivo* pozorovat chování jediného typu metabolické nebo transportní cesty, enzymové či receptorové vazby nebo reakce antigenu s protílátkou [1,10,11].

2.1.1. Radiofarmaka

Termínem radiofarmakum je označován radioaktivní léčivý přípravek obsahující jeden nebo více radionuklidů. Daný radionuklid je charakterizován svým poločasem přeměny a druhem a energií ionizujícího záření [10-12].

Radiofarmaka obsahují radionuklid v požadované chemické formě. Za radiofarmakum je možné považovat buď samotný prvek nebo, častěji, radionuklidem označené jednoduché anorganické látky, různé organické molekuly, peptidy, proteiny, krevní elementy, steroidy, nukleosidy, buňky a rovněž i eluát z generátoru. K přípravě značených sloučenin je možné využít tzv. kitů, přípravků určených k rekonstrukci nebo ke spojení s požadovaným radionuklidem, čímž je získána konečná forma radiofarmaka [10,11].

Většina radiofarmak se skládá ze dvou komponent, radionuklidu a cílcího vektoru. Cílem je vytvořit takové radiofarmakum, jehož složení, struktura a vazebné poměry daných komponent budou vhodným základem pro budoucí aplikace. Radiofarmakum by mělo být bezpečné pro klinické použití a dále by mělo splňovat co nejnižší toxicitu, snadnou dostupnost (z hlediska výroby a ekonomických aspektů), vhodný poločas přeměny radionuklidu (fyzikální i biologický) a vysokou měrnou aktivitu daného radionuklidu [10,11,13].

Chemické vlastnosti radionuklidů musí umožnit vznik chemické vazby mezi nosičem a radionuklidem s co nejvyšším výtěžkem. Radionuklid se vyskytuje v iontové podobě nebo může být vázán kovalentně, případně ve formě komplexu nebo chelátu. Dále musí značená sloučenina vykazovat dostatečnou stabilitu *in vivo*, po dobu několika poločasů přeměny. Radiofarmaka, která jsou charakterizována delším poločasem přeměny (dny, týdny) jsou vyráběna hromadně (HVLP). Naopak většina dnes využívaných radiofarmak obsahuje radionuklidy s krátkým poločasem přeměny (hodiny, minuty, sekundy), které je nutné vzhledem ke krátké době možné aplikace pacientovi připravovat přímo v nemocnicích nebo v jejich blízkosti. Dalším aspektem pro výrobu radiofarmaka přímo na místě aplikace je, že téměř 95 % všech radiofarmak je využíváno pro diagnostiku. Zbylých 5 % se využívá pro terapeutické účely, kdy je v cíleně ozařované tkáni udělena vysoká radiační dávka [10,11].

Při výrobě radiofarmak je nutné určit cílovou tkáň, podle které se zvolí vhodný nosič. Dále je vybrán radionuklid s požadovanými vlastnostmi, jenž je následně navázán na zvolený nosič, pomocí kterého bude dopraven do cíleného prostoru, s ohledem na fyziologickou funkci daného orgánu. Další možností je podobný transport jako u přirozených iontů, např. $^{68}\text{Ga}^{3+}$ vykazuje afinitu k transferinu analogicky jako např. Fe^{3+} . To však může působit těžkostí, jako je kompetice iontů [11].

Radiofarmaka je možné vyrábět průmyslově nebo distribuovat pomocí registrovaných radionuklidových nosičů, generátorů a prekursorů, které podléhají registraci podle zákona č. 378/2008 Sb., o léčivech [14] (respektive podle směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků). Proces výroby radiofarmak je rozdelen do několika dílčích kroků. Po přípravě požadovaného radionuklidu a jeho úpravě do konečné lékové formy se ohodnotí kvalita daného

farmaka. Samotné radiofarmakum má minimální farmakologický efekt, jelikož je většinou použito stopové množství biologicky aktivní látky [11,12].

2.1.2. Terapie

Velkého využití v radionuklidové terapii mají zářiče β^- . Kromě nich jsou v klinické a preklinické fázi také studovány zářiče emitující Augerovy elektrony a v posledních letech i radionuklidy přeměňující se emisí jedné částice α nebo kaskádou více α a β^- přeměn (tzv. *in vivo* generátory, např. ^{223}Ra).

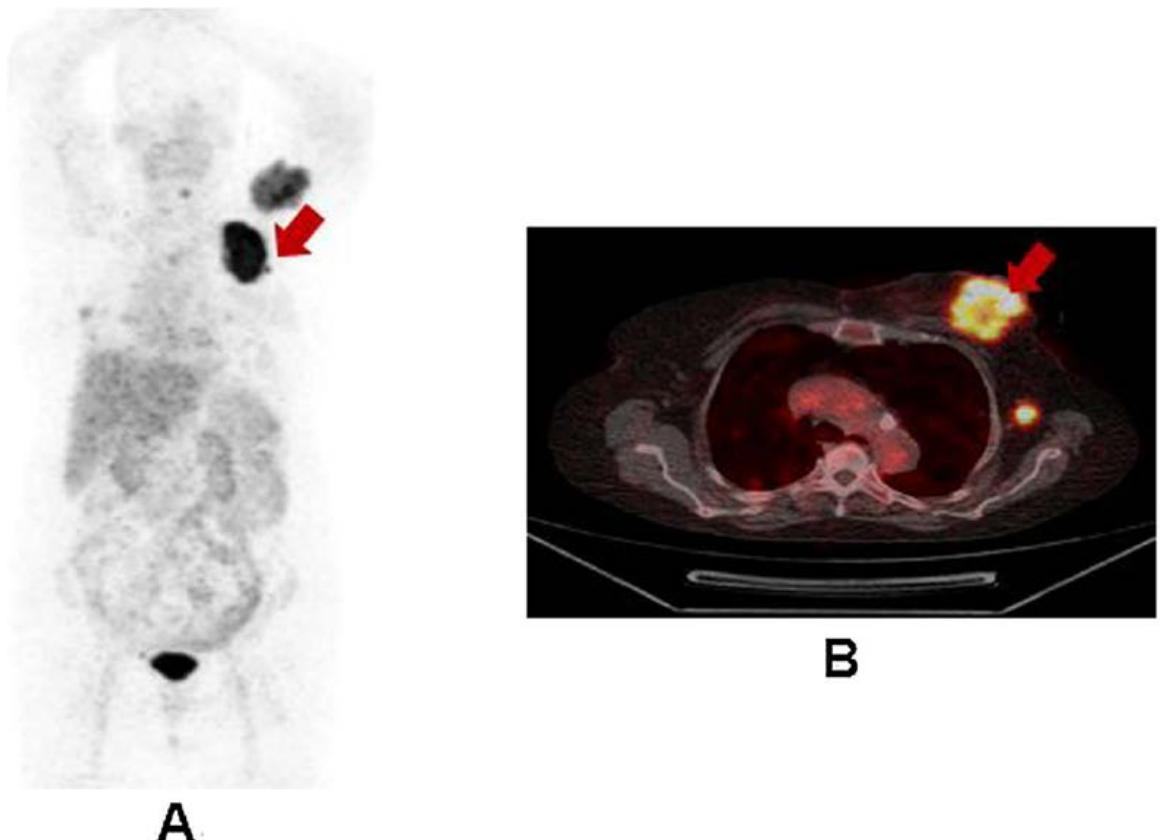
Byly provedeny studie cytotoxických účinků ionizujícího záření na buňky nádorů. Ve výsledku stále hrají velkou roli optické vlastnosti tumoru (velikost a průřez), které se u každého případu liší. Z tohoto důvodu je v radionuklidové terapii důležitá především individualizace. Rozdílné velikosti novotvarů vyžadují rozdílnou radiační terapii, a dochází proto k využívání různých radionuklidů. Energie částic a dosah záření v tkáni určuje charakter aplikace. Např. tvrdé β^- zářiče, které emitují elektrony o vyšší energii, není možné použít na léčbu malých nádorů a metastáz. Na tuto léčbu se využívají měkké β^- či α zářiče. Kromě zasažení cílené tkáně je prakticky pokaždé zasažena i tkán zdravá [3,11,13].

2.1.3. Diagnostika

V diagnostické praxi nukleární medicíny existují dvě hlavní metody zobrazování. Tou první je metoda jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT), která využívá radionuklidy s energií γ -záchytu v rozmezí 100 – 200 keV. Tyto radionuklidy se přeměňují izomerním přechodem nebo elektronovým záchytém. Jedná se například o izotypy $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (γ) a ^{123}I (EZ). Druhou zobrazovací metodou je pozitronová emisní tomografie (PET), pro niž jsou primárně využívány radionuklidy přeměňující se pomocí β^+ přeměny, kdy jsou detekovány uvolněné anihilační fotony s energií 1022 keV. Důležitým zástupcem je tu radionuklid ^{18}F či ^{68}Ga . Fyzikální poločas přeměny radionuklidu musí být přiměřený době potřebné pro klinické vyšetření. Dále by měl být dceřiným produktem radioaktivní přeměny použitého radionuklidu stabilní nuklid či radionuklid s dostatečně dlouhým poločasem přeměny, že je ho možné považovat za stabilní. Jen takto nedochází k nežádoucímu nárůstu aktivity ve vyšetřované tkáni [3,11,13].

Pozitronová emisní tomografie

Od začátku 90. let minulého století se pozitronová emisní tomografie prosazuje do klinické praxe, protože přináší důležité informace pro rozhodnutí o terapeutických postupech, ke kterým se ostatní radiodiagnostické metody nejsou schopny přiblížit. PET využívá neinvazivní *in vivo* techniky, kdy radiofarmaka s pozitronovými zářiči vstupují do metabolických procesů. Často se kombinuje s výpočetní tomografií CT, pro zlepšení prostorového zobrazení tkání při vyšetření (Obr. 1). Pomocí PET je možné diagnostikovat poruchy a anomálie a to především metabolické aktivity nádorů, proliferace, hypoxie tkáně (zejména nádorové) a buněčné exprese [3,11].



Obr. 1: PET zobrazení 80 letého pacienta s karcinomem prsu 30 min po aplikaci farmaka značeného ^{68}Ga o počáteční aktivitě asi 111 MBq, (A) MIP prostorová rekonstrukce, (B) transaxiální PET/CT scan ukazující intenzivní koncentraci radionuklidu v nádorové hmotě; karcinom je zdůrazněný šipkami [15].

Podstata PET tkví v zavedení vybraného radiofarmaka s navázaným β^+ zářičem do těla pacienta. Při přeměně radionuklidu dochází k emisi pozitronu, který ve tkáni urazí vzdálenost v řádech desetin mm v závislosti na své energii, dokud nedojde k jeho

anihilaci s přítomným elektronem. Následně se uvolní fotonový pár ideálně svírající úhel 180° . Celková energie páru je 1022 keV. Takto vzniklé páry jsou detekovány scintilačními detektory uspořádanými do kruhu a zapojenými v koincidenčním režimu, které jsou schopny určit souřadnice místa, v němž došlo k anihilaci. Ze stovek tisíc anihilačních událostí je možné vytvářet prostorové modely zkoumané tkáně [16].

Pro diagnostiku pomocí PET byla od jejího počátku využívána radiofarmaka značena především ^{18}F a v menším měřítku také ^{11}C . Díky pokroku chemické syntézy a separačních metod se v poslední době rozmáhají také radiofarmaka značená kovovými prvky, jako jsou např. ^{64}Cu , ^{124}I , ^{89}Zr a ^{68}Ga . Stručný přehled poločasů rozpadu, energie daných radionuklidů a způsobu jejich výroby je shrnutý v Tab. 1. Obecně je možné říci, že čím delší je poločas přeměny určitého radionuklidu, tím se jeví vhodnější pro značení makromolekul. Tudíž ^{18}F , ^{64}Cu a ^{68}Ga naleznou pro svůj kratší poločas rozpadu uplatnění spíše u nízkomolekulárních látek, jako jsou peptidy, a ^{89}Zr či ^{124}I je dokonce možné využívat pro značení protilátek nebo jejich fragmentů. Jedním ze současně studovaných prvků v aplikaci pro PET diagnostiku je pro své fyzikálně-chemické vlastnosti ^{68}Ga [3,5].

Tab. 1: Vlastnosti radionuklidů využívaných pro PET diagnostiku [5,17].

radionuklid	$T_{1/2}$	Max. energie β^+ přeměny [MeV]
^{18}F	110 min	0,64
^{11}C	20 min	0,97
^{64}Cu	12,7 h	0,66
^{124}I	4,2 d	2,14
^{89}Zr	78,4 h	0,90
^{68}Ga	68 min	1,90

Významným příkladem vyšetření PET je zobrazení pomocí $[^{18}\text{F}]$ fludeoxyglukosy (FDG), díky níž je možné v těle rozlišit místa se zvýšenou či sníženou metabolickou aktivitou. Míra akumulace radionuklidu závisí na množství a aktivitě glukózových transferáz buňky a na intenzitě hexokinázové reakce. Tyto faktory jsou významně zesíleny v buňkách většiny neoplazií a také v přítomnosti zánětů [3,10].

Zobrazování pomocí FDG vykazuje určité nepřesnosti při zhoršeném kontrastu zobrazení, jako tomu je např. u diabetiků. Někdy také může docházet ke zvýšenému

hromadění FDG v kostní dřeni, např. po chemoterapii, nebo ve svalech po předchozí fyzické námaze. Dále také vykazují zvýšený příjem FDG místa s probíhajícím zánětem. Všechny tyto faktory mohou zkreslovat přesnost a výpočetní hodnotu vyšetření. I to je jedním z hlavních důvodů, proč jsou v současnosti vyvíjená jiná specifitější radiofarmaka vhodná pro konkrétní monitorování dějů v organizmu. Volba radiofarmaka závisí na chemické podstatě látky, její farmakokinetice, biologickém chování, poločasu přeměny radionuklidu a v neposlední řadě na složitosti a finančních nákladech přípravy [3,10,11].

2.2. Příprava radionuklidů

Radionuklid používané pro medicinální účely je možné získávat ze dvou základních zdrojů, kterými jsou jaderné reaktory a částicové urychlovače, nejčastěji cyklotrony. Samostatnou podkategorií pak tvoří radionuklidové generátory, ze kterých se radionuklid získávají jako tzv. dceřiné produkty. Generátory umožňují separaci určitých radionuklidů přímo na radiofarmaceutických pracovištích a jsou označovány za sekundární zdroje radionuklidů. K přípravě radiofarmak pro lékařské účely se používají téměř výhradně uměle připravené radionuklidы (např. ^{67}Ga , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$) [10,11].

2.2.1. Jaderný reaktor

Jaderný reaktor může být považován za nejvýznamnější zdroj radionuklidů. Jedná se o zařízení, ve kterém probíhají řízené řetězové štěpné reakce. Dochází zde ke štěpení těžkých jader (např. ^{235}U) neutrony za současného vzniku dvou středně těžkých fragmentů a asi 2 – 3 neutronů. Zároveň je uvolněna energie asi 200 MeV. Pravděpodobnost zachycení neutronu jádrem vyjadřuje hodnota účinného průřezu. Z produktů štěpení je principiálně možné připravit radionuklid v beznosičové formě. Některé štěpné produkty mohou nacházet uplatnění v nukleární medicíně. Významnými příklady takto získávaných radionuklidů jsou např. ^{99}Mo , ^{90}Y nebo ^{131}I [18].

