

# UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

## 35 955

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

*B01J 20/02* (2006.01)

*B01D 59/26* (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2022-39704**  
(22) Přihlášeno: **25.02.2022**  
(47) Zapsáno: **19.04.2022**

(73) Majitel:  
České vysoké učení technické v Praze, Praha 6,  
Dejvice, CZ

(72) Původce:  
Ing. Lukáš Ondrák, Oponešice, CZ  
Ing. Kateřina Fialová, Blovice, CZ  
RNDr. Martin Vlk, Ph.D., 90846 Unín, SK  
Ing. Michal Sakmár, 05304 Spišské Podhradie, SK  
doc. RNDr. Ján Kozempel, Ph.D., Uherský Brod,  
CZ

(74) Zástupce:  
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,  
170 00 Praha 7, Holešovice

(54) Název užitného vzoru:  
**Sorbent, zařízení a sada pro separaci 213Bi  
ze směsi 225Ac a produktů jeho  
radioaktivní přeměny**

CZ 35955 U1

## Sorbent, zařízení a sada pro separaci $^{213}\text{Bi}$ ze směsi $^{225}\text{Ac}$ a produktů jeho radioaktivní přeměny

5

### Oblast techniky

Předkládané technické řešení se týká zařízení obsahujícího sorbent na bázi monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého, popřípadě zakotveného v polymerní matici polyakrylonitrilu. Dále se předkládané řešení týká sady sorbentu a elučního roztoku, a zařízení pro separaci  $^{213}\text{Bi}$  ze směsi  $^{225}\text{Ac}$  a produktů jeho radioaktivní přeměny.

### Dosavadní stav techniky

15

Aktinium-225 je smíšený alfa/beta zářič s poločasem přeměny 9,9 dne podléhající radioaktivní přeměně ve formě kaskády čtyř alfa a dvou beta minus přeměn v hlavní větvi. Finálním produktem radioaktivní přeměny  $^{225}\text{Ac}$  je  $^{209}\text{Bi}$  s extrémně dlouhým poločasem přeměny ( $T_{1/2} = 1,9 \times 10^{19}$  let).

20

Bismut-213 je smíšený alfa/beta zářič s poločasem přeměny 46,1 minuty. Vzhledem k tomu, že  $^{213}\text{Bi}$  je členem přeměnové kaskády  $^{225}\text{Ac}$ , je i v jeho případě stabilním produktem radioaktivní přeměny  $^{209}\text{Bi}$ . Při radioaktivní přeměně  $^{213}\text{Bi}$  je až 92,7 % energie neseno prostřednictvím alfa částic. Zbýlých 7,3 % energie je spojeno s přeměnou beta. Tento krátkodobý radionuklid je nutné v klinickém provozu vzhledem k jeho poločasu přeměny získávat z generátorového systému umístěného přímo na pracovišti.

25

V současné době existuje pouze jeden  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  radionuklidový generátor pro produkci  $^{213}\text{Bi}$  ve větším množství využívaný pro klinické účely. Jedná se o produkt Directorate for Nuclear Safety and Security (dříve ITU; JRC, Evropská komise, Karlsruhe, Německo) a je tímto institutem v omezené míře poskytován bezplatně pro klinické studie cílené alfa terapie pomocí  $^{213}\text{Bi}$  v Evropě i USA. Tento generátor je založen na využití silného organického kationového iontoměniče AG MP-50 (polystyren-divinylbenzen) jako stacionární fáze, který je eluován roztokem 0,1M HCl/0,1M NaI s průměrným výtěžkem eluce 76 % a s kontaminací  $^{225}\text{Ac}$  menší než 0,2 ppm. Jodid sodný je v elučním roztoku přítomen k zajištění tvorby záporně nabitých iontů bismutu, čímž je zajištěna minimální afinita bismutu k sorbentu kolony a umožněna separace od mateřského  $^{225}\text{Ac}$ , které i v prostředí s přítomností jodidu sodného zůstává v kationtové formě. Životnost tohoto generátoru, stejně jako dalších experimentálních generátorů popsanych v literatuře, je negativně ovlivněna nízkou radiační stabilitou použitých organických iontoměničů vůči účinkům emitovaného záření  $^{225}\text{Ac}$ .

