
ŐSZI RADIOKÉMIAI NAPOK 2022

Balatonszárszó, 2022. október 17 - 19.

**A konferencia
programja és előadás-kivonatai**

Őszi Radiokémiai Napok 2022

Balatonszárszó, 2022. október 17 - 19.

A konferencia szervezői:



az MTA Radiokémiai Tudományos Bizottsága és munkabizottságai
(URL: https://mta.hu/vii-osztaly/tudomanyos-bizottsagok-105559#radiokemiai_tudomanyos_bizottsag)

és



a Magyar Kémikusok Egyesülete Radioanalitikai Szakcsoportja
(URL: <http://www.mke.org.hu>)

A kiadványt szerkesztette és tördelte:

Jószai István

ISBN 978-615-6018-13-7

TARTALOMJEGYZÉK

	Oldal
Regisztráció, szállás, étkezés és közlekedés	4
A konferencia programja	7
A konferencia előadás kivonatai – hétfő	13
„Vértes Attila Ifjúsági Nívódíj” – pályázatok	25
A konferencia előadás kivonatai – kedd	85
A konferencia előadás kivonatai – szerda	92
Résztevők listája	104

Regisztráció

SDG Családi Hotel és Konferencia Központ
(8624 Balatonszárszó, Csárda utca 39-41.)

2022. október 17., hétfő, 11:30 –

Szállás és étkezés

SDG Családi Hotel és Konferencia Központ
(8624 Balatonszárszó, Csárda utca 39-41.)

2022 október 17. hétfő

Ebéd: 12:30 – 13:30

Vacsora: 19:00 – 20:00

2022. október 18. kedd

Reggeli: 08:00 – 09:00

Ebéd: 13:20 – 14:20

Bankett: 20:00 – 22:00

2022. október 19. szerda

Reggeli: 08:00 – 09:00

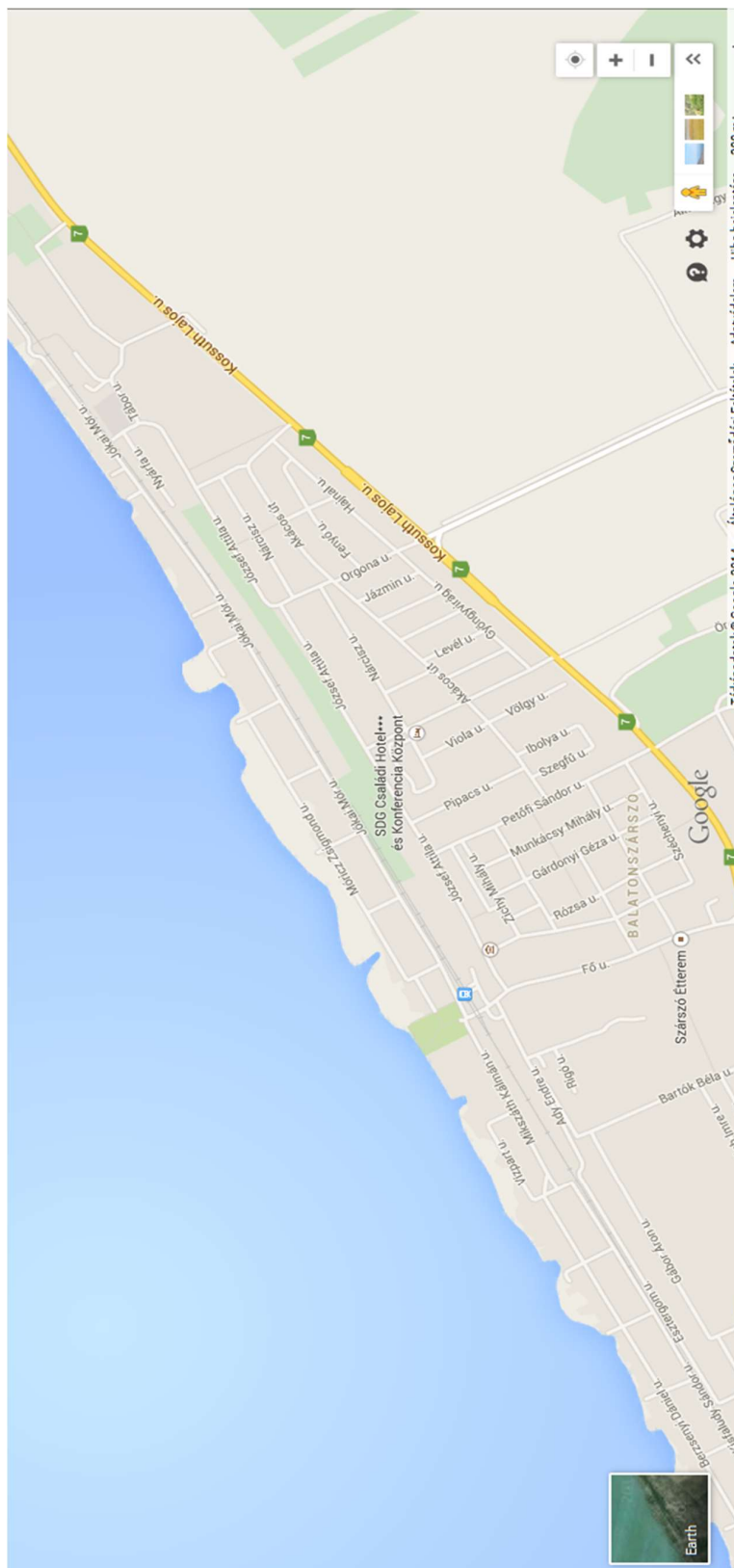
Ebéd: 13:00 – 14:00

Közlekedés

vonattal: <http://elvira.mavinformatika.hu>

személygépkocsival: az M7-es úton, balatonszárszói kijáratnál kell lehajtani

Térkép



A rendezvényen kiállítóként vesz részt:



Canberra Packard Kft.
1118 Budapest, Pannonhalmi út 35/A
Telefon: +36 1 248 2420
Fax: +36 1 248 2424
E-mail: c.buda@cpce.net



ISOTOPTECH ZRT.
H-4026 Debrecen, Bem tér 18/C
info@isotoptech.eu

A konferencia

PROGRAMJA

OKTÓBER 17. HÉTFŐ

11:30		Regisztráció
12:30	13:30	Ebéd
13:40	13:50	Az Őszi Radiokémiai Napok 2022 megnyitója: Nagy Noémi (MTA RKTB), Osváth Szabolcs (MKE)
13:50	14:00	<u>Homonnay Zoltán</u> : MEGEMLÉKEZÉS BRAUN TIBORRÓL
<u>I. szekció</u>		Elnök: Nagy Noémi
Megjegyzés:		Új szerkezetvizsgálati módszerek keményröntgen- és gamma-fotonokkal
14:00	14:20	<u>Németh Zoltán</u> , Mikeházi Antal, Jihad El Guettoui, Vankó György: ÚJ FEJLESZTÉSŰ LABORATÓRIUMI NAGY ENERGIAFELBONTÁSÚ RÖNTGENSPEKTROMÉTER ÉS ALKALMAZÁSAI
14:20	14:40	<u>Vankó György</u> : RÖNTGENTECHNIKÁK ALKALMAZÁSA A FEMTOKÉMIÁBAN
14:40	15:00	<u>Martin Precek</u> , Petr Kubelik, Ludek Vysin, Uli Schmidhammer, Jean-Philippe Larbre, Alexandre Demarque, Pierre Jeunesse, Mehran Mostafavi, Libor Juha: ULTRARÖVID ELEKTRONIMPULZUSOK FLUORESZCENS KÉMIAI DOZIMETRIÁJA
15:00	15:20	<u>Bogdán Csilla</u> , Péter László, Nagy Dénes Lajos, Bazsó Gábor, Németh Zoltán: OPTIMÁLIS ELEKTROKÉMIAI CELLAGEOMETRIA KIALAKÍTÁSA LATERÁLISAN EGYENLETES AKTIVITÁSELOSZLÁSÚ ⁵⁷ Co-MÖSSBAUER FORRÁSOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA
15:20	15:50	Kávészünet
<u>II. szekció</u>		Elnök: Szentmiklósi László
15:50	16:10	<u>Stefánka Zsolt</u> , Jezeri András, Galyas-Szepes Zsófia, Földesi Erzsébet: MAGYARORSZÁG 50 ÉVE NYÚJT GARANCIÁT A NEMZETKÖZI ATOMENERGIA ÜGYNÖKSÉG SZÁMÁRA A NUKLEÁRIS ANYAGOK BÉKÉS CÉLÚ FELHASZNÁLÁSÁRA

16:10	16:30	<u>Kovács Eszter Mária</u> , Buzetzky Dóra, Soha Márton, Fodor Tamás, Kónya Péter, Stichleutner Sándor, Kubuki Shiro, Kuzmann Ernő, Kónya József, M. Nagy Noémi: Sn-BENTONIT ELŐÁLLÍTÁSA ÉS SZERKEZETVIZSGÁLATA PERTECHNETÁT MEGKÖTÉSÉHEZ
16:30	16:50	<u>Osváth Szabolcs</u> , Izsák Bálint, Málnási Tibor, Vargha Márta: „A VÍZ IHATÓ”
16:50	17:10	Szünet
17:10	18:10	AZ MTA RADIOKÉMIAI TUDOMÁNYOS BIZOTTSÁG NYÍLT ÜLÉSE
19:00	20:00	Vacsora

OKTÓBER 18. KEDD

8:00	9:00	Reggeli
9:00	9:10	A Vértes Attila Ifjúsági Nívódíjért folyó verseny megnyitása: Homonnay Zoltán, Kovács Krisztina (Vértes Attila Alapítvány)
III. szekció		Elnök: Kónya József
Megjegyzés:		Vértes Attila Ifjúsági Nívódíjért versenyzők
9:10	9:30	<u>Sándor Szende</u> , Zöldföldi Judit, Liptay Éva [†] , Kevély Flóra Judit, Kasztovszky Zsolt: RONCSOLÁSMENTES ANALITIKAI MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA LÁPISZ LAZULIBÓL KÉSZÜLT RÉGÉSZETI LELETEK EREDETIVIZSGÁLATÁRA
9:30	9:50	<u>Balla Viktória</u> , Fekete Adrienn, Forgács Viktória, Jószai István: A [¹¹ C]METIONIN TARTALMÚ RADIOGYÓGYSZER ENANTIOMER TISZTASÁGÁNAK GYORS-KROMATOGRÁFIÁS MEGHATÁROZÁSA OSZLOP ELŐTTI SZÁRMAZÉKKÉPZÉSEL
9:50	10:10	<u>Molnár Dorottya</u> , Forgács Viktória, Jószai István: A [¹⁸ F]FDG INJEKCIÓS KÉSZÍTMÉNY HPLC VIZSGÁLATÁNAK VALIDÁCIÓJA AZ ICH ÉS cGRPP IRÁNYELVEK ALAPJÁN

10:10	10:30	<u>Noémi Anna Buczkó</u> , Boglárka Maróti, Katalin Gméling, László Szentmiklósi: NEUTRON-BASED ELEMENTAL COMPOSITION ANALYSIS OF WASTE MEMORY CARDS
10:30	10:50	Kávészünet
<u>IV. szekció</u>		Elnök: Wojnárovits László
Megjegyzés:		Vértess Attila Ifjúsági Nívódíjért versenyzők
10:50	11:10	<u>Vörös Zoltán János</u> , Buzetzký Dóra, Kovács Eszter Mária, Kónya József, M. Nagy Noémi: FOSZFÁTIONOK HETEROGÉN IZOTÓPCSERÉJE SAVANYÚ HOMOKTALAJON – NEMMONOTON KINETIKA
11:10	11:30	<u>Szűcs Dániel</u> , Szabó Judit, Arató Viktória Zsófia, Gyuricza Barbara, Szikra Dezső, Trencsényi György, Tóth Imre, Fekete Anikó: ^{68}Ga ÉS $^{205/206}\text{Bi}$ JELZETT, ALBUMINKÖTŐ EGYSÉGGEL MÓDOSÍTOTT DOTA-KONJUGÁLT NAPAMID SZINTÉZISE ÉS PREKLINIKAI VIZSGÁLATA
11:30	11:50	<u>Fodor Mátyás</u> , Szűcs Zoltán: ^{68}Ga TERMELEÉS [^{68}Zn]ZnCl ₂ SÓOLDATBÓL
11:50	12:10	Szünet
<u>V. szekció</u>		Elnök: Zagyvai Péter
Megjegyzés:		Vértess Attila Ifjúsági Nívódíjért versenyzők
12:10	12:30	<u>Varga Flóra</u> , Forgács Viktória, Józai István: A [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 TARTALMÚ RADIOGYÓGYSZER KLINIKAI VIZSGÁLATI ENGEDÉLYÉNEK MEGSZERZÉSÉHEZ SZÜKSÉGES MINŐSÉGELLENŐRZŐ HPLC ELJÁRÁS KIFEJLESZTÉSE ÉS ALKALMAZÁSA
12:30	12:50	<u>Béres Kende Attila</u> , Homonnay Zoltán, Filarszky Ildikó, Kótai László: NORMÁL ÉS METILEZETT HEXAKARBAMID-VAS(III)-KOMPLEX SÓK VIZSGÁLATA
12:50	13:10	<u>Maria Gracheva</u> , Zoltán Homonnay, Ferenc Fodor, Ádám Solti, Krisztina Kovács: NEW ASPECTS OF THE PHOTODEGRADATION OF IRON(III) CITRATE: SPECTROSCOPIC STUDIES AND PLANT RELATED FACTORS

13:10	13:20	Szavazás
13:20	14:20	Ebéd
<u>VI. szekció</u>		Elnök: Környei József
14:20	14:40	<u>Vajda Nóra</u> , Molnár Zsuzsa, Bokori Edit: ELRONTOTT KÍSÉRLETEK TÖRTÉNETE
14:40	15:00	<u>Papp István</u> , Vajda Nóra: KOMBINÁLT ELVÁLASZTÁSI MÓDSZER FEJLESZTÉSE AKTINOIDÁK ÉS ⁹³ Zr MEGHATÁROZÁSÁHOZ
15:00	15:20	Viktor Golias, <u>Martin Precek</u> , Ivo Hlasensky, Stepanka Turnova: A RADON TEREPI KIVONÁSA A FORRÁSVÍZBŐL OLÍVAOLAJBA GYÓGYÁSZATI CÉLOKRA
15:20	15:50	Kávészünet
<u>VII. szekció</u>		Elnök: Osváth Szabolcs
15:50	17:00	<u>Osváth Szabolcs</u> : KEGYETLEN, KÖNYÖRTELEN S KOMOLYTALAN [RADIO]KÉMIAI KVÍZ
17:00		A Vértess Attila Ifjúsági Nívódíj szavazatok összeszámolása, a bírálóbizottság ülése
20:00	22:00	Bankett és a konferencia Előadói Nívódíjának kihirdetése
OKTÓBER 19. SZERDA		
8:00	9:00	Reggeli
<u>VIII. szekció</u>		Elnök: Kasztovszky Zsolt
8:45	10:15	<u>Groska Judit</u> : AKTINIDÁK ÉS Sr-89,90 MEGHATÁROZÁSA DGA GYANTA SEGÍTSÉGÉVEL
10:15	10:30	Szünet

IX. szekció

Elnök: Lázár Károly

10:30	10:50	<u>Homonnay Zoltán</u> , Kuzmann Ernő, Béres Kende, Kuti Miklós, Láng G. Győző, Záray Gyula, Lendvai József: VÍZTISZTÍTÁSI CÉLRA GYÁRTOTT KÁLIUM-FERRÁT(VI) STABILITÁSI VIZSGÁLATA MÖSSBAUER-SPEKTROSKÓPIÁVAL
10:50	11:10	<u>Szentmiklósi László</u> , Maróti Boglárka, Kis Zoltán: STRUKTURÁLT MINTÁK KVANTITATÍV ELEMZÉSE PROMPT GAMMA AKTIVÁCIÓS ANALÍZISSEL
11:10	11:30	<u>Maróti Boglárka</u> , Kis Zoltán, Szentmiklósi László: ÖSSZETETT RÉGÉSZETI TÁRGYAK RONCSOLÁSMENTES ELEMÁNALÍZISE
11:30	11:50	Kávészünet

X. szekció

Elnök: Homonnay Zoltán

11:50	12:10	<u>Környei József</u> , Szemenyei Erzsébet: DOTA VAGY NEM DOTA? FÉMKOMPLEXEK ÉS DISZPERZ RENDSZEREK A RADIOGYÓGYSZERÉSZETBEN
12:10	12:30	<u>Gyuricza Barbara</u> , Szűcs Ágnes, P. Szabó Judit, Arató Viktória, Dániel Szűcs, Szikra Dezső, Trencsényi György, Fekete Anikó: MELANOMA KIMUTATÁSA PET KÉPALKOTÁSSAL LAKTÓZAMIN-ALAPÚ GAL-3 RADIOLIGANDOK SEGÍTSÉGÉVEL
12:30	12:50	Homoki Zsolt, Szigeti Ágnes, <u>Osváth Szabolcs</u> : A MAGYARORSZÁGI ÉPÜLETEK RADON-FELMÉRÉSE
12:50	13:00	A konferencia zárszava – Schiller Róbert
13:00	14:00	Ebéd, hazautazás

A konferencia

ELŐADÁS-KIVONATAI

**2022. október 17.
hétfő**

ÚJ FEJLESZTÉSŰ LABORATÓRIUMI NAGY ENERGIAFELBONTÁSÚ RÖNTGENSPEKTROMÉTER ÉS ALKALMAZÁSAI

Németh Zoltán, Mikeházi Antal, Jihad El Guettioui, Vankó György

*Wigner Fizikai Kutatóközpont, 1121 Budapest Konkoly-Thege M. 29-33.
nemeth.z@wigner.hu*

A laboratóriumi röntgenforrásokon alapuló nagy energiafelbontású spektrométerek reneszánszukat élik. Habár már a XX. század második felében is volt jónéhány próbálkozás ilyen röntgenspektrométerek összeállítására, azok gyenge hatékonyságuk miatt nem terjedtek el. A harmadik generációs szinkrotronok viszont olyan intenzív röntgenforrásként jelentek meg a 90-es években, hogy a nagy energiafelbontású spektroszkópai módszerek, mint pl. a XANES (*X-ray Absorption Near Edge Structure*), az EXAFS (*Extended X-ray Absorption Fine Structure*) vagy az XES (*X-ray Emission Spectroscopy*) nagyon hamar kizárólag az ilyen és hasonló nagyberendezésekhez kötődő technikákként kerültek be a köztudatba. Míg e nagyméretű röntgenforrások nyilvánvalóan felülmúlják röntgensugárzás fényessége, energia hangolhatósága, polarizációja, impulzusos időszerkezete stb. tekintetében a hagyományos röntgensöveket, az utóbbi időben mégis sikerült bizonyítani, hogy a jóval elérhetőbb laboratóriumi sugárforrásokra alapozva is lehet és szükséges ezen módszer családot alkalmazni. Az előadás során áttekintést adunk a Wigner FK-ban fejlesztett spektrométer alkalmazási területeiről, lehetőségeiről és további fejlesztési irányairól.

- [1] Z. Németh, J. Szlachetko, É.G. Bajnóczi, G. Vankó, *Rev. Sci. Instrum.* 87(10), 2016, 103105.
- [2] É.G. Bajnóczi, Z. Németh, G. Vankó, *Inorg. Chem.* 56(22), 2017, 14220.
- [3] Z. Németh, É.G. Bajnóczi, Cs Bogdán, G. Vankó, *PhysChemChemPhys* 21(18), 2019, 9239.
- [4] N. Popov, Z. Németh, et al., *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 152, 2021, 109929
- [5] Z. Németh, A. Mikeházi, J. El Guettioui, G. Vankó, *J. Synch. Rad.* elfogadva
- [6] Z. Németh, A. Mikeházi, G. Vankó, JAAS beküldve

ÖNTGENTECHNIKÁK ALKALMAZÁSA A FEMTOKÉMIÁBAN

Vankó Gy., Bajnóczi É., Keszthelyi T., Németh Z., Pápai M., Papp M., Rozgonyi T.

Wigner Fizikai Kutatóközpont, Konkoly Thege Miklós út 29-33., Budapest

Molekuláris rendszerek fénnel kiváltott átalakulásai fontos szerepet játszanak a fizika, a molekuláris biológia, a kémia és az anyagtudomány különböző ágaiban. A fotoszintézis vagy a látás mechanizmusa jó példa a sokat vizsgált problémákra, de fontos megemlíteni a fénnel aktiválható molekuláris eszközök és a fényhasznosító rendszerek létrehozására tett erőfeszítéseket is. Az ezekben lezajló jelenségek megértéséhez nélkülözhetetlen a fénnel kiváltott molekuláris átalakulások elemi lépéseinek megismerése. E folyamatok természetes időskálája femtoszekundumos, megfigyelésükhöz tehát olyan eszközökre van szükségünk, amelyek ilyen időfelbontással tudják vizsgálni az elektronok és a magok dinamikáját. Az ezirányú kutatásokban leggyakrabban alkalmazott kétimpulzusos (ún. pumpa-szonda) kísérletekben ultrarövid lézerimpulzusokkal gerjesztjük a tanulmányozott rendszert, majd az átalakulásokat általunk választott időkülönbséggel érkező szondaimpulzusokkal vizsgáljuk. A klasszikus femtokémiában a szondázást is lézerimpulzusokkal végzik, azonban szabadelektron-röntgenlézerek (XFEL-ek) femtoszekundumos impulzusait alkalmazva szondaként kihasználhatjuk a röntgentechnikák előnyeit, így röntgenspektroszkópiával elemspecifikusan követhetjük a töltés, a spin, ill. az atomi szerkezet változásait, röntgenszórással pedig meghatározhatjuk az idő függvényében a szerkezet változását, valamint a molekula relaxációja során a környezetnek átadott energiát. [1–3] Az időbeli felbontás javulása lehetővé tette a részfolyamatok kísérleti elkülönítését, és a magmozgás koherens dinamikájának megfigyelését; [3–5] a kvantumkémiai és kvantumdinamikai modellezés segítségével pedig az átalakulások finom részleteit is megérthetjük. [5,6] Az előadásban ezekre mutatunk néhány, átmenetifém-komplex vizsgálatából származó példát.

- [1] G. Vankó *et al.*, *J. Phys. Chem. C* **119** (2015) 5888; A. M. March *et al.*, *ibid* **119** (2015) 14571.
[2] W. Zhang *et al.*, *Nature* **509** (2014) 345.
[3] K. Kjaer *et al.* *Chem. Sci.* **10** (2019) 5749.
[4] T. Katayama *et al.* *Nat. Comm.* **10** (2019) 3606; K. Kunnus *et al.*, *Nat. Comm.* **11**, 634 (2020).
[5] M. Pápai *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.* **7** (2016) 2009.
[6] T. Rozgonyi *et al.*, <http://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-nc1vt>

ULTRARÖVID ELEKTRONIMPULZUSOK FLUORESZCENS KÉMIAI DOZIMETRIÁJA

Martin Precek^{1,2}, Petr Kubelik^{2,3}, Ludek Vysin², Uli Schmidhammer⁴, Jean-Philippe Larbre⁴, Alexandre Demarque⁴, Pierre Jeunesse⁴, Mehran Mostafavi⁴ & Libor Juha^{2,5}

¹ *ELI Beamlines (lézeres kutatóintézet), Za Radnici 835, 252 41 Dolní Břežany, Csehország*

² *Department of Radiation and Chemical Physics (Sugárzási és Kémiai Fizika Osztály), Institute of Physics - Czech Academy of Sciences (Fizikai Intézet - Cseh Tudományos Akadémia), Na Slovance 1999/2, 18221 Prague, Csehország*

³ *Department of Spectroscopy, J. Heyrovsky Institute of Physical Chemistry - Czech Academy of Sciences, Dolejškova 2155/3, 182 23 Prague 8, Csehország*

⁴ *Institut de Chimie Physique/ELYSE, UMR 8000 CNRS, Université Paris-Saclay, 91400 Orsay, Franciaország*

⁵ *Laser Plasma Department, Institute of Plasma Physics, Czech Academy of Sciences, Za Slovankou 1782/3, 18200 Prague, Csehország*

Előadó címe: martin.precek@eli-beams.eu

A múltban a nagy dózisteljesítményű, alacsony LET-értékű sugárzás hatását a folyékony kémiai dózismérők sugárzási-kémiai hozamára szisztematikusan csak a nagy csúcsdózisokat (> 100 Gy) leadó, mikroszekundum hosszúságú impulzusok esetében vizsgálták. Ebben a tanulmányban négy különböző kémiai dózismérő hozamát határoztuk meg nagyon nagy dózisteljesítmény ($\sim 10^{12}$ Gy/s), de alacsony csúcsdózis (< 20 Gy) mellett, amelyet pikoszekundumos elektronimpulzusokkal (ELYSE, Université Paris-Saclay) adtak le, és összehasonlítottuk a Co-60 gammasugárforrásból származó alacsony dózisteljesítményű sugárzás ($\sim 10^{-3}$ Gy/s) mellett meghatározott hozamokkal. A vas-szulfát (Fricke) doziméter mellett három bevált fluoreszcencia-dozimétert használtak - tereftálsav, trimezinsav és kumarin-3-karbonsav (C3CA). A Fricke-dozimétert használták referenciaként, mivel megállapították, hogy annak kémiai hozamát nem befolyásolják jelentősen a nagy dózisteljesítmények alacsony dózisok mellett. A tereftalát- és a trimezinsav-doziméterek hozama nem mutatott változást a megnövelt dózisteljesítmény hatására; a kumarin (C3CA) doziméter hozama azonban jelentősen ($\sim 60\%$) csökkent. Az eltérő viselkedés a fluoreszcens termékek képződésének többlépcsős mechanizmussal összefüggő kinetikai paramétereinek különbségeivel magyarázható.

OPTIMÁLIS ELEKTROKÉMIAI CELLAGEOMETRIA KIALAKÍTÁSA LATERÁLISAN EGYENLETES AKTIVITÁSELOSZLÁSÚ ⁵⁷Co-MÖSSBAUER FORRÁSOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Bogdán Csilla, Péter László, Nagy Dénes Lajos, Bazsó Gábor, Németh Zoltán

Wigner Fizikai Kutatóközpont, Budapest

A Mössbauer-spektroszkópia az 1960-as évektől kezdve indult rohamos fejlődésnek, és már az 1970-es évek óta gyakorlatilag rutin laboratóriumi eljárásnak számít az anyagvizsgálati módszerek között. Ezért érthető, hogy azóta is szép számban jelennek és jelennek meg tudományos közlemények e témakörben. Ma a Mössbauer-spektroszkópia cikkeinek 92 %-ában az ⁵⁷Fe mag első, 14,41 keV energiájú gerjesztett állapota és az alapállapot közötti, $3/2^+ \leftrightarrow 1/2^-$ átmenetet használják. Természeteszerűleg az ⁵⁷Co Mössbauer-sugárforrások előállítása az ⁵⁷Fe rezonáns átmenetének kimutatásával [1,2] egy időben, 1959 végén kezdődött el, majd az 1960-as években folytatódott [3,4]. A forráskészítés során elektrokémiai leválasztással ⁵⁷Co-ot juttatnak megfelelő hordozóra (leggyakrabban nagy tisztaságú Rh, Fe, Pd, Pt katódot használnak), majd vákuumhőkezeléssel diffundáltatják a Co atomokat a hordozó kristályrácsba. E források csakhamar kereskedelmileg elérhetővé váltak a Mössbauer-spektroszkópikusok számára és manapság zömmel vásárolt sugárforrásokat alkalmaznak.

Vizsgálataink során kiderült, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható sugárforrások laterális aktivitás-eloszlása gyakran egyenlőtlen. Az ilyenfajta inhomogenitás esetén az ⁵⁷Co bomlásából származó ⁵⁷Fe (és α -Fe katód esetén a katód anyagában található ⁵⁷Fe) rezonáns önabszorpciója jelentősen csökkenti a forrás effektív Lamb-Mössbauer-tényezőjét [5,6], a radioaktív atommagok egyenlőtlen felület menti eloszlása pedig erőteljesen fokozza ezt a hatást, ami a forrás effektív élettartamának akár feleződését is eredményezheti [7,8]. Ez akkor válik döntő jelentőségűvé, amikor az eredetileg nagy aktivitású sugárforrást több éven át használja a kutató; ilyen például a bolygóközi missziók esete.

Jelen kutatásban arra vállalkoztunk, hogy olyan optimális preparatív módszert dolgozzunk ki, amelynek végeredménye egy minél egyenletesebb laterális eloszlású radioaktív kobalt réteg. Kísérleti összeállításunkban egyszerű henger alakú, kételektrodos elektrolizáló cellát alkalmazunk, szakaszos kevertetéssel. A folyamat során néhány cm³ térfogatú ⁵⁷Co radionuklid tartalmú, optimalizált pH-jú vizes oldatot elektrolizálunk, platina anód és alfa-vas katód alkalmazásával. Ebben az esetben az elsődleges elektrokémiai folyamat, a vízbontás mellett másodlagos folyamatként ⁵⁷Co-leválás történik a katódon. Kevertetés hiányában a levált réteg a korong alakú katód közepén a legvastagabb borítottságú, mert a katód szélein, a fázisok vonalmenti találkozásánál H₂ fejlődés következtében buborékok halmozódnak fel. Folytonos kevertetés mellett ellenben túlfedés jön létre a katódkorong széleknél az aszimmetrikus anyagtranszport miatt. Optimálisan választott időállandóval történő szakaszos kevertetés esetén az előbbi két folyamat időátlagban kiegyenlítődik, aminek eredményeként egyenletesen leváló ⁵⁷Co-réteg jön létre.

A sugárforrás előállításának másik kulcslépése a leválasztott aktív réteg diffúziója a hordozó (esetünkben α -Fe) kristályrácsába. A diffúziót magas hőmérsékleten (820 °C), közepesen nagy vákuumban ($1-4 \times 10^{-7}$ mbar) hajtjuk végre. Tapasztalataink szerint a Co atomok nagyrészt a szemcsehatárok mentén diffundálnak a rácsba, így a diffundálódott atomok homogenitása a kristályrácsban nagymértékben függ a hordozó kristályszemcse méretétől. Nevezetesen, minél kisebb a szemcseméret, több a szemcsehatár (hármass csomópont), a diffúzió annál homogénebb eloszlásban történik. Nagyobb szemcseméret esetén kevesebb a hármass csomópont, így a diffundáló Co atomok feltorlódnak a szemcsehatár közelében, egymás szomszédságában, inhomogén kobalteloszlást eredményezve. Ebben az esetben az egyvonalas Na₄[Fe(CN)₆] abszorbensen mért és a szokásos módon illesztett Mössbauer-spektrumban két részspektrum mutatkozik: a szokásos 33,05 T α -Fe szextett mellett egy új komponens jelenik meg, amelynek átlagos hiperfinom tere 35,7 T. Megállapítottuk, hogy az anomális komponens az ⁵⁷Fe-rezonáns magok közvetlen környezetében lévő, még el nem bomlott ⁵⁷Co-magoktól származik.