Další možností je využití v reaktoru generovaných neutronů pro radiační záchyt. Preparát vzniklý radiačním záchytem neutronu nemá příliš vysokou měrnou aktivitu a je u něho nutné provádět následné chemické separace. Jedním z příkladů výroby radionuklidu pomocí jaderného reaktoru je příprava ^{152}Sm reakcí $^{152}\text{Sm}(\text{n}, \gamma)^{153}\text{Sm}$ [11].

Radionuklidы připravené v jaderném reaktoru jsou bohaté na neutrony a nejčastěji se přeměňují β^- přeměnou. Jsou vhodné především pro zobrazování pomocí SPECT nebo pro terapii. [10,11,18].

2.2.2. Cyklotron

Cyklotron se řadí mezi nejvýznamnější urychlovače částic používané pro výrobu radionuklidů pro medicinální účely. Je to zařízení, v němž jsou částice nesoucí náboj (např. protony, deuterony nebo alfa částice) urychlovány v elektrickém poli a jejich trajektorie je ovlivňována magnetickým polem. Spirálovitě je dosahováno významného částicového urychlení a tímto způsobem je generováno potřebné množství energie pro následující reakce. Nejčastěji získaná neutron-deficitní jádra se přeměňují především elektronovým záhytem nebo β^+ přeměnou. Tako je připravován např. radionuklid ^{68}Ge reakcí $^{69}\text{Ga}(\text{p}, 2\text{n})$, který je následně využíván v radionuklidových generátorech [10,11,9].

2.2.3. Radionuklidové generátory

Zákon o léčivech (č. 378/2007 Sb., §2, písm. i) [14] definuje radionuklidové generátory jako systémy obsahující vázaný mateřský radionuklid, z něhož vzniká dceřiný radionuklid, který se odděluje elucí nebo jiným způsobem a používá se jako radiofarmakum nebo pro jeho přípravu.

V případě, že jsou chemické vlastnosti mateřského a dceřiného radionuklidu rozdílné, lze je pomocí vhodných technik od sebe separovat, a vzniká tak radionuklidový generátor. Dceřiný radionuklid s krátkým poločasem rozpadu je oddělován z pravidla elucí v čisté beznosičové formě. Následně je možné jím značit požadovanou sloučeninu, jež je užívána jako radiofarmakum. Požadavky na kvalitu elučního roztoku radionuklidových generátorů jsou definovány Českým lékopisem, ve kterém jsou shrnutý základní nároky na terčové materiály a jejich vlastnosti, zkoušky totožnosti a čistoty, skladování, značení, detekci a měření radioaktivity. Nejdůležitější podmínkou pro využití generátoru v nukleární medicíně je sterilita a apyrogenita. Kvalita eluátu je následně posuzována mimo jiné podle účinnosti eluce a také podle radionuklidové, radiochemické a chemické čistoty eluátu [10,11,13].

Účinnost eluce

Pro vyjádření účinnosti eluce je porovnávána eluovaná radioaktivita a teoreticky dostupná radioaktivita v generátoru. Je uváděna v procentech. V ideálním případě by měla účinnost zůstávat konstantní. Negativně ji může ovlivňovat například degradace sorpčního materiálu generátoru v čase [11].

Radionuklidová čistota eluátu

Radionuklidová čistota je definována jako podíl aktivity daného radionuklidu a celkové aktivity přípravku. Je vyjadřována v procentech. Znečištění může nastat především kvůli přítomnosti radionuklidů jiných prvků, které vznikly při přípravě mateřského radionuklidu v jaderném reaktoru nebo na urychlovači částic, nebo kvůli nepravidelné eluci generátoru, kdy dochází ke znečištění elučního roztoku hromaděním dceřiných produktů eluovaného radionuklidu nebo průnikem původně nasorbovaného mateřského radionuklidu. Každé nečistotě přísluší lékopisem určené limitní procento radioaktivity z celkové radioaktivnosti, které nesmí být překročeno. Tato hodnota je stanovována především pro mateřský radionuklid [11,20].

Předcházet nečistotám je možné pomocí tzv. kondicionace (čistící eluce), a to hlavně u vysoce radioaktivních generátorů jako je generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Pro tento generátor je v současnosti radiochemická čistota eluátu stanovena evropským lékopisem na hodnotu 0,001 % obsahu ^{68}Ge [11,20,46].

Radiochemická čistota eluátu

Radiochemická čistota eluátu je definována jako poměr celkové aktivity radionuklidu v požadované chemické formě ku množství aktivity radionuklidu v jiných chemických formách. Původem znečištění může být působení několika faktorů na radionuklid během jeho syntézy nebo postupně, čímž je radionuklid degradován. K těmto faktorům patří vliv rozpouštědel, pH roztoku, změna teploty nebo i působení světla. Po aplikaci radiofarmaka *in vivo* je jeho kinetika ovlivňována nečistotami, a způsobuje tak zkreslování výsledků diagnostiky a také zbytečnou radiační zátěž organizmu [11,20].

Získávání požadovaných radionuklidů z generátoru je založeno na již zmíněné genetické souvislosti mezi mateřským a jedním nebo více dceřinými radionuklidy. Vztah pro absolutní aktivitu dceřiného radionuklidu A_2 je definován jako

$$A_2 = A_1^0 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}), \quad (1)$$

kde A_1^0 je počáteční aktivita mateřského radionuklidu, $\lambda_{1,2}$ jsou rozpadové konstanty radionuklidů a t je čas. Definice rozpadové konstanty λ je následující

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}, \quad (2)$$

kde $T_{1/2}$ je poločas rozpadu daného nuklidu. Rovnici, která přísluší maximu přeměnové křivky, ve které je t_m čas potřebný k vyrovnání rychlosti rozpadu dceřiného radionuklidu s rychlosťí jeho tvorby je možné psát jako

$$t_m = \frac{2,3}{\lambda_2 - \lambda_1} \log \frac{\lambda_2}{\lambda_1} = 3,3 \frac{T_1 T_2}{T_1 - T_2} \log \frac{T_1}{T_2}, \quad (3)$$

kde $T_{1,2}$ jsou poločasy přeměny mateřského a dceřiného radionuklidu. Pro tvorbu generátoru je zásadní, aby poločas mateřského radionuklidu byl výrazně delší než dceřiného radionuklidu. Tato vlastnost je spjata s radioaktivní rovnováhou, posuvnou či trvalou. Radioaktivní rovnováha je důležitý proces, který charakterizuje princip každého generátoru. Její znalost je klíčová pro zjištění doby vhodné pro eluci nebo pro výpočet maximálně dosažitelné radioaktivity v daném čase.

Posuvná radioaktivní rovnováha

Předpokladem pro posuvnou radioaktivní rovnováhu je delší poločas přeměny mateřského radionuklidu, než je poločas přeměny dceřiného, tzn. $T_1 > T_2$. Poměr aktivit mateřského a dceřiného radionuklidu po určitém čase je možné vyjádřit jako

$$\frac{A_1}{A_2} = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_2} = 1 - \frac{\lambda_1}{\lambda_2}, \quad (4)$$

kde A_1 je absolutní aktivita mateřského radionuklidu. Ze vztahu (4) vyplývá, že při dosažení rovnováhy je aktivita dceřiného radionuklidu větší než mateřského o konstantu $k_1 = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_2}$. Příkladem generátoru, v němž se ustanovuje posuvná radioaktivní rovnováha je $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generátor.

Trvalá radioaktivní rovnováha

Podmínkou trvalé rovnováhy je významně delší poločas přeměny mateřského radionuklidu oproti dceřinému, tzn. $T_1 \gg T_2$. Za předpokladu, že je rozpad mateřských

jader v pozorovacím čase t_p zanedbatelný, a tedy $T_1 \gg t_p > T_2$, a k tomu platí, že je čas pozorování dostatečně dlouhý $t_p > 10T_2$, je možné uvažovat rovnost

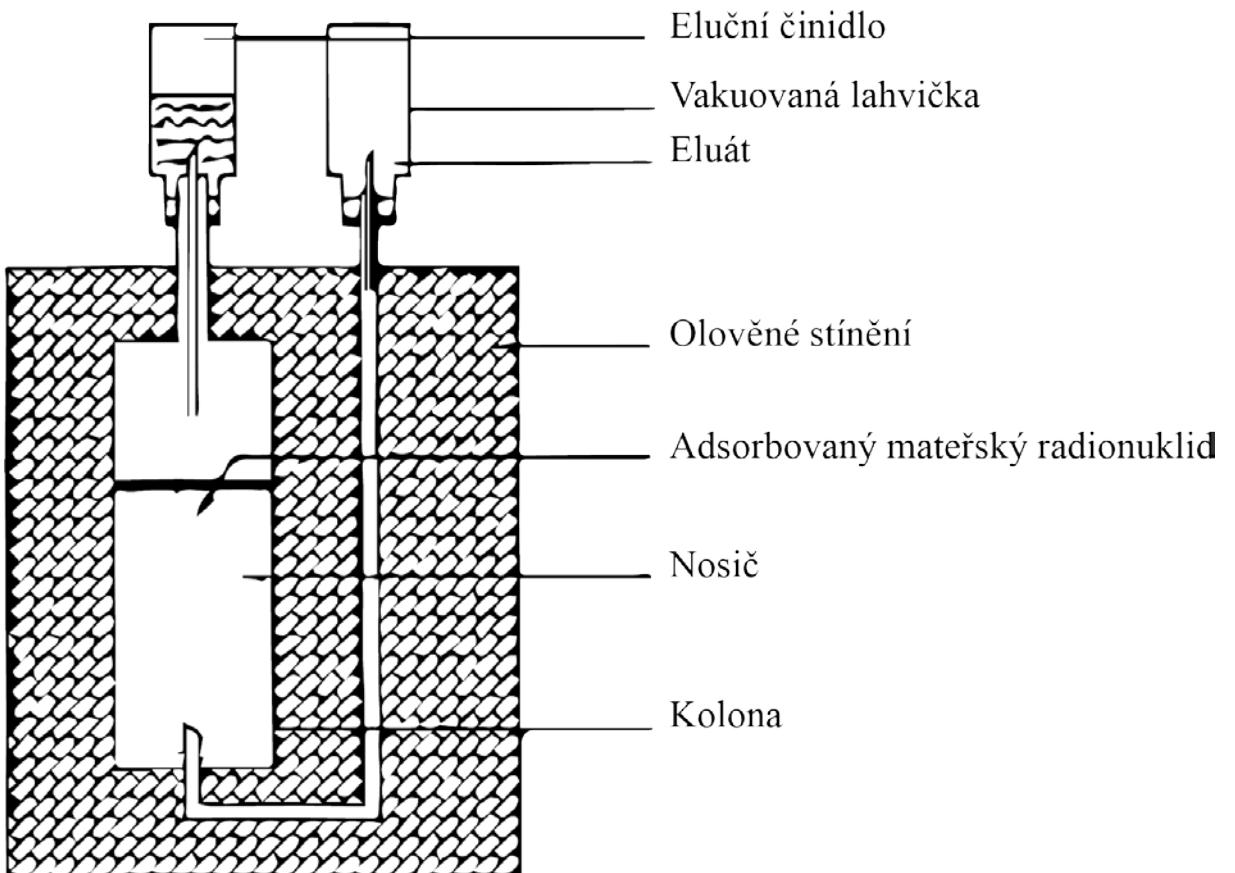
$$A_2 = A_1. \quad (5)$$

Aktivita dceřiného a mateřského radionuklidu je srovnatelná a v čase pozorování nabývají obě aktivity neproměnné hodnoty. Příkladem radionuklidového generátoru, který charakterizuje trvalá radioaktivní rovnováha je generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [11,18,21].

2.3. Typy radionuklidových generátorů

Hlavním principem všech radionuklidových generátorů je separace požadovaného dceřiného radionuklidu od mateřského na základě jejich rozdílných fyzikálních a chemických vlastností. Podle konstrukce se radionuklidové generátory rozlišují na chromatografické, extrakční a sublimační [10].

Nejrozšířenějším typem jsou pro své vlastnosti (malé rozměry a snadná obsluha) generátory chromatografické, jejichž představiteli jsou generátory $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Schematické zobrazení radionuklidového generátoru chromatografického typu je na Obr. 2 [10,11].



Obr. 2: Schéma radionuklidového generátoru [10].

Generátor se ve většině případů skládá z plastové nebo skleněné kolony, na jejímž dně je frita. Kolona bývá naplněná vhodným sorbentem (např. anorganickými či organickými iontoměniči nebo extrakčním činidlem imobilizovaným na vhodném anorganickém či polymerním nosiči) [11].

K základním separačním metodám, které jsou využívány pro eluci generátoru, patří kolonová chromatografie. Z mateřského radionuklidu, který je nasorbován v koloně na nosič, vzniká radioaktivní přeměnou dceřiný radionuklid, jenž je možné z kolony vymýt vhodným elučním činidlem po ustavení alespoň částečné radioaktivní rovnováhy mezi oběma radionuklidy. K elučním roztokům patří např. fyziologický roztok, roztoky kyselin, směsi kyselin a organických rozpouštědel o různé koncentraci a směsi plynů. Po provedení eluce vzniká v systému aktivita dceřiného radionuklidu podle vztahu (1) a proces je tak možné po určité době opakovat. Poměr množství mateřského radionuklidu a sorbentu je volen podle sorpční kapacity nosiče. Pro přípravu generátoru je optimální, aby byl průběh sorpce mateřského radionuklidu co nejrychlejší, a to z více než 95 – 99 % do prvních 10 min, a jeho desorpce byla prakticky nulová. Únik mateřského

radionuklidu do elučního roztoku je důležitým parametrem pro určení sorpční kapacity a životnosti generátoru. Je ovlivněn chemickými vlastnostmi sorbantu, jeho stářím a radiační stabilitou. V případě, že dochází k nezanebatelnému průniku mateřského radionuklidu do eluátu je negativně ovlivňována jeho radionuklidová čistota, následná příprava radiofarmaka a v neposlední řadě zdraví pacienta [10,11,13].

Mezi výhody radionuklidových generátorů patří, oproti jiným způsobům výroby radionuklidů, jejich dostupnost a nenáročnost obsluhy. Transport generátorů není složitý a získané radionuklidy jsou ve velmi čistém stavu a mohou být připraveny přímo na radiofarmaceutickém pracovišti bez nutnosti dodatečného převozu, který by způsobil pokles jejich aktivity. Z těchto důvodů zaujmají generátory radionuklidů důležitou pozici v moderní nukleární medicíně. Významní zástupci radionuklidových generátorů využívaných v nukleární medicíně jsou uvedeni v Tab. 2 [10,11,21].

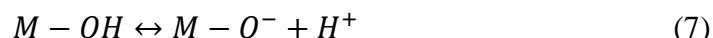
Tab. 2: Příklady současně testovaných radionuklidových generátorů v nukleární medicíně [21].