40

I většina experimentálních generátorů popsanych v odborné literatuře využívá jako stacionární fázi organický kationový iontoměnič v plastové chromatografické koloně. Kromě výše zmíněného iontoměniče AG MP-50 je možné se setkat s použitím jeho obdoby, kationového iontoměniče Dowex 50x8.

45

Bylo navrženo i využití aniontových iontoměničů jako stacionární fáze generátoru pro získávání  $^{213}\text{Bi}$ . Tento generátor využívá jako sorbent Anex (Sarasep). Jedná se o polystyren-divinylbenzen s kvarterní amoniou solí ethanolu jako aktivní složkou. Generátor s takovým sorbentem však nelze provozovat jako klasický generátor se zakotveným mateřským radionuklidem, ale provozuje se tak, že se nanese rovnovážná směs  $^{225}\text{Ac}$  v roztoku a jeho produktů na kolonu v roztoku 0,5M HCl a zachytí se pouze  $^{213}\text{Bi}$ , který se následně vymyje z kolony ven roztokem acetátového pufru o pH 4 až 5,5. Takový postup však není uživatelsky přívětivý, ani není vhodný pro klinický provoz.

50

Podstata technického řešení

Předmětem předkládaného technického řešení je sorbent pro separaci  $^{213}\text{Bi}$  ze směsi  $^{225}\text{Ac}$  a produktů jeho radioaktivní přeměny. Sorbent obsahuje alespoň 30 % hmotn. monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého o velikosti částic v rozmezí od 30 do 100 nm a o měrném povrchu v rozmezí od 15 do 80  $\text{m}^2/\text{g}$ . Velikost částic je stanovena s využitím skenovací elektronové mikroskopie, měrný povrch částic je stanoven BET analýzou.

Monohydrogenfosforečnan zirkoničitý použitý v tomto technickém řešení může být připraven smísením vodných roztoků chloridu zirkonylu s dihydrogenfosforečnanem sodným v kyselém prostředí kyseliny chlorovodíkové. Syntéza monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého probíhá při teplotě nejlépe kolem 80 °C za stálého míchání, s výhodou po dobu alespoň 30 h.

Ve výhodném provedení má monohydrogenfosforečnan zirkoničitý velikost částic v rozmezí od 60 do 80 nm, s výhodou 70 nm.

Ve výhodném provedení mají částice monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého měrný povrch v rozmezí od 30 do 50  $\text{m}^2/\text{g}$ , nejvýhodněji 35 až 40  $\text{m}^2/\text{g}$ .

Práškový monohydrogenfosforečnan zirkoničitý je rovněž možné s výhodou využívat ve formě kompozitu, tedy monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého v polymerní matici homopolymerního polyakrylonitrilu a/nebo kopolymeru 85 až 99,9 % hmotn. akrylonitrilu s 0,1 až 15 % hmotn. alespoň jednoho dalšího monomeru vybraného ze skupiny zahrnující vinylacetát, methylakrylát, methylmethakrylát, vinylpyridin a polystyren. Vzniká tak kompozitní sorbent  $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2\text{-PAN}$ , který obsahuje monohydrogenfosforečnan zirkoničitý v množství v rozmezí od 30 do 85 % hmotn., a dále 15 až 70 % hmotn. polymerní matrice tvořené homopolymerním polyakrylonitrilem a/nebo kopolymerem tvořeným 85 až 99,9 % hmotn. akrylonitrilu s 0,1 až 15 % hmotn. alespoň jednoho dalšího monomeru vybraného ze skupiny zahrnující vinylacetát, methylakrylát, methylmethakrylát, vinylpyridin a polystyren. Monohydrogenfosforečnan zirkoničitý je v takovém provedení tedy imobilizovaný na polymerním nosiči.