Hivatkozások

1. R.V. Pound and G.A. Rebka, Jr. Phys. Rev. Lett. 3, 439 (1959).
2. J.P. Schiffer and W. Marshall, Phys. Rev. Lett. 3, 556 (1959).
3. J. Stephen, Nucl. Inst. Meth. 26, 269 (1964).
4. I. Dézsi and B. Molnár, Nucl. Instr. Meth. 54, 105 (1967).
5. P.R. Sarma and K.C. Tripathi, 226, 463 (1984).
6. H. Spiering et al., Hyp. Int. 237, 58 (2016).
7. R.L. Mössbauer, Naturwissenschaften 60, 493 (1973).
8. R.L. Mössbauer, Fizikai Szemle 24, 353 (1974).

OPTIMIZED ELECTROCHEMICAL CELL GEOMETRY DESIGN FOR PRODUCING A ^{57}Co -MÖSSBAUER SOURCE WITH Laterally EVEN ACTIVITY DISTRIBUTION

Csilla Bogdán, László Péter, Dénes Lajos Nagy, Gábor Bazsó, Zoltán Németh

Wigner Research Centre for Physics

Mössbauer spectroscopy started to develop rapidly in the 1960s and it is now practically a routine laboratory method in materials science. This is the reason for the large number of scientific publications that have been and are still being published on this topic. Nowadays, 92% of the articles on Mössbauer spectroscopy use the transition between the first excited state and the ground state of the ^{57}Fe nucleus at 14.41 keV. The preparation of ^{57}Co Mössbauer sources started at the same time as the demonstration of the ^{57}Fe resonant transition [1,2], at the end of 1959 and continued in the 1960s [3,4]. The commonly used ^{57}Co sources in Mössbauer spectroscopy are prepared by exhaustive electrolysis of a dilute solution of radioactive ^{57}Co isotope salt, followed by high-temperature vacuum annealing. These sources soon became commercially available to Mössbauer spectroscopists and nowadays mostly commercially obtained sources are used.

Our investigations have shown that the lateral activity distributions of commercially available sources are often uneven. The self-absorption of ^{57}Fe produced by the decay of ^{57}Co reduces markedly the effective Lamb–Mössbauer factor of the source [5,6], and an uneven lateral distribution of the radioactive nuclei strongly enhances this effect decreasing the effective lifetime of the source [6,7]. This becomes crucial when originally strong sources are used many years after their production, a striking example being the interplanetary missions.

The aim of the present work was to develop an optimal preparative method that results in an as even radioactive cobalt layer distribution as possible. In our experimental setup a simple cylindrical, two-electrode electrolysis cell is used with periodic stirring. The process involves the electrolysis of a few ml of aqueous solution containing ^{57}Co -radionuclides with optimized pH, using a platinum anode and an alpha-iron cylindrical shaped cathode. In this case the primary electrochemical process will be the decomposition of water and the secondary process will be the ^{57}Co -deposition on the cathode surface. By using simple cylindrical cells without solution agitation, the long-term flow pattern results in overplating and underplating at the center and near the edge of the cell, respectively. In contrast, under continuous stirring, overplating occurs at the edges of the cathode disk due to asymmetric mass transport. With the operation of the stirrer at an appropriate rotation rate and duty cycle, the above two processes balance out over time, resulting in a uniformly deposited ^{57}Co layer.

The second key step in the production of the radioactive source is the diffusion of the deposited active layer into the substrate (in our case alpha iron) crystal lattice. The diffusion is carried out at high temperature (820 °C) in moderately high vacuum ($1\text{--}4 \times 10^{-7}$ mbar). Our experience shows that Co atoms diffuse into the lattice mainly at the grain boundaries, so the homogeneity of the diffused atoms in the crystal lattice depends largely on the grain size of the substrate. In particular, the smaller the grain size, the more grain boundaries are present (triple junction) and the more homogeneous the diffusion distribution becomes. For larger grain sizes the grain density decreases, there are fewer triple junctions, so the diffusing Co atoms are clustered near the grain boundary, in close vicinity to each other, resulting in an inhomogeneous distribution. In this case the Mössbauer spectrum of the source, taken with a single-line $\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ absorber and fitted with two sextets of Voigt-shaped resonance lines, revealed two subspectra: along with the regular 33.05 T $\alpha\text{-Fe}$ sextet, a new component with an average hyperfine field (HFF) of 35.7 T and wide HFF distribution appeared, which stems from the undecayed ^{57}Co nuclei in the immediate vicinity of the ^{57}Fe resonant nuclei.

References

1. R.V. Pound and G.A. Rebka, Jr. Phys. Rev. Lett. 3, 439 (1959).
2. J.P. Schiffer and W. Marshall, Phys. Rev. Lett. 3, 556 (1959).
3. J. Stephen, Nucl. Inst. Meth. 26, 269 (1964).
4. I. Dézsi and B. Molnár, Nucl. Instr. Meth. 54, 105 (1967).
5. P.R. Sarma and K.C. Tripathi, 226, 463 (1984).
6. H. Spiering et al., Hyp. Int. 237, 58 (2016).
7. R.L. Mössbauer, Naturwissenschaften 60, 493 (1973).

MAGYARORSZÁG 50 ÉVE NYÚJT GARANCIÁT A NEMZETKÖZI ATOMENERGIA ÜGYNÖKSÉG SZÁMÁRA A NUKLEÁRIS ANYAGOK BÉKÉS CÉLÚ FELHASZNÁLÁSÁRA

Stefánka Zsolt, Jezeri András, Galyas-Szepes Zsófia, Földesi Erzsébet

Országos Atomenergia Hivatal

Magyarország az elsők között csatlakozott az Atomsorompó Szerződéshez, amivel jogosulttá vált az atomenergia békés célú alkalmazására, kutatására és energiatermelésre irányuló tevékenységekre. Atomfegyverrel nem rendelkező országgént hazánk kötelezte magát arra, hogy nem állít elő és nem szerez be nukleáris fegyvereket vagy egyéb nukleáris robbanószerkezeteket. Hazánk ezért kötelezettséget vállalt arra, hogy valamennyi nukleáris anyagát és létesítményét a NAÜ ellenőrzése alá helyezi, erről kétoldalú átfogó biztosítéki egyezményt ír alá a NAÜ-vel.

A biztosítéki rendszer bevezetése óta – immáron 50 éve – hazánk szigorú, hatóságilag ellenőrzött központi és helyi nyilvántartást vezet a nukleáris anyagokról. A központi nyilvántartási rendszer vezetéséért az OAH a felelős. Ezen túlmenően a hazai szervezetek üzemeltetési feljegyzéseket vezetnek, a nemzetközi ellenőrök pedig a nukleáris anyag körülhatárolására pecsétet, valamint megfigyelőkamerákat használhatnak, és nukleáris méréseket végezhetnek.

A Szerződés részes államai azt is vállalták, hogy csak úgy adhatnak át békés célú felhasználásra nukleáris anyagokat és berendezéseket bármely állam számára, ha azok békés célú felhasználását a NAÜ nemzetközi ellenőrzési rendszere garantálja.

Az előadás átfogó képet ad a nukleáris biztosítéki rendszer fejlődéséről, valamint az immár 30 éves hazai biztosítéki támogató program tevékenységeiről.

HUNGARY PROVIDES A GUARANTEE FOR THE PEACEFUL USE OF NUCLEAR MATERIALS TO THE INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY FOR 50 YEARS

Zsolt Stefánka, András Jezeri, Zsófia Galyas-Szepes, Erzsébet Földesi

Hungarian Atomic Energy Authority

Hungary was one of the first countries to join the Treaty on the Non-Proliferation of Nuclear Weapons, which made it entitled to the activities aimed at the peaceful application, research and production of nuclear energy. As a non-nuclear weapon state, our country has committed itself not to produce or acquire nuclear weapons or other nuclear explosive devices. Our country therefore undertook to place all its nuclear materials and facilities under the control of the IAEA, and signed a bilateral comprehensive safeguards agreement with the IAEA.

Since the introduction of the safeguard system - 50 years now - our country has been keeping a strict, officially controlled central and local accountancy of nuclear materials. The HAEA is responsible for managing the state's system of accounting for and control of nuclear materials. In addition, domestic facilities keep operational records, and international inspectors can use seals and surveillance cameras on nuclear materials and conduct nuclear measurements.

The states that are parties to the Treaty have also agreed that they can only hand over nuclear materials and equipment for peaceful use to any state, if their peaceful use is guaranteed by the international inspection system of the IAEA.

The presentation provides an overview on the evolution of the nuclear safeguards system and on the ongoing Hungarian Support Programme to the IAEA's safeguards system, which has been actively providing support on a voluntary basis for 30 years now.

Sn-BENTONIT ELŐÁLLÍTÁSA ÉS SZERKEZETVIZSGÁLATA PERTECHNETÁT MEGKÖTÉSÉHEZ

Kovács Eszter Mária^a, Buzetzky Dóra^a, Soha Márton^b, Fodor Tamás^b, Kónya Péter^c, Stichleutner Sándor^d, Kubuki Shiro^e, Kuzmann Ernő^f, Kónya József^a és Nagy Noémi^a

^aDebreceni Egyetem TTK, Fizikai Kémiai Tanszék, Imre Lajos Izotóplaboratórium, Debrecen

^bAtommagkutató Intézet, Debrecen

^cSzabályozott Tevékenységek Felügyeleti Hatósága, Budapest

^dEnergiatudományi Kutatóközpont, Budapest

^eTokyo Metropolitan Egyetem, Kémia Intézet, Tokyo, Japán

^fELTE Kémiai Intézet, Budapest

kovacs.eszter.maria@science.unideb.hu

Az ón (Sn)-bentonit kationcserével Ca-bentonitból készült. Az ioncseréhez az ón-klorid (SnCl_2) oldatot fém ónból készítettük. Az ón koncentrációját mikrohullámú plazma atomemissziós spektroszkópiával (MP-AES) határoztuk meg. Az Sn-bentonitot röntgenfluoreszcencia spektrometriával (XRF), röntgen-pordiffrakcióval (XRPD), röntgen-fotoelektron spektroszkópiával (XPS) és ^{119}Sn , valamint vas-57 (^{57}Fe) Mössbauer spektroszkópiával is jellemeztük. Az Sn-bentonitban az Sn^{2+} - és az Sn^{4+} -ionok is jelen vannak, amit a ^{119}Sn Mössbauer spektroszkópia és az XPS vizsgálatok is alátámasztanak. Az eredmények alapján az Sn^{II} a rétegek közötti térbe épül be, míg az Sn^{IV} részben az oktaéderes helyzetben és a montmorillonit rétegek közötti terében található. Az Sn-bentoniton a radioaktív pertechnetát anion ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) szorpcióját vizsgáltuk vizes és mesterségesen előállított vizeletes közegben. A mérési eredmények alapján a $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ion szorbeálódik. Vizes közeg esetén az egyensúly 5 perc elteltével áll be ($x=99,9\pm0,01\%$, $k=4,2\pm0,83\text{ l/min}$)¹, míg az ún. vizeletes közegben az egyensúly 30 perc múlva áll be ($x=59,1\pm2,7\%$, $k=0,18\pm0,05\text{ l/min}$). A pertechnetát anion szorpciója ón-bentoniton (Sn(II/IV)-TcO_4^-) redox reakció. Az Sn-bentonit megfelelő szorbens lehet a radioaktív hulladékok kezelésére.

1. Buzetzky D., Kovacs, E.M., M. Nagy, N., Konya, J., 2019. Sorption of pertechnetate anion by cation modified bentonites. J. Radioanal. Nucl. Chem. 322, 1771–1776.

PREPARATION AND STRUCTURE ANALYSES OF Sn-BENTONITE FOR PERTECHNETATE REMOVAL

Eszter Mária Kovács^a, Dóra Buzetzký^{a*}, Márton Soha^b, Tamás Fodor^b, Péter Kónya^c, Sándor Stichleutner^d, Shiro Kubuki^e, Ernő Kuzmann^f, József Kónya^a, Noémi M. Nagy^a

^a*Imre Lajos Isotope Laboratory, Department of Physical Chemistry, University of Debrecen, Debrecen, Hungary*

^b*Institute for Nuclear Research, Debrecen, Hungary*

^c*Supervisory Authority of Regulatory Affairs, Budapest, Hungary*

^d*Centre for Energy Research, Budapest, Hungary*

^e*Department of Chemistry, Tokyo Metropolitan University, Japan*

^f*Institute of Chemistry, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary*

kovacs.eszter.maria@science.unideb.hu

Tin (Sn) -bentonite was prepared by ion exchange method from Ca-bentonite. For the ion exchange process, tin-chloride (SnCl₂) solution was prepared from metallic tin, and the tin concentration was determined by Microwave Plasma Atomic Emission Spectroscopy (MP-AES). Sn-bentonite was characterized by X-ray fluorescence spectrometry (XRF), X-ray powder diffraction (XRPD), X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) and ¹¹⁹Sn as well as iron-57 (⁵⁷Fe) Mössbauer spectroscopy. ¹¹⁹Sn Mössbauer spectroscopy and XPS undoubtedly revealed both Sn⁺² and Sn⁺⁴ ions in Sn-bentonite. Sn^{II} was attributed to be incorporated into the interlayer space while Sn^{IV} located partly in the octahedral position and in the interlayer space of montmorillonite. The removal of radioactive pertechnetate anion (^{99m}TcO₄⁻) was studied on Sn-bentonite in aqueous and artificial urine media. Based on the measurement results, ^{99m}TcO₄⁻ ion can be removed, in case of aqueous media, the equilibrium is reached after 5 mins ($x=99.9\pm0.01$ %, $k=4.2\pm0.83$ 1/min)¹, while in the case of urine media the equilibrium is reached after 30 mins ($x=59.1\pm2.7$ %, $k=0.18\pm0.05$ 1/min). Pertechnetate anion sorption on tin-bentonite is a (Sn(II/IV)-TcO₄⁻) redox reaction. Thus, Sn-bentonite can be a suitable sorbent for radioactive waste management.

1. Buzetzký D., Kovács, E.M., M. Nagy, N., Kónya, J., 2019. Sorption of pertechnetate anion by cation modified bentonites. J. Radioanal. Nucl. Chem. 322, 1771–1776.

„A VÍZ IHATÓ”

Osváth Szabolcs, Izsák Bálint, Málnási Tibor, Vargha Márta

Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK)

A 2013/51/Euratom irányelvnek megfelelően 2016 óta a magyarországi ivóvizek radioaktivitását rendszeres ellenőrzik. Ez a radon és a trícium aktivitáskoncentrációjának mérése mellett a víz fogyasztásából származó járulékos sugárterhelést jellemző indikatív dózis meghatározását jelenti. A víziközmű szolgáltatók önellenőrző és a népegészségügyi hatóságok ellenőrző (mindkét esetben akkreditált) vizsgálatainak eredményei az NNK-nál vezetett HUMVI adatbázisba kerülnek, ahol eddig kb. 8000 minta adatai gyűltek össze.

A vizsgált mintákban a radon és a trícium aktivitáskoncentrációja (néhány kivételtől eltekintve) kisebb, mint a parametrikus érték (100 Bq/l).

Az indikatív dózis becslésére több elfogadott eljárás létezik; a vízművek elsősorban az összes-alfa és összes-béta aktivitáskoncentrációk mérését választják. A vizsgált minták összes-béta aktivitáskoncentrációja a vizsgálati szint (1 Bq/l) alatt volt, ám az összes-alfa aktivitáskoncentráció a minták 11,7%-ában túllépte a (meglehetősen szigorúan megállapított) vizsgálati szintet (0,1 Bq/l-t).

Ezekben az esetekben az ivóvíz fogyasztásából származó sugárterhelést jellemző indikatív dózis nuklidszelektív vizsgálatok után, hazai körülmények között 6 természetes radionuklid aktivitáskoncentrációjából számolható. Az U-238, az U-234 és a Po-210 aktivitáskoncentrációját radiokémiai elválasztást követően alfa-spektrometriával, míg a Ra-226, Ra-228 and Pb-210 aktivitáskoncentrációját nagy térfogatú minta bepárlása után gamma-spektrometriával határoztuk meg. Mivel az aktivitáskoncentrációkból számolt indikatív dózis eredmények a parametrikus érték (évente 0,1 mSv) alatt voltak, megállapíthatjuk, hogy az eddigi eredmények szerint az ivóvizek radioaktivitása nem jelent kockázatot a magyarországi ivóvízfogyasztókra.

Országosan szerény korreláció tapasztalható az ivóvízminták összes-alfa aktivitáskoncentrációja és az U koncentrációja között. Ez azt valószínűsíti, hogy az U izotópjai adják az összes-alfa aktivitáskoncentráció zömét. A vizsgálati szint feletti összes-alfa aktivitást mutató minták vizsgálata is ezt támasztotta alá. Az U (ICP-MS-sel) lényegesen könnyebben mérhető, mint a többi radioaktív komponens (radiometriával). Ezért az U koncentrációjára alapozva egy új módszert vezettünk be az indikatív dózis megbízható és óvatos becslésére.

„WATER IS POTABLE”

Szabolcs Osváth, Bálint Izsák, Tibor Málnási, Márta Vargha

National Public Health Center

In accordance with the 2013/51/Euratom directive, radioactivity in Hungarian drinking waters has been intensively studied since 2016. Approximately 8000 water samples have been analyzed. Activity concentrations of radon and tritium have been determined and the indicative dose (characterizing the radiation exposure via water consumption) was estimated. Results of the analyses by accredited testing laboratories have been uploaded into the National Drinking Water Quality Database.

In the tested samples, activity concentrations of radon and tritium have been (with a few exceptions) below the parametric value (100 Bq/L).

To estimate the indicative dose, several measurement techniques can be used. As a primary approach, waterworks generally have been chosen measurements of total alpha and total beta activity concentrations. In the tested samples, total beta activity concentrations have been below the screening level (1 Bq/L). However, in 11.7% of the samples the total alpha activity concentrations have been over the (quite strictly set) screening level (0.1 Bq/L).

In cases of some non-complying water samples, activity concentrations of some individual alpha emitting radionuclides have been determined by nuclide-selective methods. Activity concentrations of U-238, U-234 and Po-210 have been determined by alpha spectrometry after radiochemical separations; while activity concentrations of Ra-226, Ra-228 and Pb-210 have been determined by gamma-spectrometry after evaporating large volume samples. The indicative dose values calculated on the bases of individual activity concentrations of these radionuclides have been below the parametric level (0.1 mSv in a year). The results suggest that radiological parameters in Hungarian drinking waters do not pose a risk to consumers' health.

U concentrations of water samples from areas of elevated alpha activity concentration have been measured by ICP-MS. A slight correlation has been found between total alpha activity concentration and U concentration.

**2022. október 18.
kedd**

**a
„Vértess Attila Ifjúsági Nívódíj”
elnyerésére benyújtott
közlemények**



PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A „Vértess Attila Alapítvány” nevű közhasznú szervezet (a továbbiakban: Alapítvány), együttműködésben az MTA Radiokémiai Tudományos Bizottságával, (a továbbiakban: MTA RKTB) és a Magyar Kémikusok Egyesületével (a továbbiakban: MKE), a 35 évnél fiatalabb kutatók kiemelkedő kutatási eredményeinek elismerésére ösztöndíjat alapított

„Vértess Attila Ifjúsági Nívódíj”

elnevezéssel.

A Vértess Attila Ifjúsági Nívódíj (a továbbiakban: Nívódíj) 2021-ben azoknak a 35 évnél fiatalabb kutatóknak adományozható, akik a radiokémia tudományok területén végzett kutatási témájuk kidolgozásában az utolsó két évben kimagasló eredményt értek el.

Az eredményeket saját kutatási munkájából írt, minimum 4, maximum 6 oldal terjedelmű dolgozat, valamint az MKE közös szervezésében évente zajló "Őszi Radiokémiai Napok" konferencián tartott előadás alapján a szakértői kuratórium ítéli oda. A dolgozat alapját képezheti egy, referált folyóiratban már megjelent vagy megjelenésre elfogadott cikk, de a 4-6 oldalas dolgozatot minden pályázónak meg kell írni. Ebben az esetben az eredeti cikket is mellékelni kell, és fel kell sorolni a dolgozat irodalomjegyzékében. (A dolgozat megírásához alkalmazandó sablon a felhíváshoz csatolva.)

A dolgozatot angol vagy magyar nyelven kell megírni, és tartalmazzon egy 100-400 szavas angol- és magyar nyelvű kivonatot. Amennyiben a dolgozat alapja már megjelent cikk, ügyelni kell rá, hogy ábrák, táblázatok változtatás nélküli átvételéhez meg kell kérni a cikk kiadójának engedélyét. A dolgozatban a pályázónak első szerzőnek kell lenni.

A Nívódíj két kategóriában ítélhető oda:

I. kategória: Vértess Attila Ifjúsági Nívódíj

Ezt a díjat nem kaphatja olyan személy, aki azt korábban már legalább két alkalommal elnyerte.

II. kategória: Vértess Attila Ifjúsági Nívódíj, Különdíj

Az I kategória nyertese nettó 100.000,- Ft, azaz százezer forint összegű Vértess Attila Ösztöndíjban részesül. Az II kategória nyertese nettó 70.000,- Ft, azaz hetvenezer forint összegű Vértess Attila Ösztöndíjban részesül. A Különdíj azoknak a sikeres pályázóknak adományozható, akik második, vagy további helyezést értek el.

Oklevél illeti meg a díjazott fiatal kutatót és témavezetőjét. Az okleveleket az MKE készítteti el, és azt a MTA RKTb elnöke, az MKE képviselője és az Alapítvány képviselője írja alá. Az elismerő okleveleket az Őszi Radiokémiai Napokon az MTA RKTb elnöke vagy delegáltja, a Szakértői Kuratórium elnöke vagy delegáltja és a Vértess Attila Alapítvány képviselője adja át ünnepélyes keretek között.

Az ösztöndíjat a nyertesek részére az Alapítvány biztosítja és utalja át a díjazottaknak a Szakértői Kuratórium jegyzőkönyve, és a díjazottak által kitöltött személyi adatlap alapján.

A díjazott az ösztöndíjat oktatási intézményekben folytatott tanulmányokra, kutatásra vagy külföldi tanulmányútra köteles fordítani.

Az ösztöndíj odaítéléséről az Alapítvány által felkért, 5 főből álló Szakértői Kuratórium dönt:

- Az Alapítvány alapítója, vagy annak delegáltja, aki egyben a Szakértői Kuratórium elnöke,
- Az MTA RKTb elnöke,

továbbá a beérkező közleményeket bíráló szakértők:

- Kónya József, a kémiai tudomány doktora,
- Wojnárovits László, a kémiai tudomány doktora,
- Zagvai Péter, a kémiai tudomány kandidátusa.

A bíráló szakértők helyébe azok bármilyen okból történő visszalépése esetén az Alapítvány kuratóriuma jogosult más személyt felkérni.

Tanácskozási jogú tagok:

- az MTA RKTB titkára (egyben a Szakértői Kuratórium titkára) és
- az MTA RKTB Munkabizottságok elnökei vagy delegáltjaik.

Állandó meghívottak:

- Az Alapítvány kuratóriuma.

A Szakértői Kuratórium a Nívódíjra vonatkozó tudnivalókat, továbbá ezt a pályázati felhívást a "Őszi Radiokémia Napok" konferencia felhívással együtt teszi közzé az MKE honlapján.

Az írásos pályázati munkát a konferencia honlapján lévő on-line jelentkezési rendszeren keresztül kell benyújtani, DOC vagy RTF fájlba szerkesztve. A pályázathoz tartozó további anyagokat (pályázati űrlap, társszerzői nyilatkozat, hallgatói státusz igazolása, beszkenelve (PDF vagy JPEG, esetlegesen a folyóiratcikk DOI számot is tartalmazó PDF verziója) pedig egy tömörített ZIP fájl formájában e-mail-en kérjük beküldeni (Jószai István, e-mail: joszai.istvan@med.unideb.hu). Az adminisztratív melléletek egy eredeti, aláírt példányát az Őszi Radiokémiai Napok regisztrációs pultjánál kérjük a konferencia kezdetén leadni. A pályázattal kapcsolatban további felvilágosítás a konferencia szakmai szervezőjétől (Jószai István, e-mail: joszai.istvan@med.unideb.hu) kérhető.

A pályázat benyújtási határideje 2022. szeptember 10. A szükséges formanyomtatványok és sablonok letölthetők a konferencia honlapjáról.

Budapest, 2022. június 18.

Androsits Beáta
az MKE igazgatója

Dr. Homonnay Zoltán
a Vértess Attila Alapítvány Kuratóriumának
elnöke

RONCSOLÁSMENTES ANALITIKAI MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA LÁPISZ LAZULIBÓL KÉSZÜLT RÉGÉSZETI LELETEK EREDETVIZSGÁLATÁRA

Sándor Szende¹, Zöldföldi Judit², Liptay Éva^{3†}, Kevély Flóra Judit³, Kasztovszky Zsolt⁴

¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest, Pázmány Péter stny. 1/A, 1117

²Materialprüfungsanstalt, Universität of Stuttgart, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart

³Szépművészeti Múzeum Egyiptomi Gyűjtemény, Budapest, Dózsa György út 41, 1146

⁴Energiatudományi Kutatóközpont, Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33, 1121

Kivonat

A Budapesti Kutatóreaktornál a Szépművészeti Múzeum 20 feltételezeten lápisz lazuli anyagú egyiptomi amulettjét vizsgáltuk. Elsődleges célunk annak eldöntése volt, hogy a tárgyak valóban lápisz lazuliból készültek-e. Ezen túlmenően, az eredményeket összehasonlítottuk a különböző lelőhelyekről származó referencia anyagokkal. A legtöbb hagyományos analitikai vizsgálat óhatatlanul a régészeti leletek sérülésével jár illetve mintavételt igényel. Az általunk alkalmazott módszerek - prompt-gamma aktivációs analízis (PGAA), Raman- és közeli infravörös (NIR) – spektroszkópia vitathatatlan előnye a roncsolásmentes vizsgálat. Már az első NIR-, és Raman-spektroszkópiai mérések azt mutatták, hogy nem mindegyik lelet készült valóban lápisz lazuliból, amit a PGAA mérések megerősítettek. A nyersanyagok eredete a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem határozható meg egyértelműen.

Abstract

20 amulets from the Egyptian Collection of the Museum of Fine Arts that are supposed to be made of lapis lazuli have been measured at the Budapest Research Reactor. Our primary goal was the composition analysis, to check if the amulets are made from lapis lazuli. Beside this, we tried to identify the potential raw material sources of the amulets. Unfortunately, most of the conventional analytical methods are destructive. However, the greatest benefits of the applied prompt-gamma activation analysis (PGAA), near-infrared (NIR) spectroscopy, Raman-spectroscopy is the non-destructivity. The first NIR - and Raman-spectroscopic results already revealed that not all the amulets are made from lapis lazuli, which was also confirmed by PGAA. On the other hand, based on the available data, the origin of the objects' raw materials was not possible to identify without doubt yet.

I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A régészeti leletek kémiai összetételének meghatározása ideális esetben lehetőséget nyújt azok nyersanyagai eredetének meghatározására. A hagyományos analitikai módszerek azonban sokszor a minta sérülésével, felhasználásával járnak, ami értékes régészeti leletek esetén megengedhetetlen. Ezen szempontok adják a roncsolásmentes módszerek behozhatatlan előnyét. Emellett a hordozható mérőeszközök nagy előnye, hogy alkalmazásukkal elkerülhető a minták szállítása, és akár már a helyszíni mérés során értékelhető előzetes eredményeket kaphatunk.

Jelen kutatásban a Szépművészeti Múzeum Egyiptomi Gyűjteményéből származó amuletteket vizsgáltunk. A feltételezeten Kr. e 2-1. évezred folyamán készült amulettek 19. és 20. századi magángyűjteményekből származnak, anyagukat korábban lápisz lazulinak írták le. Elsődleges célunk annak igazolása volt, hogy az amulettek valóban lápisz lazuliból készültek. További cél volt, hogy korábban mért összetétel adatok alapján, lehetőség szerint azonosítsuk a nyersanyagok lelőhelyét. A kutatás egy több évtizedes nemzetközi együttműködés folytatása.

Az amuletteket többféle analitikai vizsgálatnak vetettük alá. A további kutatásaim célja a különböző analitikai módszerek részletes összevetése, majd a meglévő adatbázis statisztikai elemzése a nyersanyaglelőhelyek azonosítása céljából.



1. ábra: Néhány jellegzetes amulett típus

II. VIZSGÁLT ANYAGOK ÉS KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A lápisz lazuli az egyik legrégebben már az őskorban kedvelt féldrágakő és festékanyag. A fő összetevője a lazurit ásvány $[(\text{Na}, \text{Ca})_8(\text{SO}_4, \text{Cl}, \text{S})_2(\text{AlSiO}_4)_6]$, de emellett található benne haüyn $[\text{Na}_3\text{Ca}(\text{Si}_3\text{Al}_3)\text{O}_{12}(\text{SO}_4)]$, szodalit $[\text{Na}_4(\text{Al}_3\text{Si}_3)\text{O}_{12}\text{Cl}]$, kalcit $[\text{CaCO}_3]$ és pirit $[\text{FeS}_2]$ is. Mindössze 13 lápisz lazuli lelőhely ismert a világon, amelyek közül az afganisztáni lelőhely a legnagyobb jelentőségű Európa és a Közel-Kelet régészete szempontjából. Elsődleges feltevés, hogy a vizsgált minták nyersanyaga ebből a régióból származik. Lehetséges nyersanyaglelőhelyek még: a Bajkál-tó környéke, a Pamír hegység, esetleg az Atlasz-hegység. A különböző lelőhelyről származó minták kémiai összetételük alapján kisebb-nagyobb megbízhatósággal elkülöníthetők egymástól. Az alkalmazott roncsolásmentes módszerek közül elsődleges a prompt-gamma aktivációs analízis [1], amely a neutronok sugárzásos befogását követő karakterisztikus gamma sugárzás detektálásán alapul, a fő geokémiai összetevők tömbi ("bulk") kvalitatív és kvantitatív meghatározására alkalmas [2, 3]. A jelenleg rendelkezésre álló lápisz lazuli adatbázisunk négy fontos nyersanyag lelőhelyről mintegy 70 geológiai referencia minta és 40 régészeti minta PGAA-val mért összetétel adatait tartalmazza [4].