Generátor	Mateřský radionuklid			Dceřiný radionuklid		
	T _{1/2}	Způsob výroby	Hl. způsob přeměny	T _{1/2}	Hl. způsob přeměny	Applikace
⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga	270,8 d	Urychlovač	EZ	1,1 h	β^+	PET
⁷² Se/ ⁷² As	8,4 d	Urychlovač	EZ	1,1 d	β^+	PET
⁷⁷ Br/ ^{77m} Se	2,4 d	Urychlovač	EZ	17,4 s	γ	FPRNA
^{80m} Br/ ⁸⁰ Br	4,4 h	Reaktor	IP	17,7 m	γ	Výzkum
⁸¹ Rb/ ^{81m} Kr	4,6 h	Urychlovač	EZ	13 s	γ	SPECT
⁸³ Rb/ ^{83m} Kr	86,2 d	Urychlovač	EZ	1,9 h	γ	Výzkum / RF
⁸² Sr/ ⁸² Rb	25,6 d	Urychlovač	EZ	1,3 m	β^+	PET
⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y	28,5 r	Reaktor, f	β^-	2,7 d	β^-	ERT
⁸⁷ Y/ ^{87m} Sr	3,4 d	Urychlovač	EZ	2,8 h	γ	Výzkum
⁸⁹ Zr/ ^{89m} Y	3,3 d	Urychlovač	EZ	16,1 s	γ	Výzkum
⁹⁷ Zr/ ⁹⁷ Nb	16,9 h	Urychlovač	β^-	1,2 h	γ, β^-	Výzkum
⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc	2,8 d	Reaktor, f	β^-	6,1 h	γ	SPECT
¹⁶⁶ Dy/ ¹⁶⁶ Ho	3,4 d	Reaktor	β^-	1,1 d	β^-	ERT
¹⁸⁸ W/ ¹⁸⁸ Re	69,4 d	Reaktor	β^-	17,0 h	β^-	ERT
²¹³ Bi/ ²⁰⁹ Pb	45,6 m	Rozpadová řada	β^-, α	3,3 h	β^-	ERT
²¹¹ Rn/ ²¹¹ At	14,6 h	Urychlovač	α, EZ	7,2 h	α	ERT
²²⁵ Ac/ ²¹³ Bi	10,0 d	Rozpadová řada	α	45,6 m	β^-, α	ERT
²²⁷ Ac/ ²²⁷ Th/ ²²³ Ra	21,8 d	Rozpadová řada	α	11,4 d	α	ERT

2.4. Oxidy v radionuklidových generátorech

Anorganické iontoměniče jsou v radionuklidových generátorech chromatografického typu využívány pro své příznivé vlastnosti, jako je například vysoká odolnost vůči radiačnímu poškození. Iontová výměna, která na nich probíhá, je velmi selektivní, a je tak možné provádět specifické reakce, jejichž výsledkem je zisk dceřiného radionuklidu v požadované formě. Obecně je rychlosť průběhu iontově-výmenných reakcí vysoká. Nedochází při nich k poškození molekulových vazeb, a tak jsou limitovány pouze rychlosť difúze iontů skrz reakční kolonu. Výmenné reakce jsou rychlejší ve vodných roztocích díky vyšší ionizaci částic, v méně polárních rozpouštědlech jejich rychlosť klesá. Průběh reakce může být také ovlivňován nábojem, velikostí iontů, teplotou a funkční skupinou. Iontová výměna pomocí anorganických iontoměničů na bázi oxidů kovů probíhá převážně na měrném povrchu molekul [22-24].

Anorganické sorbenty mají vysoký měrný povrch a chemickou, tepelnou a radiační stabilitu na rozdíl např. od organických iontoměničů. Speciální skupinu sorbentů tvoří hydratované oxidy, které mají schopnost zachytávat a vyměňovat kationty (katexy) i anionty (anexy) disociací hydroxilové skupiny, jak ukazují vztahy (6), (7).



První rovnice (6) odpovídá disociaci v kyselém prostředí, kde fungují hydroxidy jako anexy, a další rovnice (7) popisuje disociaci v bazickém prostředí, kde pracují hydroxidy jako katexy. Hodnota pH, při které může docházet k oběma způsobům iontové výměny zároveň, se nazývá izoelektrický bod.

Výše popsaný jev je uplatňován především v generátorech na bázi $Al(OH)_3$, $Fe(OH)_3$ a na bázi oxidů kovů, jako jsou např. SiO_2 , CeO_2 , ZrO_2 , TiO_2 , SnO_2 nebo Al_2O_3 [25-29]. Je mnoho dalších typů zkoumaných a testovaných stacionárních fází [11].

Jedním z příkladů radionuklidových generátorů, které využívají anorganické matrice, jsou generátory $^{68}Ge/^{68}Ga$. K dnešnímu datu jsou komerčně vyráběny generátory především s matricí ve formě TiO_2 , k jejichž eluci je využívána 0,1 M HCl. Výtěžek eluce se pohybuje okolo 75 % a kontaminace materinským ^{68}Ge je <0,005 % [30]. Dalším příkladem je generátor obsahující ZrO_2 , který vykazuje ještě pozitivnějšími výsledky.

K jeho eluci je možné využít 0,01 M HCl, což poskytuje eluent ve vhodnější chemické formě pro pozdější potenciální *in vivo* aplikace. Výtěžky z tohoto generátoru se dlouhodobě pohybují okolo 85 % a kontaminace ^{68}Ge nepřesahuje $10^{-5} \%$ [31]. Pro pozitivní vlastnosti sorbentů TiO₂ a ZrO₂ se jeví jako vhodná volba pokusit se vytvořit generátor s matricí ve formě podvojných oxidů těchto kovů. V experimentální části této práce jsou pro své sorpční vlastnosti a potenciální využití pro $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátory testovány podvojné oxidy TiO₂-ZrO₂, SiO₂-ZrO₂ a NiO-TiO₂.

2.4.1. Obecný postup přípravy a využití podvojných oxidů

Podvojné oxidy mohou být připravovány pomocí hydrolytické metody při laboratorní teplotě. Pracovní postup je založen na hydrolýze organonokovových sloučenin v protickém prostředí (směs alkoholu, H₂O a 1 – 2 % HNO₃). Jsou tak získávány amorfni nanomateriály, které si zachovávají amorfni strukturu ve velkém teplotním rozsahu. Takto připravené oxidy je možné aplikovat ve formě aktivních vrstev pro filtrace nanočastic [32].

Podvojné oxidy křemíku a zirkonia vykazují inertní vlastnosti, a tak je možné jich využívat k filtrace například biogenních láttek. Mají velký měrný povrch. Křemík vykazuje dobrou tepelnou stabilitu, díky čemuž směs křemíku a zirkonia může zachovávat nekrystalickou strukturu během teplotního působení až do několika stovek °C. Tato vlastnost umožňuje různá uplatnění tohoto podvojného oxidu [32].

Oxid titaničitý se prokázal jako chemicky velmi stabilní sorpční materiál. Jeho vlastnosti by mohly být vylepšeny vytvořením podvojného oxidu titanu a zirkonia. Obohacení TiO₂ o malé množství ZrO₂ zmenší velikost titaničitých častic v důsledku rozdílných velikostí atomů kovů, a vzroste tak měrný povrch podvojného oxidu a jeho teplotní stabilita. Takovýto kompozit by se mohl používat k fotokatalýze, např. k degradacím různých láttek [33].

Oxid nikelnatý je využíván v mnoha chemických aplikacích, např. jako katalyzátor. Ve spojení s TiO₂ ve formě podvojného oxidu by mohl působit jako levný sorbent pro čištění vod, které byly kontaminovány jaderným odpadem [34,35].

Další možný způsob přípravy podvojných oxidů je pomocí radiační metody, kdy jsou pevné kompozity syntetizovány ozařováním roztoků UV nebo ionizujícím zářením. Dochází tak k přípravě kovových sorbentů či koloidů o velikosti nanočástic [35].

Velkou nevýhodou anorganických sorbentů oproti organickým materiálům je jejich nízká mechanická stabilita. Řešením tohoto problému je úprava práškových nanomateriálů do vhodných polymerních matric (např. granulací do PANu ve formě kuliček) [22-24].

2.4.2. Polyakrylonitril

Akrylonitril, $\text{CH}_2 = \text{CHC} \equiv \text{N}$, je výchozí látka, jejíž polymerizací vzniká PAN. Je možné ji syntetizovat amoxidací propylenu za přítomnosti katalyzátoru ve formě fosforečnanu-molybdenanu bismutitého ($\text{BiPMo}_{12}\text{O}_{40}$). Následná polymerizace na PAN je iniciována redoxním činidlem (např. peroxidem) při teplotě nižší než 100°C . Obvykle se využívá teplotního rozmezí $20^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$ [8,36].

Charakteristika PANu se liší od běžných komerčních polymerů. K jeho vlastnostem patří tvrdost, tuhost, odolnost vůči většině chemických rozpouštědel, vůči zahřívání slunečním svitem a vůči působení mikroorganismů. Hoří velmi pomalu, je kompatibilní s polárními rozpouštědly a je prakticky nepropustný vůči plynu. Tyto jedinečné vlastnosti jsou zajištěny přítomností nitrilových skupin v molekulách polymeru a způsobují vysoký polární charakter PANu. Díky tomu je zvýšena schopnost polymeru interagovat s prostředím. PAN je schopen vytvářet vodíkové vazby, přechodné iontové komplexy kovů na principu donor-akceptor a dále procházet mnoha chemickými přeměnami. Fyzikální vlastnosti PANu, jako je jeho struktura a tvar, jsou především určovány interakcí nitrilových skupin. PAN dále vykazuje vysokou radiační stabilitu a to až do dávek 1 MGy [36].

V současnosti nachází PAN uplatnění např. v čištění kapalného radioaktivního odpadu, kde je využíván ve spojení s vhodným iontoměničem pro separaci radionuklidů [37].

2.5. Radionuklidový generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

S nástupem PET vzrostl zájem o $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuklidové generátory, které jsou schopny pravidelně poskytovat ^{68}Ga a o vysoké chemické čistotě. V současnosti je klinické využívání těchto generátorů rozšířené natolik, že se jejich význam bude moci brzy přirovnávat ke generátorům $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, které významně přispěly k rozvoji

diagnostické metody SPECT. Od 60. let minulého století prošly generátory $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ velkým vývojem. V roce 1960 byl představen první prototyp, který umožnil rozvoj molekulárního zobrazování *in vivo*. Tento generátor využíval principu kapalinové extrakce a jeho stavba byla zcela jiná ve srovnání se současně vyráběnými komerčními generátory [3,19,21,38].

Nedostatky prvního generátoru vyústily ve vývoj nového konceptu, jehož eluce byla založena na principu iontové výměny. Kolona obsahovala Al_2O_3 a byla promývána roztokem 0,005M EDTA o objemu 10 ml. Výtěžky takto získávaného ^{68}Ga ve formě $[^{68}\text{Ga}]$ EDTA dosahovaly až 95 % a navíc kontaminace mateřským ^{68}Ge nepřesahovala $1,4 \cdot 10^{-5} \%$. Před aplikací takto získávaného eluátu *in vivo* bylo k roztoku přidáváno 0,5 ml 18 % NaCl. Zobrazovací metody založené na tomto principu bohužel přinášely jisté komplikace, jelikož přijaté dávky, které byly nutné pro vyšetření, byly relativně vysoké. Jejich postupná optimalizace však umožnila rozvoj PET [37,39].

Na konci 70. let začala popularita zobrazování pomocí ^{68}Ga upadat. Generátor neposkytoval radionuklid ve vhodné chemické formě, aby z něj bylo možné efektivně vytvářet radiofarmaka. Komplex $[^{68}\text{Ga}]$ EDTA vykazuje vysokou termodynamickou stabilitu ($pK_k = 21,7$) a postup na vyvázání ^{68}Ga je časově náročný (30 min) a snižuje výtěžek radionuklidu. Kromě toho byl výzkum $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru potlačen rozvojem diagnostiky pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a ^{18}F [37,40].

I přes velký pokles zájmu o radionuklid ^{68}Ga se během 70. a 80. let dále vyvíjely anorganické matrice a organické pryskyřice, které selektivně sorbovaly ^{68}Ge a po kontaktu s HCl o různých koncentracích desorbovaly ^{68}Ga ve formě $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Tento trojmocný kationt je vhodný pro následné radiochemické značení. Oxidy čtyřmocných kovů vykazují vlastnosti efektivní sorpce mateřského $^{68}\text{Ge}^{4+}$ pro <1M HCl. Pro využití organických pryskyřic je nutné použití koncentrovanější kyseliny, >1M HCl. V současné době jsou upřednostňovány a na trhu nabízeny generátory obsahující jako sorbent TiO_2 , SnO_2 či SiO_2 . Rovněž byly testovány možnosti použití ZrO_2 a CeO_2 [21,25-29].

Komerční generátory vykazují aktivitu až do řádu 3,7 GBq a k jejich eluci je nejčastěji využívána HCl. Po ukončení eluce a dalších dočišťovacích kroků bývá výtěžek ^{68}Ga v eluátu o objemu 5 ml až 60 % a kontaminace mateřským ^{68}Ge většinou nepřesahuje $5 \cdot 10^{-3} \%$. K dosažení pozitivních výsledků eluce je nutné spojit chemické,

radiochemické, technologické a radiofarmaceutické znalosti, díky čemuž je možné sestavit výkonný, účinný a zdravotně nezávadný generátor [3,15,19,21].

Prvním krokem pro vytvoření generátoru je získání mateřského radionuklidu, většinou výrobou v cyklotronu a následným oddělením od terčového materiálu. ^{68}Ge je možné připravit širokou škálou reakcí. Nejjednodušším způsobem se jeví reakce ($p, 2n$) s přírodním Ga, které není obohacené o ^{69}Ga . Požadovaná reakce probíhá v rozmezí energií 20 až 30 MeV. Po získání ^{68}Ge , které je izolováno o chemické čistotě převyšující 99,9 %, je dalším krokem vytvoření efektivního konceptu pro separaci dceřiného ^{68}Ga takovým způsobem, aby jeho aplikace po oddělení byla jednoduchá a v souladu s radiofarmaceutickými požadavky [19].

Výhodou generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ je rychlé ustanovení rovnováhy mezi mateřským a dceřiným radionuklidem, díky němuž může být eluce často opakována (každé 3 - 4 h). Jeho životnost je až 1 rok, pro dlouhý poločas rozpadu ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270,8$ dní) [11,13,41].

