

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 667

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

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

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

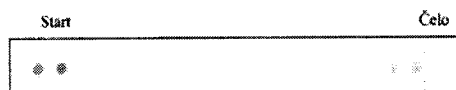
(73) Majitel patentu:
České vysoké učení technické v Praze, Fakulta
jaderná a fyzikálně inženýrská, Katedra jaderné
chemie, Praha 1, CZ

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

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

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

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



²²⁷Th ²²⁷Ac

²¹¹Pb ²²³Ra

CZ 305667 B6

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

5 Oblast techniky

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

10

Dosavadní stav techniky

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

15

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

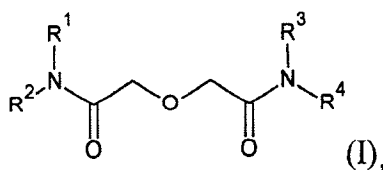
20

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

25

Podstata vynálezu

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



35

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

40

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

45

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

50

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

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

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

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

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

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

Objasnění výkresů

Obr. 1. znázorňuje schematicky radiochromatogram – příklad 2.

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

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

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

Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1: Příprava impregnovaného chromatografického papíru

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

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

5

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

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

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

30 Příklad 3

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

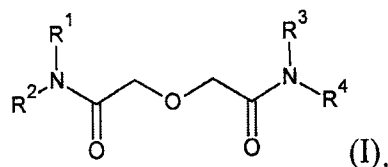
40 Průmyslová využitelnost

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

45

PATENTOVÉ NÁROKY

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



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

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

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

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

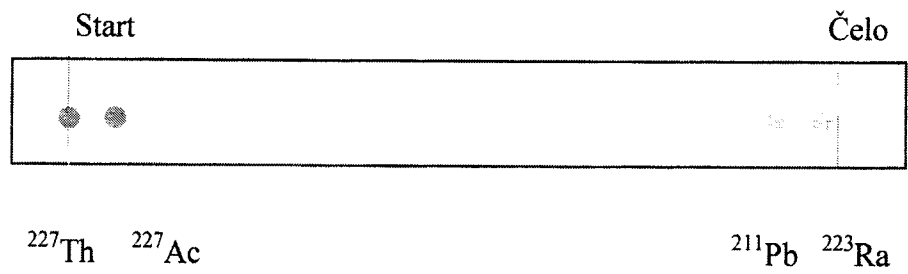
30 5. Způsob přípravy impregnovaného chromatografického papíru podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se na chromatografický papír nanese 0,1 až 10%, w/w, roztok *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I.

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

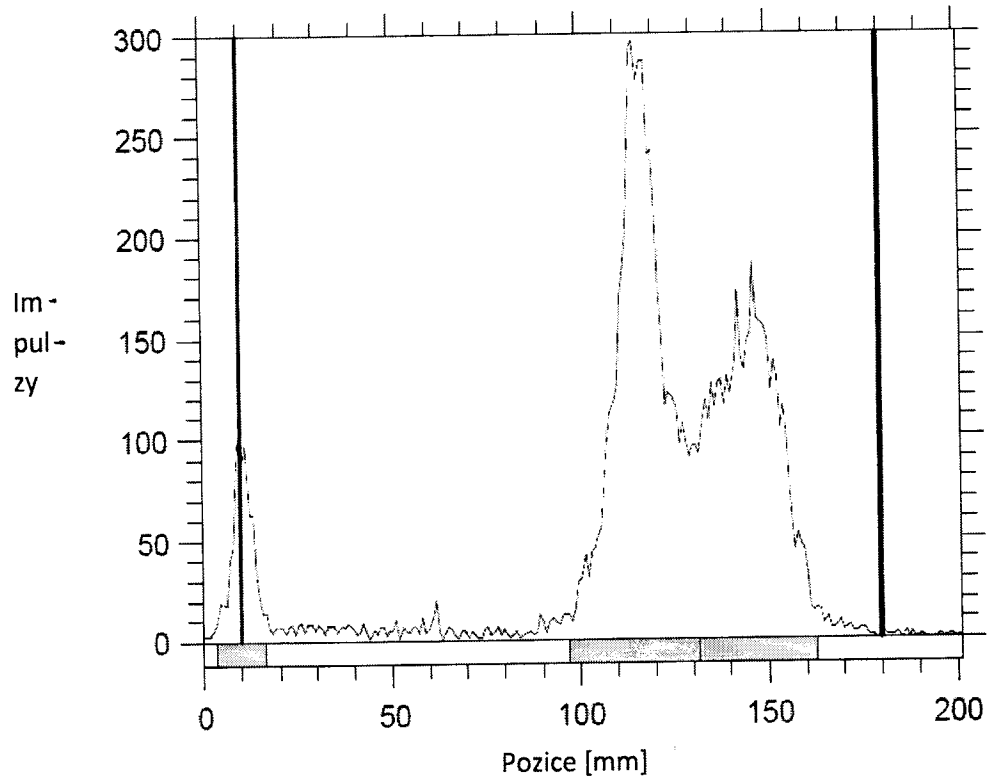
40 7. Způsob podle nároku 5 nebo 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že rozpouštědlo pro roztok *N,N,N'N'*-tetrahydrokarbyldiglykolylamidu obecného vzorce I je vybráno ze skupiny zahrnující pentan, hexan, heptan, oktan, petroléter a jejich směsi.