2. a-c. ábra: A mérőberendezések működés közben: a) kézi XRF, b) Raman, c) PGAA (NIPS-NORMA mérőhely)

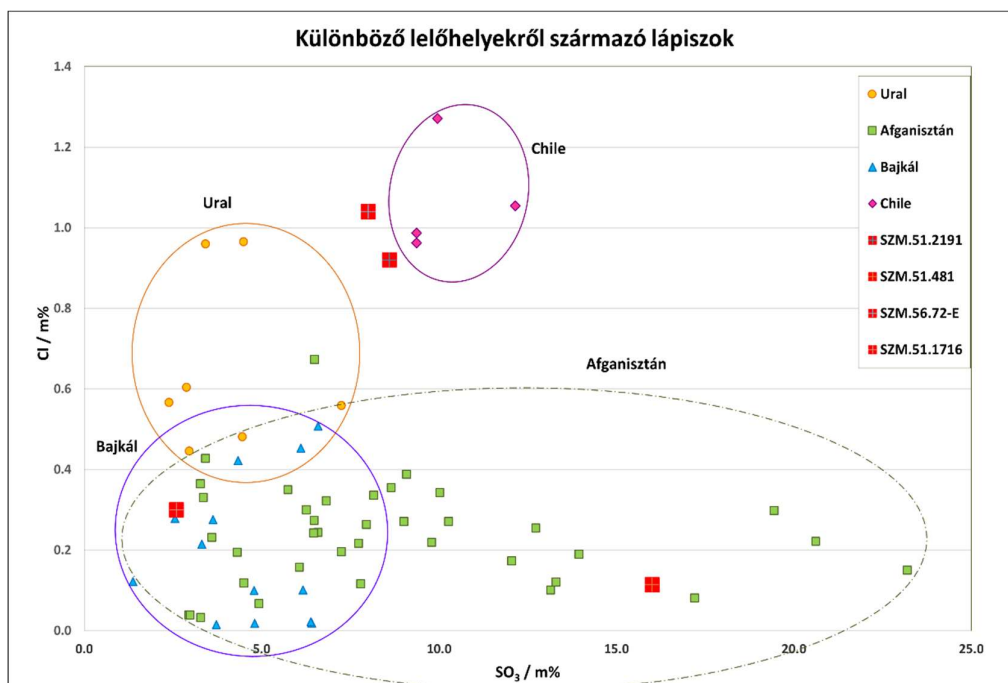
A közeli infravörös (NIR) spektroszkópia során a mintáról a visszavert elektromágneses sugárzás ad molekuláris összetételi, ill. szerkezeti információt. A behatolási

mélysége néhány mm, hordozható változata nem igényel más kiegészítő felszerelést, és a minták előkészítés nélküli vizsgálatára is alkalmas. A vizsgálatokat ArcOptics típusú hordozható készülékkel végeztük. A Raman-spektroszkópia a minta molekuláinak rezgési és forgási állapotairól nyújt információt. A mérésekhez MIRA DS XTR típusú hordozható készüléket használtunk (2b. ábra). A minták elemösszetételét a PGAA-n kívül Innov-X Delta Premium típusú hordozható XRF készülékkel mértük. Mint ismert, az XRF - a PGAA-val ellentétben - csupán a felszín közeli néhányszor 10 μm mélységről szolgáltat analitikai jelet. Néhány tárgy esetében, ahol valamilyen felületi átalakulást feltételeztünk, hordozható mikroszkóppal készítettünk felvételt.

III. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK

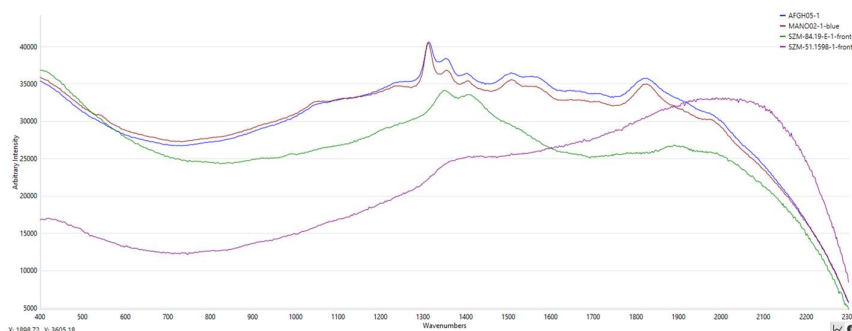
A PGAA elemzés az elsődleges vizsgálati módszerünk, amely során közreműködtem a minták mérésében, fő feladatomban volt a PGAA-spektrumok kiértékelése, az összetétel adatok meghatározása és elemzése. A mérési kampány során 20 régészeti tárgy PGAA mérését végeztük el, és a következő kémiai elemek mennyiségét határoztuk meg: H, B, Na, Mg, Al, Si, S, Cl, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Sm. Korábbi ismereteink szerint a fenti összetevők közül a kén, klór- és vastartalom alapján lehet a legjobban elkülöníteni az egyes nyersanyaglelőhelyekről származó mintákat.

A 3. ábrán látható a szilícium - klór tartalom alapján történő összehasonlítása négy leletnek (SZM.51.2191, SZM.51.481, SZM.56.72-E, SZM.51.1716) a korábbi lelőhelyek alapján ismert adatokkal [4]. Az afganisztáni lelőhely jellegzetessége a széles határok között mozgó kéntartalom és relatív kevés klórtartalom, így a SZM.51.481 és SZM.51.1716 minta is megfelel ennek az eloszlásnak, azonban a második mintában mind a kén mind a klór tartalom alacsony, így nem állapítható meg kétséget kizáróan, hogy valóban afganisztáni eredetűek-e. A másik két minta (SZM.51.2191, SZM.56.72-E) lelőhelye nem egyértelműen azonosítható, a továbbiakban többváltozós statisztikai elemzéseket fogunk alkalmazni ennek a kérdésnek a tisztázására.



3. ábra: A leletek PGAA spektrumai a referencia adatbázishoz viszonyítva

A PGAA elemzés kiegészítéseként NIR- és Raman-spektroszkópiai méréseket is végeztünk a mintákon, ami további segítséget nyújtott a vizsgált minták összetétel szerinti differenciálásában. A Raman-spektroszkópiai mérések egyik első lényeges eredménye a 4. ábrán látható. Az AFGH05-1 és MANO02-1 jelű afganisztáni lápisz lazuli referencia spektrumokhoz viszonyítva a SZM.84.19-E-1 és SZM.5.1598-1 régészeti leletek spektrumát, látszik, hogy az utóbbiak nem mutatják a jellegzetes lápisz lazuli spektrum karakterisztikáit. A zölddel jelölt SZM.84.19-E-1 spektrum kvalitatívan hasonlít a lápiszra, ami azzal magyarázható, hogy feltehetően egy mesterséges üvegszerű mintáról van szó, amely előállításához porított lápiszt adagoltak. A SZM.5.1598-1 számú minta Raman-spektruma teljesen különböző, amit a PGAA mérések is alátámasztanak.



4. ábra: Két afganisztáni lápisz lazuli és két eltérő anyagú minta Raman-spektruma

IV. ÖSSZEFOGLALÁS

A roncsolásmentes módszerek közül a PGAA alkalmas a minták fő geokémiai összetevőinek mennyiségi meghatározására. Mind a Raman-, mind a PGAA-spektroszkópiai adatok egyértelműen mutatják a szabad szemmel lápisz lazulinak vélt, valójában más anyagból készült tárgyak különbözőségét. A lehetséges nyersanyaglelőhelyek azonosítása a rendelkezésre álló adatok alapján nem egyértelmű, mivel a régészetileg feltételezett afganisztáni és bajkái nyersanyagforrások a mért összetevők alapján nem különülnek el egymástól szignifikánsan. A nyersanyaglelőhelyek azonosítását (proveniencia analízist) a jövőben további referencia minták mérésével, ill. a meglévő adatbázis statisztikai elemzésével kívánjuk pontosítani.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgált egyiptomi amuletteket a Szépművészeti Múzeum Egyiptomi Gyűjteménye bocsátotta rendelkezésünkre. Az amulettek PGAA mérését az IPERION HS európai uniós projekt keretében, a Budapesti Neutron Centrumban végeztük.

Irodalomjegyzék:

- [1] Szentmiklósi, L. et al., *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 286 (2) (2010) 501–505
- [2] Révay, Z., *Anal. Chem.* 81 (16) (2009) 6 851–6 859
- [3] Kasztovszky, Zs., et al., *Journal of Cultural Heritage* 55 (2022) 356–368.
- [4] Zöldföldi, J. et al., (2004). *Archeometriai Műhely*. 2004. 16-22.

A [¹¹C]METIONIN TARTALMÚ RADIOGYÓGYSZER ENANTIOMER TISZTASÁGÁNAK GYORSKROMATOGRÁFIÁS MEGHATÁROZÁSA OSZLOP ELŐTTI SZÁRMAZÉKKÉPZÉSEL

Balla Viktória, Fekete Adrienn, Forgács Viktória, Jósai István

*Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Orvosi Képző Intézet Nukleáris Medicina Tanszék,
4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.*

Absztrakt

A D- és L-izomer arány kritikus minőségi paraméternek tekinthető a [¹¹C]metionin alapú radiogyógyszer felszabadítása szempontjából humán vizsgálatra. Ebben a munkában kifejlesztésre került egy gyorskromatográfiás módszer, melynek keretében a gyógyszeranalitikában általánosan alkalmazott fordított fázisú eljárás segítségével hatékonyan elválaszthatók a D- és L-[¹¹C]metionin optikai izomerek L-L- és D-L-diasztereomerek formájában, amelyek kolonna előtti származékképzéssel alakíthatók ki N-izobutiril-L-cisztein (IBLC) és o-ftálaldehid (OPA) reagensek segítségével. A [¹¹C]metionin származékok közel 3 perces retencióval eluálhatók a Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 µm kolonnáról 0,1% hangyasav vízben és 0,1% hangyasav acetonitrilben oldatokat alkalmazva mozgó fázisként. A sikeres elválasztás szempontjából az alábbi gradiens elúció bizonyult optimálisnak: a mérés indításakor az acetonitril tartalmú eluens arányát 0%-ról 95%-ra emeltük 5 perc alatt. Az áramlási sebességet 0,6 ml/perc értékre állítottuk, a detektálási hullámhossz 333 nm volt. Injektálási térfogatnak 2 µl-t vettünk. A kolonnatér hőmérsékletét 30°C-ra állítottuk. A diasztereomerekhez tartozó kromatográfiás csúcsok felbontása >2, ami meghaladja az 1,5 küszöbértéket. A kapott eredmények alapján kijelenthető, hogy a kifejlesztett módszer alkalmasnak bizonyul a [¹¹C]metionin tartalmú készítmény enantiomer tisztaságának meghatározására.

Abstract

Enantiomeric purity is a critical parameter in quality control of [¹¹C]methionine. In this work, a fast chromatographic procedure was proposed based on reverse phase separation technique. Pre-column derivatization method using N-isobutyryl-L-cysteine and o-phthalaldehyde could be successfully applied in separation of optically active D- and L-[¹¹C]methionine isomers in form of L-L- and D-L-diastereomers. Using Waters BEH C18 50 x 2.1 mm, 1.7 µm analytical column and 0.1% formic acid (H₂O) : 0.1% formic acid (acetonitrile) mixture the enantiomers could be separated with resolution of up to 2. This could be achieved by increasing the ratio of acetonitrile of mobile phase from 0 to 95% in 5 min. The following chromatographic conditions were applied during the analysis. Flow rate was adjusted to 0.6 mL/min, detection wavelength was 333 nm, and the injected sample volume was 2 µL. The measurement time could be reduced to 5 min. According to our results, the developed liquid chromatographic method could be applied for determination of enantiomeric purity of [¹¹C]methionine.

1. BEVEZETÉS

A pozitronemissziós tomográfia (PET) egy széleskörűen alkalmazott funkcionális képalkotó eljárás, amely kivételes diagnosztikai értékkel bír az onkológia, kardiológia és neurológia terén. A vizsgálatok alkalmával pozitronbomló izotópot tartalmazó molekulát juttatnak az élő szervezetbe, amely segítségével feltérképezhetők a szervezetben fellelhető kóros elváltozások akár molekuláris szinten. A [¹¹C]metionin segítségével agytumороk mutathatók ki köszönhetően annak, hogy a rákos sejtek aminosavforgalma többszöröse a normál működésű sejteknek.

A Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina gyártóhelyén a [^{11}C]metionin előállítása aszeptikus feltételek mellett valósul meg. A ^{11}C radionuklidot ciklotronban állítják elő $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ magreakció révén, ami [^{11}C]CO₂ formájában elemi jóddal [^{11}C]metil-jodiddá alakítható. Az L-homocisztein metilezése [^{11}C]CH₃I-dal etanol/víz elegyben [^{11}C]metionin-t eredményez. A hatóanyagot a tisztítási folyamatot követően fiziológiás sóoldatban veszik fel és steril szűrőn át szűrik. Az oldatos injekció humán felhasználása a termék minőségi jellemzőinek ellenőrzését követően engedélyezett. A készítmény enantiomer tisztasága kritikus paraméternek tekinthető. Az optikai izomerek hatékony elválasztására kromatográfiás eljárások állnak rendelkezésre királis állófázis alkalmazásával. Az Európai Gyógyszerkönyv vékonyrétekes kromatográfiás módszert ajánl a [^{11}C]metionin D- és L-izomerjeinek vizsgálatára [1]. Ugyanakkor az aminosavak enantiomerjeinek meghatározása céljából széleskörűen alkalmazzák a fordított fázisú nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (RP-HPLC) eljárást. Ebben az esetben a származékképzők segítségével L-L és D-L diasztereomerek alakíthatók ki, amelyek könnyen elválaszthatók fordított fázison. A jelzett aminosavak analitikai vizsgálata ritkán alkalmazza ezt a megoldást [2]. Ebben a munkában célul tűztük ki a [^{11}C]metionin enantiomer tisztaságának folyadékkromatográfiás vizsgálatát N-izobutiril-L-cisztein és o-ftáldialdehid származékképzők felhasználásával. Az eljáráshoz ultranagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (UPLC) eljárást terveztünk alkalmazni a gyorskromatográfiás lehetőség kiaknázása végett, amivel jelentősen csökkenthető a vizsgálati idő. Ez utóbbi különösen fontos szerepet kap a készítmény minél gyorsabb felszabadítása végett, ami a ^{11}C izotóp gyors bomlásából fakadóan kiemelt jelentőségű.

2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

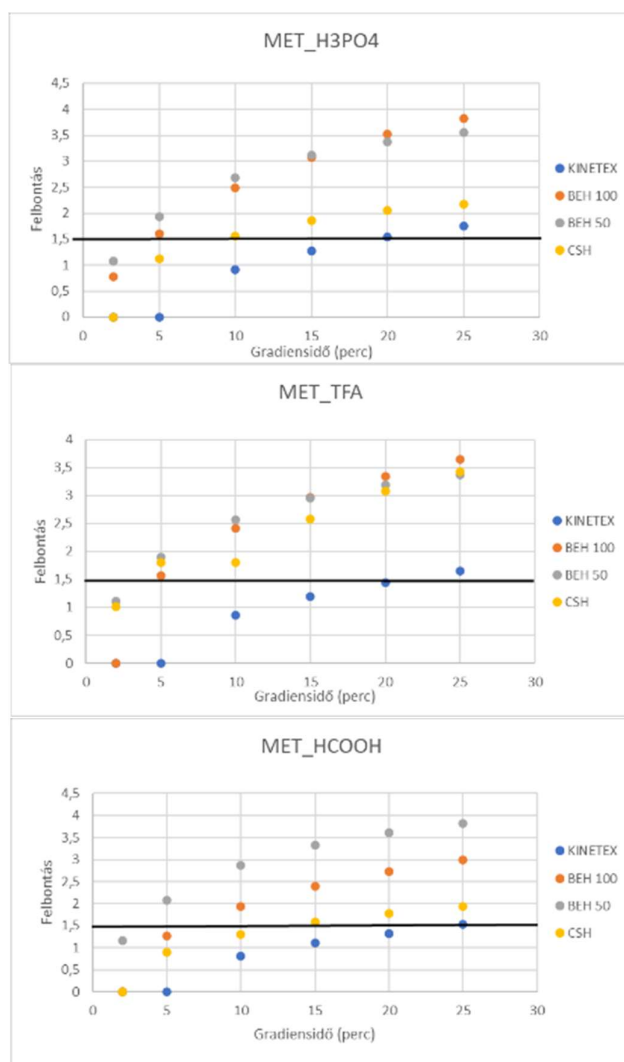
A kromatográfiás módszer kidolgozásához Waters I-Class UPLC rendszert alkalmaztunk, amely a következő egységekből állt: gázmentesítő, eluenskeverő rendszer, pumpa, automata mintaadagoló, oszlopváltó, UV- és saját fejlesztésű plasztik szcintillációs radioaktivitás detektor. Az optikai izomerek elválasztásához az alábbi kromatográfiás állófázisokat alkalmaztuk: Waters BEH C18 100 x 2,1 mm, 1,7 μm , Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 μm , Waters CSH C18 150 x 2,1 mm, 1,7 μm és Kinetex XB-C18 50 x 4,6 mm, 2,6 μm . A kromatogramok kiértékeléséhez Empower szoftvert használtunk. A mérésekhez mozgófázisként az alábbi biner elegyeket alkalmaztuk: 0,1% trifluor-ecetsav (TFA) vízben és 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben, 0,1% hangyasav vízben és 0,1% hangyasav acetonitrilben, 0,1% foszforsav vízben és acetonitril, 10 mM nátrium-acetát (pH4) és 10 mM nátrium-acetát (pH4) (20%) acetonitril (80%), 10 mM nátrium-foszfát (pH7) és 10 mM nátrium-foszfát (pH7) (20%) acetonitril (80%). Referencia anyagként az inaktív D,L-metionin 1 mg/ml, a D,L-[^{11}C]metionin <400 MBq/ml oldatait alkalmaztuk. A származékképzők alábbi oldatait használtuk: 10 mg/ml IBLC 0,25 M nátrium-borát pufferben (pH10,2) és 3,5 mg/ml OPA dioxánban. A mintaelőkészítés alkalmával a metionin/IBLC/OPA 1/12/6 arányát vettük és két perc mintatárolást követően 2 μl térfogatot injektáltunk az analitikai kolonnára.

3. EREDMÉNYEK

3.1 Mozgófázis optimalizálás

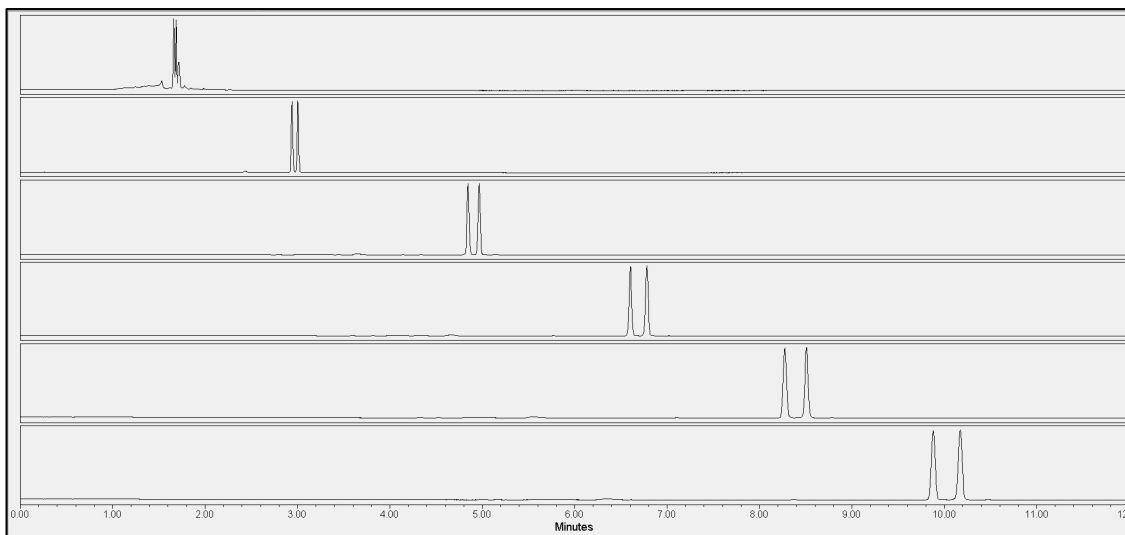
A [^{11}C]metionin enantiomer tisztaságának meghatározására alkalmas gyorskromatográfiás módszer kidolgozását a mozgófázis hatás vizsgálatával kezdtük. A kiválasztott négy fordított fázisú kolonnát az alábbi elegyekkel eluáltuk: 0,1% (TFA) vízben (A eluens) és 0,1% TFA acetonitrilben (B eluens), 0,1% hangyasav vízben (A eluens) és 0,1% hangyasav acetonitrilben (B eluens), 0,1% foszforsav vízben (A eluens) és acetonitril (B eluens). A mérések során az alábbi gradiens programokat alkalmaztuk: 0 perc 100% A eluens, 2-5-10-15-20-25 perc 5% A eluens. A mozgó fázis áramlási sebességét 0,6 ml/percre állítottuk, a detektálási hullámhossz 333 nm volt. A kolonnákat laboratóriumi körülmények között tartottuk (22°C). Az L-L- és L-D-

diasztereomerek elválasztását eltérő gradiensidő mellett vizsgáltuk. A csúcsefelbontásokat a gradiensidő függvényében ábrázolva az alábbi következtetéseket tehetjük (1. ábra).



1. ábra: A mozgófázis összetételének tanulmányozása a csúcsefelbontásra eltérő gradiensidő mellett.

A Kinetex oszlop alulmarad a többi állófázishoz képest a kromatográfiás felbontóképesség tekintetében mindhárom eluálószer elegy mellett. Csak 20 perc feletti gradiensidő mellett tapasztalható a küszöbértéknek elfogadható 1,5-ös rezolúció. Ezzel a vizsgálati idő meghaladja a 10 percet, ami sokkal nagyobb, mint a többi kolonnával tapasztalt érték. A TFA tartalmú eluens esetén a minimális különbség tapasztalható a csúcsefelbontásban mind a BEH, mind a CSH kolonnákon. Hasonló tendencia figyelhető meg a foszforsav tartalmú eluensnél a BEH oszlopok esetén. Ugyanakkor a hangyasav tartalmú elegyek mellett a BEH50 kolonna adja a legnagyobb felbontást. Mindegyik állófázisra igaz, hogy a gradiensidő növekedésével, vagyis az eluenserő csökkenésével nő a csúcsefelbontás, ami elérheti a 3,8-as értéket. Ezzel párhuzamosan nő a komponensek visszatartása és a vizsgálati idő is. Az optimális felbontás és mérési idő meghatározásánál szempont a lehető legkisebb mérési idő, aminél teljesül a 1,5 csúcsefelbontás. Az 1-2. ábra adatiból jól látszik, hogy 5 perces gradiens idő mellett a BEH50 kolonna esetén a hangyasav tartalmú eluenssel érhető el a legnagyobb 2,1-es rezolúció. Következésképpen a módszerfejlesztés további lépéseit ezen a kolonnán végezzük.



2. ábra: A gradiensidő hatása a csúcsfelbontásra BEH50 kolonna és hangyasav tartalmú elegy esetén (elúciós sorrend D-metionin és L-metionin).

3.2 Az eluens kémhatásának szerepe az elválasztásban

A továbbiakban az eluens kémhatásának szerepét szeretnénk volna tisztázni a kromatográfiás vizsgálatban. Tekintettel arra, hogy a metionin származékok tartalmaznak (de)protonálható funkciós csoportokat (karboxil- és amino-csoport) az eluálószer kémhatása meghatározza a protonált és ionvisszaszorított formák arányát. Ez utóbbiak jelentősen befolyásolják a szelektivitást és végsősoron a felbontás mértékét. A továbbiakban 5 és 7 pH értékre állítottuk a mozgófázis kémhatását az alábbi elegyek segítségével: 10 mM nátrium-acetát (pH4) és 10 mM nátrium-acetát (pH4) (20%) acetonitril (80%), 10 mM nátrium-foszfát (pH7) és 10 mM nátrium-foszfát (pH7) (20%) acetonitril (80%). A gradiens időt 4 percnél vettük, amivel hasonló acetonitril tartalmat és ezáltal hasonló eluenserősséget tudtunk biztosítani a vizsgálat alatt, mint a korábbi eljárások alkalmával. Eredményeinket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Ennek értelmében 5 és 7 pH értéknél jelentős felbontáscsökkenés volt tapasztalható a diasztereomerek között. Ez feltehetően a származékok nagyobb ionizáltsági fokából és végsősoron a kisebb retencióból adódik Ennek értelmében a továbbiakban a pH<2 kémhatású hangyasav alapú eluens elegyet alkalmazzuk a módszer további optimalizálásához.

Eluens kémhatása	Alap puffer	Felbontás (Rs)
<2	Hangyasav	2,07±0,01
5	Nátrium-acetát	1,95±0,01
7	Nátrium-foszfát	1,45±0,01

1. táblázat: A mozgó fázis kémhatásának szerepe a csúcsfelbontás

3.3 Az áramlási sebesség hatásának vizsgálata

Az eluensáramlás hatását a rezolúcióra a 0,4-0,6-0,8 ml/perc sebesség mellett vizsgáltuk (2. táblázat). A várttal ellentétben kisebb áramlási sebesség mellett a felbontás értéke csökkent. Eredményeink szerint a 0,8 ml/perces áramlási sebesség tűnik a legmegfelelőbbnek, hiszen itt mérhető a legnagyobb 2,25 csúcsfelbontás érték. Ugyanakkor, figyelembe véve a nyomásesés növekedését, a kolonna védelme érdekében a 0,6 ml/perc értéket választottuk, ahol 8700 psi tapasztalható. A továbbiakban a 0,6 ml/perc áramlási sebességet használjuk, aminél az elvárásoknak megfelelő 2 feletti rezolúció érhető el.

Áramlási sebesség, ml/ perc	Nyomásesés (psi)	Felbontás (Rs)
0,4	7500	1,97±0,01
0,6	8700	2,08±0,01
0,8	9800	2,25±0,01

2. táblázat: Az áramlási sebesség hatása a csúcsfelbontásra

3.4 A kolonnahőmérséklet hatása az optikai izomerek elválasztására

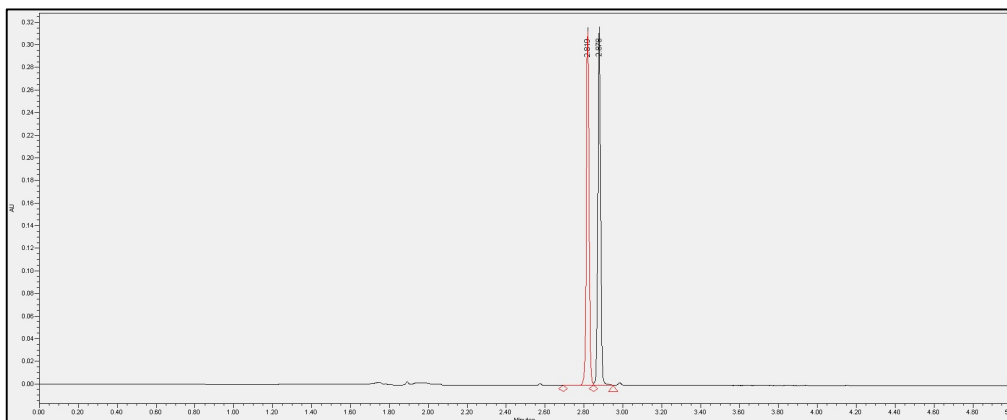
Az elválasztás minőségét javíthatja a kolonnatér hőmérsékletének növelése a mozgófázis viszkozitásának és az anyagátadási ellenállás csökkenésének köszönhetően. A továbbiakban a kromatográfiás vizsgálatot 30 és 40°C mellett is elvégeztük (3. táblázat). 0,6 ml/perc áramlási sebesség és 5 perces gradiens időnél a laboratóriumi körülményeknél nagyobb csúcsfelbontást kaptunk mindkét emelt hőmérséklet mellett, ami rendre 2,28 és 2,34 értéknek adódott 30 és 40°C esetén. Az emelt hőmérsékletnél mért felbontások nem különböznek jelentősen, azonban egyértelmű növekedési tendencia figyelhető meg a hőmérséklet és a csúcsfelbontás között. Tekintettel arra, hogy nagyobb hőmérsékleten fokozottabb a kolonna igénybevétele, így a véglegesített módszernél a 30°C kolonnatér hőmérsékletet alkalmazzuk.