Nevýhodou však zůstává, že přes všechna zdokonalení, kterých bylo od prvního radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ u komerčně vyráběných generátorů dosaženo, vyžaduje produkt eluce stále dodatečné dočištěování (na rozdíl např. od generátoru $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, kde je možné eluční roztok pouze smíchat s kitem). Je to dáno více faktory. Získanou formu gallia nelze přímo chemicky spojit s vybranou sloučeninou (např. chelátem) a následně tento komplex navázat na vybranou biomolekulu, jelikož eluát stále obsahuje významné množství mateřského ^{68}Ge , které je pro lidské tělo toxické. Další znečištění, které brání přímému využití elučního roztoku pro medicinální aplikace ihned po ukončení eluce, je obsah HCl o vysoké koncentraci. Následné značení vybraných sloučenin může být také negativně ovlivněno nezanedbatelným množstvím kovových nečistot, jako jsou ionty $^{68}\text{Zn}^{2+}$, jež vznikají přeměnou gallia. Dalšími nečistotami mohou být ionty uvolněné ze sorbentu, jako jsou např. Ti^{4+} . Nutnost dodatečného zpracování elučního roztoku znamená komplikace, které může potencionální spotřebitele od tohoto generátoru odrazovat. Mnoho výrobců uvádí na trh moduly, které se specializují právě na úpravu galliového eluátu, ale nejedná se vždy o ideální řešení [3,13,19,41].

Byla provedena studie srovnání jednotlivých sorbentů a bylo zjištěno, že při vhodné volbě sloučeniny není nutné eluát dočištěvat. Tyto výsledky se prokázaly u generátorů

se sorbenty na bázi SiO_2 a CeO_2 . Výsledkem dalších experimentů bylo také dosažení vysokých výtěžků při značení DOTA chelátů, kdy byla naměřena vysoká měrná aktivita ^{68}Ga . Takto připravená radiofarmaka byla následně použita při PET diagnostice. Tento levnější a jednodušší způsob přípravy radionuklidu má velký potenciál pro nemocniční praxi [15].

Radionuklidový generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ na bázi $\text{CeO}_2\text{-PAN}$ by pro své perspektivní vlastnosti mohl představovat budoucnost na poli nukleární medicíny. Po jeho děle než ročním testování bylo zjištěno, že eluent získaný z tohoto generátoru neobsahuje kovové nečistoty a kontaminace mateřským ^{68}Ge zůstává na velmi nízké úrovni v hodnotách $< 10^{-2} \%$ [42]. Eluční roztok by se tedy mohl využívat pro značení vybraných sloučenin přímo po ukončení procesu eluce bez nutnosti dodatečných purifikací. Generátor se prokázal jako funkční s konstantně vysokými výtěžky ^{68}Ga (70 % - 80 %) po dobu delší než 1 rok. Eluce byla prováděna roztokem 0,1 M HCl. Značení vybraných sloučenin takto získaným radionuklidem také dosahovalo vysokých výtěžků ($> 98 \%$). Dále bylo zjištěno, že $\text{CeO}_2\text{-PAN}$ nepodléhá materiálové degradaci účinkem ionizujícího záření. Je proto nejspíše možné vytvořit generátor na bázi $\text{CeO}_2\text{-PAN}$ o velmi vysoké aktivitě, čemuž je věnována pozornost v experimentální části této práce, kde je navázáno na práci [8], ve které byl připraven generátor obsahující $\text{CeO}_2\text{-PAN}$ o aktivitě 1 MBq.

2.6. Gallium a jeho využití

2.6.1. Koordinační vlastnosti gallia

Gallium je stříbrolesklý kovový prvek v PSP řazený do 4. periody a III. A skupiny, s elektronovou konfigurací $[\text{Ar}]3\text{d}^{10}4\text{s}^24\text{p}^1$. Jeho nejběžnějším oxidačním číslem je +3, čehož je využíváno při jeho medicinálních aplikacích, méně často se vyskytuje i v oxidačním stavu +1. Ga^{3+} je jako volný ion stabilní pouze v silně kyselém prostředí. Při hodnotách pH v rozmezí 3 – 9,5 tvoří nerozpustný hydroxid Ga(OH)_3 . Při překročení pH 9,5 se hydroxid rozpouští jako aniont $[\text{Ga(OH)}_4]^-$ [16,41].

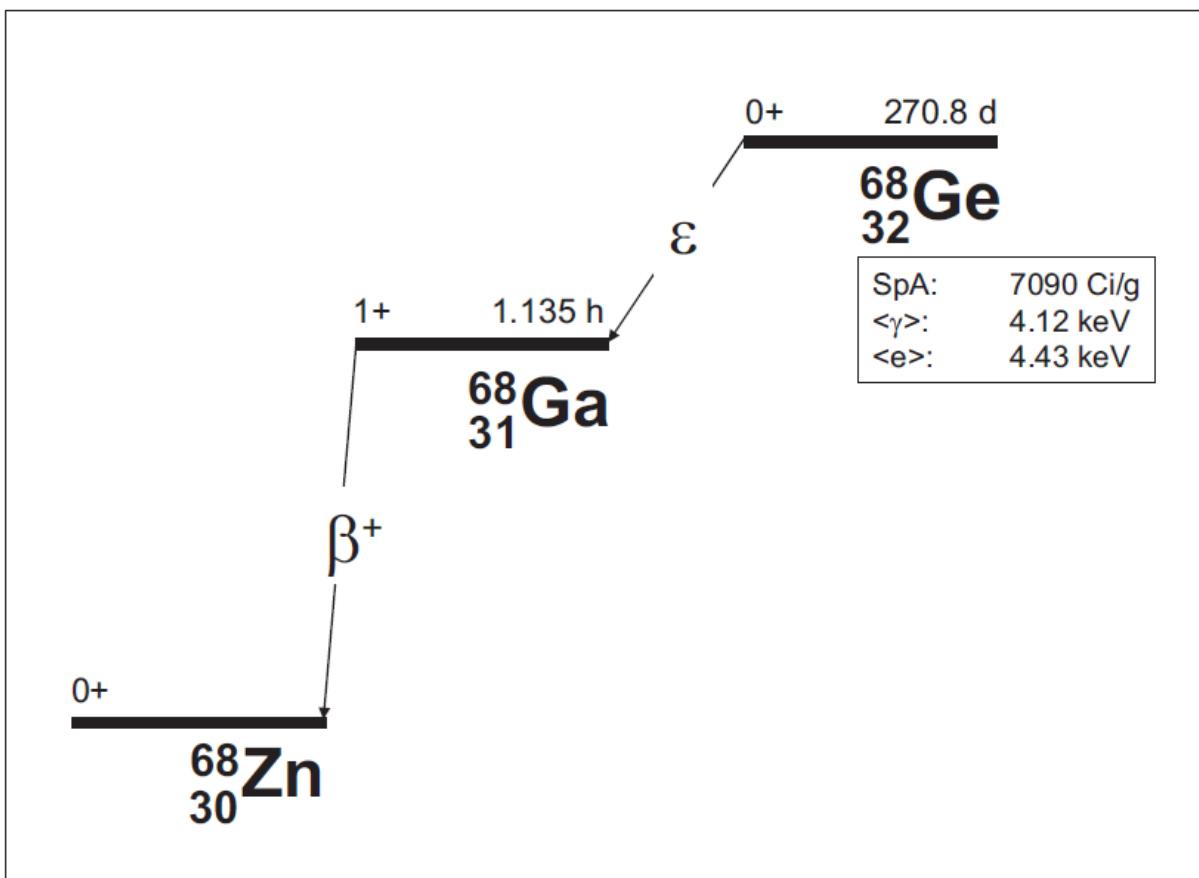
Iont Ga^{3+} je podle Lewisovy teorie kyselin a zásad klasifikován jako tvrdá kyselina, která je schopná tvořit stabilní komplexy primárně s ligandy s koordinačním číslem 6 jako jsou kyslík, dusík nebo síra. Tyto donorové atomy jsou uspořádány oktaedricky. Vlastnosti iontu Ga^{3+} jsou chemicky velmi podobné vlastnostem Fe^{3+} , a to především díky jejich skoro identickým iontovým poloměrům (62 pm pro Ga^{3+} a 65 pm pro Fe^{3+}).

Z důvodu této podobnosti je Ga^{3+} schopné nahradit Fe^{3+} v biologicky aktivních centrech organismu, jako je tomu např. u transferinu, který odpovídá za transport železa v krevní plasmě. Ga^{3+} je možné za fyziologických podmínek s vysokou afinitou navázat do dvou vazebných míst, která jsou za normálních podmínek velmi selektivní pro Fe^{3+} . To může být problém při medicinální aplikaci ^{68}Ga . Z tohoto důvodu musí být radiofarmaka obsahující gallity iont velmi stabilní [16].

V nukleární medicíně je gallium využíváno k diagnostickým účelům pro SPECT vyšetření pomocí izotopu ^{67}Ga , který vzniká v cyklotronu reakcí $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$. Nejvýznamnějším izotopem je však ^{68}Ga . Ten se jako pozitronový zářič využívá pro diagnostiku metodou PET [3,16,41].

2.6.2. Gallium-68

Největší předností izotopu ^{68}Ga je jeho snadný zisk pomocí eluce radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, která je možná přímo na místě radiofarmaceutického pracoviště. Rozpadové schéma ^{68}Ge ukazuje Obr. 3. V současnosti je dosahováno uspokojivé úrovně čistoty získávaného radionuklidu. Alternativním zdrojem ^{68}Ga je cyklotron, kde vzniká reakcí $^{68}\text{Zn}(p, n)^{68}\text{Ga}$. Reakce probíhá na zinkovém terči a je využito energie o hodnotě asi 13,2 MeV. Výsledný produkt je separován iontově-selektivní výměnou, tudíž je kontaminace získaného roztoku ^{68}Ge prakticky vyloučena. Tím je eliminována nutnost post-produkčních úprav, jako je tomu po eluci na trhu dostupných radionuklidových generátorů. Značení pomocí ^{68}Ga dosahuje vysokých výtěžků (až v řádu 90 %). Radionuklid se přeměňuje β^+ přeměnou z 89 % s maximální energií asi 1,9 MeV. Zbylých 11 % připadá na přeměnu ve formě elektronového záchytu. Jeho poločas přeměny činí 67,71 min [3,16,41].



Obr. 3: Rozpadové schéma ^{68}Ge , kde SpA je teoretická saturační aktivita, $\langle\gamma\rangle$ je střední elektromagnetická energie rozpadu a $\langle e \rangle$ je střední energie elektronu na 1 rozpad [19].

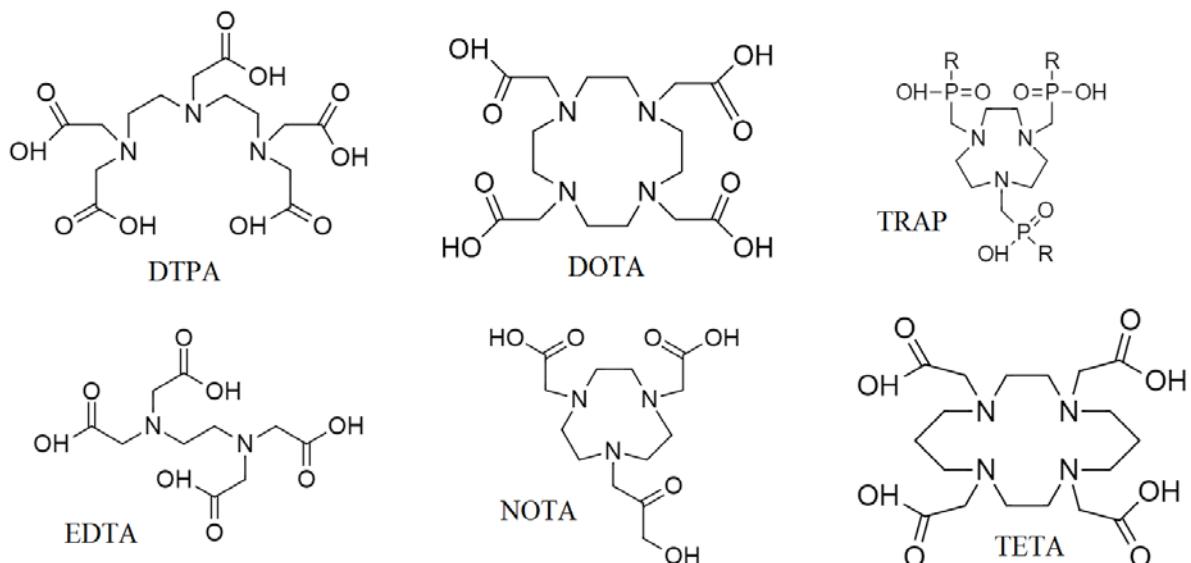
2.6.3. Příprava značených sloučenin s ^{68}Ga

Po získání ^{68}Ga v čisté beznosičové formě je možné jím značit vybranou sloučeninu, a tak vytvářet požadované radiofarmakum. Vlastní reakce při přípravě radiofarmak by měla probíhat s vysokým výtěžkem a zároveň by neměla být časově náročná. Sloučeniny je možné značit za pomocí radiochemických metod, které jsou modifikovány tak, aby bylo možné pracovat s velmi malým množstvím výchozích látEK.

Pouze malá část radiofarmak je produkována ve formě anorganických sloučenin. Radiofarmaka se ve většině případů vyskytují jako organické látky a látky biologické povahy. Ty mohou být připravovány například pomocí biochemické syntézy, která je založena na schopnosti živých organismů produkovaT vhodné organické sloučeniny pomocí svých metabolických procesů. Využívá se, pokud je příprava požadovaných radiofarmak jiným způsobem velmi komplikovaná či finančně nákladná [10,13].

Další metodou značení je chemická syntéza, která zahrnuje jedno nebo vícestupňové reakce probíhající při různých fyzikálně chemických podmínkách. Při vhodném postupu je možné umístit radioaktivní atomy v molekule do vybraného místa. Získají se tak selektivně značené sloučeniny s požadovanými vlastnostmi. Radionuklid je často vázán kovalentní nebo koordinačně kovalentní vazbou. Příkladem připojení radionuklidu na molekulu koordinačně kovalentní vazbou může být vazba pomocí tzv. bifunkčních chelátů, mezi něž patří např. EDTA, DTPA, DOTA, NOTA, TETA a TRAP, jejichž molekuly jsou znázorněny na Obr. 4. Z důvodu rozdílných vlastností radionuklidů, jako je jejich atomový poloměr nebo jejich náboj, nelze pro všechna značení použít univerzální bifunkční ligand. Pro výběr nevhodnějšího kandidáta je nutné zvážit mocenství radionuklidu, velikost dutiny chelátu pro vázaný radionuklid, koordinační číslo chelátu a charakter jeho vazebních skupin. Dále je také posuzována efektivita daného značení a rychlosť rozpadu vzniklého komplexu po aplikaci *in vivo* [10,13,43,44].

Přechod od značení ligandů (EDTA, DTPA) k makrocyclickým strukturám (DOTA, NOTA, TETA, TRAP) byl podstatným přínosem v PET/CT diagnostice. Při *in vivo* aplikaci makrocyclického radiofarmaka značeného iontem $^{68}\text{Ga}^{3+}$ je zajištěna kineticky co nejvíce inertní vazba k ligandu, která zabraňuje většině chemických látek přítomných v organismu vyvázat gallitý iont z radiofarmaka. Vysokou tendenci ke transchelataci radiofarmaka s centrálním atomem gallia má např. transferin, který k němu vykazuje afinitu. Výše zmíněné cheláty jsou ideální pro odstínění gallitého iontu od transferinu, jsou také termodynamicky stabilní a jejich značení je úspěšné s vysokými výhody [3,41].