Sorbenty ve formě kompozitů podle předkládaného technického řešení mohou být připravovány dispergováním práškového monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého v roztoku polymerního nosiče do vodní lázně, tedy metodou analogickou k patentu CS 273369 B1. Při dispergaci kompozitu do vodní lázně, například stlačeným vzduchem přes trysku, vznikají kuličky, které mohou být po frakcionaci síťováním s výhodou přímo použity.

Sorbent ve formě kompozitu s obsahem polymerní matrice může být například ve formě vláken či sférických částic o průměru v rozmezí od 0,2 do 1,2 mm nebo trubiček o průměrech v rozmezí od 0,2 do 1,2 mm.

Ve výhodném provedení jsou částice monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého v polymerní matici na bázi polyakrylonitrilu homogenně rozptýleny.

Elučním roztokem pro separaci  $^{213}\text{Bi}$  ze směsi  $^{225}\text{Ac}$  a produktů jeho radioaktivní přeměny s využitím výše popsaného sorbentu je s výhodou vodný roztok kyseliny diethylenetriaminpentaoctové (DTPA) či jejího derivátu (např. [(R)-2-amino-3-(4-isothiokyanatofenyl)propyl]-trans-(S,S)-cyklohexan-1,2-diamin-pentaoctová kyselina (p-SCN-Bn-CHX-A''-DTPA) a [(R)-2-amino-3-(4-aminofenyl)propyl]-trans-(S,S)-cyklohexan-1,2-diamin-pentaoctová kyselina (p-NH<sub>2</sub>-Bn-CHX-A''-DTPA)) v kyselině dusičné o koncentraci v rozmezí od 0,001 do 0,01 M. Koncentrace DTPA či jejího derivátu je v rozmezí od 0,001 do 0,05 M. Nejvýhodnější koncentrace DTPA či jejího derivátu v roztoku je v rozmezí 0,005 až 0,02 M. Nejvýhodnější koncentrace  $\text{HNO}_3$  v roztoku je v rozmezí 0,004 až 0,007 M.

55

Předmětem předkládaného technického řešení je tedy rovněž sada sorbentu s elučním roztokem.

Předkládané technické řešení dále poskytuje zařízení pro separaci  $^{213}\text{Bi}$  ze směsi  $^{225}\text{Ac}$  a produktů jeho radioaktivní přeměny, které obsahuje rezervoár pro eluční roztok, jehož výstup je veden přes napouštěcí ventil do separační kolonky naplněné sorbentem na bázi monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého nebo sorbentem ve formě kompozitu monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého zakotveného v polymerní matrici polyakrylonitrilu nebo kopolymeru polyakrylonitrilu podle předkládaného technického řešení, a výstup separační kolonky je veden přes trojcestný či zavírací ventil. V některých provedeních může být výstup separační kolonky veden přes trojcestný ventil ještě do záchytné kolonky naplněné sorbentem na bázi monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého nebo sorbentem ve formě kompozitu monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého zakotveného v polymerní matrici polyakrylonitrilu podle předkládaného technického řešení, na jejímž výstupu je zavírací ventil.

S výhodou je napouštěcím ventilem trojcestný ventil.

S výhodou je separační kolonkou plastová a/nebo skleněná chromatografická kolonka o objemu v rozmezí 0,5 až 25,0 ml. Záchytnou kolonkou může být plastová a/nebo skleněná chromatografická kolonka o objemu v rozmezí 0,1 až 5,0 ml.

Ve výhodném provedení zařízení dále obsahuje čerpadlo v isokratickém uspořádání, vložené mezi rezervoár pro eluční roztok a napouštěcí ventil.

S výhodou je poměr objemu lože sorbentu záchytné kolonky a separační kolonky v rozmezí 1:50 až 1:1.

#### Objasnění výkresů

Obr. 1 představuje schematické znázornění zařízení z příkladu 3 (1 - rezervoár pro eluční roztok, 2 - napouštěcí ventil, 3 - separační kolonka, 4 - trojcestný ventil, 5 - záchytná kolonka, 6 - zavírací ventil, 7 - frit, 8 - spojovací hadička, 9 - čerpadlo elučního roztoku, 10 - stínění).