Kolonnatér hőmérséklete, °C	Nyomásesés (psi)	Felbontás (Rs)
22	8700	1,97±0,01
30	8500	2,28±0,01
40	8000	2,34±0,01

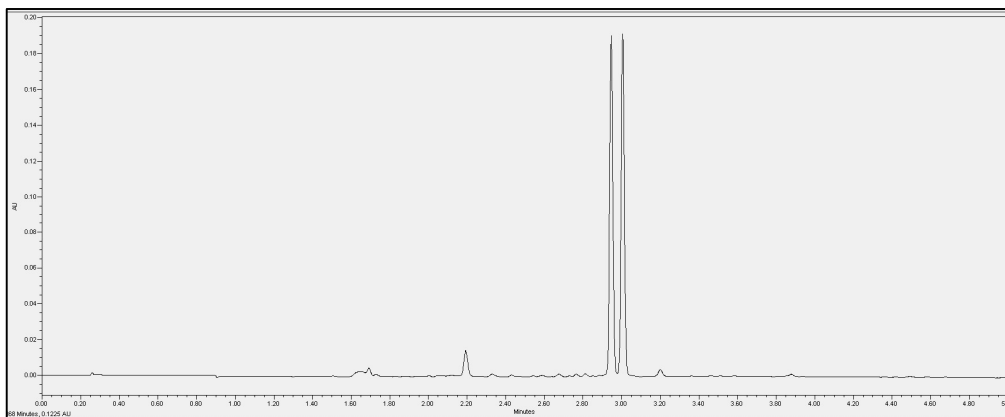
3. táblázat: Az kolonnatér hőmérsékletének hatása a csúcsfelbontásra

3.5 Véglegesített módszer és alkalmazása

Eredményeink alapján a Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 µm kolonnához tartozó optimalizált kromatográfiás körülmények a következők lettek. A eluens: 0,1% hangyasav vízben, B eluens: 0,1% hangyasav acetonitrilben. Az optimális elúciós profil értelmében a mérés indításakor az A eluens aránya 100%, majd a mintabevitelt követően a B eluens részarányát 95%-ra növeljük 5 perc gradiensidő mellett. Ezt követően visszaállítjuk az eredeti 100%-os A eluens arányt és kondicionáljuk a kolonnát 3 percig. Az áramlási sebességet 0,6 ml/perc értékre állítottuk, a detektálási hullámhossz 333 nm volt. Az injektálási térfogatnak 2 µl-t vettünk. A kolonnatér hőmérsékletét 30°C-ra állítottuk. Eredményként míg az UV detektoron mért kromatogramon kapott csúcsok felbontása 2,3 volt (3. ábra), addig a radioaktivitás detektoron kapott csúcsok esetén 2,0 értéket kaptunk (4. ábra). Az L- és D-metionin származékok 3 perc alatt eluálódtak. A vizsgálati idő így akár négy percre csökkenthető.



3. ábra: A D,L-metionin elválasztása BEH50 kolonnán



4. ábra: A D- és L-[¹¹C]metionin elválasztása RP-HPLC módszerrel

3.5 Validálás

A módszer validálását az ICH (International Council of Harmonisation) irányelveknek [3] és a Helyes Radiógyógyszergyártási Gyakorlatnak megfelelően végeztük [4]. Vizsgáltuk a linearitást, visszanyerést és detektálási határértéket (LOD). A 10-600 MBq/ml-es tartományon belül a kapott csúcsok területét ábrázoltuk a radioaktivitás koncentráció függvényében. A kapott pontokra egyenest illesztettünk, az regressziós koefficiens (R^2) értéke mind a D-[¹¹C]metionin, mind az L-[¹¹C]metionin esetében nagyobb volt, mint 0,99. Az ismételhetőség esetén <5% relatív standard deviációt kaptunk a csúcsterület arányokat tekintve. A detektálási határérték 20 MBq/ml-nek adódott.

4. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk eredményeként sikeresen kifejlesztettünk egy folyadékkromatográfiás eljárást a [¹¹C]metionin enantiomer tisztaságának meghatározása céljából. Az analitikai eljáráshoz Waters BEH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m kolonnát alkalmaztunk. Mozgó fázisként 0,1% hangyasav vízben és 0,1% hangyasav acetonitrilben oldatokat vettünk. A mérés indításakor az acetonitril tartalmú eluens arányát 0%-ról 95%-ra emeltük 5 perc alatt. Az áramlási sebességet 0,6 ml/perc értékre állítottuk, a detektálási hullámhossz 333 nm volt. Az injektálási térfogatnak 2 μ l-t vettünk. A kolonnátér hőmérsékletét 30°C-ra állítottuk. A mintához IBLC és OPA származékképzőket adtunk. A kialakult L-L- és L-D-diasztereomereket >2 csúcselbontás mellett választottuk el 4 perc vizsgálati idő mellett. A módszervalidálás során megfelelő értékeket kaptunk a validálási paraméterekre: R^2 >0,99, RSD%<5%, LOD = 20 MBq/ml. A kifejlesztett módszer alkalmas lehet a [¹¹C]metionin tartalmú készítmény enantiomer tisztaságának meghatározására.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatás a Richter Gedeon Nyrt. Centenárium Alapítvány, 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.; Richter Gedeon Plc. Centennial Foundation, 1103 Budapest Gyömrői st. 19-21. anyagi hozzájárulásával valósult meg.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] L-METHIONINE ([¹¹C]METHYL) INJECTION, Ph. Eur. 10.0 01/2008:1617 cikkely.
- [2] D. Mueller et al., *Nucl. Med. Biol.*, **2011**, 38, 653.
- [3] ICH Guidelines, Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation Q2(R2)/Q14, Nov. **2018**.
- [4] N. Gillings et al., *EJNMMI radiopharm. chem.*, **2021**, 6, 8.

A [¹⁸F]FDG INJEKCIÓS KÉSZÍTMÉNY HPLC VIZSGÁLATÁNAK VALIDÁCIÓJA AZ ICH ÉS CGRPP IRÁNYELVEK ALAPJÁN

Molnár Dorottya, Forgács Viktória, Jószi István

*Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Orvosi Képképző Intézet Nukleáris Medicina Tanszék,
4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.*

Absztrakt

A [¹⁸F]FDG az egyik legfontosabb és legszéleskörűbben alkalmazott gyógyszerkészítmény a pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálatok során. A [¹⁸F]FDG injekciós oldat radiokémiai tisztaságának ellenőrzésére magas nyomású folyadék kromatográfiás módszer használatos. Ennek az eljárásnak a minősítése követelményként jelenik meg a minőségbiztosítási rendszer részéről. A munkánk során a nemzetközi az ICH és cGRPP irányelveknek megfelelően alakítottuk ki a validálási protokollt. Meghatározásra került a linearitás ($R^2=0,9984-0,9977$), ismételhetőség ($RSD\%=0,78-1,80\%$), visszanyerés (98,4-101,8%), specifikusság (rezolúció=5,1), meghatározási határértékek ($LOQ=0,29-1,38$ MBq/ml) és a tartomány (1,38-1980 MBq/ml).

Abstract

[¹⁸F]FDG is one of the most important and widely used preparations for positron emission tomography examinations. A high-pressure liquid chromatography method is used for determination of the radiochemical purity of the injection. The validation of the chromatographic procedure has a great importance to achieve reliable analytical results. The goal of this work is to perform a validation protocol according to the ICH and cGRPP guidelines. The following validation parameters were determined. Linearity ($R^2=0.9984-0.9977$), repeatability ($RSD\%=0.78-1.80\%$), recovery (98.4-101.8%), specificity ($LOQ=0.29-1.38$ MBq/mL) and range (1.38-1980 MBq/mL).

1. BEVEZETÉS

A pozitronemissziós tomográfia egy rutinszerűen alkalmazott funkcionális képképző módszer a rák klinikai kimutatására. Pozitront sugárzó izotópokkal jelölt molekulát juttatnak a vizsgálatok során a szervezetbe, amely segítségével feltárhatók a kóros, rosszindulatú elváltozások. A PET kamerák által a szervezetben zajló biokémiai folyamatok hatékonyan tanulmányozhatók a jelzett molekulák közvetítésével. Legelterjedtebb diagnosztikumnak a [¹⁸F]FDG tekinthető, amely többféle rosszindulatú daganatok vizsgálatánál alkalmazható.

A Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina gyártóhelyen a [¹⁸F]FDG előállítása minősített környezetben zajlik. A [¹⁸F]FDG hatóanyag szintézise során a ciklotronban előállított [¹⁸F]Fluorid-ionok nukleofil szubsztitúció révén épül be a prekursoraként alkalmazott glükózszármazék kettes pozíciójú szénatomjára. A folyamatot a Kriptofix 2.2.2. fázistranszfer katalizátor segíti elő. A köztermék védőcsoportjait savas hidrolízis útján távolítják el. A melléktermékek tisztítását egyszerűhasználatos szilárd fázisú (SPE) oszlopokon valósítják meg. A gyógyszerformulálás során fiziológiás sóoldatot használnak az izotóniás feltételek biztosítása érdekében. Utolsó lépésben a végtermék szűrése és dozírozása következik. A [¹⁸F]FDG humán vizsgálatra való felszabadítását a megfelelő minőségellenőrző vizsgálatok eredményei alapján lehet elvégezni. Ezek közül kritikus jelentőséggel bír a radiokémiai tisztaság vizsgálat, mely nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) eljárás keretében határozható meg.

A munkák célja az Európai Gyógyszerkönyvben [1] ajánlasként megfogalmazott ionkromatográfiás módszer validálása a nemzetközi International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [2] és a radiógyógyszerek specifikus tulajdonságait figyelembe vevő current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) irányelvek alapján [3]. A validálási protokoll kialakítása során az alábbi paramétereket vizsgáltuk: linearitás, ismételhetőség, visszanyerés, specifikusság, detektálási

határérték (LOD), kimutathatósági határérték (LOQ) és tartomány. A módszer validálása során elvégzett tesztmérések segítségével megítélhető az alkalmazni kívánt módszer megfelelősége a tervezett analitikai cél elérése érdekében.

2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A [^{18}F]FDG készítmény radiokémiai tisztaságának meghatározására alkalmazott kromatográfiás módszer kivitelezésére az alábbi összetételű Jasco HPLC rendszer használatos: eluensszállító egység, manuális injektor, manuális oszlopváltó, saját fejlesztésű plasztik szcintillációs detektor. A készítmény radiokémiai komponenseinek elválasztására DIONEX CarboPac PA10 250 x 4 mm 5 μm analitikai kolonna került alkalmazásra, amit laboratóriumi hőmérséklet mellett használtunk. A kromatográfiás módszer kiértékelése ChromNav szoftverrel történik. Az alkalmazott eluens 100 mM NaOH oldat. A minta injektálási térfogata 50 μl . Az áramlási sebesség 1 ml/perc. Az alkalmazott vizsgálati minta a [^{18}F]FDG egyes gyártásaiból származott, amelyek >99% radiokémiai tisztaságúak voltak és a radiokémiai koncentráció az 1-2500 MBq/ml tartományba esett. A [^{18}F]Fluorid tartalmú mintákat közvetlenül a ciklotron target egységéből nyertük, melyek radiokémiai koncentrációi nem haladták meg a 500 MBq/ml-t.

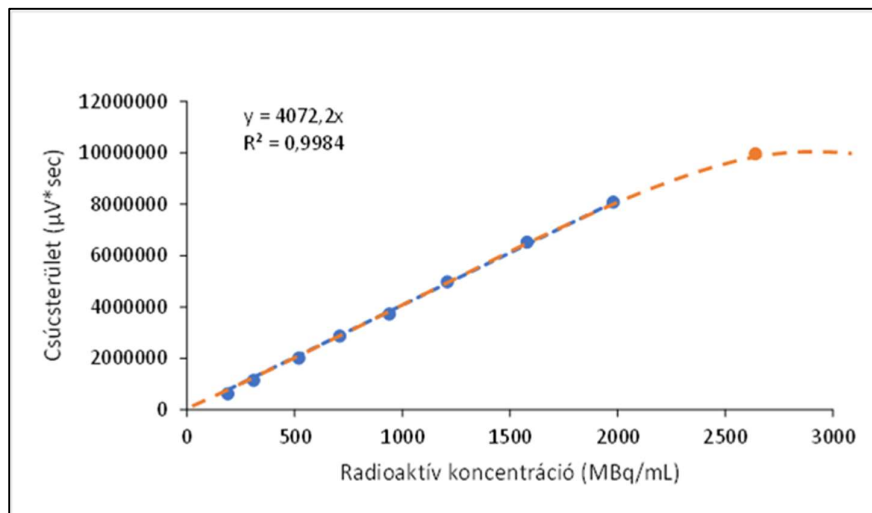
3. EREDMÉNYEK

A [^{18}F]FDG injekciós készítmény a leggyakrabban alkalmazott diagnosztikum a PET esetén. A radiógyógyszer előállítása szigorú minőségbiztosítási körülmények mellett történik. A készítmény hatékonysága és biztonságossága érdekében kiemelt fontosságú a radiokémiai tisztaság meghatározása, amit az Európai Gyógyszerkönyvi ajánlásnak megfelelő HPLC eljárás keretében valósítunk meg. Az analitikai eljárás pontossága és megbízhatósága elengedhetetlen a helyes eredmények biztosítása érdekében. Ennek megfelelően háromévi rendszerességgel megismételjük a módszer teljes validálását, miközben hetente rendszeralkalmassági vizsgálatokat végzünk. Az eljárás korábban érvényes validálási protokollját vizsgáltuk felül és módosítani kívántuk a helyes radiógyógyszergyártási gyakorlat szempontjait figyelembe véve. Ez utóbbi olyan ajánlásokat tartalmaz, amely a korábbi hagyományos gyógyszeranalitikai módszerválidálási irányelvekből hiányoztak. A radioaktív PET készítmények esetén a HPLC vizsgálat validálása alkalmával az alábbi paramétereket határoztuk meg: linearitás, ismételhetség, visszanyerés, meghatározási határérték (LOQ), kimutathatósági határérték (LOD), tartomány, specifikusság.

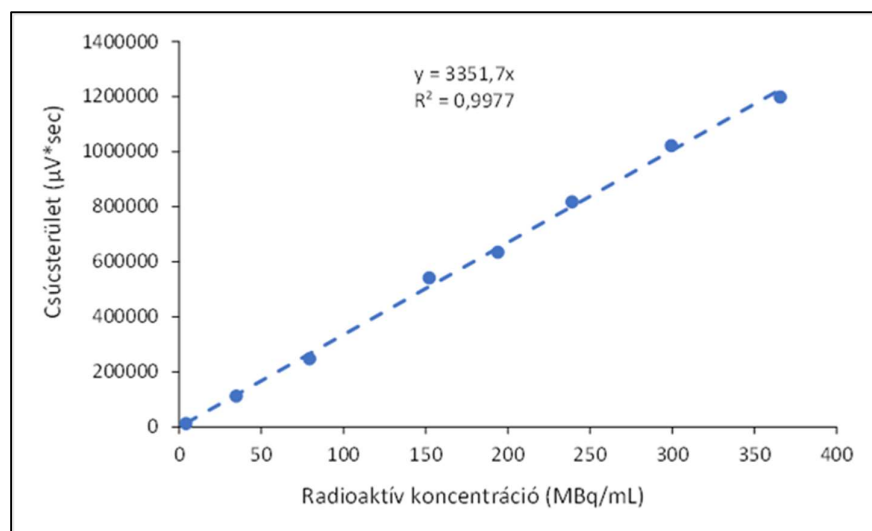
3.1 Linearitás

A linearitás vizsgálat célja annak a radioaktív koncentráció tartománynak a meghatározása, amelyen belül a [^{18}F]FDG hatóanyag és a [^{18}F]Fluorid szennyező által adott kromatográfiás csúcsintenzitások egyenes arányban változnak. Ennek megállapítása érdekében különböző koncentrációjú mintákat vizsgáltunk a hatályos analitikai eljárásnak megfelelően. A cGRPP irányelv utasításai szerint a kívánt koncentrációk hígítás útján is megkaphatók, de a spontán bomlási folyamatot kihasználva megfelelő időközönként is vizsgálhatjuk az eredeti mintát. Mi a validálási folyamat során ioncserélő vízzel történő hígítás útján állítottuk elő a megfelelő koncentrációjú mintákat. A kromatográfiás csúcsok retenciók idejéhez tartozó radiokémiai koncentrációkat a hígítási faktor és a bomláskorrekció alkalmazásával határoztuk meg. A HPLC vizsgálat kivitelezése során a [^{18}F]FDG és [^{18}F]Fluorid komponensekhez tartozó kromatográfiás paramétereket értékeltük ki. A kiértékelés során a kapott csúcsterületeket ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$) ábrázoltuk a radioaktív koncentráció (MBq/ml) függvényében. Ezt követően a kapott pontokra egyenest illesztve, meghatároztuk az regressziós koefficiens (R^2) értékeket, amely a [^{18}F]FDG-re nézve 0,9984 és a [^{18}F]Fluorid esetében pedig 0,9977 (1-2. ábra). Mindkét eredmény a követelménynek megfelel, amely a linearitás esetében $R^2 > 0,99$ értéknek tekinthető. A linearitás vizsgálat megfelelősége a [^{18}F]FDG esetén a 80-1980 MBq/ml tartományt érinti.

Figyelemre méltó, hogy 2640 MBq/ml értéknél a mérési pontokra illesztett egyenes elhajlik. Amennyiben ezt a pontot is számításba vesszük a linearitás vizsgálatnál $R^2=0,9948$ értéket kapunk, ami egyértelmű eltérést jelent a korábbi tendenciától! Következésképpen a 1980-2640 MBq/ml közötti érték a lineáris tartományon kívül esik. Ebben a régióban a csúcsterület tekintetében adatvesztéssel számolhatunk, ami pontatlan radiokémiai tisztasági értékeket eredményezhet. Tehát >1980 MBq/ml radiokémiai koncentrációnál az analitikai eljárást nem célszerű alkalmazni. Ebben az esetben szükséges a minta hígítása vagy a megfelelő vizsgálati idő kivárása a radiokémiai koncentráció csökkenése érdekében. Következésképpen a radioaktivitás koncentráció tekintetében a 80-1980 MBq/ml munkatartomány használandó az [^{18}F]FDG esetén. Ezzel szemben a [^{18}F]Fluorid vonatkozásában ez a tartomány 35-366 MBq/ml-nek adódik.



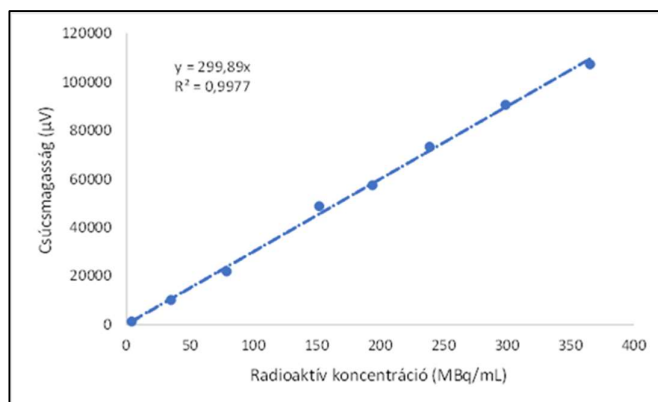
1. ábra: [^{18}F]FDG linearitás vizsgálata a csúcsterület és radioaktív koncentráció függvényében



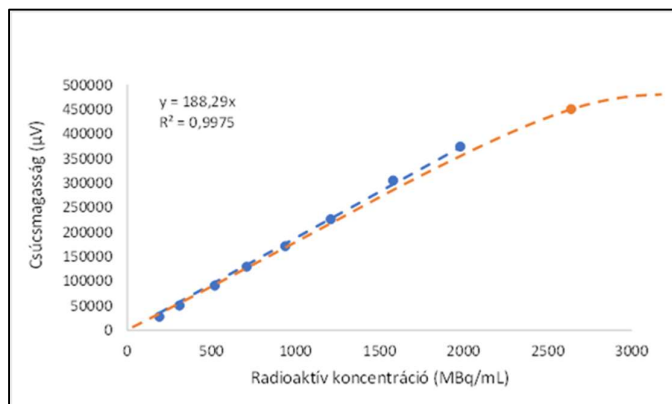
2. ábra: [^{18}F]Fluorid linearitás vizsgálata a csúcsterület és radioaktív koncentráció függvényében

A linearitás teljesülését megvizsgáltuk a csúscsagasság (μV) és radioaktív koncentráció összefüggésében is. A kapott mérési pontokra egyenest illesztve meghatároztuk az R^2 értékeket. A [^{18}F]FDG-re kapott eredmény 0,9975 a 80-1980 MBq/ml tartományban, a [^{18}F]Fluorid tekintetében pedig 0,9977 volt a regressziós koefficiens a 35-366 MBq/ml értékek között (3-4.

ábra). A csúcsmagasság radioaktív koncentráció összefüggésnél is tapasztalható volt a nemlineáris szakasz megjelenése a 1980-2640 MBq/ml tartományban.



3. ábra: [¹⁸F]Fluorid linearitás vizsgálata a csúcsmagasság és radioaktív koncentráció függvényében



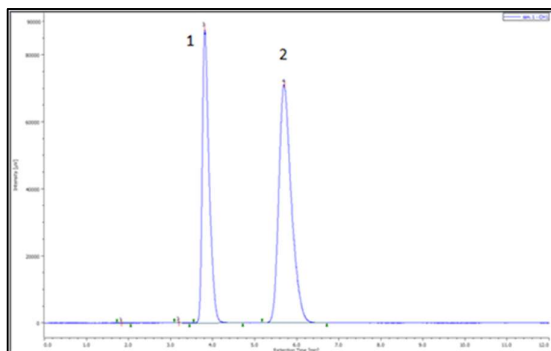
4. ábra: [¹⁸F]FDG linearitás vizsgálata a csúcsmagasság és radioaktív koncentráció függvényében

3.2 Ismételhetőség

Az ismételhetőség validálási paraméter meghatározása során a mérési eredmények reprodukálhatóságát vizsgáljuk. Ebből a célból a [¹⁸F]FDG és [¹⁸F]Fluorid tartalmú mintát állítottunk össze és egymást követő hat mérést végeztünk el (5. ábra). A minta vizsgálatát követően meghatároztuk a kromatográfiás csúcsok retenciós idejét és százalékos csúcsterület arányát (Area%). A kapott értékekből átlagot számoltunk és szórást, majd a százalékos relatív standard deviációt (RSD%) az alábbi képlettel határoztuk meg:

$$100\% \cdot \text{Szórás} / \text{Átlag} = \text{RSD}\%$$

A RSD% esetében a kapott értéket akkor tekinthetjük megfelelőnek, ha az 5% alatti. Eredményeink szerint a [¹⁸F]FDG Area%-ból számított RSD% érték 1,80%, mely megfelel a követelménynek. A [¹⁸F]FDG, illetve a [¹⁸F]Fluorid retenciós idejét megvizsgálva az ezekből származó RSD% értékek is megfelelőnek bizonyultak, mivel ezek rendre 0,69% és 0,78%-nak adódtak.



5. ábra: 1. a [^{18}F]Fluoridhoz tartozó csúcs, 2. [^{18}F] FDG-hez tartozó csúcs

3.3 Visszanyerés

A visszanyerés vizsgálattal a cGRPP irányelv szerint a radiokémiai komponensek kolonnára történő kitapadásának mértéke határozható meg. A méréseket kolonnával és kolonna nélkül szükséges elvégezni. Ez az eljárásrend csak a radioaktív izotóppal jelzett vegyületek esetében jelenik meg. A kapott csúcsterületeket radioaktivitás értékeként kezeljük és egy adott időpontra vonatkoztatva adjuk meg a bomlási egyenlet segítségével korrigált értéküket annak érdekében, hogy összehasonlíthatók legyenek. A számolás következő lépéseként a kolonnával történt, illetve a kolonna nélküli mérés esetében kapott, korrigált csúcsterületeket összehasonlítjuk. Eszerint meghatároztuk, hogy a kolonna nélkül kapott mérésből származó értéket 100 %-nak tekintve a másik érték ehhez képest hány százaléknak felel meg. Ez a százalékos érték tekinthető a visszanyerésnek. Követelmény a 90-110%-os visszanyerés. A méréseket, illetve a kiértékeléseket elvégezve a [^{18}F]FDG-re kapott visszanyerés 101,8%, míg a [^{18}F]Fluorid esetében ez 98,4%. Az eredményekből az a következtetés vonható le, hogy a kitapadás mértéke a DIONEX CarboPac PA10 4x250mm-es kolonna esetében minimális mindkét vizsgált komponens esetén, mivel a követelmény $\pm 10\%$ -ot enged meg (1. táblázat).

Validálási paraméter	Követelmény	Eredmény
Linearitás	$R^2 > 0,99$	[^{18}F]FDG=0,9984 [^{18}F]Fluorid=0,9977
Ismételhetőség	$\pm 5\%$	[^{18}F]FDG Area%=1,80% [^{18}F]FDG retenciós idő=0,69% [^{18}F]Fluorid retenciós idő=0,78
Visszanyerés	$\pm 10\%$	[^{18}F] FDG=101,8% [^{18}F]Fluorid=98,4%
Specifikusság	$> 1,5$	5,1
Tartomány	-	[^{18}F]FDG: LOQ=1,38-1980 MBq/ml [^{18}F]Fluorid: LOQ=0,87-366 MBq/ml
LOD és LOQ	-	[^{18}F]FDG: LOD=0,46 MBq/ml LOQ= 1,38 MBq/ml [^{18}F]Fluorid: LOD=0,29 MBq/ml LOQ=0,87 MBq/ml

1. táblázat: A [^{18}F]FDG HPLC vizsgálat validálási eredményei

3.4 Specifikusság

A specifikusság segítségével adható meg, hogy két egymás után eluálódó komponens milyen hatékonysággal választható el a kromatográfiás kolonnán. Ezt a paramétert a kromatográfiás vizsgálatoknál a felbontás adja meg. A validálandó módszer specifikusságának meghatározása érdekében vizsgáltuk a [^{18}F]FDG és [^{18}F]Fluorid csúcsok felbontását. Hat ismétlődő mérések során kapott rezolúció értékek átlaga 5,1 (1. táblázat). Az eredmény megfelel a követelménynek, hiszen a specifikuságra kapott értéknek minimum 1,5-nek kell lennie.

3.5 LOD és LOQ

Az LOD és LOQ meghatározásához a linearitás vizsgálatból származó eredményeket felhasználva a következő eredményeket kaptuk a [^{18}F]FDG esetében: LOD = 0,46 MBq/ml, LOQ = 1,38 MBq/ml; a [^{18}F]Fluorid esetében: LOD = 0,29 MBq/ml, LOQ = 0,87 MBq/ml (1. táblázat). Ezen értékek meghatározásához szükség van a zaj értékére, mely a radioaktivitás detektorra nézve 26 μV , illetve a linearitási görbe meredekségére. Az LOD esetében a zaj 3,3-szeresét, az LOQ esetében pedig tízszeres értékét vettük és a linearitási görbe egyenesének felhasználásával kiszámoltuk ezen csúcsmagasságokhoz tartozó radioaktivitás koncentráció értékeit. A kapott LOQ értékek egyben a tartomány alsó határát jelentik.

3.6 Tartomány

A tartomány azt a koncentráció intervallumot jelenti, amelyben a validálási paraméterekkel szemben támasztott elvárások teljesülnek [2]. Esetünkben a radioaktivitás koncentráció tartománynak az alsó határa a LOQ, míg a felső határa a linearitás vizsgálatnál alkalmazott legnagyobb aktivitás koncentráció. A [^{18}F]FDG esetében az 1,38-1980 MBq/ml, míg a [^{18}F]Fluorid esetén a 0,87-366 MBq/ml koncentráció tartomány jelölhető ki. Következésképpen ezen radioaktivitás koncentráció értékek között kaphatunk megbízható és pontos analitikai eredményeket a [^{18}F]FDG radiokémiai tisztaságának meghatározására szolgáló HPLC eljárás segítségével.

4. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk során elvégeztük a [^{18}F]FDG tartalmú gyógyszerkészítmény radiokémiai tisztaságának meghatározására használt HPLC eljárás validálását. A módszer pontosságának és megbízhatóságának megállapítását az ICH és cGRPP irányelveket követve tettük meg. Eredményeink értelmében az [^{18}F]FDG-re nézve az 1,38-1980 MBq/ml, illetve a [^{18}F]Fluorid esetén a 0,87-366 MBq/ml koncentráció tartományon belül teljesül a linearitásra az $R^2 > 0,99$, a visszanyerésre a $\pm 10\%$, az ismételhetőségre a $\pm 5\%$, a specifikusságra a $> 1,5$ felbontási követelmény. Ezen validálási paraméterek figyelembevételével valósítható meg megbízhatóan a [^{18}F]FDG tartalmú készítmény HPLC vizsgálata a kimért hibaértékek figyelembevételével.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatás a Richter Gedeon Nyrt. Centenárium Alapítvány, 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.; Richter Gedeon Plc. Centennial Foundation, 1103 Budapest Gyömrői st. 19-21. anyagi hozzájárulásával valósult meg.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] European Pharmacopoeia (9 edition), European Directorate for the Quality of the Medicines, Strasbourg, France (2016), pp. 1135-1137 Fludeoxyglucose (^{18}F) Injection
- [2] ICH Guidelines, Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation Q2(R2)/Q14, Nov. 2018.
- [3] N. Gillings et al., *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2021, 6, 8.
- [4] I. Józai et al., *Chromatographia*, 2022, 85, 469.

NEUTRON-BASED ELEMENTAL COMPOSITION ANALYSIS OF WASTE MEMORY CARDS

Noémi Anna Buczkó^{1,2}, Boglárka Maróti¹, Katalin Gmélíng¹, László Szentmiklósi¹

¹*Nuclear Analysis and Radiography Department, Centre for Energy Research, Budapest, Hungary*

²*Hevesy György Doctoral School of Chemistry, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary*

Absztrakt

Napjainkban az elektromos és elektronikus hulladékok váltak az egyik fő környezetvédelmi problémává. Az ilyen hulladékok újrahasznosítása jelentősen tudná csökkenteni a környezetre gyakorolt hatásukat. Az újrahasznosítási technológiák optimalizálása egy, a hulladékok elemösszetételének meghatározására alkalmas analitikai módszertant is igényel. Ebben a tanulmányban a célunk egy roncsolásmentes analitikai módszertan kidolgozása örölt, személyi számítógépekben használt memóriakártyák elemösszetételének meghatározására, többféle neutron alapú analitikai technika alkalmazásával. Azon kémiai elemeket, amelyek több módszerrel is mérhetők, az egyes módszerek kereszt-validálására használtuk. Az alkalmazott módszerekkel mért nyers koncentrációk között szignifikáns különbséget találtunk. Az eltérés okait felderítettük és az egyes módszerekhez korrekciókat vezettünk be. A korrekciók alkalmazásával elértük, hogy a módszerekkel mért koncentrációk a bizonytalansági tartományon belül jó egyezést mutattak.

Abstract

Nowadays waste electrical and electronic equipment (WEEE) has become one of the major environmental problems. The recycling of WEEE can significantly reduce the environmental impact of such waste. The optimization of the recovery process requires an appropriate analytical methodology to determine the elemental composition of the WEEE. In this study, our ambition is to develop a non-destructive methodology to determine the element content of ground electronic wastes with the combination of different neutron-based techniques. The elements determined using multiple methods were applied for the cross-validation of the methods. The raw concentrations measured with the different methods showed significant differences. The reasons for the discrepancies were identified, and the results were corrected. By application of corrections, the concentrations measured with the different techniques agreed within the confidence intervals.