Obr. 4: Bifunkčních cheláty

Radionuklid ^{68}Ga je pro své vlastnosti populárním kandidátem pro zobrazování pomocí PET. Ve vodném roztoku se vyskytuje v iontové formě jako $^{68}\text{Ga}^{3+}$ a nemůže být na vybranou biomolekulu vázán přímo (kovalentně) ale pomocí vhodného ligantu, který bude vytvářet velmi stabilní komplex v kyselé oblasti. Při $\text{pH} > 4$ se tvoří nerozpustný hydroxid gallitý, který se při $\text{pH} > 8$ rozpouští za vzniku hydroxidových komplexů. Ideální volbou pro značení jsou bifunkční cheláty. Jejich značení probíhá rychle, při velmi nízkých koncentracích (nano až pikomolárních) a za mírných podmínek, při teplotě nižší než $40\text{ }^\circ\text{C}$. Komplexace je vůči $^{68}\text{Ga}^{3+}$ selektivní, takže nedochází k transmetalaci s biogenními ionty, jako jsou Ca^{2+} , Mg^{2+} a Zn^{2+} . Takto vzniklé sloučeniny je nadále možné konjugovat s biologicky aktivními molekulami, které zajistí specifickou distribuci léčiva na místo účelu [7,44].

Největší význam pro komplexaci trojmocného gallia má DOTA a ligandy typu NOTA, které vykazují skvělou stabilitu a selektivitu vůči $^{68}\text{Ga}^{3+}$ vzhledem k velikosti rigidní dutiny, která je pro tento iont ideální. Nadále se předpokládá, že urychlení přechodu radionuklidu do chelatačního centra je možné docílit pomocí přítomnosti karboxylové skupiny, díky níž se iont dostane do blízkosti hlavní a energeticky výhodné dutiny, čímž se proces značení dokončí [7].

2.6.3.1. Kyselina tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová

Kyselina tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová (DOTA) je pro diagnostiku PET v současnosti nejvýznamnější makrocyclický chelát. Při značení pomocí $^{68}\text{Ga}^{3+}$ jeví komplex nízkou stabilitu ($pK_k = 21,3$), jelikož má gallium malý iontový poloměr vůči chelatační dutině molekuly. Rychlé a efektivní značení probíhá při teplotě asi 95 °C při zahřívání po dobu alespoň 5 min. Ukončení $^{68}\text{Ga}^{3+}$ v chelatační dutině probíhá za pomoci čtyř cyklicky uspořádaných atomů dusíku a dvou karboxylových skupin bez následných modifikací molekuly. Nové studie popisují široké aplikace galliem značených derivátů molekul DOTA. Nejvýznamnější využití je ve formě molekuly [^{68}Ga]DOTATOC pro diagnostické účely neuroendokrinních nádorů metodou PET, které se mohou vyskytovat například v hypotalamu, hypofýze, ve štítné žláze a dřeni nadledvin [45,46].

2.6.3.2. Kyselina triazacyklonanon-1,4,7-tetraoctová a deriváty

Značení kyseliny triazacyklonanon-1,4,7-tetraoctové (NOTA) pomocí $^{68}\text{Ga}^{3+}$ je na poli nukleární medicíny v poslední době věnována velká pozornost. Díky menší cyklické struktuře triazacyklononu je gallitý iont vhodnou volbou, což potvrzuje i vysoká stabilita $pK_k = 31$ tohoto komplexu. Většina ligandů typu NOTA vyžaduje značení v čase 15 – 60 min při teplotě asi 95 °C. Je známo mnoho účinných bifunkčních derivátů, ve kterých je molekula NOTA konjugována pomocí karboxylové skupiny na přítomnou aminoskupinu nebo aktivní estery [45,47].

Jedním ze slibných derivátů je TRAP, jehož značení $^{68}\text{Ga}^{3+}$ vykazuje vysoké výtěžky a probíhá za laboratorních podmínek v čase asi 10 min. Takto značený komplex je stabilní ($pK_k = 26,2$), může být připravený s vysokou specifickou aktivitou a je inertní proti nečistotám, které pronikají do eluátu z radionuklidového generátoru [45,48].

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Obecné poznámky

3.1.1. Přístroje a chemikálie

K přípravě podvojných oxidů byla použita centrifuga Rotofix 32 (Hettich Zentrifugen, Německo). Dále byla použita magnetická míchačka IKAMAG s ohrevem. Kalcinace probíhala na vakuové peci 0415 VAK od firmy Clasic spol. s.r.o. s regulátorem Clare 4.0.

Rentgenová difrakční analýza (XRD) byla provedena na přístroji Rigaku MiniFlex 600 v rozsahu $10 - 80^\circ$ v geometrii $\theta - 2\theta$ s rentgenkou Cu-K α 1,2. K identifikaci krystalové fáze byla použita databáze ICDD PDF – 2. Práškové vzorky byly měřeny na skleněné podložce. Získané údaje byly zpracovány v programu Microsoft® Office Excel®.

Pro studium sorpčních vlastností podvojných oxidů byla připravená suspenze míchána pomocí orbitální třepačky KS250 basic (IKA Labortechnik, Německo). Suspenze byla filtrována přetlakem přes smotek mikrovláknitého skleněného filtru Whatman GF/C ve špičce 5ml polypropylénového typu.

K přípravě generátorů byly použity kolonky empty Rezorian™ A161 cartridge (Supelco) o objemu 1 ml. Kohouty a spojovací materiál byly od firmy BIO RAD (katalogové číslo sady: 731–8220). Jako sorbent byl používán oxid ceričitý granulovaný v PANu, připravený v práci [8] Ing. K. Adámkem kalcinací dusičnanu ceritého při 400°C po dobu 1 h (zrnění $< 0,1$ mm). K přípravě PAN matrice byla použita polyakrylonitrilová vlákna Dralon®. Granulace probíhala na speciálně zkonstruované aparatuře.

Pro měření aktivit byl použit scintilační studňový detektor NaI(Tl) (CRC-55tW, Capintec, USA). Vzorky o nižších aktivitách byly měřeny na studňovém detektoru NaI(Tl) NKG 314 (Tesla, ČSSR) se spektrometrickou jednotkou NV3102 (Tesla, ČSSR).

Pro přípravu generátoru a k sorpčním experimentům bylo použito ^{68}Ge v 0,5M HCl (Eckert & Ziegler Isotope Products, radionuklidová čistota vyšší než 99%, s nosičem 10 µg Ge/ml, bez detekovatelných nečistot). Používaný roztok ^{68}Ga byl získáván elucí

0,1M HCl z komerčně dodávaného ^{68}Ge – ^{68}Ga generátoru IGG–100 (EZAG, Německo) ve 2 – 4 ml.

K syntézám byly použity chemikálie a rozpouštědla p. a. čistoty: HCl, propan-2-ol, IPA, HNO_3 , a MeOH byly zakoupeny u firmy Lach-Ner s. r. o.; TBOT (~100%), TMOS (~100%), Zr-propoxid (70% v 1-propanolu) byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich. Dusík a helium pro zajištění inertní atmosféry byly zakoupeny u firmy Linde Gas (o čistotě 99,99 %). Ultračistá voda byla připravená přístrojem Direct-Q3 (MILLIROPE).

3.1.2. Příprava a testování generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

K přípravě generátoru byla použita kolonka o objemu sorbentu 0,60 ml (poloměr = 0,4 cm, výška = 1,2 cm) naplněná sorbentem ve formě $\text{CeO}_2\text{-PAN}$. Po záchytu ^{68}Ge o počáteční aktivitě 126,5 MBq na lože sorbentu z 0,5M HCl byla kolonka promyta celkem dvakrát s časovým odstupem 24 h 0,1M HCl po dobu 10 min při průtoku 0,36 ml/min. Po promytí byla změřena aktivita generátoru. Celková aktivita ^{68}Ge na koloně činila 119,1 MBq. Kolonka byla ponechána stát do ustálení rovnováhy (10 poločasů ^{68}Ga) a následně byla měřena eluční křivka ^{68}Ga z generátoru.

Eluční křivka byla měřena pomocí eluce do 10 vialek při různých rychlostech průtoku elučního činidla, a to 0,18; 0,36 a 0,72 ml/min. Jako eluční činidlo byla zvolena 0,1 M HCl. Vialky byly střídány v různých časových intervalech dle rychlosti průtoku elučního činidla tak, aby byl objem každé frakce pro všechny průtokové rychlosti stejný, tedy 0,36 ml. Shrnutí je uvedeno v Tab 3. Měření aktivity jednotlivých frakcí bylo prováděno ihned po ukončení eluce a výsledky byly upraveny na rozpad.

Tab. 3: Délka eluce připraveného generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ při různých průtokových rychlostech elučního činidla

Rychlosť průtoku 0,1M HCl [ml/min]	Délka eluce [min]	Doba odběru jedné frakce [min]
0,18	20	2
0,36	10	1
0,72	5	0,5

Bylo zjištěno, že přibližně všechno ^{68}Ga je z generátoru vymýváno v objemu asi 2 ml 0,1M HCl. Z tohoto důvodu byla doba eluce pro stanovení výtěžku generátoru zkrácena

na polovinu oproti eluci pro stanovení eluční křivky. Bylo tak zamezováno zbytečnému úbytku ^{68}Ga přirozeným rozpadem a vyšší kontaminaci ^{68}Ga mateřským ^{68}Ge . Výtěžek získávaného ^{68}Ga z generátoru, respektive i kontaminace mateřským ^{68}Ge , byly stanovovány z eluce, která probíhala po uplynutí jednoho poločasu rozpadu ^{68}Ga od ukončení eluce pro stanovení eluční křivky. Eluce pro stanovení dlouhodobé stability výtěžku byla jímána do jedné vialky při průtokové rychlosti elučního činidla 0,36 ml/min. Tato rychlosť byla zvolena podle výsledků primárních elucí. Aktivita eluátu byla měřena ihned po ukončení eluce a upravena na rozpad. Výtěžek byl vypočítán jako podíl získané aktivity a teoreticky dosažitelné aktivity korigované na rozpad v čase od eluce generátoru. Získaná aktivita pro výpočet výtěžku byla korigována na trvalou rovnováhu.

Kontaminace ^{68}Ge byla měřena další den po úplném rozpadu eluovaného ^{68}Ga . Z frakce jímané pro stanovení výtěžku bylo odebráno 100 μl eluátu, který byl následně zředěn na objem 1 ml. Tento vzorek byl srovnáván se standardem. Pro výpočet kontaminace bylo započteno ředění vzorku oproti skutečnému objemu vzorku. Výsledná kontaminace byla upravena na výtěžek.

Generátor byl testován po dobu 5 měsíců od jeho přípravy. Eluční křivky byly měřeny pravidelně každý týden. Rychlosť průtoku elučního činidla byla zvolena na optimálních 0,36 ml/min. V kapitole 3.2.1. jsou nejprve uvedeny výsledky pro různé rychlosťi průtoku elučního činidla, které byly měřeny do týdne od přípravy generátoru. Pro demonstraci výsledků testování dlouhodobé stability generátoru byli vybráni zástupci elučních křivek v časovém rozestupu dvou týdnů (eluce 1 a 2) a dále v rozestupu 1 měsíc (eluce 3 – 6).

3.1.3. Postup přípravy podvojných oxidů

Pro účely této práce byly připraveny tři podvojné oxidy pomocí postupů uvedených v kap. 2.4.1. [32,34,35]: NiO-TiO_2 , $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$, $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$.

NiO-TiO₂

Podvojný oxid NiO-TiO_2 , byl syntetizován a charakterizován Ing. Lenkou Procházkovou [34]. Příprava probíhala hydrolyzou TBOT za přítomnosti nano-suspenze NiO. TBOT byl za stálého míchání rozpuštěn v propan-2-olu. Vodná suspenze NiO byla přikapána do roztoku TBOT a výsledná sraženina byla filtrována a sušena na vzduchu. Práškový NiO byl syntetizován fotochemickou metodou. Nejprve byl připraven pevný

kompozit ozařováním vodného roztoku pod UV-světlem [35]. Tento roztok obsahoval nikelnaté soli. Připravený kompozit byl následně kalcinován za teploty 250 °C po dobu 2 h.

SiO₂-ZrO₂ a ZrO₂-TiO₂

Podvojné oxidy SiO₂-ZrO₂ a ZrO₂-TiO₂ byly syntetizovány vzájemně obdobným způsobem hydrolytickou metodou [32] za stálého míchání přikapáním 15 ml Zr-propoxidu k 85 ml IPA. Dále bylo přikapáno 10 ml (67 mmol) TMOS v případě SiO₂-ZrO₂ nebo 11,5 ml (33 mmol) TBOT v případě ZrO₂-TiO₂. Vzniklá suspenze byla poté míchána 1 h. Následně byly přikapány 2 ml 0,5M HNO₃ v H₂O a směs byla ponechána míchat po dobu 6 h. Nakonec bylo přidáno 400 ml H₂O. Vyloučená sraženina byla centrifugována a několikrát promyta vodou a MeOH. Sraženina byla sušena na vzduchu. V obou případech byl získán sypký bílý prášek amorfního charakteru, což bylo prokázáno XRD analýzou.

Pro sledování vlivu tepelného opracování na sorpční vlastnosti materiálů byly vzorky SiO₂-ZrO₂ a ZrO₂-TiO₂ kalcinovány. Kalcinace probíhala po dobu 4 h při teplotě 900 °C. Teplotní gradient do teploty 900 °C byl nastavený na 4 °C/min. Materiály byly charakterizovány pomocí XRD.

3.1.4. Sorpční experimenty

Pro účely této práce byly sledovány sorpční vlastnosti připravených podvojných oxidů, které byly následně charakterizovány pomocí rovnovážných hmotnostních rozdělovacích koeficientů D_g (ml/g) pro ⁶⁸Ge a ⁶⁸Ga v HCl o čtyřech výchozích koncentracích 0,001 M, 0,01 M, 0,1 M a 1 M. Doba kontaktu vodné fáze a sorbentu byla zvolena 2 h na základě literatury [8]. Cílem studia bylo zjištění optimálních podmínek pro potenciální přípravu radionuklidového generátoru ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, tedy kvantitativně sorbovat ⁶⁸Ge a nesorbovat ⁶⁸Ga a to v co nejméně koncentrované HCl.

Pro měření D_g bylo nejprve napippetováno 9,8 ml HCl o koncentracích 0,001 M, 0,01 M, 0,1 M a 1 M do scintilačních vialek. Následně bylo k jejich obsahu přidáno ⁶⁸Ge nebo ⁶⁸Ga (podle typu experimentu) v objemu 200 µl o aktivitě 200 kBq. Z jednotlivých roztoků radionuklidem označené HCl o různých koncentracích bylo odebráno 5 ml, které byly přidány k 50 mg vybraného sorbentu. Roztoky byly následně ponechány 120 min třepat na orbitální třepačce rychlostí 250 rpm. Po ukončení třepání byly

přefiltrovány přes mikrovláknitý skleněný filtr a z filtrátu byly připraveny 1ml vzorky. Dále byly připraveny 1ml standardy označené HCl o různých koncentracích. Vzorky a standardy byly následně měřeny na studňovém detektoru NaI(Tl) po dobu 20 s. V případě ^{68}Ga byly vzorky měřeny ihned po ukončení filtrace. V případě ^{68}Ge byly četnosti impulsů měřeny nejdříve po 18 h od ukončení filtrace tak, aby došlo k ustálení radioaktivní rovnováhy mezi ^{68}Ge a ^{68}Ga . Hodnoty D_g byly vypočteny dle následujícího vztahu

$$D_g = \frac{V}{m} \cdot \frac{A_0 - A}{A}, \quad (8)$$

kde V je objem vodné fáze (ml), m je hmotnost sorbentu (g) a A_0 a A je četnost impulzů standardu a vzorku (cps).