Obr. 2 představuje eluční křivku modelového generátoru z Příkladu 3.

#### Příklady uskutečnění technického řešení

##### *Metody měření*

Aktivita vzorků byla měřena pomocí mnohokanálového analyzátoru (mnohokanálová vyrovnávací paměť Ortec 919 Spectrum Master, který je připojen k PC s řídicím programem MAESTRO) s koaxiálním polovodičovým detektorem, který je tvořen vysoce čistým krystalem germania HPGe (PrincetonGamma Technologies), se zdrojem vysokého napětí Canberra 2100, zabudovaným předzesilovačem a spektroskopickým zesilovačem Ortec 672v rozmezí energií fotonů 0 až 2000 keV. Jednotlivé vzorky nebyly před měřením nijak upravovány.

Údaje v %, není-li uvedeno jinak nebo neplatí-li z kontextu jinak, jsou v % hmotnostních.

*Příklad 1: Příprava práškového sorbentu monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého*

Syntéza monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého probíhá za zvýšené teploty 80 °C přikapáním 20 ml roztoku chloridu zirkonylu (6,4 g) ve vodě k 40 ml roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného (55,0 g) v 3,0M kyselině chlorovodíkové za stálého míchání po dobu 30 h. Následně se reakční směs ponechá 48 h při laboratorní teplotě. Poté se reakční směs přefiltruje a propláchne

3,0M kyselinou fosforečnou a vodou až do pH = 3. Takto připravený sorbent má střední hodnotu velikosti částic  $70 \pm 20$  nm a měrný povrch  $35,6 \text{ m}^2/\text{g}$ , a je zvláště vhodný pro použití v předkládaném technickém řešení.

5 Příklad 2: Příprava kompozitního sorbentu ( $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2\text{-PAN}$ )

Kompozitní sorbent se připraví rozmícháním 7 g monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého o velikosti částic v rozmezí 30 až 100 nm ve směsi 3 g polyakrylonitrilu (matrice) a 27 g bezvodého *N,N*-dimethylformamidu. Připravená suspenze se disperguje vzduchem pomocí trysky do destilované vody, ve které polyakrylonitril koaguluje ve formě kuliček. Kuličky se následně sítují tak, aby byly získány frakce s úzkým rozdělením velikosti částic, přičemž pro konstrukci sorpční kolonky se jako nejvhodnější používá frakce 0,8 až 1,2 mm. Takto připravený sorbent vykazuje obsah aktivní složky 70 % a homogenní rozptýlení aktivní složky v sorbentu. Sorbent je skladován ve vlhkém stavu ve vodě.

15

Obdobným postupem byly připraveny další kompozitní materiály dle Tab. 1 s různým složením a stupněm plnění.

Tabulka 1: Připravené kompozitní materiály a jejich složení

20

Polymer	Kopolymer	Zastoupení kopolymeru [% hmotn.]	$m_{\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2}$ [g]	$m_{\text{matrice}}$ [g]	Plnění [%]
PAN	-	-	8,5	1,5	85
PAN	-	-	4,0	6,0	40
PAN	vinylacetát	10	7,0	3,0	70
PAN	methylakrylát	5	4,0	6,0	40
PAN	polystyren	15	5,0	5,0	50

Příklad 3: Konstrukce  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  radionuklidového generátoru se  $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2\text{-PAN}$

Generátor (zařízení) je schematicky znázorněno na obr. 1 a obsahuje rezervoár 1 pro eluční roztok, napouštěcí třicestný ventil 2 se zátkou, separační kolonku 3, trojcestný ventil 4, záchytnou kolonku 5, zavírací ventil 6, přičemž ve spodní i horní části je sorbent v kolonce 3 uzavřen fritou 7. Zařízení je opatřeno spojovacími hadičkami 8 a připojeným čerpadlem 9 elučního roztoku. Kolonky generátoru jsou umístěny ve stínění 10.