1. INTRODUCTION

The concept of circular economy has gained significant importance in recent years. One of the most important parts of this is the recycling of the electronic waste. Nowadays, WEEE is one of the intensively growing waste category and one of the most important environmental problems in the developed countries [1]. Its recycling can be profitable and can ease the world-wide supply chain issues of certain key chemical elements.

The quality assurance of the methodology for determining the element composition of WEEE is difficult due to the lack of certified reference materials [2,3]. Sahan and co-workers concluded that 'there exists no standardized or acknowledged method for determining metal content of WEEE' [3]. We applied neutron-based analytical techniques, such as instrumental neutron activation analysis (INAA), in-beam neutron activation analysis (in-beam NAA), and prompt-gamma neutron activation analysis (PGAA) to determine the average elemental compositions of memory cards. These techniques have many advantages that make them suitable for the determination the elemental composition of WEEE. These techniques are

capable of determining the elemental composition in solid samples without dissolution, which can cause the loss of some components during the pre-treatment processes. Due to internal standardization methods, such as the k_0 -method for NAA [4], standards are not required for the measurements. They are multielement techniques that are suitable for the simultaneous determination of the concentrations and detection limits of several elements. INAA is used frequently as a reference technique for other analytical methods [5].

In this study, our aim is the comprehensive elemental composition analysis of ground memory cards. Our ultimate ambition is the development of a methodology for the comprehensive analysis of ground WEEE, which can later serve as a reference methodology for other field-deployable, cheap and productive techniques, such as portable X-ray fluorescence spectroscopy. It can also serve as a reference for the completely non-destructive analysis of intact WEEE pieces.

2. EXPERIMENTAL

Three different legacy memory cards of personal computers - consisting of a printed circuit board (PCB) and some integrated circuits (ICs) - from unknown producers were analysed. At first, the memory cards were separated into PCB and ICs using a soldering-bit. The ICs, after being separated from PCB, were measured with PGAA and in-beam NAA. After completing the first stage of analysis, both the ICs and PCBs were milled separately. For milling the ICs, a Retsch BB 50 grinding machine was used, while an Ultra Centrifugal Mill Retsch ZM 300 machine was applied to chop the PCBs. The ground and homogenized ICs and PCBs were also measured with PGAA and in-beam NAA. The ground samples, furthermore, were measured with INAA.

2.1. Instrumental neutron activation analysis

Sample irradiations for INAA were made in a well-thermalized, vertical, rotating channel of the Budapest Research Reactor. The average thermal equivalent neutron flux was $1.86 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. About 100-150 mg of samples were packed in high-purity quartz ampules for the analysis. An IRMM Al-0.1 % Au alloy, as well as Zr and Fe foils were packed into each irradiation batch. The 'Bare Triple Monitor' method was used for the calculation of neutron flux parameters. The gamma spectra were collected with a Canberra GC3518-7500 SL HPGe detector that has a relative efficiency of 36% or with an Ortec GEM-55195-P HPGe detector with 55% relative efficiency. After 3 hours of irradiation and 4-60 days of decay, repeated gamma spectrometry measurements were carried out. The evaluation of the spectra was made with the Hyperlab software [6]. The k_0 standardization method, as implemented in the KayZero for Windows 3 program [7], was used for concentration calculation.

Due to the expected significant thermal and epithermal neutron self-shielding, mainly related to the hydrogen and boron content of the plastic components, neutron self-shielding correction was required. The correction factors were calculated with two different techniques to cross-validate them. The first was an Excel spreadsheet-based method published by C. Chilian et al. [8]. This method uses analytical functions to calculate the correction factors for thermal and epithermal neutron self-shielding separately. The other method was computer simulation with the MCNP6 program [9]. In the calculation of the self-shielding correction factors, the elements detectable by only PGAA, e.g., boron, carbon, etc. were also considered in both correction methods.

2.2. Prompt gamma neutron activation analysis

The PGAA measurements of the samples were carried out at the PGAA (Prompt Gamma Activation Analysis) and NIPS-NORMA (Neutron Induced Prompt Gamma Spectrometry – Neutron Optics and Radiography for Material Analysis) facilities of the Budapest Research

Reactor. A Canberra GR 2720/S coaxial HPGe detector with a relative efficiency of 27% was used at the PGAA measurement station, while a 23% Canberra GR 2318/S is in service at the NIPS-NORMA facility. They were coupled with BGO scintillators to provide the Compton suppression. The typical thermal-equivalent neutron flux was about $7.7 \times 10^7 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ at the PGAA station and $2.7 \times 10^7 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ at the NIPS-NORMA station. The evaluation of the spectra was made with Hypermet-PC 5.12 software, while the ProSpeRo Excel program [10] was used for the qualitative and quantitative analysis.

2.3. In-beam neutron activation analysis

For in-beam NAA measurements the samples were irradiated in the beam of the NIPS-NORMA facility. The samples were measured in the NAA laboratory in low-background iron counting chambers. The detectors already described in the INAA section were used for the measurements. The evaluation of the spectra was carried out with the Hyperlab software [6]. The k_0 -standardization method [4] was used for the quantitative analysis with ProSpeRo program [10]. The absolute concentration determination was attempted with in-beam NAA: this required the measurement of the accurate neutron flux. Two different methods were tested for the neutron-flux determination. The extensibility of the methods to PGAA measurements was also examined. For this, the prompt spectrum was recorded with the Canberra GR 2318/S detector during the neutron irradiation.

2.3.1. Application of external flux monitors

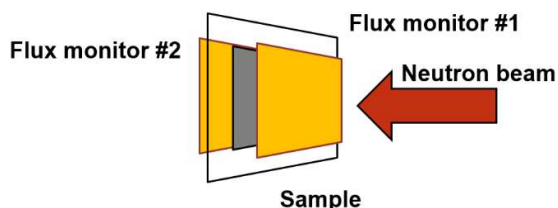


Figure 1.: In-beam NAA measurements. Irradiation of the samples at the end of the neutron guide.

In this method, two gold foils were used to measure the thermal-equivalent neutron flux. One gold foil was placed upstream of the sample to monitor the fluence of the impinging neutron beam. The second foil was placed downstream of the sample to measure the transmitted neutron beam; thereby, the neutron self-shielding of the sample could be calculated.

The schematic view of the irradiation geometry and the neutron flux determination is shown in Fig. 1. The neutron transmission of the samples was also measured by neutron radiography, to verify the results obtained using the foil activation method.

2.3.2. Application of added powder flux monitors

In this attempt, the ground samples were mechanically mixed with a known amount of metal compounds. The used metals were not present in the sample, or their concentration was significantly lower than the amount added to the sample, according to the prior measurements. The neutron self-shielding corrected thermal equivalent neutron flux was calculated based on the activation of added neutron flux monitors.

3. RESULTS

3.1 Results of printed circuit boards

The relative high boron concentration measured with PGAA suggested that the thermal neutron self-shielding may not be negligible for PCBs. It can cause an underestimation of concentrations for INAA measurements. The neutron self-shielding correction calculations of INAA measurements reveal that the neutron self-shielding was indeed not negligible. The corrected concentrations were 10-15% higher than the uncorrected ones. The correction factors calculated with the Excel program of C. Chilian et al. [8] and the MCNP simulation [9] show a

good agreement. The calculations revealed that the thermal self-shielding was indeed primarily caused by the boron content, which was an invisible element in INAA. The matrix effect of the boron content was successfully corrected based on the PGAA data.

element	PGAA with calculated oxygen		in-beam NAA**/ PGAA (re-normalized by in-beam NAA)		PGAA DL (m/m%)	INAA with neutron self-shielding correction		
	mass fraction (m/m %)	rel. unc. (%) (k=1)	mass fraction (m/m %)	rel. unc. (%) (k=1)		mass fraction (m/m %)	rel. unc. (%) (k=1)	DL (m/m%)
H	2.24	1.8	2.13	4.0		N.D.		-
B	0.999	1.8	0.949	3.9		N.D.		-
C	22.4	5.6	21.3	8.3		N.D.		-
O	20.6*	2.1*	N.D.			N.D.		-
Al	5.32	2.8	5.08	4.4		N.D.		-
Si	13.4	2.5	12.7	4.6		N.D.		-
Cl	0.0616	2.5	0.0585	4.3		N.D.		-
Ca	7.72	2.9	7.32	4.7		6.9	10	
Sc	<L.D.		<L.D.		114 µg/g	3.23 µg/g	1.8	
Ti	0.376	3.1	0.357	4.7		<L.D.		4.1
Cr	<L.D.		<L.D.		0.069	539 µg/g	1.8	
Fe	<L.D.		<L.D.		0.39	0.257	1.9	
Co	<L.D.		<L.D.		186 µg/g	30.6 µg/g	1.8	
Ni	1.44	3.2	1.37	4.8		1.34	1.8	
Cu	18.6	2.3	17.6	4.4		N.D.		-
Zn	<L.D.		<L.D.		0.78	0.0584	1.8	
Br	7.17	3.7	6.81**	1.8**		6.96	1.8	
Sr	<L.D.		<L.D.		0.21	0.0793	2.5	
Zr	<L.D.		<L.D.		3.2	280 µg/g	2.6	
Ag	<L.D.		<L.D.		0.11	368 µg/g	2.1	
Sn	<L.D.		<L.D.		1.7	0.879	1.8	
Sb	<L.D.		<L.D.		0.46	7.53 µg/g	1.8	
Cs	<L.D.		<L.D.		0.16	5.10 µg/g	1.8	
Ba	<L.D.		<L.D.		0.59	0.277	2.7	
La	<L.D.		<L.D.		0.37	17 µg/g	7.5	
Ce	<L.D.		<L.D.		1.4	28.5 µg/g	2.0	
Eu	<L.D.		<L.D.		3.9 µg/g	0.355 µg/g	1.9	
Gd	1.9 µg/g	8.6	1.8 µg/g	9.2		1.6 µg/g	16	
Tb	<L.D.		<L.D.		0.090	0.181 µg/g	3.8	
Yb	<L.D.		<L.D.		0.085	0.65 µg/g	5.7	
Hf	<L.D.		<L.D.		230 µg/g	6.55 µg/g	2.0	
Ta	<L.D.		<L.D.		0.18	0.316 µg/g	3.8	
Au	<L.D.		315 µg/g **	4.4**	0.096	296 µg/g	1.8	
Th	<L.D.		<L.D.		2.1	4.36 µg/g	2.2	

Table 1.: Elemental composition of a PCB measured by PGAA, in-beam NAA, and INAA (N.D.: not detectable, <L.D.: lower than the detection limit. *calculated value, **measured by in-beam NAA)

The in-beam NAA measurements made with the added powder flux monitors unfortunately provided inconsistent results, e.g., the different elements provided significantly different neutron fluxes. This discrepancy may be due to the non-stoichiometric composition of the used chemicals, the inherent inhomogeneity of the solid mixture, the spatial inhomogeneity of the neutron beam intensity and the inaccuracy of the nuclear data. The difference between the concentrations measured by INAA and in-beam NAA with added flux monitors can reach 40%. In contrast, the in-beam NAA measurements performed with external flux monitor foils provided well-reproducible results. Here, the concentrations measured with in-beam NAA and INAA (corrected with self-shielding) were in agreement at a $k=2$ confidence interval for the elements which were measurable by both techniques. Thus, the external flux monitors method

was used for the quantitative analysis. Neutron transmission measured with the gold foils and neutron radiography were also in agreement with each other.

The raw concentrations of PCBs measured with PGAA were systematically higher compared to INAA and in-beam NAA. The identified reason for the discrepancy is the concentration calculation method applied for PGAA. In the used concentration calculation method, an undetected main component can result in an overestimation of the concentration for all detected elements. The most often used substrate for PCBs is the FR-4, which is a glass-fibre reinforced epoxy resin [11]. Both components contain oxygen as a main component, which was not detectable with PGAA under given measurement conditions. H, C, and Si content of PCBs and H/C ratio were, however, measured with PGAA that confirmed the presence of the FR-4 substrate.

Two different methods were tried to scale the PGAA results to an absolute scale. In the first method, the predicted amount of oxygen was calculated assuming an FR-4 substrate. The stoichiometric form $\text{H}_{20}\text{C}_{18}\text{O}_3$ [12] was used for the epoxy resin and the SiO_2 chemical form was assumed for the glass fibre. The measured concentrations were corrected with the oxygen amount calculated from the molecular formula. In a second method, the PGAA results were re-normalized with concentrations measured by in-beam NAA (with external flux monitors method). The two methods provided the same results within the uncertainty range and the results were also in agreement with INAA results in $k=2$ confidence interval.

3.2 Results of integrated circuits

The particle sizes of ground ICs were quite large, and the particle-size distribution was wide. Based on the repeated INAA measurements it was concluded that ground ICs were not finely ground enough for the representative sampling for INAA measurements. Zn was the only element that remained undetected with PGAA and/or in-beam NAA, however, it could be quantified with INAA. Further INAA measurements were not required as only a small amount of additional information could be extracted over the guided-beam-based methods. The in-beam NAA (with external flux monitor method) and PGAA measurements were used for the quantitative analysis for which the whole IC was analysed to avoid the representative sampling problem.

Both whole ICs (which were separated from PCBs), and ground ICs were measured with in-beam NAA and PGAA. The measured concentrations of the ground and the whole samples show good agreement for most elements. There was also no significant difference between the elemental ratios measured with in-beam NAA and PGAA in most cases (using $k=2$ confidence interval). However, the concentrations measured with PGAA were systematically higher, similarly to PCBs. Based on the measured H and C content, it was assumed that the ICs contain polymer, and the non-detected oxygen content of the polymer part is also the reason for the difference. The calculation method assuming stoichiometric composition was not suitable for calculating the oxygen content, because the type of the polymer is unknown. Furthermore, other non-detected elements may also be present in the ICs. The in-beam NAA results were used to absolutize the PGAA measurements.

The extension of the external flux monitoring method to the PGAA technique was successful. The absolute concentrations determined with PGAA with external flux monitors method also show a good agreement with the in-beam NAA results and PGAA results re-scaled with in-beam NAA (measured without gold foils). However, this method had a huge disadvantage, i.e the gold foils made it impossible to measure the gold content of the samples and worsens the detection limit of all other elements.

	non-ground ICs						ground ICs			
	PGAA re-normalized via in-beam NAA		in-beam NAA		PGAA with external flux monitors		PGAA		in-beam NAA	
	mass fraction (m/m%)	rel. unc. (%)	mass fraction (m/m%)	rel. unc. (%)	mass fraction (m/m%)	rel. unc. (%)	mass fraction (m/m%)	rel. unc. (%)	mass fraction (m/m%)	rel. unc. (%)
H	0.989	3	N.D.		0.975	2.2	0.956	2.8	N.D.	
B	33.0 µg/g	3.2	N.D.		28.9 µg/g	2.2	36.1 µg/g	3.3	N.D.	
C	9.5	6.1	N.D.		<L.D.		7.4	11.1	N.D.	
Si	33.5	2.9	N.D.		31.6	2.2	35.1	2.6	N.D.	
Cl	96 µg/g	4.2	<L.D.		<L.D.		120 µg/g	6.3	<L.D.	
Ti	<L.D.		<L.D.		<L.D.		70 µg/g	22	<L.D.	
Fe	0.618	3.9	<L.D.		0.692	7.7	0.731	4.9	<L.D.	
Ni	0.0626	5.6	<L.D.		0.0786	6.4	91 µg/g	25	<L.D.	
Cu	29.3	3.1	30.2	2.5	28.8	2.2	29.0	2.2	32.4	2.5
Br	0.767	6.7	0.679	2.1	<L.D.		0.666	7	0.646	2.1
Ag	0.646	4.7	<L.D.		0.578	6.8	0.542	4.4	<L.D.	
Sn	2.45	4	<L.D.		<L.D.		2.1	6.6	<L.D.	
Sb	0.571	12	0.591	2.6	<L.D.		0.626	4.8	0.556	2.4
Au	0.0575	6	0.0586	2.2	N.D.		0.0615	3.5	0.0576	2.1

Table 2.: Elemental composition of an ICs measured by in-beam NAA and PGAA. (<L.D.: lower than the detection limit, N.D.: not detectable, k=1 for the relative uncertainty)

4. CONCLUSION

The combination of PGAA, in-beam NAA, and INAA was found to be suitable to quantify many valuable and/or hazardous elements present in PCBs and ICs at low concentrations. All methods were suitable to measure a subset of elements. The individual methods typically provided supplementary information on the elemental composition. It was revealed that some “invisible elements”, such as the boron and oxygen, cause analytical bias in one or the other methods. With the combination of the methods, the analytical biases were successfully corrected and a broad selection of elements could be quantified. With the corrections, the measured concentrations from the different method agreed within the uncertainty range.

REFERENCES

- [1] S. Holgersson et al., *Resour. Conserv. Recycl.*, **2018**, 133, 300.
- [2] D. F. Andrade et al., *J. Anal. At. Spectrom.*, **2019**, 34, 2394.
- [3] M. Sahan et al., *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2019**, 16, 887.
- [4] F. De Corte et al., *At. DATA Nucl. DATA TABLES*, **2003**, 85, 47.
- [5] http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1215_prn.pdf. [Accessed on: 08/09/22]
- [6] A. Simonits et al., *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2003**, 257, 589.
- [7] F. De Corte et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **2001**, 55, 347.
- [8] C. Chilian et al., *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2008**, 278, 745.
- [9] C. J. Werner et al., *Los Alamos Natl. Lab.*, **2017**
- [10] Z. Revay, *Anal. Chem.*, **2009**, 81, 6851.
- [11] <https://emsginc.com/resources/basics-pcb-design-composition/> [Accessed on 08/09/22]
- [12] https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB2701716.htm [Accessed on 08/09/22]

FOSZFÁTIONOK HETEROGÉN IZOTÓPCSERÉJE SAVANYÚ HOMOKTALAJON – NEMMONOTON KINETIKA

Vörös Zoltán János, Buzetzy Dóra, Kovács Eszter Mária, Kónya József, M. Nagy Noémi

Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszék, Imre Lajos Izotóplaboratórium, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

Absztrakt

A foszfátionok szorpció és deszorpció kinetikáját vizsgáltuk ^{32}P heterogén izotópcserével savanyú homoktalajon, steady-state körülmények között. A kísérletek célja az volt, hogy megvizsgáljuk a steady-state szorpció-deszorpció sebességek koncentrációfüggését, ezért a heterogén izotópcseré kísérletek során a talajmintát desztillált vízzel, illetve különböző koncentrációjú KH_2PO_4 oldattal kevertettük. Az izotópcseré kinetikai egyenletéből meghatározott steady-state sebességeket a koncentráció függvényében ábrázolva a szorpció, illetve a deszorpció sebességi egyenletét szerettük volna felírni. Azonban azt tapasztaltuk, hogy a steady-state állapotot feltételező kinetikai egyenletekkel csak a desztillált vizes reakcióelegyek írhatók le, amikor viszont a talajmintát KH_2PO_4 oldattal kevertettük, a kinetikai görbék nemmonoton viselkedést mutattak. Ennek egyik lehetséges magyarázata az, hogy a foszfátionok katalizálják a szorpció felület oldódását.

Abstract

Kinetics of sorption and desorption of phosphate ions on acidic sandy soil was studied in steady-state by ^{32}P heterogenous isotopic exchange. Our aim was to investigate the concentration dependence of steady-state rates, that is why heterogeneous isotopic exchange experiments were carried out by stirring soil samples with distilled water and KH_2PO_4 solutions of several concentrations. Plotting the steady-state rates obtained from the kinetic equation of heterogeneous isotopic exchange, we would like to get the rate equation of sorption and desorption. However, the kinetic equations assuming steady-state fitted well data points only in the case of distilled water, but when soil samples were stirred with KH_2PO_4 solution, kinetic curves were nonmonotonic. One possible explanation for this phenomenon is, that phosphate ions catalyze the dissolution of the surface.

1. BEVEZETÉS

A foszfor a növények számára nélkülözhetetlen tápanyag, amelyet a talajoldatból vesznek fel foszfátionok formájában. A talaj foszfát tartalmának utánpótlása szerves trágyázás vagy műtrágyázás útján történik, azonban az ennek során a talajba juttatott foszfát nagyobb részben átalakul a növények számára nem, vagy csak nehezen felvehető formába, ami rossz hatékonyságot eredményez. Mivel a Föld ásványi foszfátkészletei végesek [1], a kutatások arra irányulnak, hogy a foszfátutánpótlás hatékonyságát növeljük, ez viszont a foszfátionok talajbeli fizikai-kémiai viselkedésének mélyebb megértése nélkül nem lehetséges. A talaj-talajoldat rendszerben lejátszódó egyik legfontosabb fizikai-kémiai folyamat a foszfátionok szorpciója és deszorpciója, ez pedig vizsgálható egyszerű szorpció-deszorpció kísérletekkel, illetve heterogén izotópcserével. Az egyszerű szorpció-deszorpció kísérleteknél a talajt különböző koncentrációjú foszfátoldatokkal kevertetjük meghatározott ideig, majd meghatározzuk az egyensúlyi foszfátkoncentrációt, és a kiindulási és egyensúlyi koncentrációk különbségéből számítjuk a szorbeálódott mennyiséget. Amennyiben kinetikát szeretnénk vizsgálni, akkor még az egyensúly beállta előtt mintát veszünk az oldatfázisból különböző időpontokban, és ilyen módon időben követjük a szorbeálódott (vagy deszorbeálódott) mennyiséget. A heterogén

izotópcserénél rendszerint megvárjuk, hogy beálljon a szorpciós egyensúly, majd ezt követően a talajoldatba radioaktív P-32-vel jelzett foszfátionokat juttatunk, és követjük időben a talajoldat radioaktivitását. A módszer előnye az egyszerű szorpciós-deszorpciós kísérletekhez képest, hogy a szorpció és deszorpció kinetikája egyensúlyban is vizsgálható, amikor a talajon megkötött, illetve a talajoldatban lévő foszfátionok mennyisége makroszkopikusan nem változik.

Kutatócsoportunk a foszfátionok különböző talajtípusokon való szorpcióját vizsgálja heterogén izotópcserével. Amint arról korábbi munkánkban beszámoltunk [2], az izotópcsere kinetikája a humuszban szegény savanyú homoktalaj esetében a Kónya és mtsai által levezetett egy kötőhelyes [1], míg a humuszban gazdag rendzina és réti talaj esetében a Vörös és mtsai által levezetett két kötőhelyes kinetikai egyenlettel [4] írható le. További kutatásaink célja az volt, hogy tisztázzuk az eltérő kinetikai viselkedés okait, illetve felderítsük az egyes szorpciós folyamatok mechanizmusát, a kötőhelyek anyagi minőségét. Mivel a savanyú homoktalaj kinetikai viselkedése egyszerűbbnek bizonyult, a vizsgálatokat ezen a talajtípuson kezdtük. Az erre irányuló részletes kinetikai vizsgálatok során azonban több esetben is szokatlan kinetika görbéket kaptunk, amelynek során a talaj relatív radioaktivitása az időben nem monoton változott. Jelen munkánkban ezeket az eredményeket mutatjuk be, illetve a szokatlan kinetikai viselkedésre keresünk magyarázatot.

2. KÍSÉRLETI RÉSZ

A heterogén izotópcsere kísérletek során az első sorozatban 1,5 g légszáraz savanyú homoktalajt (ez a nedvességtartalmat is figyelembe véve 1,7745 g-ot jelent) 310 mL desztillált vízzel, illetve 10^{-5} , 2×10^{-5} , 3×10^{-5} , 5×10^{-5} , 7×10^{-5} és 10^{-4} mol/dm³ KH₂PO₄ oldattal 1 óráig előkevertettünk. (Ez a korábbi méréseinkhez [Hiba! A könyvjelző nem létezik.] képest 1,5-szörös méretnövelést jelent, ami több mintavételt, ezáltal megbízhatóbb kinetikai illesztést tesz lehetővé.) Ezt követően 10 mL mintát vettünk a talajoldatból, és 0,45 µm pórusátmérőjű membránszűrőn fotometriás mérés céljára megszürtük. A fotometriás mérés célja, hogy a talajoldatbeli egyensúlyi foszfátkoncentrációt meghatározzuk. Ezután a maradék 300 mL reakcióelegyhez (folyamatos kevertetés mellett) 100 µL radioaktív, hordozómentes ³²P-vel jelzett foszforsav nyomjelzőt (Hartmann Analytik GmbH, lágy β-sugárzó, maximális béta energiája 1,709 MeV, névleges aktivitása 37,00 MBq, felezési ideje 14,29 nap) adtunk, majd 0,5, 1, 2, 4, 7, 10, 15, 22, 30, 40, 55, 75, 100, 125, 150, illetve 180 perc múlva 1,5-1,5 mL mintát vettünk a reakcióelegyből. A mintavételekkor az oldatokat szintén átszürtük 0,45 µm-es membránszűrőn, majd a kapott tiszta oldatokból 1-1 mL-hez 4-4 mL szcintillációs koktélt adtunk, és TriCarb 4810 TR Liquid Scintillation Analyser készülékkel (azaz folyadékszcintillációs módszerrel) megmértük az intenzitásokat. Az összes radioaktivitás meghatározása céljából 300 mL desztillált vizet is előkevertettünk, majd ehhez is 100 µL nyomjelzőt adtunk, és 1 óra múlva ebből is vettünk 1 mL mintát, és 4 mL szcintillációs koktélt adtunk hozzá, ez volt a nullminta. A háttérmintát úgy kaptuk, hogy 1 mL desztillált vízhez adtunk 4 mL szcintillációs koktélt. A háttér és a nullminta intenzitását a mintáknál leírtak szerint határoztuk meg.

A fotometriás mérésnél 0,5 mL 10 m/m %-os vizes aszkorbinsav oldatot 2,00 mL ammónium-molibdátos foszfát reagenssel elegyítettünk, ezután desztillált vízzel 50 mL-re kiegészítettük, homogenizáltuk, majd állni hagytuk 20 percig, így kaptuk a foszfát reagens 2-t. 2-2 mL talajoldathoz vagy ismert koncentrációjú standardoldathoz 2,5-2,5 mL foszfát reagens 2-t adtunk, majd 3x desztillált vízzel kiegészítettük 5 mL-re, és ismét 20 percig állni hagytuk — ezalatt a kék színreakció a foszfátionokkal végbement. Ezután Cary 3 UV-VIS spektrofotométerrel $\lambda = 660$ nm-en az oldatok abszorbanciáját meghatároztuk. A kísérlettől

függően $10^{-6} - 10^{-5}$ mol/dm³, vagy $10^{-5} - 10^{-4}$ mol/dm³-es tartományokban voltak a standardoldatok koncentrációi.

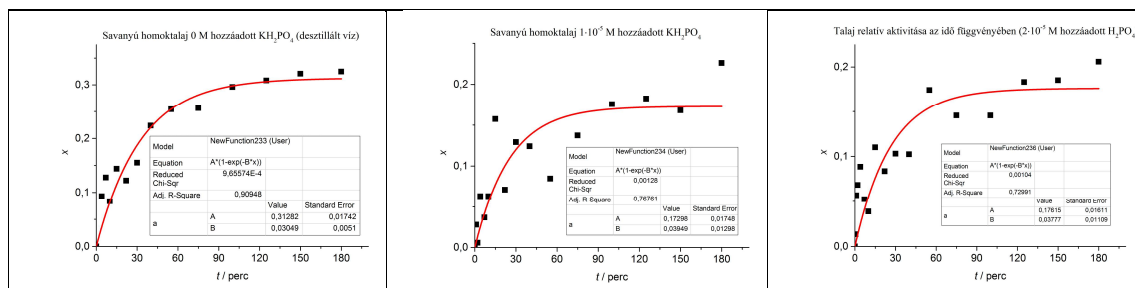
A második kísérletsorozatban az elsőhöz hasonló módon jártunk el, azzal a különbséggel, hogy az előkevertetést 3×10^{-6} , 7×10^{-6} , 10^{-5} és $1,3 \times 10^{-5}$ mol/dm³ KH₂PO₄ oldatokkal, valamint desztillált vízzel végeztük. A szcintillációs koktél illetve a foszfát reagens pontos összetétele az előző munkánkban megtalálható [Hiba! A könyvjelző nem létezik.].

3. KIÉRTÉKEELÉS

Minden reakcióelegy esetében ábrázoltuk a talaj relatív radioaktivitását az idő függvényében, majd megkíséreltük elvégezni az illesztést az egy kötőhelyes egyenlettel, amely a következő alakú [3]:

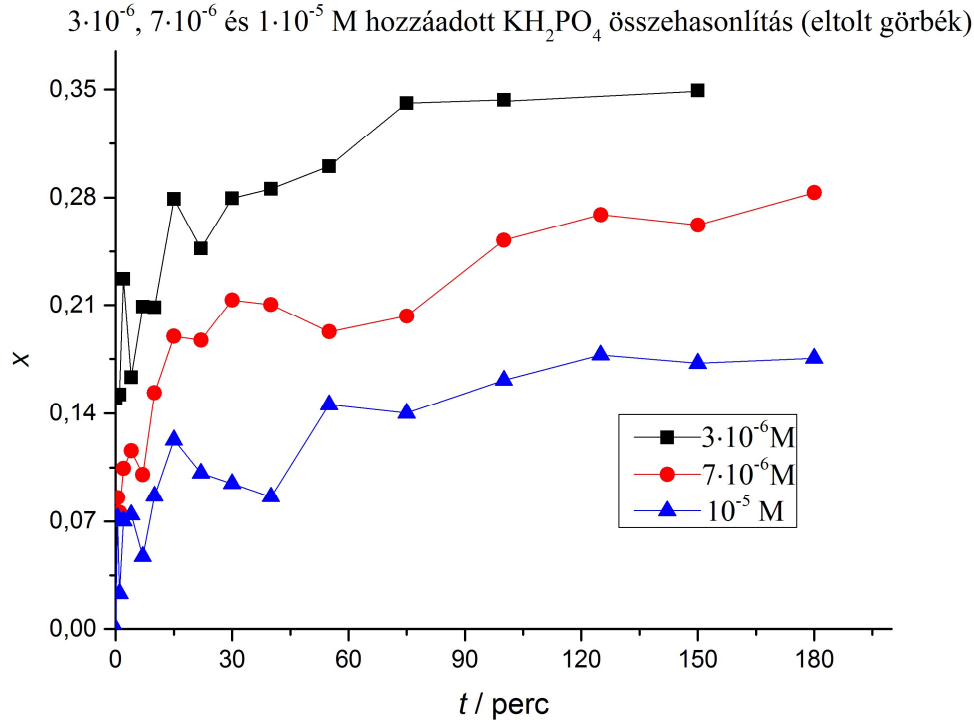
$$x = \frac{m_2}{m_1 + m_2} \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{C}{m_1} \cdot \frac{m_1 + m_2}{m_2} \cdot t\right) \right] \quad (1)$$

ahol m_1 és m_2 a talajoldatban lévő, illetve a talajon gyengén kötött (azaz kicserélhető) foszfor tömege (μg), C a steady state kicserélődési sebesség (μg/perc), t az eltelt idő (perc), x pedig a talaj relatív radioaktivitása. Amint azt az 1. ábrán láthatjuk, a pontok csak a desztillált vizes reakcióelegy esetében illeszkedtek megfelelően, míg azoknál a reakcióelegyeknél, ahol a talajmintákat KH₂PO₄ oldattal kevertettük (a továbbiakban: foszfátos reakcióelegyek), a pontok nagymértékben szórtak, illetve szisztematikus eltérést mutattak.