Odhad minimálních stanovitelných hmotnostních rozdělovacích koeficientů $D_{g,\min}$ byl na základě literatury [49] proveden následujícím způsobem. Pro směrodatnou odchylku hmotnostního rozdělovacího koeficientu σ_{D_g} platí

$$\sigma_{D_g} = \frac{V}{m \cdot A} \cdot \sqrt{\frac{A_0^2}{A} + A_0}. \quad (9)$$

Za předpokladu platnosti Gaussova rozdělení je možné psát

$$D_{g,\min} = 3 \cdot \sigma_{D_g} = 3 \cdot \lim_{A \rightarrow A_0} \sigma_{D_g} = 3 \cdot \frac{V}{m} \cdot \sqrt{\frac{2}{A_0}} \quad (10)$$

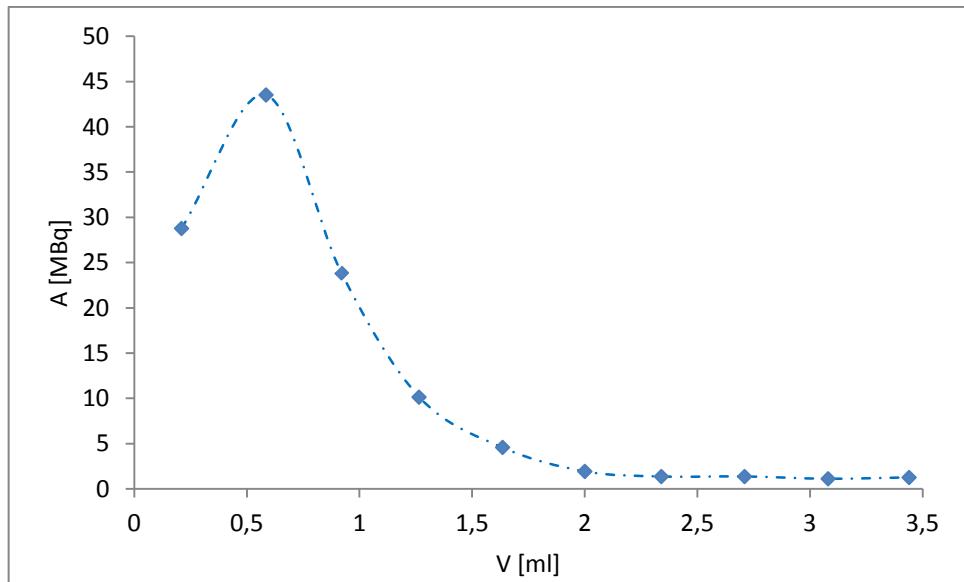
V případě ^{68}Ge je požadována co nejvyšší hodnota D_g , která znamená největší afinitu germania k sorbentu. Naopak pro ^{68}Ga je nutné, aby se hodnoty D_g blížily nule, a bylo tedy ve sledovaném čase desorbováno nebo nenasorbováno veškeré dostupné gallium. Potenciální využití jednotlivých sorbentů k přípravě radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ je možné porovnat pomocí separačního faktoru α_{D_g} definovaného jako poměr

$$\alpha_{D_g} = \frac{D_g(68\text{Ge})}{D_g(68\text{Ga})}. \quad (11)$$

3.2. Výsledky a diskuze

3.2.1. Testování generátoru

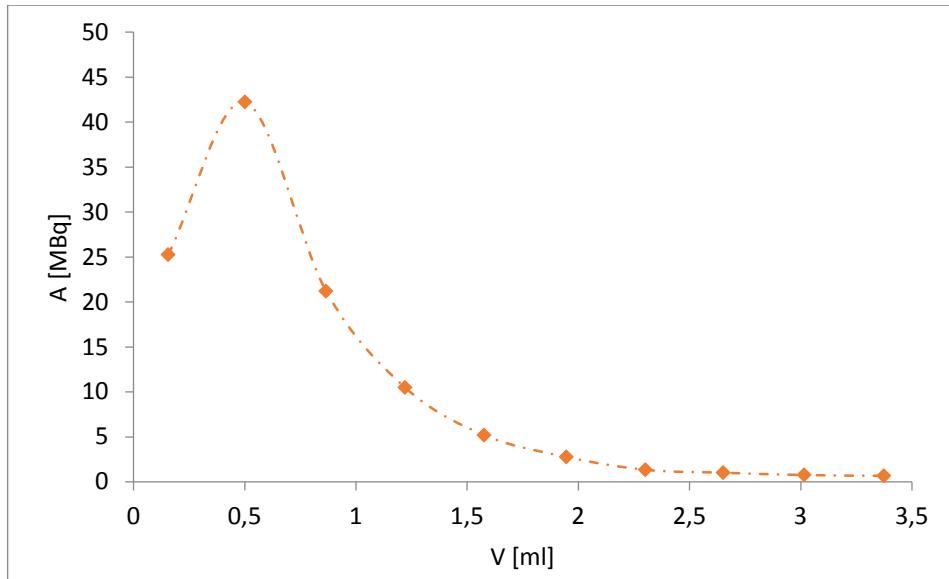
Na Obr. 5 je uvedena první naměřená eluční křivka připraveného generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ při průtokové rychlosti 0,36 ml/min.



Obr. 5: Eluční křivka připraveného generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ při průtokové rychlosti
0,36 ml/min

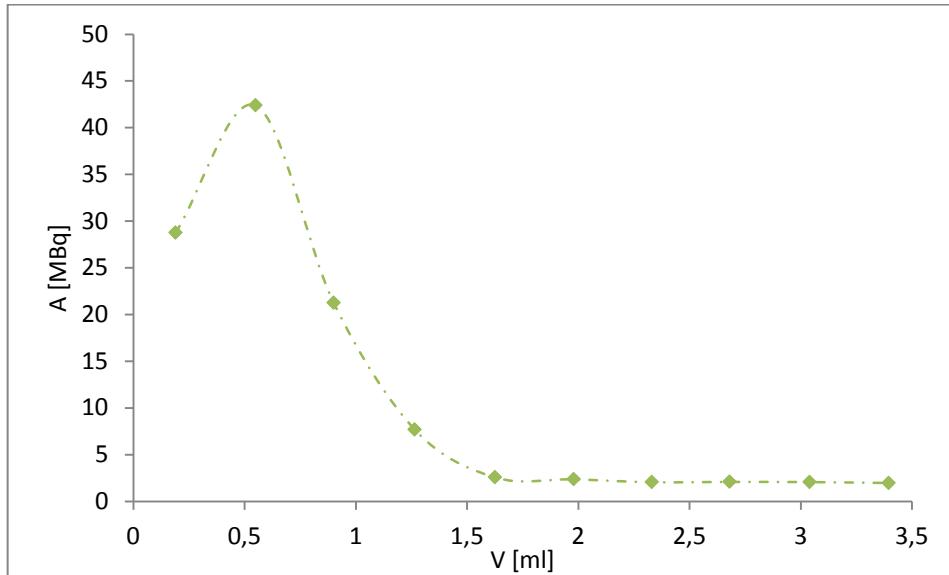
Na eluční křivce ^{68}Ga je patrné, že téměř všechno ^{68}Ga bylo vymyto v objemu asi 2 ml 0,1M HCl. Výtěžek ^{68}Ga činil 95,52 %. Zjištěná kontaminace byla $1,92 \cdot 10^{-2} \%$.

Generátor byl dále testován při dvojnásobné průtokové rychlosti elučního činidla 0,72 ml/min. Výtěžek ^{68}Ga byl 89,38 %. Eluční křivka je uvedena na Obr. 6. Kontaminace mateřským ^{68}Ge byla při této průtokové rychlosti vyšší a to $2,05 \cdot 10^{-2} \%$.



Obr. 6: Eluční křivka připraveného generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ při průtokové rychlosti
0,72 ml/min

Následně byla provedena eluce při průtokové rychlosti elučního činidla 0,18 ml/min. Výtěžek ^{68}Ga činil 92,26 %. Eluční křivka je uvedena na Obr. 7. Kontaminace mateřským ^{68}Ge byla při této průtokové rychlosti nejnižší a to $0,95 \cdot 10^{-2} \%$.



Obr. 7: Eluční křivka připraveného generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ při průtokové rychlosti
0,18 ml/min

Bylo zjištěno, že optimální rychlosť pro eluci generátoru je 0,36 ml/min. Je při ní dosahováno největšího výtěžku ^{68}Ga . Kontaminace ^{68}Ge je sice vyšší než při

pomalejším průtoku elučního činidla, ale časově je tato eluce méně náročná a ^{68}Ga neubývá přirozeným rozpadem v tak velkém rozsahu.

Vybrané eluční křivky jsou uvedeny na Obr. 8. Sledované vlastnosti testovaného generátoru jsou uvedeny v Tab. 4.

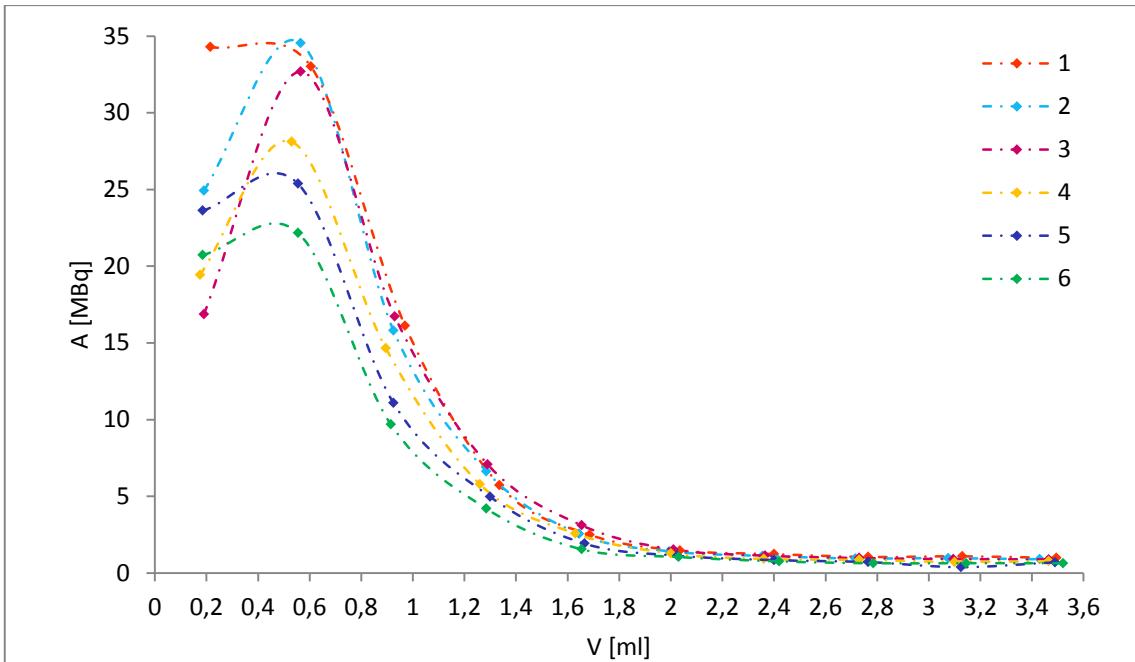
Tab. 4: Sledované vlastnosti generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ v časovém horizontu 5 měsíců

číslo eluce	uplynulá doba od přípravy generátoru [týdny]	výtěžek ^{68}Ga [%]	kontaminace ^{68}Ge [%]
1	2	82,85	0,0098
2	4	78,07	0,0091
3	6	74,16	0,0087
4	10	67,85	0,0099
5	14	75,41	0,0103
6	18	73,74	0,0129

Po dobu testování generátoru nepřekročila kontaminace $1,3 \cdot 10^{-2} \%$ a zůstávala přibližně konstantní. Bohužel se ji ale nepodařilo snížit a při potenciálním využití generátoru pro komerční účely by bylo nutné zařadit dočišťovací techniky, aby kontaminace vyhovovala limitám Evropského lékopisu $10^{-3} \%$ [50].

Získané hodnoty výtěžků z dlouhodobého testování generátoru jsou nižší, než předpokládala literatura [8] pro budoucí vývoj. V práci [8] byl připraven generátor o počáteční aktivitě 1 MBq, jehož výtěžky se pohybovaly okolo 90 %. Těchto výsledků bylo dosaženo pouze u prvních elucí z doby přípravy generátoru. Dlouhodobé sledování potvrdilo, že se dosažené výtěžky budou pohybovat okolo hodnot výtěžků komerčně dostupných generátorů. Například pro generátor na bázi TiO_2 nebo SnO_2 to je 70 – 80 % pro nově sestavený generátor [30].

Naměřená kontaminace neodpovídá literatuře [8], která uvádí, že kontaminace ^{68}Ge nepřekročila $1,1 \cdot 10^{-3} \%$, a dokonce se pohybovala převážně v rádu $10^{-4} \%$. Důvodem zvýšené hodnoty kontaminace tohoto generátoru ($\sim 10^{-2} \%$) je nejspíše vyšší počáteční aktivita sorbovaná na koloně (119,1 MBq). Současné komerčně dostupné generátory s matricí TiO_2 či SnO_2 dosahují hodnot kontaminace mezi 10^{-2} až $10^{-3} \%$ [30].