Pomocí injekční stříkačky se destilovanou vodou z frity 7 vyžene vzduch. K trojcestnému ventilu 4 se připojí hadička s tlačkou k regulaci průtoku roztoku z kolonky. Připraví se separační kolonka 3, 5 g sorbentu  $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2\text{-PAN}$  (připraveného podle příkladu 2 ze 7 g  $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2$  a 3 g PAN) se nechá bobtnat v destilované vodě. Část sorbentu se následně přenesse na prázdnou plastovou kolonku, opatřenou ve spodní části fritou 7 a zespodu uzavřenou trojcestným ventilem 4. Takto je připravena kolonka 3 pro separaci o objemu 0,94 ml. Do kolonky je poté zatlačena homí frita 7. Analogicky se postupuje při přípravě záchytné kolonky 5, kdy se sorbent  $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2\text{-PAN}$  (připravený podle příkladu 2 ze 7 g  $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2$  a 3 g PAN) nanese na kolonku o objemu 0,15 ml. Na kolonku 3 se nasorbují 100  $\mu\text{l}$   $^{225}\text{AcCl}_3$  v 0,005M kyselině dusičné. Po vsáknutí aktivního roztoku se kolonka uzavře shora napouštěcím třicestným ventilem 2 se zátkou. Takto připravená kolonka 3 se připojí k čerpadlu 9 a všechny hadičky 8 před kolonkou se odvzdušní. Kolonka 3 a záchytná kolonka 5 se poté promyjí asi 25 objemy lože při průtoku 0,33 ml/min roztokem 0,005M kyseliny dusičné.

Příklad 4: Eluce  $^{213}\text{Bi}$

Připravený radionuklidový generátor dle Příkladu 3, bez připojení záchytné kolonky, se eluuje roztokem 0,005M kyseliny diethylentriaminpentaové kyseliny v 0,005M kyselině dusičné pomocí čerpadla 9 s průtokem 0,33 ml/min. Eluát proudí z rezervoáru 1 pomocí čerpadla 9 přes

napouštěcí ventil 2 na separační kolonku 3 a dále přes trojcestný ventil 4, a současně jsou jímány frakce o objemu 0,47 ml. Eluce je prováděna pomocí čerpadla nebo gravitačně. Eluční křivka je vyobrazena na obr. 2. Na základě eluční křivky je stanoven objem používaný pro eluci generátoru na cca 2,5 ml. Při takovém uspořádání výtěžek eluce přesahuje 80 % a kontaminace  $^{225}\text{Ac}$  nepřesahuje  $10^{-2}$  %.

Byl testován rovněž radionuklidový generátor se sorbentem  $\text{Zr}(\text{HPO}_4)_2$ , a získané výsledky byly obdobné.