1. ábra: Savanyú homoktalaj P-32 heterogén izotópcseréjének kinetikai görbéi desztillált vizes (balra), illetve 10^{-5} mol/dm³ (középen) és 2×10^{-5} mol/dm³ (jobbra) KH₂PO₄-ot tartalmazó reakcióelegyek esetében

Mivel a foszfátkoncentráció növelésével a relatív radioaktivitás, ezáltal pedig a jel/zaj arány is jelentősen lecsökkent, úgy döntöttünk, hogy a további kísérleteket kisebb koncentrációtartományban, 0 és 10^{-5} mol/dm³ KH₂PO₄ között végezzük. Itt is az volt megfigyelhető, hogy a pontok csak a desztillált vizes reakcióelegy esetében illeszkedtek az egy kötőhelyes kinetikai egyenletre, míg a foszfátos reakcióelegyek esetében a talaj relatív radioaktivitása időben nem monoton változott, helyenként oszcillációt imitáló mintázatokat mutatott. Amint azt a 2. ábrán megfigyelhetjük, a foszfátos reakcióelegyek esetében a talaj relatív radioaktivitása kezdetben nő, azonban időről időre csökkenő tendenciát mutat, majd ismét növekszik. Amennyiben steady-state állapotot feltételezünk, akkor a talaj relatív radioaktivitásának időbeli csökkenése nem értelmezhető, hiszen az azt jelentené, hogy az oldatfázis időről időre spontán visszatér a radioaktív P-32 izotópban, ami viszont ellentmond a termodinamikának, amely szerint az izotópcsere hajtóereje az elegyedési entrópia növekedése. Az tehát bizonyos, hogy a foszfátos reakcióelegyek esetében a steady-state a heterogén izotópcsere ideje alatt nem állt fenn. A továbbiakban azt vizsgáljuk meg, hogy milyen feltételekkel lehetséges a talaj relatív radioaktivitásának időbeli csökkenése, azaz a nemmonoton kinetikai viselkedés, illetve megpróbáljuk feltárni a lehetséges okokat.



2. ábra: Savanyú homoktalaj heterogén izotópcseréjének kinetikai görbéi 3×10^{-6} mol/dm³ (fekete), 7×10^{-6} mol/dm³ (piros), illetve 10^{-5} mol/dm³ (kék) KH_2PO_4 esetében

4. A HETEROGÉN IZOTÓPCSERE NEMMONOTON KINETIKÁJA

Legyen m_1 és m_2 a talajoldatban lévő, illetve a talajon megkötött kicserélhető foszfor tömege (μg), m_1^* és m_2^* a talajoldatban lévő, illetve a talajon megkötött radioaktív foszfor tömege (μg), t az izotópcsere kezdete óta eltelt idő (perc), v_s és v_d pedig a szorpció, illetve deszorpció sebessége (μg/perc). Ekkor a talajon megkötött radioaktív foszfor időbeli változására a következő differenciálegyenlet írható fel:

$$\frac{dm_2^*}{dt} = v_s \cdot \frac{m_1^*}{m_1} - v_d \cdot \frac{m_2^*}{m_2} \quad (2)$$

Mivel az összes radioaktív foszfor mennyisége állandó, amennyiben a talaj relatív radioaktivitása csökken, az egyben m_2^* csökkenését is jelenti, azaz $\frac{dm_2^*}{dt} < 0$, amiből a következő egyenlőtlenséget kapjuk:

$$v_s \cdot \frac{m_1^*}{m_1} - v_d \cdot \frac{m_2^*}{m_2} < 0 \quad (3)$$

A (3) egyenlőtlenség átrendezésével a következő egyenlőtlenséghez jutunk:

$$1 < \frac{\frac{m_1^*}{m_1}}{\frac{m_2^*}{m_2}} < \frac{v_d}{v_s} \quad (4)$$

az $\frac{m_1^*}{m_2^*}$ hányados ugyanis mindig nagyobb, mint 1, hiszen a radioaktív foszfor eredetileg csak az oldatfázisban volt, és a folyamat addig megy, amíg a szilárd és az oldatfázis fajlagos aktivitása meg nem egyezik. Ebből viszont az is következik, hogy a talaj relatív radioaktivitásának csökkenése csak akkor következhet be, ha $v_d > v_s$, azaz a deszorpció sebessége nagyobb, mint

a szorpcióé, vagyis a talajon megkötött összes kicserélhető foszfor mennyisége is időben csökken.

Fentieket figyelembe véve a nemmonoton kinetikai viselkedés leírására állítsunk fel egy egyszerű modellt, amelyben $v_d > v_s$ és mindkettő állandó érték, azaz a talajon megkötött kicserélhető foszfát mennyisége időben lineárisan csökken:

$$m_2 = m_{20} - (v_d - v_s) \cdot t \quad (5)$$

$$m_1 = m_{10} + (v_d - v_s) \cdot t \quad (6)$$

ahol m_{10} és m_{20} a talajoldatban található, illetve a talajon megkötött kicserélhető foszfor kezdeti tömegei. A rendszer a radioaktív foszforra és az összes foszforra nézve is zárt:

$$m = m_1 + m_2 \quad (7)$$

$$m^* = m_1^* + m_2^* \quad (8)$$

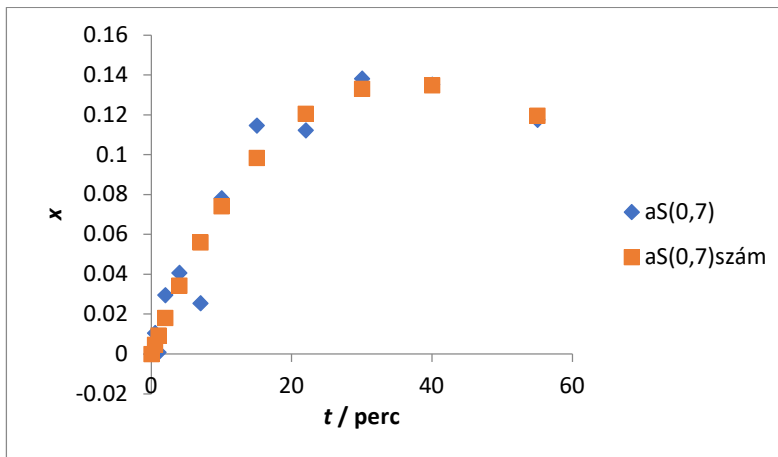
ahol m , illetve m^* az összes foszfor, illetve az összes radioaktív foszfor tömegei. A (2), illetve az (5-8) egyenletekből az alábbi differenciálegyenlet adódik:

$$\frac{dx}{dt} = - \left(\frac{v_s}{m_{10} + (v_d - v_s) \cdot t} + \frac{v_d}{m_{20} - (v_d - v_s) \cdot t} \right) \cdot x + \frac{v_s}{m_{10} + (v_d - v_s) \cdot t} \quad (9)$$

ahol $x = \frac{m_2^*}{m^*}$ a talaj relatív radioaktivitása. A (9) differenciálegyenletet $t = 0 \rightarrow x = 0$ kezdeti feltétellel megoldva az alábbi kinetikai egyenletet kapjuk:

$$x = \left(\frac{m_{10} + m_{20}}{m_{10} + (v_d - v_s) \cdot t} \right)^{\frac{v_s}{v_d - v_s}} \cdot \left\{ \frac{m_{20} - (v_d - v_s) \cdot t}{m_{10} + m_{20}} - \frac{[m_{20} - (v_d - v_s) \cdot t]^{\frac{v_d}{v_d - v_s}}}{(m_{10} + m_{20}) \cdot m_{20}^{\frac{v_s}{v_d - v_s}}} \right\} + \left[\frac{m_{20} - (v_d - v_s) \cdot t}{m_{10} + m_{20}} \right]^{\frac{v_d}{v_d - v_s}} \cdot \left\{ 1 - \left[\frac{m_{10}}{m_{10} + (v_d - v_s) \cdot t} \right]^{\frac{v_s}{v_d - v_s}} \right\} \quad (10)$$

A (10) egyenlettel jól illeszthetők a foszfátos reakcióelegyek kinetikai adatpontjai az első maximumig, amint azt a 3. ábrán a 7×10^{-6} mol/dm³ KH₂PO₄-ot tartalmazó reakcióelegy példáján láthatjuk. Nem írja le azonban helyesen a talaj relatív radioaktivitásának első maximumot követő újbóli emelkedését: a (10) egyenlet szerint ugyanis x a maximumot követően végig csökkenne, a valóságban viszont ismét emelkedik, majd újra csökken, és ez még többször ismétlődhet.



3. ábra: Nemmonoton kinetikai egyenlet alkalmazása 7×10^{-6} mol/dm³ KH₂PO₄ esetén

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Az eddigiek alapján egyértelműen megállapítható, hogy a heterogén izotópcsera nemmonoton kinetikai viselkedése, vagyis a talaj relatív radioaktivitásának időbeli csökkenése csak akkor lehetséges, ha a talajon megkötött kicserélhető foszfát mennyisége is csökken, vagyis a már megkötődött foszfát egy része újból visszakerül az oldatba. A továbbiakban megvizsgáljuk ennek lehetséges okait. A legegyszerűbb ok az lehetne, hogy az izotópcsera

idejére a steady-state még nem állt be. Ennek azonban ellentmond az a tény, hogy a nemmonoton kinetikai viselkedést éppen akkor tapasztaltuk, amikor desztillált víz helyett foszfátoldattal kevertettük a talajmintát, vagyis a steady-state a szorpció irányából állt be. Ebben az esetben ugyanis, ha még nem állt be a steady-state, akkor a szorpció sebességének kellene nagyobbak lennie, mint a deszorpcióénak. Valójában tehát az történik, hogy a foszfát először megkötődik a felületen, majd egy része egy idő után újra visszakerül az oldatba. Ilyen fajta szorpciós kinetikára nehéz példát találni az irodalomban, hiszen a szokványos és leggyakrabban tárgyalt eset az, hogy a megkötött adszorbeátum mennyisége időben monoton nő, majd egy idő után eléri egy telítési értéket, és időben állandóvá válik.

Nemmonoton szorpciós kinetikára példa a víz megkötődése keratin szálakra leválasztott poliészter biokompoziton, amelyet Agbeboh és mtsai vizsgáltak [1]. Itt a megkötött víz mennyiségének egy idő után bekövetkező időbeli csökkenését a szálak duzzadásával magyarázták: ez azonban az általunk vizsgált rendszertől jelentősen különbözik. Ismert viszont, hogy a foszfátion képes katalizálni bizonyos ásványok (pl. brucit) hidrolízisét [2]. Ennek alapján a foszfátos reakcióelegyek esetén tapasztalható nemmonoton kinetikai viselkedés egyik lehetséges magyarázata az, hogy a megkötött foszfát magának a felületnek a visszaoldódását katalizálja. Amikor a felület leoldódik, az alatta levő réteg szabaddá válik, így azon újból megkezdődik a foszfátionok szorpciója, egy idő után azonban ez a réteg is beoldódik, és így tovább, ezáltal a talaj relatív radioaktivitása is időről időre csökken, majd ismét növekszik. Ennek bizonyítása további vizsgálatokat igényel, amelynek során közvetlenül a talajoldat foszfáttartalmát illetve elemi összetételét követjük időben.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal – NKFIH 120265. számú pályázata, valamint a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. Köszönettel tartozunk a DE Talajtani és Agrokémiai Tanszék munkatársainak, Balla Kovács Andreának, Kátai Jánosnak és Vágó Imrének a vizsgálatokhoz szükséges talajminták biztosításáért.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] D. P. Van Vuuren, D. P.; Bouwman, A. F.; Beusen, A. H. W. Phosphorus demand for the 1970-2100 period: A scenario analysis of resource depletion. *Global Environmental Change*, 2010, 20, 428-439.
- [2] Z. J. Vörös et al. Foszfátionok szorpciójának vizsgálata heterogén izotópcserével rendzina és réti talajokon, valamint savanyú homoktalajon; Őszi Radiokémiai Napok 2021
- [3] Kónya, J.; Nagy, N. M. Determination of water-soluble phosphate content of soil using heterogeneous exchange reaction with ^{32}P radioactive tracer. *Soil & Tillage Research*, 2015, 150, 171-179.
- [4] Vörös, Z. J. et al. Study of phosphate sorption on rendzina soil by heterogeneous isotopic exchange — a biexponential kinetic model; *Journal of Nuclear and Radioanalytical Chemistry*, 2022, under review
- [5] N. I. Agbeboh et al. Kinetics of moisture sorption and improved tribological performance of keratinous fiber-reinforced ortho-phthalic polyester biocomposites. *Journal of Natural Fibers*, 2018, 1-10.
- [6] Kinetics of Brucite Dissolution at 25°C in the Presence of Organic and Inorganic Ligands and Divalent Metals. *Geochimica and Cosmochimica Acta*, 2005, 69, 905-918.

⁶⁸Ga és ^{205/206}Bi jelzett, albuminkötő egységgel módosított DOTA-konjugált NAPamid szintézise és preklinikai vizsgálata

Szűcs Dániel^{1,2,3}, Szabó Judit^{1,4}, Arató Viktória Zsófia^{1,5}, Gyuricza Barbara^{1,3}, Szikra Dezső¹, Trencsényi György¹, Tóth Imre², Fekete Anikó¹

¹ Debreceni Egyetem, ÁOK Orvosi Képző Intézet, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen

² Debreceni Egyetem, TTK Fizikai Kémiai Tanszék, Debrecen

³ Debreceni Egyetem, Kémiai Tudományok Doktori Iskola, Debrecen

⁴ Debreceni Egyetem, Klinikai Orvostudományok, Debrecen

⁵ Debreceni Egyetem, Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola, Debrecen

Absztrakt

A melanoma a hetedik leghalálosabb bőrrák típus. Az alfa melanocita-stimuláló hormon (α -MSH) fokozza a melamin képződését a melanocortin-1 receptorhoz kötődve. A NAPamid peptid, mint α -MSH analóg specifikusan kötődik ehhez a receptorhoz, amely jelentős expressziót mutat a melanotikus melanoma sejtekben.

Kutatásunk célja az volt, hogy a korábban vizsgált ²¹³Bi-DOTA-NAPamid radiofarmakon gyorsan keresztüli kiürülését lassítsuk egy albuminkötő egység, nevezetesen a 4-(p-jód-fenil)-butánsav beépítésével. Az előállított prekuzort ⁶⁸Ga, valamint ^{205/206}Bi izotóppal jelöltük az alfa terápiás ²¹³Bi helyettesítőjeként. Elvégeztük a tisztított radiojelzett vegyületek stabilitás vizsgálatát szérumban, EDTA és fém ionok jelenlétében, melyek során a jelzett komplexek magas stabilitást mutattak. Az *in vivo* PET képalkotáshoz és *ex vivo* biodistribúciós vizsgálatokhoz C57B16 egereket és B16F10 sejtvonalat használtunk. Az vizsgálatok az mutatták, hogy az albuminkötő egység bevezetése növelte a tumorfelvételt és csökkentette a vesefelvételt, ugyanakkor jelentősen megnőtt a módosított radiofarmakon keringési ideje.

Abstract

Melanoma is the seventh deadliest type of skin cancer. Alpha melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) increases the formation of melanum by binding to the melanocortin-1 receptor. The NAPamide peptide, as an α -MSH analogue, specifically binds to this receptor, which shows significant expression in melanotic melanoma cells.

The goal of our research was to slow down the rapid renal excretion of the previously investigated radiopharmaceutical ²¹³Bi-DOTA-NAPamide by incorporating a 4-(p-iodo-phenyl)-butanoic acid into the molecule. The synthesized precursor was labeled with ⁶⁸Ga as well as with ^{205/206}Bi isotopes as a surrogate of alpha therapeutic ²¹³Bi. The stability tests of the purified radiolabeled compounds were performed in the presence of serum, EDTA and metal ions, during which the labeled complexes showed high stability. C57B16 mice and B16F10 cell line were used for *in vivo* PET imaging and *ex vivo* biodistribution studies of the radiopharmaceuticals. These studies showed that the introduction of the albumin-binding unit increased the tumor uptake and decreased the kidney uptake, while the circulation time of the modified radiopharmaceutical increased significantly.

[1]. Bevezetés

Az alfa melanocita-stimuláló hormon (α -MSH) fokozza a melamin képződését a melanocortin-1 receptorhoz kötődve. A NAPamid peptid, mint α -MSH analóg specifikusan kötődik ehhez a receptorhoz, amely jelentős expressziót mutat a melanotikus melanoma sejtekben [1]. A melanoma a hetedik leghalálosabb bőrrák típus. A célzott alfa terápia egyre inkább a tudományos és a klinikai érdeklődés középpontjába került. Ezért a kutatásunk célja az

alfa sugárzó ^{213}Bi izotóppal jelölt, albuminkötő egységet tartalmazó DOTA-konjugált NAPamid származékok szintézise és *in vivo* és *ex vivo* vizsgálata. Az ismert radiojelzett NAPamid származékok viszonylag jó tumor felvétellel, ugyanakkor magas vese felvétellel és gyors kiürüléssel jellemezhetőek [2].

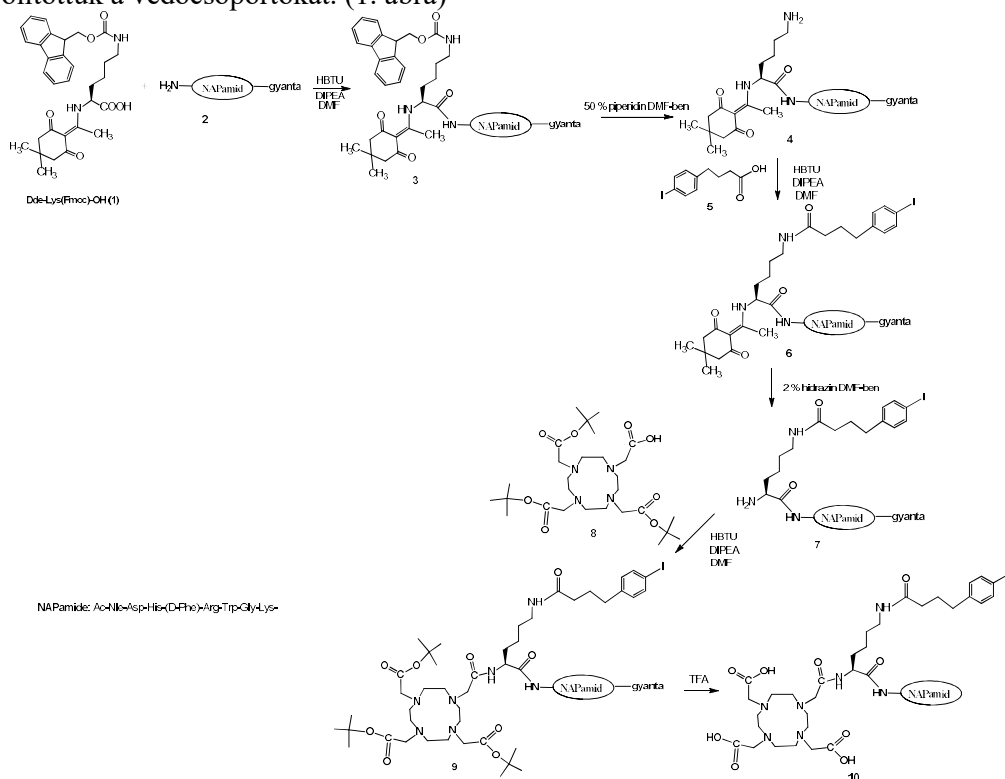
A ^{177}Lu tartalmazó radiofarmakonok gyors kiürülésének lassítását albuminkötő egység beépítésével először Müller és munkatársai valósították meg folát tartalmú radiofarmakonok esetén [3]. A kutatás során albuminkötő egységként 4-(p-jód-fenil)-butánsavat építettek be a molekulába. Később számos PSMA alapú jelzett vegyület szintézise [4] során alkalmazták ezt a módszert a vese és a máj radiofarmakon felvételének a csökkentésére.

A kutatásunk célja ^{68}Ga , valamint ^{213}Bi izotóppal jelölt, 4-(p-jód-fenil)-butánsav egységet tartalmazó DOTA-NAPamid származékok előállítás és biológiai vizsgálata volt.

[2]. Eredmények

4-(p-jód-fenil)-butánsav tartalmú DOTA-NAPamid előállítása

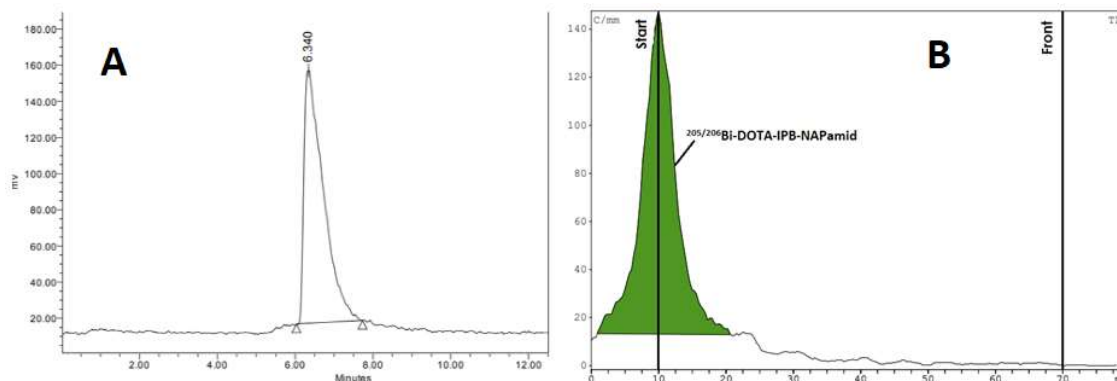
A szintézis első lépése során kereskedelmi forgalomban kapható gyantához kapcsolt és védőcsoportokkal ellátott NAPamid molekulához egy fluorenilmetoxikarbonil (Fmoc) és egy 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociklohex-1-ilidén)etil (Dde) Dde védőcsoporttal ellátott lizint kapcsoltunk 2(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónium hexafluorofoszfát (HBTU) és etil-diizopropilamin (DIPEA) jelenlétében *N,N*-dimetil-formamidban (DMF). Ezt követően 4-(p-jód-fenil)-butánsavat konjugáltunk az előállított gyantához kötött NAPamid származékhoz az előzőleg ismeretett kapcsolási módszerrel, majd eltávolítottuk a Dde védőcsoportot 2 % hidrazin DMF-os oldatával. Végül DOTA-trisz(t-Bu)észter kelátort kapcsoltunk a peptid származék szabad amino csoportjához szintén HBTU és DIPEA jelenlétében DMF-ben. Trifluorecetsavas kezeléssel lehasítottuk a NAPamid származékot a gyantáról, valamint eltávolítottuk a védőcsoportokat. (1. ábra)



Az így előállított prekursor molekulát semipreparatív HPLC-vel tisztítottuk és szerkezetét tömegspektroszkópiával igazoltuk.

Radiokémia

A 4-(p-jód-fenil)-butánsavval módosított DOTA-NAPamid származékot ciklotronban előállított ^{68}Ga , valamint $^{205/206}\text{Bi}$ izotópokkal jelöltük magas jelzési hozammal (>98 %). A ^{213}Bi izotóp limitált elérhetősége miatt, az előzetes preklinikai vizsgálatokhoz $^{205/206}\text{Bi}$ izotóppal jelölt vegyületeket használtunk. A jelölt komplexeket szilárdfázisú extrakcióval tisztítottuk Sep-Pak C18 PLUS Light oszlopon. A ^{68}Ga jelzett radiofarmakon tisztaságát radioHPLC-vel vizsgáltuk, míg a $^{205/206}\text{Bi}$ jelzett komplex esetében radio-iTLC-t alkalmaztunk. Mindenkét esetben 98 % felett volt a radiofarmakonok tisztasága. (2. ábra)



2. ábra: A: ^{68}Ga jelzett radiofarmakon radioHPLC komatogrammja. B: $^{205/206}\text{Bi}$ jelzett radiofarmakon radio-iTLC komatogrammja

Stabilitási vizsgálatok

Elvégeztük a tisztított, jelölt vegyületek stabilitás vizsgálatát szérumban, 0,01 mM EDTA oldat és fém ionok (Mg^{2+} : 0,51 mM, Ca^{2+} : 1,14 mM, Zn^{2+} : 0,01 mM, Cu^{2+} : 0,001 mM) jelenlétében külön-külön. 4 órás inkubálás után a radiokomplexek minden esetben inaktívak maradtak.

Biológiai vizsgálatok

Az *in vivo* és *ex vivo* vizsgálatok során C57B16 egereket és B16F10 sejtvonalat használtunk. A ^{68}Ga izotóppal jelzett radiofarmakon esetében szervi megoszlás vizsgálatot és PET felvételt készítettünk 90 perccel a farmakonok beadása után. A szervi megoszlásos vizsgálatok eredményeit at Nagy Gábor és munkatársai által leírt ^{68}Ga -DOTA-NAPamid származékhoz hasonlítottuk [5]. Megállapítottuk, hogy a radiofarmakon továbbra is célzottan megtalálja a tumort és a tumor radifarmakon felvétele több mint a kétszeresére növekedett meg, vélhetően a hosszabb keringési időnek köszönhetően. A módosított ^{68}Ga -jelzett vegyület kiürülése is megváltozott, mivel 90 perccel a radiofarmakon injekciója után nagy mennyiségben volt megtalálható a májban, a vérben és a vérében szervekben mint például a tüdőben és a szívben.

A $^{205/206}\text{Bi}$ izotópokkal jelzett radiofarmakon esetében csak szervi megoszlás vizsgálatot végeztünk 4 órával a beadás követően. A szervi megoszlás vizsgálatok alapján jól látható, hogy a radiofarmakon kiürülésének a sebessége az albuminkötő egység hatására csökkent, mivel 4 órával az injekció után is nagy mennyiségben található a vérben, és a vérrrel telt szervekben, valamint magas máj felvétel is jellemzi a $^{205/206}\text{Bi}$ -jelzett vegyületet.

A meghatározott logP értékek is alátámasztják a kiürülés változását, ami a ^{68}Ga -DOTA-NAPamidé -3,50 [5], míg a 4-(p-jód-fenil)-butánsavval konjugált molekula esetén -2,12 volt. Továbbá a $^{205/206}\text{Bi}$ jelzett módosított DOTA-NAPamid logP-je -2,32 volt. Ezek az értékek jelzik, hogy az albumin kötő egységet tartalmazó komplexek sokkal lipofilabbak, mint az eredeti molekula, ezért is csökkent a vese radiofarmakon felvétele.

[3]. Összefoglalás

- Sikeresen előállítottunk egy 4-(p-jód-fenil)-butánsavval módosított DOTA-konjugált NAPamid származékot és jeleztük ^{68}Ga , valamint $^{205/206}\text{Bi}$ izotópokkal magas jelzési hatásokkal.
- A szilárdfázisú extrakcióval tisztított, jelölt vegyületek radiokémiai tisztasága nagyobb volt, mint 98%.
- A szérumstabilitás vizsgálatok során négy óra után sem tapasztaltunk jelentős változást a komplexek stabilitásában.
- A preklinikai vizsgálatok alapján azt mondhatjuk, hogy az albuminkötő egység bevezetése növelte a tumorfelvételt és csökkentette a vesefelvételt, ugyanakkor jelentősen megnőtt a módosított radiofarmakon keringési ideje, de ez nincs összhangban a ^{213}Bi izotóp rövid felezési idejével ($t_{1/2} = 46$ perc).
- Ezért távolabbi célunk az előállított 4-(p-jód-fenil)-butánsavval konjugált DOTA-NAPamid származék ^{177}Lu izotóppal ($t_{1/2} = 6.647$ nap) történő jelölése és preklinikai vizsgálata.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Sylvie Froidevaux, et al. J Nucl Med. **2004** 45, 116.
- [2] Jean-Philippe Bapst, et al. Bioconjugate Chem. **2009**, 20, 984.
- [3] Müller C, et al. J Nucl Med. **2013**, 54, 124.
- [4] Umbricht CA, et al. Mol Pharm. **2018**, 15, 2297.
- [5] Nagy G, et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences, **2017**, 106, 336.

Köszönjük a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH K-128201) anyagi támogatását.

^{68}Ga TERMELÉS [^{68}Zn]ZnCl₂ SÓOLDATBÓL

Fodor Mátyás^{1,2}, Szűcs Zoltán²

¹Debreceni Egyetem, Kémia Doktori Iskola, 4032 Debrecen, Egyetem Sugárút 1.

²Atommagkutató Intézet, 4026 Debrecen Bem tér 18/c

Absztrakt

A ^{68}Ga a PET diagnosztikában használt radioaktív izotóp[1]. Termelése ciklotronnal vagy generátoron történik. Ciklotronos termelés esetében a szilárd céltárgyak használata az elterjedt[2]. Mivel ezeket a besugárzás után fel kell oldani, a hosszadalmas feloldási lépést célszerű lenne lerövidíteni vagy kikerülni, a ^{68}Ga viszonylag rövid, 68 perces felezési ideje miatt. Folyadéktargettel ez meg is valósítható. A folyadéktargetek esetében rutinszerűen Zn(NO₃)₂ a besugárzandó oldat[3], ám ha ezt ZnCl₂ oldatra cseréljük, a target cinktartalma megnövelhető, így több aktivitás nyerhető[4],[5]. Továbbá a klorid anionos forma jobban illeszthető a korábban kidolgozott ^{67}Ga gyártáshoz. A folyadéktargethez megfelelő oldatot illetve sókoncentrációt kell választani a módszer optimalizálásához. Jelen munkában a ZnCl₂ sósavban való oldhatóságát vizsgáltuk az ideális oldatkoncentráció meghatározásához, majd egy lehetséges folyadéktargetet teszteltünk a tényleges besugárzás előtt.