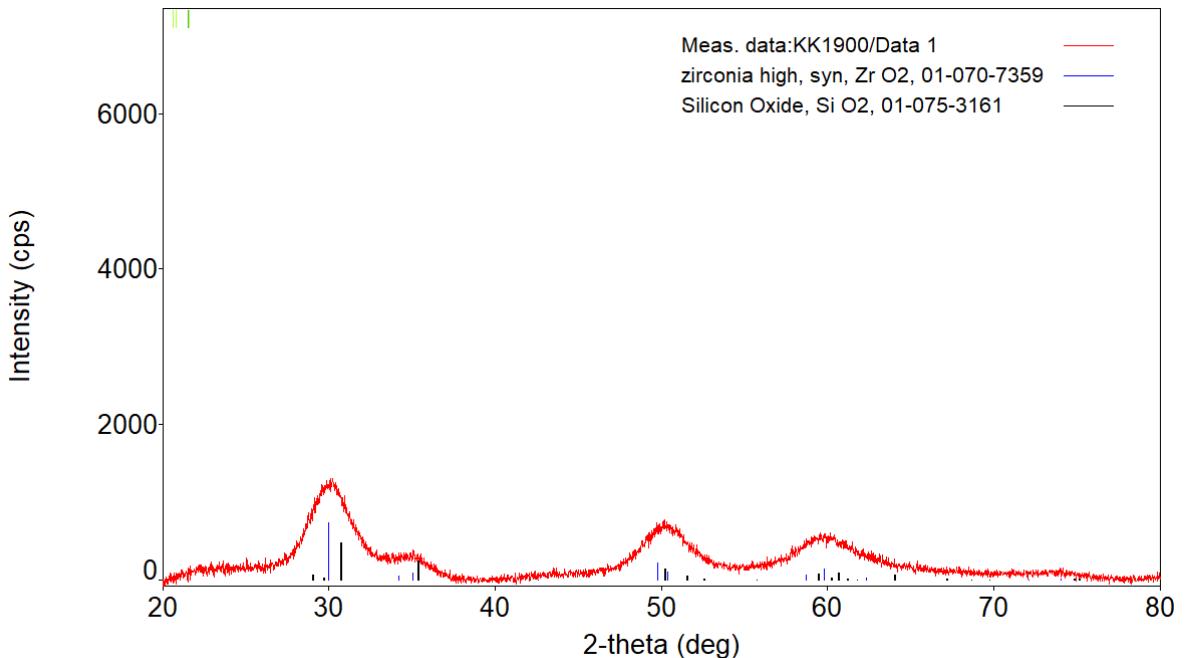
Obr. 8: Eluční křivky připraveného generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ v časovém horizontu 5 měsíců

3.2.2. Charakterizace podvojných oxidů

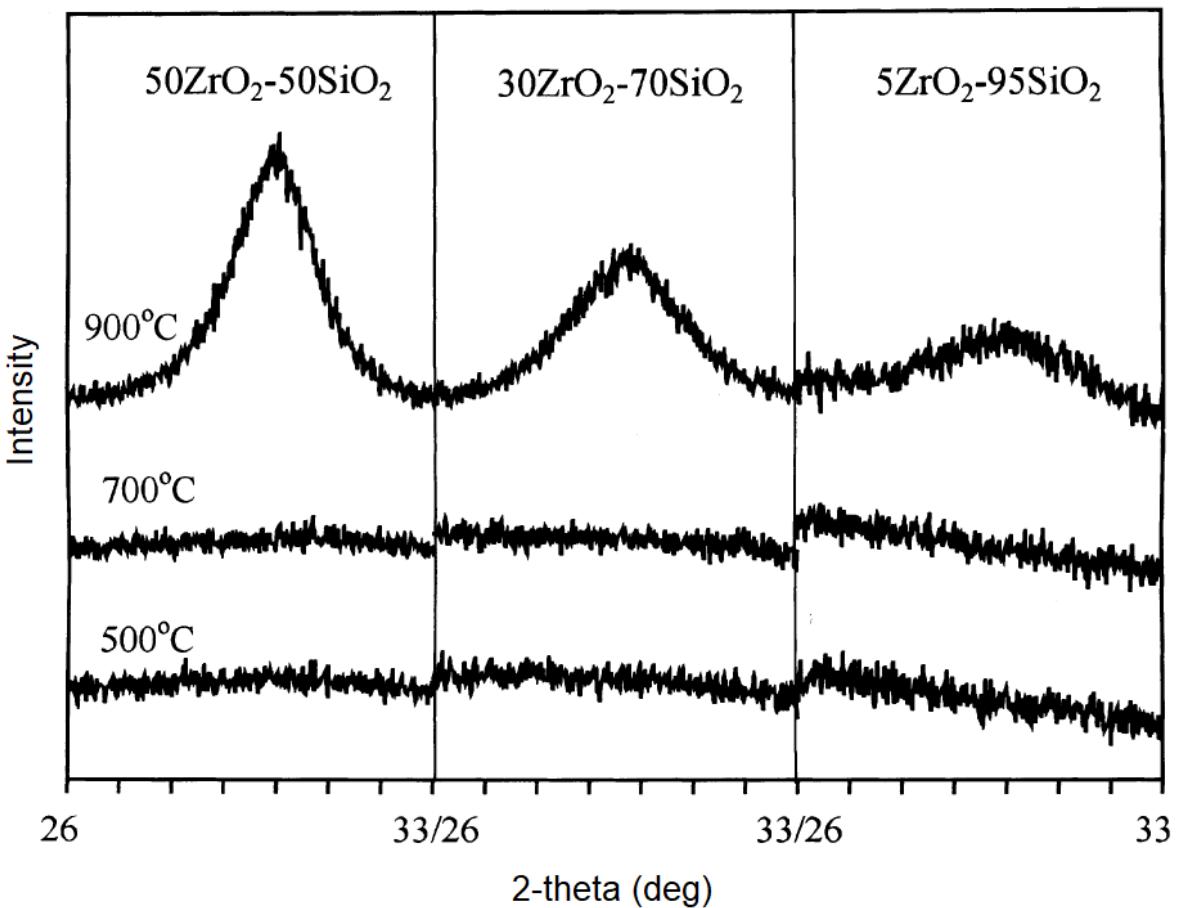
Bylo zjištěno, že pomocí uvedeného postupu (kap. 3.1.3.) byly připraveny podvojné oxidy amorfního charakteru. Analýza pomocí XRD nebyla, dle předpokladu, prokazatelná. Z tohoto důvodu byla provedena jejich kalcinace za účelem získání krystalických struktur. Kalcinací byl připraven krystalický podvojný oxid $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ o velikosti zrn asi 2 ± 1 nm a krystalický ZrTiO_4 o velikosti zrn asi 9 ± 1 nm. Výsledná spektra jsou znázorněna na Obr. 9 a Obr. 11.

Získaný difraktogram $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ odpovídá XRD analýze z literatury [51] uvedené na Obr. 10. Připravený podvojný oxid začíná po kalcinaci při 900°C krystalizovat a je možné potvrdit přítomnost tetragonálních struktur ZrO_2 . Po kalcinaci při teplotách 500°C a 700°C zůstává $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ amorfní a spektrum není čitelné.

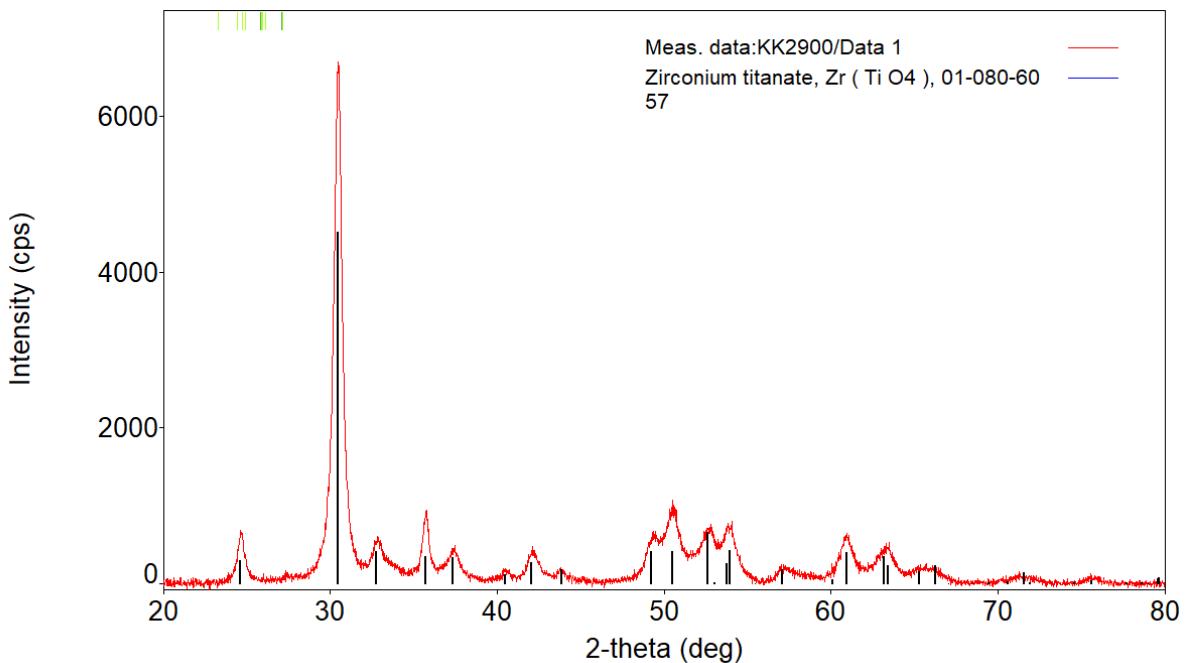
Získané spektrum ZrTiO_4 se shoduje s databází, díky čemuž byla s určitostí potvrzena jeho struktura. Krystaly ZrO_2 nabývají převážně monoklinických struktur a TiO_2 je přítomné především v kubických strukturách [52].



Obr. 9: XRD analýza krystalického vzorku $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$



Obr. 10: XRD analýza krystalického vzorku $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ připraveného kalcinací při teplotách 500 °C, 700 °C a 900 °C [51]



Obr. 11: XRD analýza krystalického vzorku ZrTiO_4

3.2.3. Sorpční experimenty

Připravené podvojné oxidy byly použity pro sorpční experimenty jak ve své amorfní (NiO-TiO_2 , $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$, $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$) tak ve své krystalické formě (kalcinovaný $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ a ZrTiO_4). Při dosazování do vztahu (10) byla použita teoreticky přidávaná aktivita upravená na rozpad radionuklidu. Zjištěné hodnoty D_g byly porovnány s $D_{g,\min} = 1,75$. Výsledky pro ^{68}Ge jsou uvedeny v Tab. 5 a pro ^{68}Ga v Tab. 6.

Tab. 5: Hodnoty rovnovážných hmotnostních rozdělovacích koeficientů D_g pro ^{68}Ge sorbované na vybrané podvojné oxidy v HCl o vybraných koncentracích porovnaných

$$\text{s } D_{g,\min} = 1,75$$

$C_{HCl}[\text{M}]$	$D_g \left[\frac{\text{ml}}{\text{g}} \right]$				
	NiO-TiO_2	$\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$	$\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$	kalc. $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$	ZrTiO_4
0,001	17773	129	27244	$< D_{g,\min}$	11691
0,01	10723	92	23386	$< D_{g,\min}$	9250
0,1	6157	72	16457	$< D_{g,\min}$	11112
1	34	56	4136	9,17	3156

Tab. 6: Hodnoty rovnovážných hmotnostních rozdělovacích koeficientů D_g pro ^{68}Ga sorbované na vybrané podvojné oxidy v HCl o vybraných koncentracích porovnaných

$$\text{s } D_{g,\min} = 1,75$$

$C_{HCl}[\text{M}]$	$D_g \left[\frac{\text{ml}}{\text{g}} \right]$				
	NiO-TiO ₂	SiO ₂ -ZrO ₂	ZrO ₂ -TiO ₂	kalc. SiO ₂ -ZrO ₂	ZrTiO ₄
0,001	7342	1180	6939	< $D_{g,\min}$	45
0,01	578	< $D_{g,\min}$	54	7,52	19
0,1	< $D_{g,\min}$	< $D_{g,\min}$	2,57	< $D_{g,\min}$	< $D_{g,\min}$
1	18	2,16	$D_{g,\min}$	< $D_{g,\min}$	< $D_{g,\min}$

Stanovení vhodných podmínek pro separaci ^{68}Ge a ^{68}Ga je nutné provádět v co nejméně koncentrované HCl, k čemuž je nyní potřeba přihlédnout. Hodnoty α_{D_g} pro jednotlivé sorbenty jsou uvedeny v Tab. 7.

Tab. 7: Hodnoty separačního faktoru α_{D_g} pro vybrané podvojné oxidy

$C_{HCl}[\text{M}]$	α_{D_g}			
	NiO-TiO ₂	SiO ₂ -ZrO ₂	ZrO ₂ -TiO ₂	ZrTiO ₄
0,001	2	0,11	4	261
0,01	19	/	433	478
0,1	/	/	6407	/
1	2	26	/	/

V případě sorbentu NiO-TiO₂ bylo zjištěno, že nejvíce příznivá koncentrace byla 0,01M HCl, kdy byl koeficient $\alpha_{D_g} = 19$ nejvyšší. Tato hodnota je však velmi nízká, a oxid NiO-TiO₂ se tudíž nejeví jako vhodná volba pro separaci ^{68}Ge a ^{68}Ga .

Podvojný oxid SiO₂-ZrO₂ také není perspektivní, jelikož nejvyšší $\alpha_{D_g} = 26$ byl získán pro nejkoncentrovanější 1M HCl.

Sorbent ZrO₂-TiO₂ se jeví jako velmi perspektivní volba, jelikož při koncentraci 0,1M HCl byl $\alpha_{D_g} = 6407$. Tento výsledek je srovnatelný s hodnotami separačních faktorů jednoduchých oxidů, které jsou uvedeny v literatuře [8]. Například v případě 0,1M HCl byl pro Zr(OH)₄ separační faktor určen jako $\alpha_{D_g} = 4949$ a pro TiO₂·2H₂O jako $\alpha_{D_g} = 11444$. Bylo by vhodné měření opakovat a potvrdit tak platnost dosaženého výsledku. Pokud by se připravený ZrO₂-TiO₂ prokázal jako vhodný kandidát pro separaci ^{68}Ge a ^{68}Ga , mohlo by být dalším možným krokem testování vlastností jiných

podvojných oxidů. Následně by se všichni nejvhodnější kandidáti mohli použít k přípravě radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ve formě sorbentu s PAN matricí.

Kalcinovaný $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ se prokázal jako sorbent nevhodný pro separaci ^{68}Ge a ^{68}Ga , jelikož v jeho případě nebylo možné stanovit žádný α_{D_g} .

Poslední testovaný sorbent ZrTiO_4 neprokázal výjimečné vlastnosti při separaci radionuklidů. Zajímavé ale je, že nejvyšší $\alpha_{D_g} = 478$ byl dosažen pro 0,01M HCl. Tomuto výsledku by bylo vhodné věnovat zvláštní pozornost s ohledem na to, že existuje reálný předpoklad, že v případě vyšší koncentrace kyseliny by bylo možné dosáhnout ještě vyšších hodnot separačního faktoru.

Sorpční experimenty s vybranými podvojnými oxidy by měly být zopakovány s aktivitami, které umožní dosažení nižších hodnot $D_{g,\min}$, aby byly prokazatelné všechny získané hodnoty D_g , a bylo tak možné stanovit i ostatní separační faktory.