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

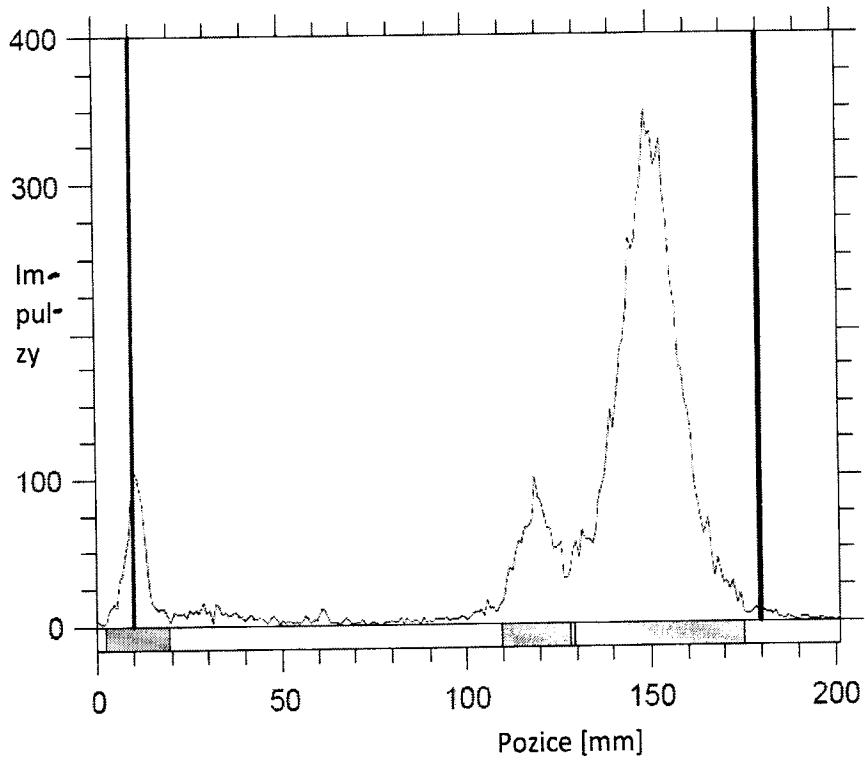
Obr. 1



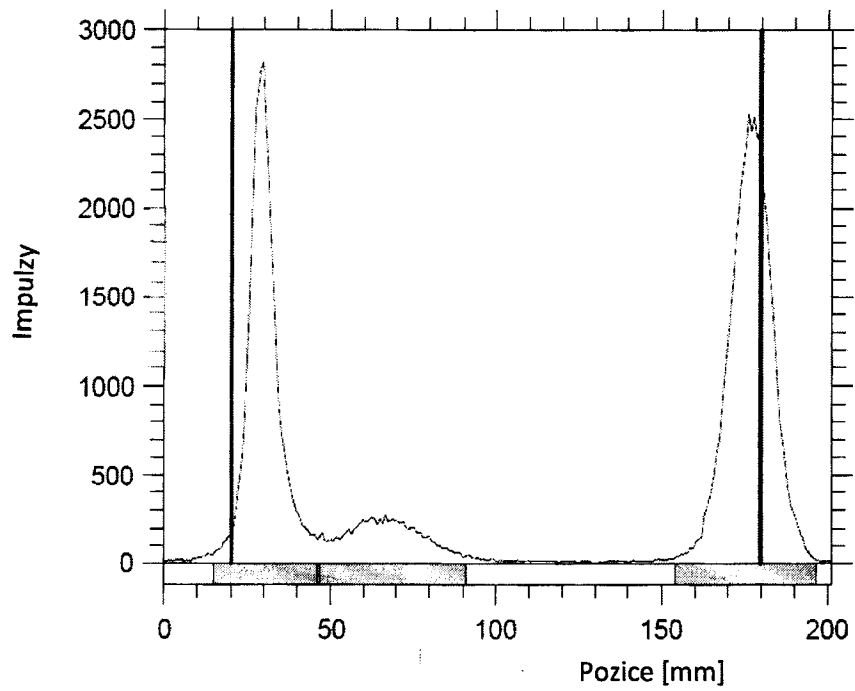
Obr. 2a



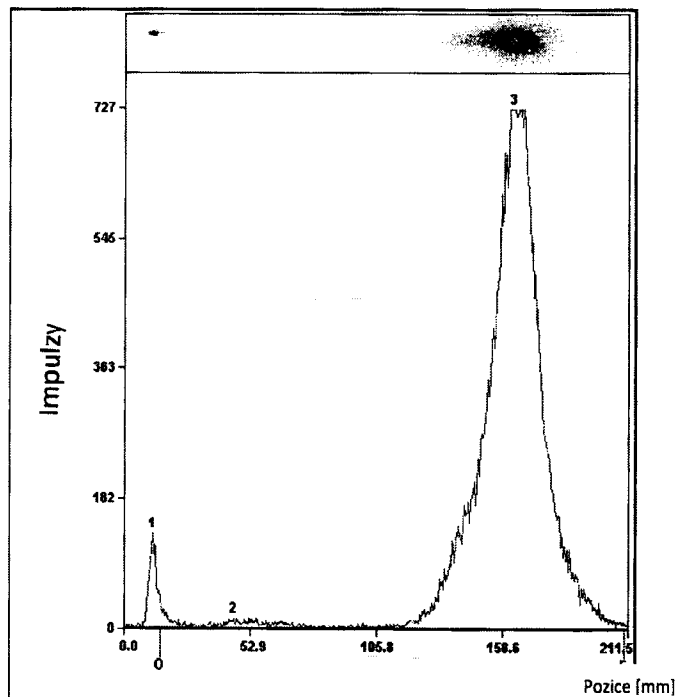
Obr. 2b



Obr. 3



Obr. 4



Konec dokumentu