Abstract

^{68}Ga is a radioactive isotope used in PET diagnostics[1]. Its production is routinely done in generators, or via cyclotron, in which case they usually use solid targets[2]. Since these have to be dissolved after the bombardment, it would be beneficial to somehow avoid the dissolution step to save time, as ^{68}Ga has a relatively short half life – 68 minutes. This is possible by employing a liquid target. When using liquid targets, the target solution is Zn(NO₃)₂ solution[3] but if we changed this to a ZnCl₂ solution, we could get a target that has more Zn²⁺ ions, and thus obtain a higher activity[4],[5]. For the new target solution, an ideal concentration must be measured. In this present work, experiments were carried out to determine the solubility of ZnCl₂ in hydrochloric acid solutions, then the preliminary tests of a possible liquid target configuration was carried out. The actual irradiation is a work in progress.

1. BEVEZETÉS

A ^{68}Ga egy β^+ bomló radioizotóp, 68 perc felezési idővel. 3 fő γ -vonalának energiája 511keV, 1077keV és 1883keV[6]. Ezen paramétereinek hála a PET diagnosztikában rutinszerűen használják[1]. Ciklotron segítségével történő előállítás protonbesugárzással, a ^{68}Zn (p,n) ^{68}Ga magreakcióval történik. Szilárd targetek esetében a target egy fém mintatartó lemezből, és az azon található ^{68}Zn -ban dúsított préselt cinkvegyületből, esetleg galvanizált fémből vagy cinkfóliából áll[2]. Besugárzás után a targetet fel kell oldani, hogy a ^{68}Ga -ot kinyerjük a célsanyag mellől. A ^{68}Ga viszonylag rövid felezési idejének köszönhetően célszerű lenne a hosszú feloldási lépés kihagyása. Folyadéktarget alkalmazásával elkerülhetjük a problémát. Az irodalom említ folyadéktarget alapú ^{68}Ga termelésre módszereket, ám az eddigi módszereknél Zn(NO₃)₂ sóoldatot használtak[3]. A Zn(NO₃)₂ oldatot ZnCl₂ oldatra cserélve nagyobb cinktartalmú oldat nyerhető, így a kapott aktivitás is növelhető, továbbá a ^{67}Ga termeléséhez korábban kidolgozott, kloro-komplekx elválasztásán alapuló módszer is közvetlenül alkalmazható.

A ZnCl₂ lúgokban, vízben és híg sósavban való oldhatóságáról találunk irodalmi adatot[4], ám a töményebb sósavoldatokban való oldhatóságról nem. Erre az adatra azért lenne szükség, mert

csak tömény savoldatoknál jön létre az elválasztásnál jól alkalmazható ^{68}Ga -kloro-komplex. Az oldhatóságot megvizsgáltuk több savkoncentráció esetében is, és a hőmérsékletet is figyelembe vettük. Kiválasztottunk egy optimális sósav- illetve egy optimális ZnCl_2 koncentrációt. A besugárzás során kapott aktivitás kinyeréséhez az *iba* Synthera+ platformot fogjuk használni. A céltárgykamra funkciós elemei megegyeznek a ^{18}F termeléshez használt folyadéktargettel. Mindössze a targettest anyagát változtatjuk meg nióbbiumra, tekintettel a fém nióbbium nagy kémiai ellenállóképességére, jó hővezetésére és az elhanyagolható mennyiségben képződő szennyező radioizotópokra.

2. KÍSÉRLETI LEÍRÁS

Első lépésként megpróbáltunk cink-kloridot előállítani fémes cink, és tömény sósavoldat reakciójával. A kísérlethez ACS fémes cinket (99,8%), Sigma-Aldrich illetve ACS tisztaságú tömény sósav oldatot (37%), Sigma-Aldrich használtunk. Főzőlapon 5,12g fémre 30ml tömény sósavat öntöttünk, amit kevertettünk és két órán keresztül melegítettünk 35°C -on, egy óraüveggel lefedve. A két óra elteltével még maradt feloldatlan fém, ezért az oldathoz 5ml desztillált vizet adunk és 95°C -on melegítettük egy éjszakán át. A következő napra az összes fém feloldódott, és sűrű, sárgás színű szirupot kaptunk. Ezt a szirupot nem lehetett szárazra párolni, még úgy sem hogy levettük az óraüveget, és két napon keresztül melegítettük 100°C -on. A kapott viszkózus oldat lehűlve krémessé vált, ám nem kaptunk kristályokat.

Mivel a célunk oldhatóság mérése volt, fontos volt számunkra hogy a ZnCl_2 kristályok ne tartalmazzanak kristályvizet, ezért a kísérletet sikertelennek ítéltük, és az Avantor-tól vettünk Reagent Grade anhydrous ZnCl_2 -ot. Mivel a ZnCl_2 rendkívül higroszkópos, a kísérletek során igyekeztünk a szilárd anyagot óvni a levegő nedvességtartalmától. A ZnCl_2 -dal való munkát száraz argongázzal töltött laminált boxban végeztük, amelybe előzőleg egy petri csészényi P_2O_5 -ot (ACS reagent grade, 98%, Sigma Aldrich) tettünk. Ezt követően 20ml-es csavaros kupakos üvegedényeket argonnal átöblítettük, majd nagyjából 2g mennyiségű ZnCl_2 -ot juttattunk beléjük. Az edényeket a kupakkal lezárva ezután azokat analitikai mérlegen lemértük, és az üveg, illetve kupak súlyát kivonva az összetömegből megkaptuk a pontos ZnCl_2 tömegkeket. A vegyszeres dobozt a felbontást követően vákuum exikkátorban tároltuk, P_2O_5 felett. A sósavoldatokat mindig a kísérletezés napján frissen készítettük, a 37%-os tömény sósav desztillált vízzel való hígításával.

A kísérletezést kezdetben egyszerű módon végeztük: egy mágneses keverővel ellátott főzőlapra helyeztük a mintás üveget, és ehhez adagoltuk a savat, ám hamar rájöttünk, hogy az oldat jelentősen megmelegszik a sav hozzáadására. Emiatt az alábbi kísérleti elrendezést alkalmaztuk (**3. ábra**). A főzőlapra előbb vízfürdőt helyeztünk, ebbe merítettük a mérendő mintát. Számításba vettük olajfürdő használatát is, de mivel nem volt olyan mintánk, amit 80°C feletti hőmérsékleten vizsgáltunk volna, ezért ezt az ötletet elvetettük. A 0°C -on végzett kísérlet esetében jeges vizes fürdőt használtunk vízfürdőként. A főzőlap hőmérsékletét a digitális hőmérő szabályozza. A rendszer úgy van beállítva, hogy a hőmérő méri a vízfürdő hőmérsékletét, és igyekszik azt a főzőlapon beállított hőmérséklet értékén tartani. A kalibrált hőmérővel való vizsgálat azt mutatja, hogy a hőmérsékletet $\pm 2^\circ\text{C}$ pontossággal tartani lehet ilyen elrendezés mellett, az üvegcsében. Az oldhatóság mérését több sósavkoncentrációra, illetve több hőmérsékleten is elvégeztük.

Hagyományos esetben az oldhatóság mérésénél a folyadékhoz adnánk a szilárd anyagot, azonban itt a szilárd anyag nedvszívó képessége miatt ezt az eljárást elvetettük: helyette a szilárd anyaghoz adagoltunk sósav oldatot egy fecskendő segítségével. Mivel a folyadékot a sóhoz adva a kapott oldat intenzíven melegedett, ezért a sósavoldatot kis adagokban

(cseppenként) adtuk a rendszerhez, és adtunk időt neki, hogy a vízfürdő visszahűthesse. Ily módon addig adagoltuk a savoldatot, míg az összes szilárd anyag feloldódott. Ekkor az összes hozzáadott savmennyiséget feljegyeztük ($V_{\text{közelítő}}$). Az üvegcsét szárazra töröltük, és hagytuk, hogy szobahőmérsékletre álljon (melegített illetve hűtött minták esetében). Ezután a tömegét lemértük ($M_{\text{össz}}$). Az üvegcsé és a kupak ($M_{\text{üveg}}$), valamint a keverőmag (M_{kev}) tömegét előzetesen lemértük, a ZnCl_2 tömege ismert (M_{ZnCl_2}) és ezek ismeretében a sósavoldat tömege (M_{oldat}) kiszámolható az **1. egyenlet** segítségével. A hozzáadott sósavoldat pontos térfogatát (V_{pontos}) M_{oldat} , és az adott koncentrációra vonatkozó sűrűség ismeretében kiszámítottuk.

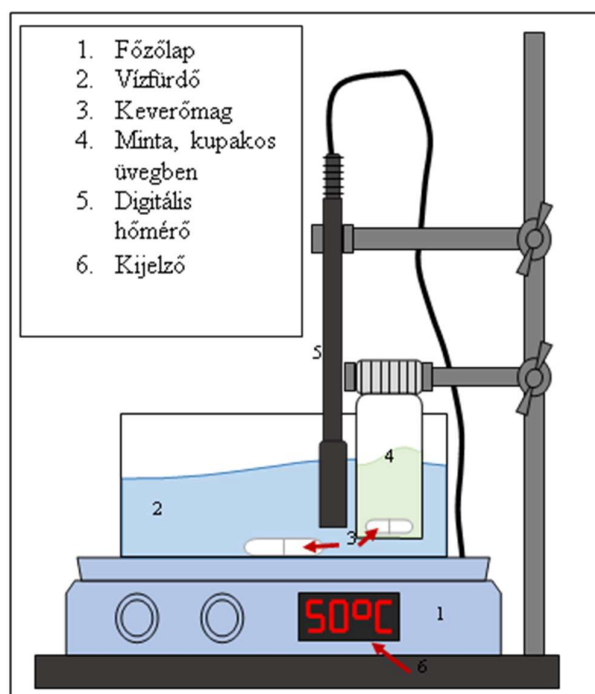
$$M_{\text{oldat}} = M_{\text{össz}} - M_{\text{üveg}} - M_{\text{ZnCl}_2} - M_{\text{kev}} \quad \text{1. egyenlet}$$

A sósavoldatok sűrűségét különböző koncentrációkon az alábbi táblázat (**2. táblázat**) tartalmazza:

Sósavoldat koncentrációja	1.00 mol/dm ³	3.00 mol/dm ³	6.00 mol/dm ³	9.00 mol/dm ³	12.0 mol/dm ³
Sűrűség (kg/dm ³)	1.01	1.05	1.07	1.14	1.18

2. táblázat: Sósavoldatok különböző koncentrációjához tartozó sűrűsége

Érdekes módon nem tapasztaltunk csapadékképződést egyik minta esetében sem (azonban egy kristály ZnCl_2 -ot a rendszerhez adva gyorsan megindult a kikristályosodás).



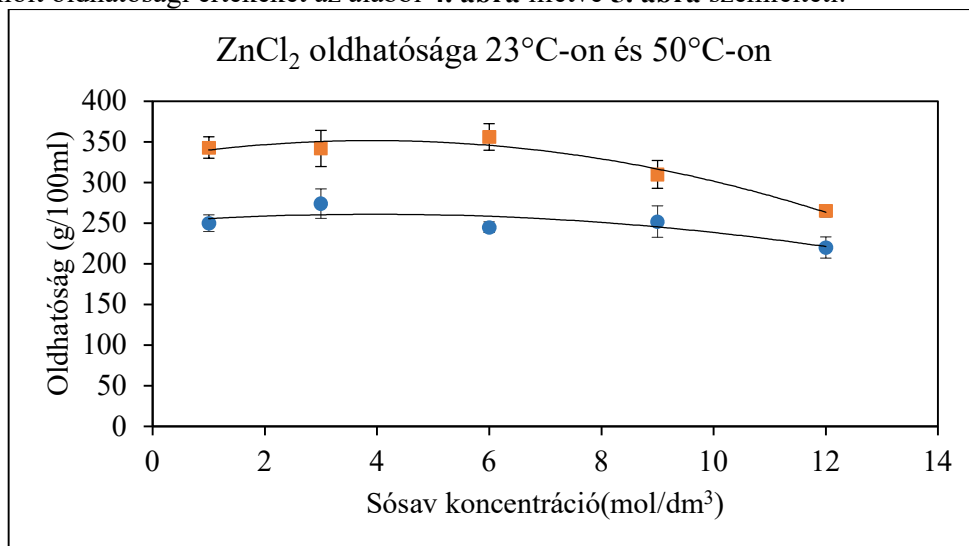
3. ábra: ZnCl_2 oldhatóságának vizsgálatára használt kísérleti elrendezés. A digitális hőmérő szabályozza a főzőlapon beállított hőmérsékletet. A digitális hőmérő pontosságát kalibrált higanyos hőmérővel ellenőriztük

Az oldhatóság-mérések elvégzése után a besugárzás előtti kísérleteket végeztük el. A besugárzáshoz egy korábban ^{18}F termeléshez használt folyadéktargetet választottunk. A target rendelkezik héliumos és vízhűtéssel, és az Atommagkutató Intézet vízszintes nyalábvégén kapott helyet a tesztelés során - itt fog történni a tényleges besugárzás is.

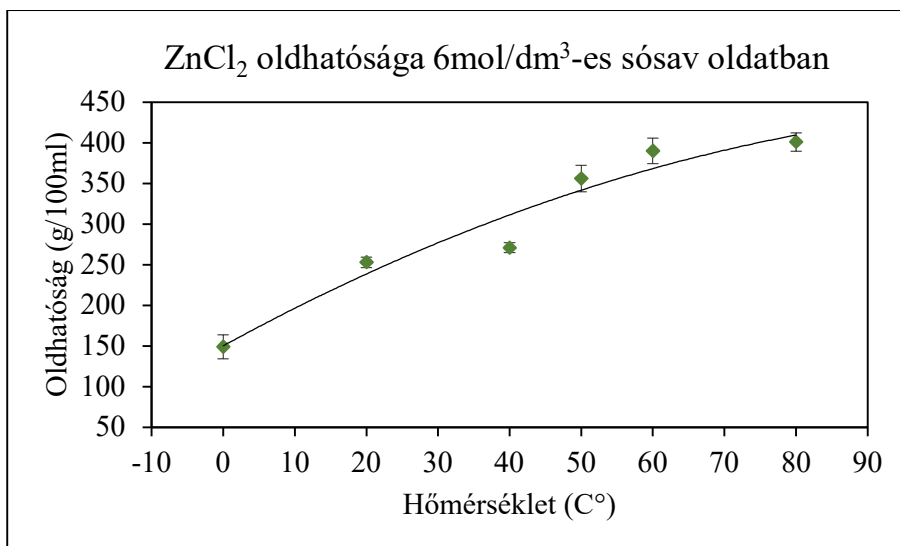
A tesztelés elkezdése előtt a nyalábvég elektronikus vezérlését fel kellett újítani, és az előregedett folyadék- illetve gázvezetékeket lecserélni. A szelepek és tömítések ellenőrzése illetve cseréje után a targetet a nyalábvéghez csatlakoztattuk, majd meggyőződöttünk a hélium illetve vízkör megfelelő szigeteltségéről. A folyadéktargetet desztillált vízzel feltöltve kísérleti besugárzást végeztünk, amely során nyomunkkövettük a fellépő nyomást, és azt hogy a rendszer nem ereszt-e sehol.

3. AZ EREDMÉNYEK KIÉRTÉKELÉSE

$V_{\text{közelítő}}$ és V_{pontos} jó egyezést mutat, azonban az utóbbi értelemszerűen pontosabb, így azzal számoltunk oldhatóságokat. A bemért $MZnCl_2$ és a kiszámolt V_{oldat} ismeretében kiszámítható az oldhatóság, amelyet 100ml sósavoldatra adtunk meg. A méréseket 1, 3, 6, 9 és 12 mol/dm³-es sósavoldatokkal végeztük szobahőmérsékleten (23°C) illetve 50°C-on, majd az optimálisnak talált sósavkoncentráción (6 mol/dm³) méréseket végeztünk 0, 20, 40, 50, 60 és 80°C-on. A kiszámolt oldhatósági értékeket az alábbi 4. ábra illetve 5. ábra szemlélteti.



4. ábra: ZnCl₂ oldhatósága 23°C-on és 50°C-on, különböző sósavkoncentrációk mellett. A kék kör alakú jelölő a 23°C-on, míg a narancssárga szögletes jelölő az 50°C-on mért adatokat jelöli



5. ábra: ZnCl₂ oldhatósága 6mol/dm³-es sósavban különböző hőmérsékleteken

A legnagyobb oldhatóságot 3, illetve 6 mol/dm³-es sósavkoncentráción érhetjük el, 23°C-on 274±18g/100ml, míg 50°C-on 356±16g/100ml-t. A hőmérséklet emelésével értelem szerűen emelkedik a só 6mol/dm³-es sósavoldatban való oldhatósága, ám a 60°C feletti hőmérsékleten jelentőség válik a sósavoldat párolgása, ami nehezen reprodukálhatóvá teszi a kísérleteket - ezért nem is végeztünk oldhatóságmérést nagyobb hőmérsékleteken.

A folyadéktarget és targetfeltöltő rendszer hűtőkörét (hátoldali vízhűtés és héliumos fronthűtés), a vákuumrendszerét teszteltük. A targetet összekapcsoltuk a nyalábvég vákuumrendszerével. Megtörtént az első nyomáspróba a folyadéktargeten ultratiszta vízzel.

4. KONLÚZIÓ

A legnagyobb mennyiségű ZnCl₂ sót 3-, illetve 6mol/dm³-es sósavoldatban lehet feloldani. Mivel a 6mol/dm³-es sósavoldat anizotróp, ezért célszerű ezt alkalmazni. A folyadéktargetként való alkalmazás során célszerű nem telített sóoldattal dolgozni, hogy az esetleges sókiválást elkerüljük és helyette egy ideális koncentrációt meghatározni, ám ezt a kísérleti besugárzásnál fogjuk kideríteni. Valamennyi kísérlet esetében a mért oldhatósági érték kisebb a ZnCl₂ vízben való oldhatóságánál[4], azonban így is kellő mennyiségű só feloldódik. A Szelecsényi et al[8] által megállapított optimális besugárzási paramétereket használva 4,5-14MeV-os protonnyalábbal 1 óra besugárzási idővel, (460µm vastag cink lemez) 5,76GBq aktivitás nyerhető. A cinkatomok folyadéktarget miatti hígulása 10 mol%-ra így is garantálja a GBq nagyságrendű aktivitást ⁶⁸Ga-ra.

A folyadéktarget az előzetes kísérletek alapján alkalmasnak tűnik ⁶⁸Ga termelésre [⁶⁸Zn]ZnCl₂ sósavas oldatából. A besugárzáshoz szükséges vákuum és hűtőrendszerek tesztelése után a nyomáspróba is eredményes volt. Ezért a kísérleteket a továbbiakban az új nióbiumfóliából készült target testtel fogjuk folytatni.

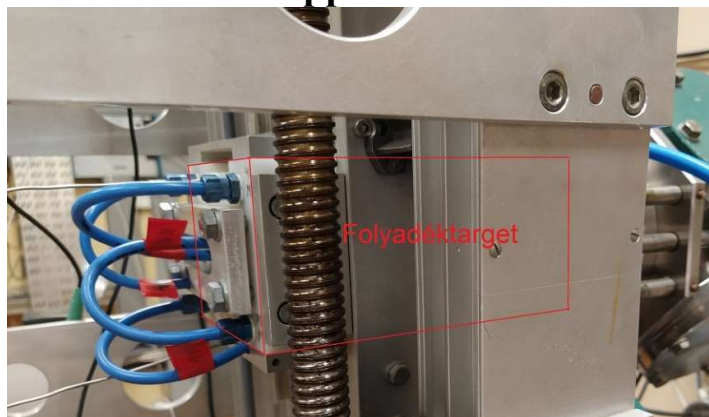
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kísérletek a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) támogatásával, a TKP2021-NTKA-42 projekt keretén belül valósultak meg. A támogatásért a kutatók köszönetüket fejezik ki az NKFIH felé.

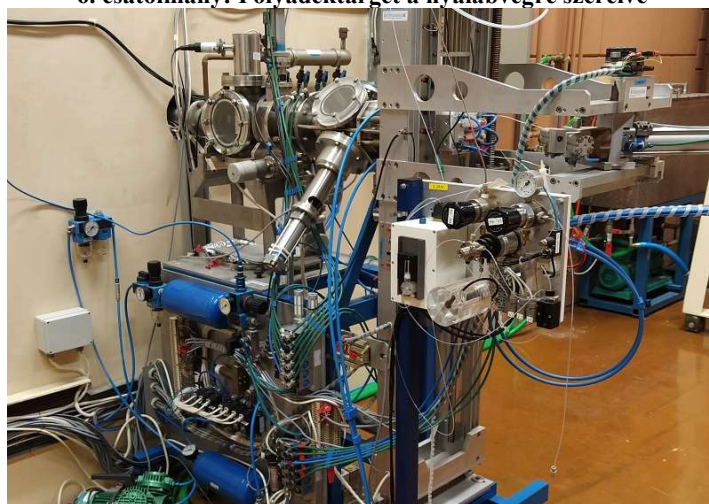
IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Benešová M. et al., *Elsevier*, Oxford, **2022**, 52.
- [2] <https://www-nds.iaea.org/medical/znp68ga0.html>. [Megtekintve: 2022. 09. 21.]
- [3] Mukesh P., et al., *Nucl. Med. Biol.*, **2019**, 74,49.
- [4] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ZINC-chloride> [Megtekintve: 2022. 09. 21.]
- [5] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ZINC-nitrate> [Megtekintve: 2022. 09. 21.]
- [6] Gallium-68 cyclotron production. *I. A. E. A.*, **2019**, 8.
- [7] Szelecsényi F. et al., *App. Rad. Iso.*, **1998**, 49, 1005.

appendix



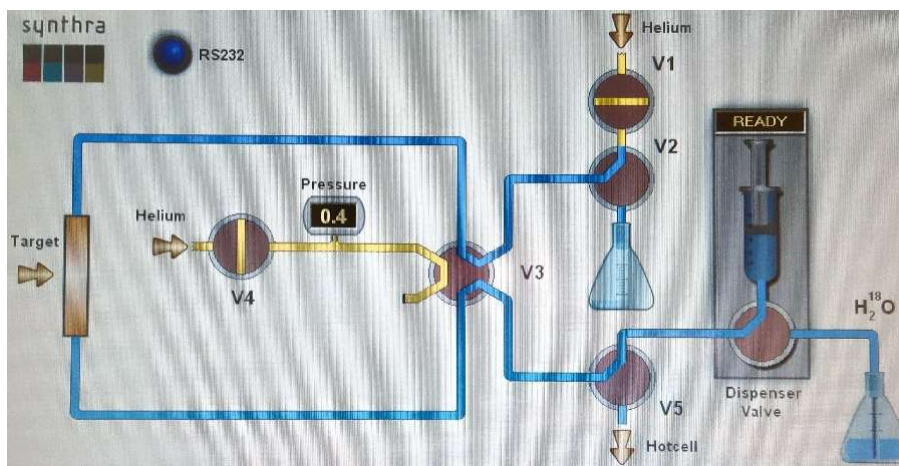
6. csatolmány: Folyadéktarget a nyalábvégre szerelve



7. csatolmány: Az Atommagkutató Intézet vízszintes nyalábvége



8. csatolmány: A már felújított elektronikus vezérlés



9. csatolmány: Synthra folyadéktarget kezelőszoftvere



10. csatolmány: Új Synthra+ platform

A [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 TARTALMÚ RADIOGYÓGYSZER KLINIKAI VIZSGÁLATI ENGEDÉLYÉNEK MEGSZERZÉSÉHEZ SZÜKSÉGES MINŐSÉGELLENŐRZŐ HPLC ELJÁRÁS KIFEJLESZTÉSE ÉS ALKALMAZÁSA

Varga Flóra, Forgács Viktória, Jósai István

*Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Orvosi Képalkotó Intézet Nukleáris Medicina Tanszék,
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.*

Absztrakt

A Debreceni Egyetem Orvosi Képalkotó Intézetében kifejlesztésre került a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 tartalmú radioaktív gyógyszerkészítmény egy nemzetközi gyógyszeripari szponzor megbízásából. A diagnosztikumot pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálatok alkalmával kívánjuk felhasználni egy gyógyszerfejlesztési projekt keretében. A klinikai vizsgálati engedély megszerzéséhez szükséges a minőségellenőrzési vizsgálatok kidolgozása. Munkánk célja a készítmény radiokémiai tisztaságának meghatározására alkalmas kromatográfiás eljárás kifejlesztése és alkalmazása volt. A vizsgálatokat Jasco típusú nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) rendszerrel végeztük. A vizsgálati protokollt-, validálási-, stabilitási- és batch analízis eredményeket beillesztettük az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) számára benyújtandó IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) dokumentációba. A hatóság jóváhagyta az analitikai vizsgálatokat és engedélyezte a klinikai vizsgálatok megkezdését.

Abstract

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 has been developed at the Department of Medical Imaging, University of Debrecen. The project was supported by an international pharmaceutical sponsor. The radiopharmaceutical is aimed to use in positron emission tomography (PET) investigation applied for drug development process. The quality control of radiotracer is critical for authorization of the clinical trial. The goal of our work was to develop a high performance liquid chromatographic (HPLC) method for determination of radiochemical purity of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11. The HPLC protocol and the results of validation were attached to the IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) documentation and submitted to OGYÉI (National Institute of Pharmacy and Nutrition). The authority approved the analytical studies, and the clinical trial authorization process was successful.

1. BEVEZETÉS

A pozitronemissziós tomográfia az egyik legmodernebb funkcionális képalkotó eljárás. A vizsgálat során radioaktív izotópot tartalmazó molekulát juttatnak az élő szervezetbe, amely segítségével feltérképezhetők a szervezetben végbemenő kóros folyamatok. A jelzett vegyület dúsulási helye jól látható formában jelentkezik a PET/CT felvételen. A [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 elsődleges indikációja a prosztaták diagnosztizálása, mégpedig a primer tumor, metasztázis és kiújulás keresése.

A Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina gyártóhelyén a [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 gyártása tisztatéri körülmények között zajlik. A ⁶⁸Ga radionuklidot izotópgenerátorból nyerjük sósavas elúciót követően. A kapott izotóp ionos formában kerül felhasználásra a prosztataspécifikus membrán antigén ligandum (PSMA) jelzésére. A folyamatot Scintomics automatizált szintézispanelen valósítjuk meg GMP (Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat) feltételek mellett. A gyártási tétel 14 ml, melyből letöltésre kerül ampulla minőségellenőrzésre, sterilitás

vizsgálatra, bakteriális endotoxin vizsgálatra, ellenmintára, és diagnosztikai célból. Termékként legfeljebb kettő betegadagnak megfelelő steril injekciós oldatot kapunk.

A [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 kifejlesztése egy gyógyszeripari szponzor megbízásából valósult meg. A forgalomban lévő terméke indikációs területének a kibővítési lehetőségét [^{68}Ga]Ga-PSMA-11/PET vizsgálatokkal kívánja alátámasztani. A radiógyógyszer klinikai vizsgálati engedélyének a megszerzéséhez és az IMPD dokumentáció összeállításához szükséges a [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 radiokémiai tisztaságának a meghatározása. Ebből kifolyólag a munkánk alapvető célja egy HPLC eljárás kifejlesztése volt. A kidolgozott módszert a validálást követően alkalmazni tervezzük a batch analízishez és stabilitás vizsgálatához.

2. ANYAG ÉS MÓDSZEREK

2.1 Alkalmazott anyagok és berendezések

A kromatográfiás módszer kidolgozásához Jasco HPLC rendszert alkalmaztunk, amely a következő egységekből áll: gázmentesítő, eluenskeverő rendszer, PU-2080 HPLC pumpa, AS-910 automata mintaadagoló, oszlopváltó, Supelco LC-18-DB 150 x 3 mm, 3 μm és Kinetex XB-C18 50 x 4,6 mm, 2,6 μm kolonna, UV-2075 PDA detektor és saját fejlesztésű plastik szcintillációs radioaktivitás detektor. A kromatogramok kiértékeléséhez ChromNAV szoftvert használtunk. A mérésekhez mozgófázisként két eluálószeret alkalmaztunk; az A eluens 0,1% trifluor-ecetsav (TFA) vízben és a B eluens 0,1% TFA acetonitrilben volt. Referencia anyagnak pedig az inaktív [$^{\text{nat}}\text{Ga}$]Ga-PSMA-11 50 $\mu\text{g/mL}$, a [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 <100 MBq/ml, valamint a [^{68}Ga]GaCl₃ <100 MBq/ml oldatokat alkalmaztuk.

2.2 Európai Gyógyszerkönyv által ajánlott kromatográfiás módszer

Az előzetes kísérletek során az Európai Gyógyszerkönyv szerinti eljárást reprodukáltuk a saját HPLC rendszerünkön [1]. Az elválasztást a Supelco kolonnán hajtottuk végre az alábbi körülmények mellett: a vizsgálat ideje 16 perc, a vizsgálti minta az inaktív Ga-PSMA-11, melynek térfogata 20 μl volt. Az áramlási sebességet 0,6 ml/percre állítottuk és a detektálási hullámhossz 280 nm volt. Az 1. táblázatban látható az alkalmazott gradiens elúció:

Idő (perc)	A eluens (%)	B eluens (%)
0	95	5
10	60	40
16	95	5

1. táblázat: Gradiens elúció paraméterei a Supelco kolonna alkalmazásával

A vizsgálat során kapott kromatogramon a komponens két csúcs formájában jelenik meg, amelyek a Ga-PSMA-11 sztereoizomerjeihez tartoznak. A Gyógyszerkönyvi követelmény értelmében a két csúcs felbontása nagyobb kell, hogy legyen, mint 1,5. Esetünkben ez az érték 1,7-nek adódott. A kapott érték megfelelő volt, ugyanakkor szeretnénk volna további kísérletekkel optimalizálni az ajánlott módszert a nagyobb üzembiztonság elérése végett, tekintettel arra, hogy a módszer használatbavételével a kolonna teljesítménye idővel csökken.