4. ZÁVĚR

1. Byla provedena literární rešerše shrnující úvod do nukleární medicíny se zaměřením na využití radionuklidových generátorů pro získávání pozitronových zářičů a následným využitím k diagnostice pomocí PET.
2. V experimentální části byl připraven radionuklidový generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ s matricí $\text{CeO}_2\text{-PAN}$ a po dobu 5 měsíců byly testovány jeho vlastnosti. Výtěžek ^{68}Ga po celou dobu testování neklesl pod 70 %. Měřená kontaminace ^{68}Ge nepřekročila $1,3 \cdot 10^{-2} \%$ a zůstávala přibližně konstantní.
3. Byla provedena syntéza podvojných oxidů $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$, $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$ a jejich následná charakterizace pomocí XRD.
4. Po zjištění, že byly připraveny amorfni struktury $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ a $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$, byla uskutečněna jejich kalcinace po dobu 4 h při teplotě $900 \text{ }^\circ\text{C}$. Byl získán krystalický $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ o velikosti částic asi $2 \pm 1 \text{ nm}$ a krystalický ZrTiO_4 o velikosti částic $9 \pm 1 \text{ nm}$. Velkost částic byla zjištěna pomocí XRD analýzy. Naměřené difraktogramy byly porovnány s literaturou a databází.
5. Připravené podvojné oxidy (amorfni NiO-TiO_2 , $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$, $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$ a krystalický $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ a ZrTiO_4) byly testovány v sorpčních experimentech s ^{68}Ge a ^{68}Ga . Bylo zjištěno, že nevhodnějším kandidátem pro potenciální využití ve formě matrice do radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ je amorfni $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$, u kterého je $\alpha_{D_g} = 6407$ pro 0,1M HCl. Nicméně, jeho krystalická forma má potenciál se prokázat v dalších experimentech rovněž jako nadějná varianta pro použití v $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru.
6. Pro budoucí práci by bylo vhodné ověřit neprokazatelné D_g opakováním měření s vyšší aktivitou. Vybrané oxidy, jako je například $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$, by mohly být zagranelovány do PANu a testovány v kolonových experimentech. Následně by takto mohl být připraven nový $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátor.

5. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] *KONCEPCE OBORU NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA*. In: Praha, 2017. Dostupné také z: https://www.csnm.cz/files/society/boardReports/Koncepce_NM_20170317.pdf
- [2] Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. *Novotvary 2016 ČR: Cancer Incidence in the Czech Republic, 2016* [online]. Praha, 2016 [cit. 2019-12-29]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz>
- [3] Adam J., Kaderávek J., Kužel F., Vašina J. a Řehák Z. *Současné trendy ve využívání PET radiofarmak k onkologické diagnostice: Current Trends in Using PET Radiopharmaceuticals for Diagnostics in Oncology*. Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno, 2014. Dostupné také z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/186/4505.pdf>
- [4] *Český lékopis 2009* [online]. Praha: Grada, 2009, doplněk 2015, str. 1220-1222.
- [5] *Chemické listy: RADIOFARMAKA PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ*. Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6, 2017. ISSN 1213-7103.
- [6] BREEMAN, Wouter A. P. a Alfons M. VERBRUGGEN. The $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator has high potential, but when can we use ^{68}Ga -labelled tracers in clinical routine? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2007, 34(7), 978-981 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1007/s00259-007-0387-4. ISSN 1619-7070. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-007-0387-4>
- [7] KOTEK, Jan a Ivan LUKEŠ. CHELÁTY PRO VYUŽITÍ V BIOMEDICÍNSKÝCH OBORECH. *Chemické listy*. Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Katedra anorganické chemie, 2010, (104), 1163-1174.
- [8] ADÁMEK, Kryštof. Vývoj a testování radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge} - ^{68}\text{Ga}$: diplomová práce. 2018.

- [9] KOWALSKY, Richard J. a Steven W. FALEN. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. 2. American Pharmacists Association, 2004. ISBN 1-58212-031-5.
- [10] KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL. *Nukleární medicína*. 6. vydání (2. vydání v Nakladatelství P3K). V Praze: P3K, 2015. ISBN 978-80-87343-54-8.
- [11] VLK, Martin, Petra SUCHÁNKOVÁ a Ján KOZEMPEL. Medicinální radionuklidové generátory - mateřské radionuklidы, principy funkce a kontrola kvality eluátu. *Nukleární Medicína*. 2019, Vol. 8 (3.), str. 42 – 51.
- [12] POHL, Michal a Marta KRAUSOVÁ. *Právní úprava radiofarmak v ČR, Slovensku a Rakousku se zaměřením na neregistrovaná radiofarmaka vyráběná v malém rozsahu*. Praha 1: Kancelář Poslanecké sněmovny, Sněmovní 4, 118 26, 2018, ISSN 2533-4131. Dostupné také z: <http://www.psp.cz/sqw/ppi.sqw?d=1>
- [13] LÁZNÍČEK, Milan a KOMÁREK, Pavel: *Základy radiofarmacie*. 1. vydání. Praha: Karolinum, 1998.
- [14] Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). In: Sbírka zákonů. Česká republika. ISSN 1802-8012. [online]. [cit. 2020]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/leciva_5619_2493_11.htm
- [15] CHAKRAVARTY, Rubel, Sudipta CHAKRABORTY, Ramu RAM, Rakhee VATSA, Priya BHUSARI, Jaya SHUKLA, B. R. MITTAL a Ashutosh DASH. Detailed evaluation of different ^{68}Ge / ^{68}Ga generators: an attempt toward achieving efficient ^{68}Ga radiopharmacy. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2016, 59(3), 87-94. DOI: 10.1002/jlcr.3371. ISSN 03624803. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jlcr.3371>
- [16] HOLUB, Jan. *Komplexy gallia pro molekulární zobrazování kostní tkáně (Gallium complexes for molecular imaging of bone tissue)*. Praha, 2011. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce RNDr. Vojtěch Kubíček, PhD.

- [17] *J Nucl Med*: ⁸⁹Zr Immuno-PET: Comprehensive Procedures for the Production of ⁸⁹Zr-Labeled Monoclonal Antibodies. 2003, 1271–1281.
- [18] MAJER, Vladimír. Základy užité jaderné chemie: vysokoškolská příručka. Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1985.
- [19] IAEA RADIOISOTOPES AND RADIOPHARMACEUTICALS SERIES PUBLICATIONS: Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: ⁶⁸Ge, ⁸²Sr, ⁹⁰Sr and ¹⁸⁸W. Vienna, Austria: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2010, 128 s. ISSN 2077-6462. Dostupné z: <http://www.iaea.org/Publications/index.html>
- [20] KVĚTINA, Jaroslav. Radiofarmaka: Učebnice pro farmaceutické fakulty. Praha: AVICENUM, 1985.
- [21] Rösch F.: ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Generators and ⁶⁸Ga Radiopharmaceutical Chemistry on Their Way into a New Century. J Postgrad Med Edu Res 2013;47(1):18-25.
- [22] MUSHTAQ, A. Inorganic ion-exchangers: Their role in chromatographic radionuclide generators for the decade 1993-2002. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* [online]. 2004, 262(3), 797-810 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1007/s10967-004-0513-8. ISSN 0236-5731. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10967-004-0513-8>
- [23] ŠEBESTA, F. Composite sorbents of inorganic ion-exchangers and polyacrylonitrile binding matrix. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* [online]. 1997, 220(1), 77-88 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1007/BF02035352. ISSN 0236-5731. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02035352>
- [24] ROMERO, E. a M.A. MORCILLO. Inorganic oxides with potential application in the preparation of a ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator system. *Applied Radiation and Isotopes* [online]. 2017, 119, 28-35 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/j.apradiso.2016.10.014. ISSN 09698043. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804316303608>
- [25] KOPECKÝ, P. a B. MUDROVÁ. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator for the production of ⁶⁸Ga in an ionic form. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* [online].

1974, 25(6), 263-268 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/0020-708X(74)90093-3. ISSN 0020708X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0020708X74900933>

[26] DE BLOIS, Erik, Ho SZE CHAN, Clive NAIDOO, Deidre PRINCE, Eric P. KRENNING a Wouter A.P. BREEMAN. Characteristics of SnO₂-based ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides. *Applied Radiation and Isotopes* [online]. 2011, 69(2), 308-315 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/j.apradiso.2010.11.015. ISSN 09698043. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804310004446>

[27] PAO, P. J., D. J. SILVESTER a S. L. WATERS. A new method for the preparation of ⁶⁸Ga-generators following proton bombardment of gallium oxide targets. *Journal of Radioanalytical Chemistry* [online]. 1981, 64(1-2), 267-272 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1007/BF02518357. ISSN 0134-0719. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02518357>

[28] BUWA, Sizwe. *Production and Evaluation of a TiO₂ based ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Generator*. Department of Chemistry, University of the Western Cape, 2014. Dostupné také z: <http://etd.uwc.ac.za/handle/11394/4335>

[29] BAO, Borong a Min SONG. A new ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator based on CeO₂. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Letters* [online]. 1996, 213(4), 233-238 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1007/BF02163569. ISSN 0236-5731. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02163569>

[30] F. Roesch. *Maturation of a Key Resource – The Germanium-68/Gallium-68 Generator: Development and New Insights*. *Current Radiopharmaceuticals*. Institute of Nuclear Chemistry, University of Mainz, D-55128 Mainz, Germany, 2012, (5).

[31] CHAKRAVARTY, Rubel, Rakesh SHUKLA, Ramu RAM, Avesh Kumar TYAGI, Ashutosh DASH a Meera VENKATESH. Development of a nano-zirconia based ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator for biomedical applications. *Nuclear Medicine and Biology* [online]. 2011, 38(4), 575-583 [cit. 2020-07-17]. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2010.10.007. ISSN 09698051. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969805110004774>

- [32] ERIKSSON, M., L. C. KLEIN, E. LIDÉN a K. LINDQVIST. Preparation of nanoporous silica–zirconia layers by in situ sol–gel method. *Materials Science and Technology* [online]. 2013, 22(5), 611-614 [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1179/174328406X84076. ISSN 0267-0836. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/174328406X84076>
- [33] NEPPOLIAN, Bernaurdshaw, Qiliang WANG, Hiromi YAMASHITA a Heechul CHOI. Synthesis and characterization of ZrO₂–TiO₂ binary oxide semiconductor nanoparticles: Application and interparticle electron transfer process. *Applied Catalysis A: General* [online]. 2007, 333(2), 264-271 [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1016/j.apcata.2007.09.026. ISSN 0926860X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0926860X0700587X>
- [34] BRYNYCH, Vojtěch, Jana POSPĚCHOVÁ, Lenka PROCHÁZKOVÁ a Václav ČUBA. *Sorption of Cs(I), Sr(II) and Eu(III) on Modified Nickel Oxide*. ÚJV Řež, a. s., Waste Management & Fuel Cycle Chemistry Division, Czech Republic: NanoCon, 2014.
- [35] V. ČUBA, T. PAVELKOVÁ, J. BÁRTA, T. GBUR, M. VLK, A. ZAVADILOVÁ, J. INDREI, Z. DOČEKALOVÁ, M. POSPÍŠIL, and V. MÚČKA, Preparation of inorganic crystalline compounds induced by ionizing, UV and laser radiations, Radiat. Phys. Chem., vol. 81, no. 9, pp. 1411–1416, Sep. 2012
- [36] Šebesta, F., John, J., Motl, A., & Stemberg, K. (1995). *Evaluation of polyacrylonitrile (PAN) as a binding polymer for absorbers used to treat liquid radioactive wastes* (SAND--95-2729).
- [37] MOTL, Alois, Ferdinand ŠEBESTA a Jan JOHN. *DEVELOPMENT OF COMPOSITE ION EXCHANGERS AND THEIR USE IN TREATMENT OF LIQUID RADIOACTIVE WASTES*. ČVUT, 103. Dostupné také z: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/28/050/28050491.pdf
- [38] GLEASON, G.I. A positron cow. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* [online]. 1960, 8(2-3), 90-94 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1016/0020-708X(60)90052-1. ISSN 0020708X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0020708X60900521>

- [39] ANGER HO, GOTTSCHALK A.: *Localization Of Brain Tumors With The Positron Scintillation Camera.* *J Nucl Med.* 1963;4:326-330.
- [40] Yano Y, Anger HO: *A Gallium-68 Positron Cow For Medical Use.* *J Nucl Med* 1964;5:484.
- [41] KUBINEC, Jan. *Koordinacií vlastnosti monoamidu NOTA (Coordination properties of NOTA monoamide)*. Praha, 2016. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce RNDr. Vojtěch Kubíček, PhD.
- [42] CHAKRAVARTY, Rubel, Sudipta CHAKRABORTY, Ramu RAM, Ashutosh DASH a M.R.A. PILLAI. Long-Term Evaluation of ‘BARC $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator’ Based on the Nanoceria-Polyacrylonitrile Composite Sorbent. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* [online]. 2013, 28(8), 631-637. DOI: 10.1089/cbr.2012.1470. ISSN 1084-9785. Dostupné z: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cbr.2012.1470>
- [43] DRYMLOVÁ, Petra. *Studium vazebnosti dvou bifunkčních chelátů značených In-111 na bílkoviny plazmy.* Hradec Králové, 2009. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce Prof. PharmDr. Ing. Milan Lázniček, CSc.
- [44] BERRY, David J., Yongmin MA, James R. BALLINGER, et al. *Efficient bifunctional gallium-68 chelators for positron emission tomography: tris(hydroxypyridinone) ligands.* *Chemical Communications* [online]. 2011, 47(25) [cit. 2020-03-19]. DOI: 10.1039/c1cc12123e. ISSN 1359-7345. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c1cc12123e>
- [45] SPANG, Philipp, Christian HERRMANN a Frank ROESCH. Bifunctional Gallium-68 Chelators: Past, Present, and Future. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. 2016, 46(5), 373-394 [cit. 2020-03-21]. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.04.003. ISSN 00012998. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001299816300125>
- [46] Kulkarni HR, Baum RP. *Molecular Imaging using PET/CT Applying ^{68}Ga -Labeled Tracers and Targeted Radionuclide Therapy: Theranostics on the Way to Personalized Medicine.* *J Postgrad Med Edu Res* 2013; 47(1):47-53.

- [47] ROESCH, Frank a Patrick J. RISS. The Renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Radionuclide Generator Initiates New Developments in ^{68}Ga Radiopharmaceutical Chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. Institute of Nuclear Chemistry, University of Mainz, Mainz, Germany, The Wolfson Brain Imaging Centre, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, 2010.
- [48] ŠIMEČEK, Jakub, Petr HERMANN, Hans-Jürgen WESTER a Johannes NOTNI. How is ^{68}Ga Labeling of Macroyclic Chelators Influenced by Metal Ion Contaminants in $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator Eluates? *ChemMedChem* [online]. 2013, 8(1), 95-103. DOI: 10.1002/cmdc.201200471. ISSN 18607179. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cmdc.201200471>
- [49] KAMENÍK, J.: *Studium nových kompozitních materiálů pro separaci radionuklidů*. Diplomová práce, FJFI ČVUT v Praze , 2003.
- [50] Evropský lékopis, 7. vydání, dopl. 2011 (cit. ze SÚKL)
- [51] ZHAN, Zhaoqi a H. C. ZENG. A catalyst-free approach for sol-gel synthesis of highly mixed $\text{ZrO}_2\text{-SiO}_2$ oxides. *Journal of Non-Crystalline Solids*. Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, National University of Singapore, 10 Kent Ridge Crescent, Singapore 119260, Singapore, 1999, 26-38.
- [52] ZOU, H. a Y. S. LIN. Structural and surface chemical properties of sol-gel derived $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ oxides. *Applied Catalysis A: General*. Department of Chemical Engineering, University of Cincinnati, Cincinnati, OH 45221-0171, USA, 2004, (265), 35-37.