10 *Příklad 5: Záchytná kolonka na dočištění eluátu*

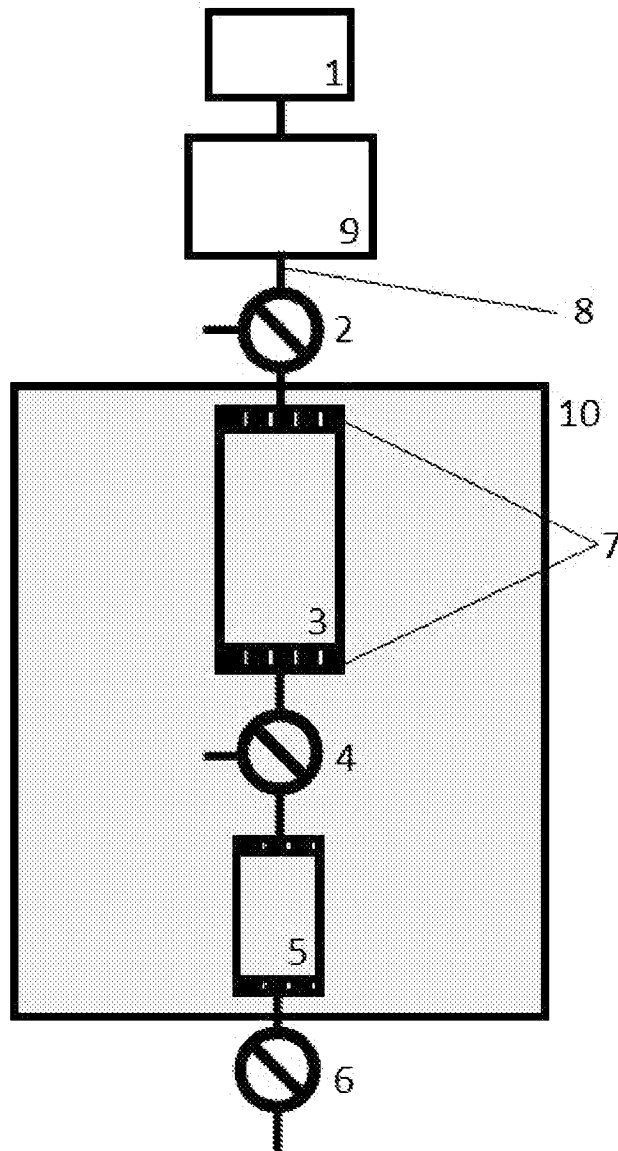
Záchytná kolonka 5 pro dočištění eluátu, jejíž příprava je popsána v příkladu 3, se použije pro dočištění roztoku z příkladu 4. Záchytná kolonka 5 se promyje objemem 2 ml 0,005M  $\text{HNO}_3$ . Na kolonku se nanese 20 MBq  $^{213}\text{Bi}$  v 0,01M DTPA v 0,005M  $\text{HNO}_3$  obsahujícího 0,01 %  $^{225}\text{Ac}$ . Směs je protlačena přes záchytnou kolonku 5 objemem 1 ml 0,01M DTPA v 0,005M  $\text{HNO}_3$  s výtěžkem eluce 90 % a vyšším a kontaminací mateřským  $^{225}\text{Ac}$  řádově  $10^{-4}$  %.

## NÁROKY NA OCHRANU

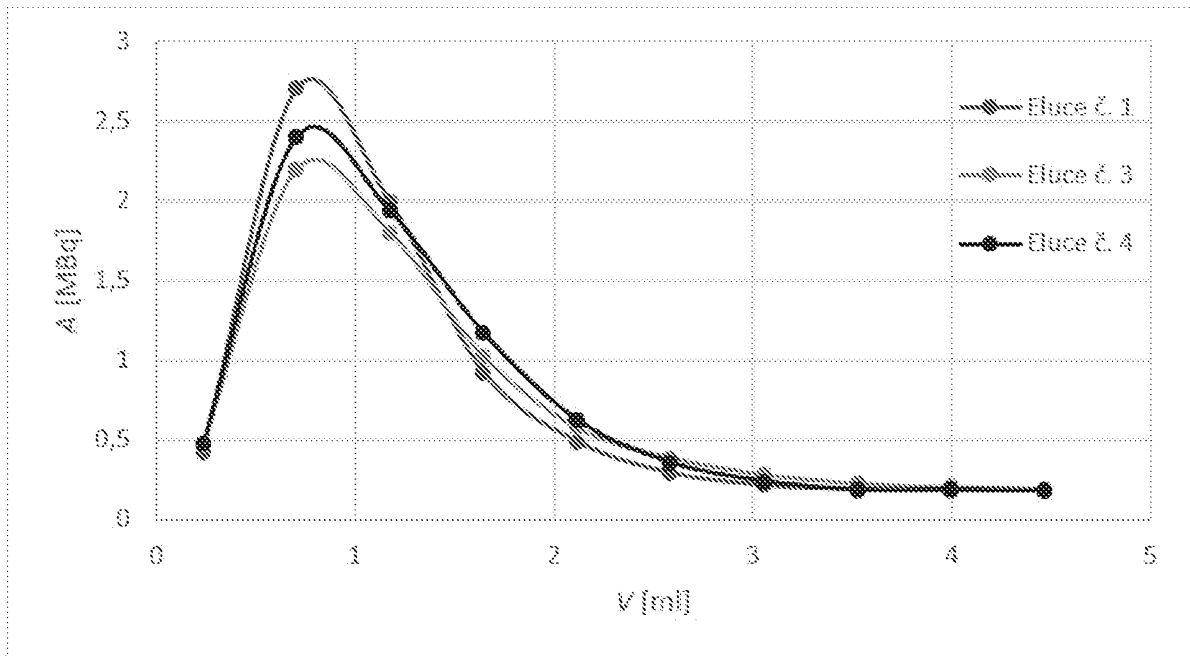
- 5 1. Sorbent pro separaci  $^{213}\text{Bi}$  ze směsi  $^{225}\text{Ac}$  a produktů jeho radioaktivní přeměny, **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň 30 % hmotn. monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého o velikosti částic v rozmezí od 30 do 100 nm a o měrném povrchu v rozmezí od 15 do 80 m<sup>2</sup>/g stanoveném BET analýzou.
2. Sorbent podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že má velikost částic v rozmezí od 60 do 80 nm.
3. Sorbent podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že má měrný povrch částic v rozmezí od 30 do 50 m<sup>2</sup>/g, s výhodou 35 až 40 m<sup>2</sup>/g.
- 10 4. Sorbent podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že obsah monohydrogenfosforečnanu zirkoničitého je v rozmezí od 30 do 85 % hmotn., přičemž sorbent dále obsahuje 15 až 70 % hmotn. polymerní matrice tvořené homopolymerním polyakrylonitrilem a/nebo kopolymerem 85 až 99,9 % hmotn. akrylonitrilu s 0,1 až 15 % hmotn. alespoň jednoho dalšího monomeru vybraného ze skupiny zahrnující vinylacetát, methylnakrylát, methylnmethakrylát, vinylpyridin a polystyren.
- 15 5. Sada pro separaci  $^{213}\text{Bi}$  ze směsi  $^{225}\text{Ac}$  a produktů jeho radioaktivní přeměny, **vyznačující se tím**, že obsahuje sorbent podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 a eluční roztok, kterým je vodný roztok kyseliny diethylentriaminpentaoctové či jejího derivátu vybraného z [(R)2amino3(4isothiokyanatofenyl)propyl]trans(S,S)cyklohexan1,2diaminpentaoctové kyseliny a [(R)2amino3(4aminofenyl)propyl]trans(S,S)cyklohexan1,2diaminpentaoctové kyseliny o koncentraci v rozmezí od 0,001 do 0,05 M a kyseliny dusičné o koncentraci v rozmezí od 0,001 do 0,01 M.
- 20 6. Zařízení pro separaci  $^{213}\text{Bi}$  ze směsi  $^{225}\text{Ac}$  a produktů jeho radioaktivní přeměny, **vyznačující se tím**, že obsahuje rezervoár (1) pro eluční roztok, jehož výstup je veden přes napouštěcí ventil (2) do separační kolonky (3) naplněné sorbentem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, a výstup separační kolonky (3) je veden přes trojcestný ventil (4) či zavírací ventil.
- 25 7. Zařízení podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že výstup separační kolonky (3) je veden přes trojcestný ventil (4) do záchytné kolonky (5) naplněné sorbentem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, na jejímž výstupu je zavírací ventil (6).
8. Zařízení podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že napouštěcím ventilem (2) je trojcestný ventil.
- 30 9. Zařízení podle kteréhokoliv z nároků 6 až 8, **vyznačující se tím**, že zařízení dále obsahuje čerpadlo (9) v isokratickém uspořádání, vložené mezi rezervoár (1) pro eluční roztok a napouštěcí ventil (2).
10. Zařízení podle kteréhokoliv z nároků 6 až 9, **vyznačující se tím**, že poměr objemu lože sorbentu záchytné kolonky (5) a separační kolonky (3) v rozmezí 1:50 až 1:1.

35

2 výkresy



Obr. 1



Obr. 2