3. EREDMÉNYEK

3.1 A kromatográfiás csúcsok megfelelő felbontásához szükséges acetonitril tartalom optimalizálása

A Gyógyszerkönyvi ajánlason kívül négy különböző eluens összetétel mellett vizsgáltuk a csúcsfelbontást. Eredményeink alapján a 30-50%-os A eluens tartalom mellett az acetonitril arány csökkenésével arányosan nő a rezolúció a 1,47-2,31-os tartományban (2. táblázat). Figyelembe véve a 2,07-os csúcsfelbontást, illetve a közel 10 perces retenciós időt a 35%-os acetonitril arányt választottuk a további vizsgálatainkhoz.

Acetonitril tartalom (%)	Retenciós idő (perc)	Felbontás (Rs)
30	10,84±0,02	2,31±0,02
35	10,03±0,02	2,07±0,03
40 (Ph. Eur.)	9,46±0,03	1,71±0,03
45	8,92±0,01	1,64±0,01
50	8,50±0,01	1,47±0,02

2. táblázat: A kapott retenciós idők és felbontások az acetonitril tartalom függvényében

3.2 A kezdeti acetonitril tartalom hatása az elválasztásra

A kezdeti acetonitril elhagyása mellett a csúcsfelbontás 1,74-ra csökkent. Ezzel szemben 10%-os kiindulási szerves oldószer tartalomnál 2,29-os csúcsfelbontást kaptunk (3. táblázat). A rezolúció kis mértékű változása miatt az Európai Gyógyszerkönyv által ajánlott kezdeti 5%-os acetonitril tartalommal folytattuk méréseinket.

Kezdeti acetonitril tartalom (%)	Retenciós idő (perc)	Felbontás (Rs)
0	10,65±0,01	1,74±0,01
5 (Ph. Eur.)	10,03±0,02	2,07±0,03
10	8,83±0,01	2,29±0,02

3. táblázat: A kapott retenciós idők és felbontások a kezdeti acetonitril tartalom függvényében

3.3 Az áramlási sebesség hatása a csúcsfelbontásra

Az eluensáramlás hatását a rezolúcióra a 0,4-0,6-0,8 ml/perc sebesség mellett vizsgáltuk (4. táblázat). A várttal ellentétben kisebb áramlási sebesség mellett a felbontás értéke csökkent. Eredményeink szerint a 0,8 ml/perces áramlási sebesség tűnik a legmegfelelőbbnek, ugyanakkor figyelembe véve a jelentős nyomásesést, a kolonna védelme érdekében a 0,6 ml/perc értéket választottuk, amelynél a Gyógyszerkönyvi követelmény a készülék nyomástűrésének megfelelően teljesül. 0,6 ml/perc sebességnél 20,0 MPa, ezzel szemben 0,8 ml/perc sebességnél 27,0 MPa nyomásesést tapasztaltunk.

Áramlási sebesség (ml/perc)	Nyomásesés (MPa)	Felbontás (Rs)
0,4	13,0±0,02	1,50±0,01
0,6 (Ph. Eur.)	20,0±0,01	2,07±0,03
0,8	27,0±0,02	2,45±0,04

4. táblázat: A retenciós idők és felbontások változása az alkalmazott áramlási sebesség függvényében

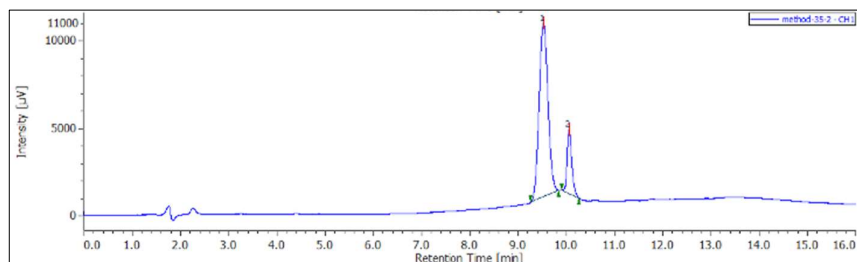
3.4 Véglegesített módszer körülményei és alkalmazása

A Supelco kolonnához tartozó optimalizált kromatográfiai körülmények a következők lettek: 5%-os kezdeti és 35%-os végső acetonitril tartalom mellett, illetve 0,6 ml/perc áramlási sebességnél a sztereoisomerek csúcsainak felbontása 2,07-os értéknek adódott, ami eleget tesz az rendszeralkalmassági elvárásoknak. A Gyógyszerkönyvi módszerrel elért 1,7-es csúcsfelbontást az optimalizált körülmények mellett így növelni tudtuk, amivel jelentősen növekedett a módszer hosszútávú használhatósága.

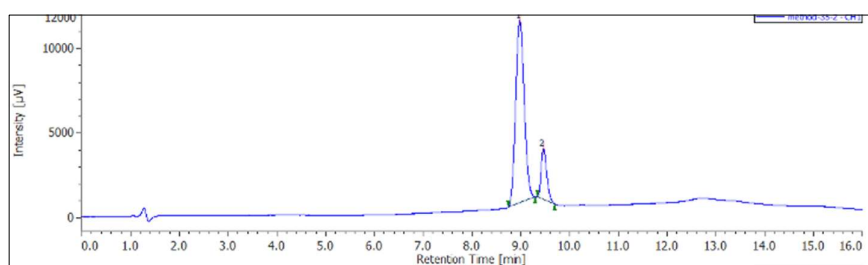
Ezzel párhuzamosan ugyanezeket az optimalizációs vizsgálatokat végeztük el a Kinetex kolonnán (1. ábra) a kromatográfiai teljesítmény további javulását remélve és egy rövidebb vizsgálati eljárás kifejlesztésében bízva. Eredményeink azt mutatták, hogy csak a gradiens elúció körülményei térnek el a Supelco kolonnával alkalmazottaktól, az 5%-os kezdeti acetonitril tartalom és a 0,6 ml/perces áramlási sebesség azzal megegyező (5. táblázat). Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy hasonló csúcsfelbontás mellett a vizsgálati idő nem csökkent a rövidebb kolonnával történő vizsgálatkor. Ebből kifolyólag a továbbiakban a Supelco kolonnát választottuk (2. ábra).

Idő (perc)	A eluens (%)	B eluens (%)
0	95	5
10	70	30
16	95	5

5. táblázat: Gradiens elúció paraméterei a Kinetex kolonna alkalmazásával

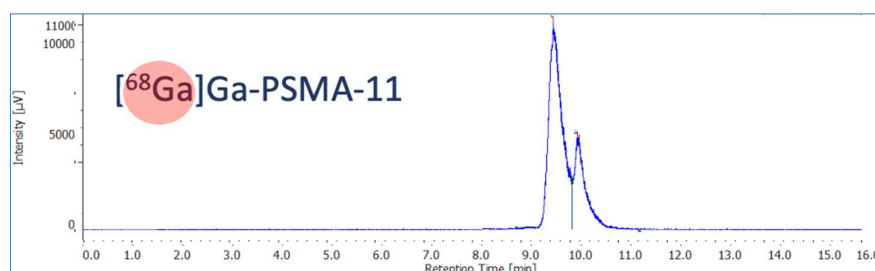


1. ábra: A Kinetex kolonnával kapott kromatogram az inaktív minta esetén



2. ábra: A Supelco kolonnával kapott kromatogram az inaktív minta esetén

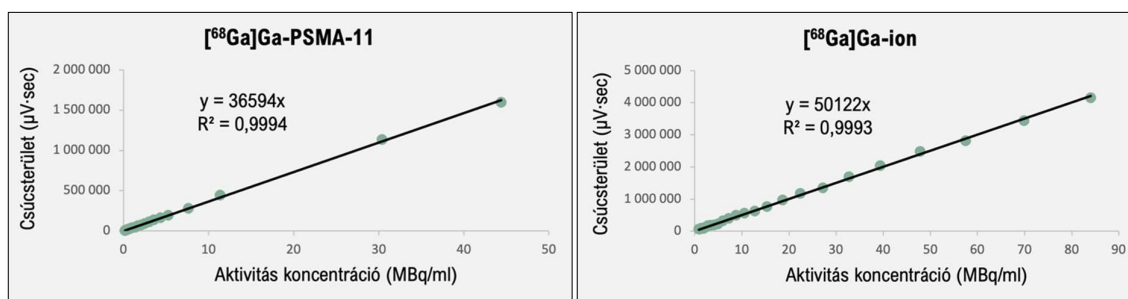
A véglegesített módszert alkalmaztuk a radioaktív [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 minta vizsgálatánál (3. ábra), ahol a radioaktivitás detektoron mért csúcsok felbontása 1,5 lett.



3. ábra: A Supelco kolonnával kapott [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 minta kromatogramja

3.5 Validálás

A módszer validálását az ICH (International Council of Harmonisation) irányelveknek [2] és a Helyes Radiógyógyszergyártási Gyakorlatnak megfelelően végeztük [3]. Vizsgáltunk linearitást, visszanyerést, detektálási- és meghatározási határértéket. Az 1-85 MBq/ml-es tartományon belül a kromatográfiás csúcsok területét ábrázoltuk a radioaktivitás koncentráció függvényében. A kapott pontokra egyenest illesztettünk. A regressziós koefficiens (R^2) értéke mind a [^{68}Ga]Ga-PSMA-11, mind a [^{68}Ga]Ga(III)-ion esetében nagyobb volt, mint 0,99 (4. ábra).



4. ábra: Linearitás vizsgálat

A radioaktív komponensek visszanyerésére 79 és 102%-ot kaptunk. A detektálási határérték (LOD) az a legkisebb koncentráció, amelynél még detektálható a komponens. Erre kevesebb, mint 1,0 µg/ml-t kell kapni, a PSMA-11 esetében 0,22 µg/ml, míg a Ga-PSMA-11 esetében 0,77 µg/ml értékeket kaptunk.

3.6 Batch analízis

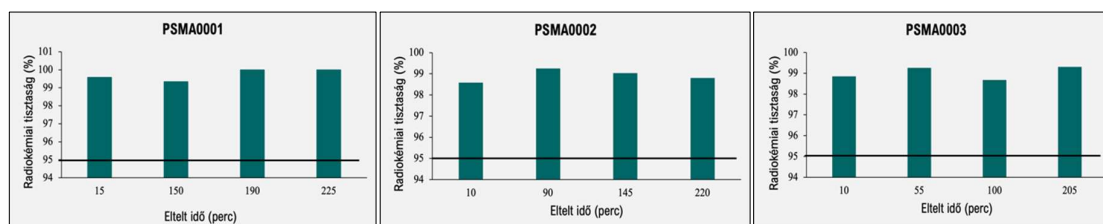
A klinikai vizsgálati engedély megszerzéséhez három sikeres egymást követő gyártási tétel minőségellenőrzését végeztük el. A kidolgozott módszerünkkel minden esetben 95% feletti radiokémiai tisztaságot kaptunk, ami megfelelt a követelményeknek (6. táblázat).

Gyártási tételszám	Termelt aktivitás (MBq)	Radiokémiai tisztaság (%)	Követelmény
PSMA0001	770	99,58	≥ 95%
PSMA0002	838	98,59	
PSMA0003	740	98,85	

6. táblázat: A három gyártási tétel radiokémiai tisztasága

3.7 Stabilitás vizsgálat

A batch analízissel párhuzamosan elvégeztük a három gyártási tételből származó minták radiokémiai stabilitás vizsgálatát. A minták felhasználhatósági ideje 180 perc, ami alatt négy HPLC vizsgálatot szükséges elvégezni. Eredményeink alapján a szobahőmérsékleten tartott minták radiokémiai tisztasága a lejáratú időn belül nem csökkent 95% alá (5. ábra).



5. ábra: A stabilitás vizsgálat eredményei

4. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk eredményeként sikeresen kifejlesztettünk egy HPLC eljárást a $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ humán diagnosztikai készítmény radiokémiai tisztaságának meghatározására. Elvégeztük a módszer validálását a nemzetközi irányelvek alapján. A módszert alkalmaztuk három gyártási tétel esetén batch analízis és stabilitási vizsgálat céljából. A kapott eredményeket összegeztük és beillesztettük az IMPD dokumentációba, ami benyújtásra került 2022 januárban az OGYÉI felé. Tavasszal a hatóság jóváhagyta az analitikai vizsgálatokat és engedélyezte a klinikai vizsgálatok megkezdését.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatás a Richter Gedeon Nyrt. Centenárium Alapítvány, 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.; Richter Gedeon Plc. Centennial Foundation, 1103 Budapest Gyömrői st. 19-21. anyagi hozzájárulásával valósult meg.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Pharmacopoeia (**2021**) European Pharmacopoeia (10.4 edition), European Directorate for the Quality of the Medicines, Strasbourg, France, GALLIUM (68Ga) PSMA-11 INJECTION. 5397-5398.
- [2] ICH Guidelines, Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation Q2(R2)/Q14, Nov. **2018**.
- [3] N. Gillings et al., *EJNMMI radiopharm. chem.*, **2021**, 6, 8.

NORMÁL ÉS METILEZETT HEXAKARBAMID-VAS(III)-KOMPLEX SÓK VIZSGÁLATA

Béres Kende Attila^{1,2}, Homonnay Zoltán¹, Filarszky Ildikó^{1,2}, Kótai László²

¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Intézet, Magkémiai Laboratórium, Budapest

²ELKH TTK, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Plazmakémiai Kutatócsoport, Budapest

Absztrakt

Kutatásunk célja – hasonlóan korábbi munkáinkhoz [1-3] – a vas(III) különböző redukáló ligandumokkal (karbamid, N-metil-, N,N- és N,N'-dimetilkarbamid) és különböző oxidáló anionokkal (pl. NO_3^- , MnO_4^- , ClO_4^-) alkotott komplex sóinak előállítása és szerkezetvizsgálata volt. Az előállított komplexeket por- és egykristály-röntgendiffrakció, Mössbauer-, infravörös és Raman-spektroszkópia segítségével vizsgáltuk. A normál és metilezett karbamidok esetén a szubsztitúció mértékének és milyenségének függvényében eltérő ligandumszféra alakul ki.

Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálatokkal meghatároztuk a karbamid, N-metil-, és N,N'-dimetil-karbamid és különböző anion (ClO_4^- , MnO_4^- , $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$) tartalmú komplexek Debye-hőmérsékletét (Θ_D). Az eredmények azt mutatják, hogy a H atomok deutériumra vagy metilcsoportokra történő cseréje nagymértékű Θ_D változást eredményez. Ennek hátterében az állhat, hogy a hidrogénkötések erőssége és mennyisége változik, valamint metilezés hatására további molekula/rácsrezgés jelennek meg.

Abstract

The aim of our work was – continuing our previous efforts [1-3] – preparation and structural characterization of various iron(III) complexes having different kinds of (reducing) ligands (urea, N-methylurea, N,N- and N,N'-dimethylurea) and oxidizing anions (NO_3^- , MnO_4^- , ClO_4^- etc.). Structural characterization has been performed by single crystal X-ray diffraction and various spectroscopic (Mössbauer, IR, Raman) methods. The coordination sphere are different in the case of urea, N-methylurea, N,N-dimethylurea and N,N'-dimethylurea complexes due to the structure of the ligands.

The Debye-temperature (Θ_D) of different complexes that contain urea, N-methylurea or N,N'-dimethylurea ligands and different anions (ClO_4^- , MnO_4^- , $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$) could be determined by Mössbauer spectroscopy. The results show that the substitution of the H atoms by deuterium or methyl groups causes drastic change in the Θ_D . The explanation for this change may be related to the different number and strength of the hydrogen bonds and additional molecular/lattice vibrations due to the presence of the methyl groups.

1. BEVEZETÉS

Jelen munkámban különböző vas(III)-komplex sók előállításával és szerkezetük vizsgálatával foglalkozom. A komplexek ligandumjaikban (karbamid, N-metil-, N,N- és N,N'-dimetil-, tetrametil-karbamid) és anionjaikban (pl. NO_3^- , MnO_4^- , ClO_4^-) térnek el egymástól. A téma előzménye korábbi munkáink [1-3], továbbá Sell [4,5], Barbieri [6,7] valamint Russo és mtsai [8-10] publikációi. Célkitűzésem a komplexek szintézis-módszerének optimalizálása, valamint a vegyületek szerkezetének és tulajdonságainak részletesebb vizsgálata minden elérhető módszer segítségével (röntgendiffrakciós analízis (por és egykristály) és rezgési spektroszkópiák (infravörös és Raman-spektroszkópia)). Mivel az előállított komplexekben vas központi atom található, így a szokásos vizsgálati módszerek mellett elsősorban a Mössbauer-spektroszkópiát alkalmaztam, mivel a γ -sugarak visszalökődésmentes magrezonancia-abszorpciója különlegesen érzékeny a vas körüli elektronszerkezet finom változásaira. Ennek az érzékenységnak köszönhetően a szerkezetben történő kisebb változások is nagymértékű eltérést okoznak például a Debye-hőmérsékletben is (Θ_D). Munkám során a szerkezetvizsgálat

mellett az izotópeffektus valamint a ligandum- és anioncsere Θ_D -re gyakorolt hatását vizsgáltam.

2. KÍSÉRLETI MUNKA

2.1. Komplexek előállítása

A vas(III)-komplexeket az ELKH Természettudományi Kutatóközpont laboratóriumában állítottam elő az [1,2,6,7,9] munkák alapján.

2.2. Spektroszkópai módszerek

A Mössbauer-spektroszkópiás méréseket az ELTE Kémia Intézet Magkémiai Laboratóriumában végeztem. A szobahőmérsékletű méréseket egy Ranger (USA), a 80K-es méréseket egy WISSEL típusú spektrométerrel, állandó gyorsulású üzemmódban, ± 3 , ± 6 , ± 10 mm·s⁻¹ sebességtartományban végeztem. A ⁵⁷Co(Rh) forrás aktivitása 0,74 GBq volt. A hőmérsékletet folyékony nitrogén és JANIS típusú kriosztát segítségével állítottam be. A spektrométerek kalibrációja szobahőmérsékleten α -vas segítségével történt, amire a megadott izomereltolódások is vonatkoznak. A spektrumok kiértékelése MossWinn 4.0 program használatával történt [11]. Minden mintaelőkészítés során 20-40% polietilén port is adtam a mintákhoz. Ennek az a jelentősége, hogy Mössbauer-spektrumokban a textúra effektus miatt fellépő esetleges vonalintenzitás-aszimmetriákat elkerüljük. A Debye-hőmérséklettel kapcsolatos (Θ_D) mérések legalább 7 különböző hőmérsékleten, 80-260 K közötti hőmérséklettartományban arányosan elosztva történtek. A kapott spektrumok alapvonalra normált csúcs alatti területének hőmérsékletfüggéséből kapható meg a Debye-hőmérséklet, ami ismeretében kiszámítható az adott hőmérsékletre vonatkozó Mössbauer-Lamb-faktor. A hőmérsékletfüggést megadó pontsorozatra a teljes $f(\Theta_D, T, E_R)$ formulát illesztettük [12] saját fejlesztésű szoftver segítségével.

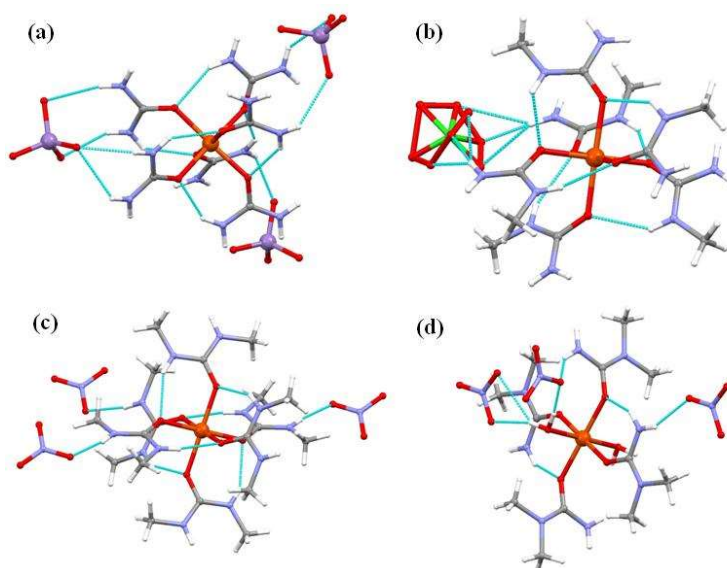
A por-röntgendiffrakciós méréseket Philips PW 1050 Bragg-Brentano készüléken végeztem a Természettudományi Kutatóközpontjában (grafit monokromátor, 4-70°, 0,04°-os, 40 kV, 35 mA, Cu K α -forrással).

A [Fe(MMU)₆](ClO₄)₃ (MMU=monometil-karbamid) és [Fe(1,1-DMU)₄(H₂O)₂](NO₃)₃ (1,1-DMU=1,1-dimetil-karbamid) egykristály-röntgendiffrakció mérések RIGAKU R-AXIS RAPID II készüléken történtek (Mo K α -sugárzás, $\lambda=0,71073$ Å, -145 °C), a Természettudományi Kutatóközpontban. A Fe(1,3-DMU)₆](NO₃)₃ mérése (1,3-DMU=1,3-dimetil-karbamid) egy Rigaku XtaLAB Synergy R típusú diffraktométer (Cu K α -sugárzás, $\lambda=1,540562$ Å, -173,15 °C) készüléken történt az ELTE, Kémia Intézet, Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratóriumában.

3. EREDMÉNYEK ÉS DISZKUSSZIÓ

3.1 Egykristály-röntgendiffrakció

A hexakarbamid-vas(III)-komplexek esetében a ligandumok oktaédesen helyezkednek el a vas(III)-ion körül (1. (a) ábra) és a szerkezetet belső hidrogénkötések stabilizálják [1-3]. A ligandumok elrendeződése hasonlít a hajócsavarhoz, és a ligandumok iránya azonos a kation egy bizonyos oldalán (a ligandumok csavarodása ellentétes a két oldalon), így centroszimmetrikus. Az anionok oxigén atomjai hidrogénkötéseken keresztül kapcsolódnak a karbamid ligandum hidrogénjeihez (1. (b) ábra), viszont a metil csoportok számának növekedésével, a hidrogénkötések száma csökken. Az eddig nem publikált cellák paramétereit az 1. táblázatban foglaltam össze.



1. ábra. Az (a) $[\text{Fe}(\text{U})_6]^{3+}$ [1], (b) $[\text{Fe}(\text{MMU})_6]^{3+}$, (c) $[\text{Fe}(1,3\text{-DMU})_6]^{3+}$ és (d) $[\text{Fe}(1,1\text{-DMU})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ komplex kationok szerkezete és a hidrogénkötések a szerkezetben (— szén, — hidrogén, — oxigén, — nitrogén, — vas, — hidrogénkötés).

1. táblázat. Az újonnan vizsgált vas(III)-komplexek cellaparaméterei.

$[\text{Fe}(\text{MMU})_6](\text{ClO}_4)_3$	$[\text{Fe}(1,3\text{-DMU})_6](\text{NO}_3)_3$	$[\text{Fe}(1,1\text{-DMU})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_3$
<i>R</i> -3 <i>c</i> (Trigonális)		<i>P</i> -1 (Triklin)
a: 20,6578 Å b: 20,6578 Å c: 13,0555 Å α : 90,00° β : 90,00° γ : 120,00°	a: 12,1210 Å b: 12,1210 Å c: 22,5689 Å α : 90,00° β : 90,00° γ : 120,00°	a: 9,8655 Å b: 10,5568 Å c: 15,5569 Å α : 77,66° β : 76,54° γ : 62,24°

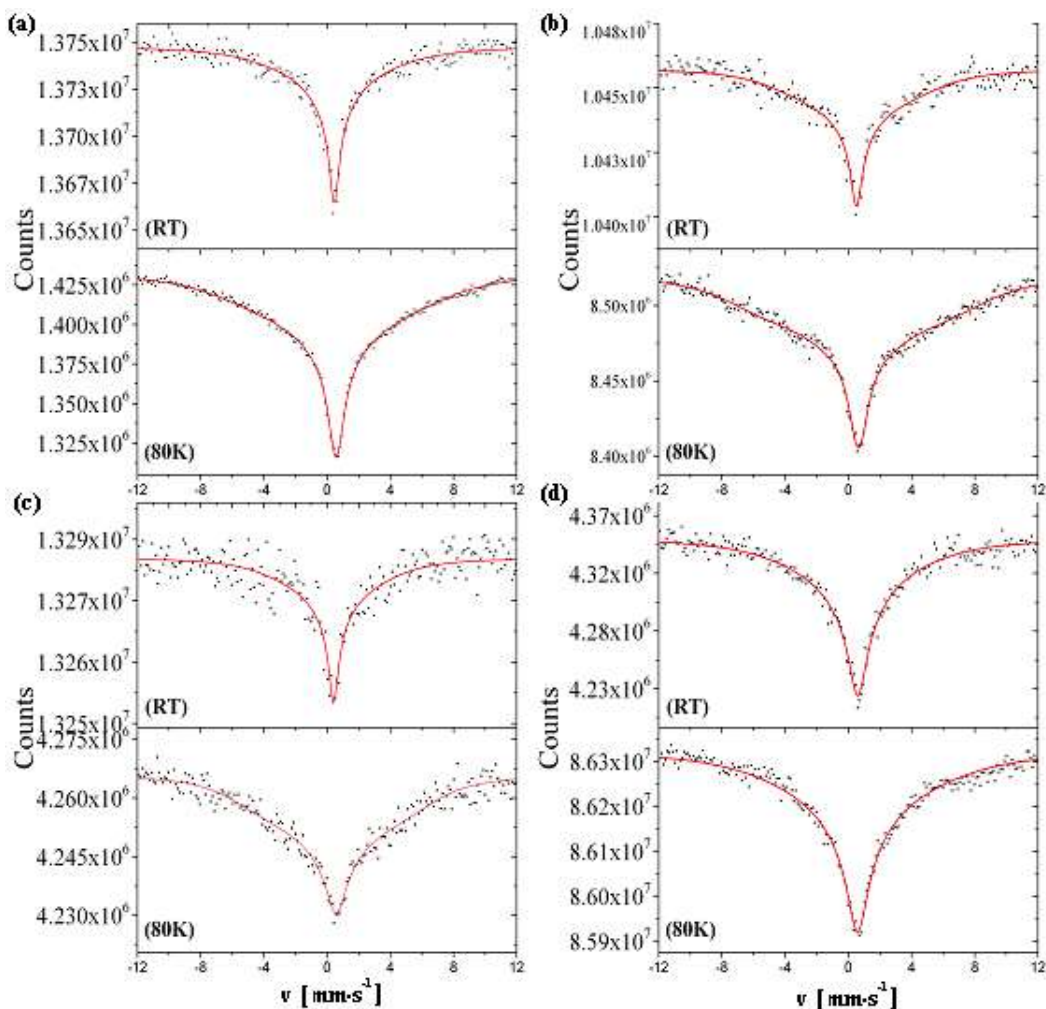
Látható az 1(d) ábrán, hogy a $[\text{Fe}(1,1\text{-DMU})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ kation esetén csak négy metilezett karbamid ligandum képes koordinálni a központi atomhoz és az oktaéderes szerkezetet két víz molekula koordinálása egészíti ki. Ennek oka az aszimmetrikus, kettős szubsztitúció okozta sztérikus gátlás. Ennek a két hatásnak az egyidejű jelenléte szükséges ehhez, mivel az 1(b) ábrán látható $[\text{Fe}(\text{MMU})_6]^{3+}$ kation esetén az aszimmetrikus szubsztitúció és az 1(c) ábrán látható $[\text{Fe}(1,3\text{-DMU})_6]^{3+}$ kettős szubsztitúció egymagában nem okoz sztérikus gátlást.

3.2 Mössbauer-spektroszkópia

A Mössbauer-spektrumok az aniontól és a ligandumok fajtájától függetlenül – még kevert ligandumok esetén is – alig különböznek egymástól és a korábban publikáltaktól [1,2,8-10]. A spektrumok paramágneses spinrelaxációt mutatnak (2. ábra), a Blume-Tjon (B-T) modell alkalmazásával kapott izomereltolódás (δ) és félértékszélesség (Γ) értékeket a 2. táblázatban foglaltam össze. A spektrumvonalalak kialakulásának hátterében a nagy vas-vas távolság állhat, amely minden esetben legalább 6 Å az egykristály-röntgendiffrakciós mérések alapján. A vegyületek esetében a vonalak a hőmérséklet csökkentésének hatására szélesednek, tehát nem tisztán spin-spin kölcsönhatás játszik szerepet a paramágneses spinrelaxáció kialakulásában [13].

A komplexek Mössbauer-spektrumán látható (2. ábra), hogy a mérés hőmérséklete és a komplex kation változása nagyban befolyásolja a mért spektrumok statisztikáját. A hűtés hatására közel egy nagyságrenddel kevesebb beütés szám esetén a statisztika sokkal jobb, mint a szobahőmérsékletű mérések esetében (2. ábra). Sokkal fontosabb viszont, hogy közel azonos beütésszám esetén a metilezés mértékének növekedésével romlik a mért spektrum „statisztikája” (pl összehasonlítva a 2 (a) és (c) ábrát). Utóbbi a Mössbauer-Lamb faktorok

csökkenésének is betudható, ezért következő célunk a komplexek Debye-hőmérsékletének (Θ_D) meghatározása volt. Feltételezésünk szerint, ha a vas(III)-hoz kapcsolódó ligandum flexibilitása változik – pl. a karbamid ligandum metilezésének hatására további molekula/rácsrezgés jelennek meg –, akkor a komplexek Mössbauer-Lamb-faktora, azaz a Mössbauer-mérhetősége csökken. Az irodalomban erre irányuló konkrét kutatás nem található. A mért vegyületeket és a Θ_D értékek a 3. táblázatban foglaltam össze. Fontos megjegyezni, hogy a Θ_D alapját képző Debye-modell, köbös, egyatomos kristályrácsra értendő, így ettől eltérő kristályrácsok esetén csak közelítésnek tekinthető, ez is lehet az oka annak, hogy a mért Θ_D értékek szórása nem csökken ± 15 K alá (3. táblázat és 3. ábra).



2. ábra. A vas(III)-komplexek Mössbauer-spektrumai 80 K és 298 K hőmérsékleten: (a) $[\text{Fe}(\text{U})_6](\text{ClO}_4)_3$, (b) $[\text{Fe}(\text{MMU})_6]\text{Cl}_3$, (c) $[\text{Fe}(1,3\text{-DMU})_6](\text{ClO}_4)_3$ és (d) $[\text{Fe}(1,1\text{-DMU})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_3$.

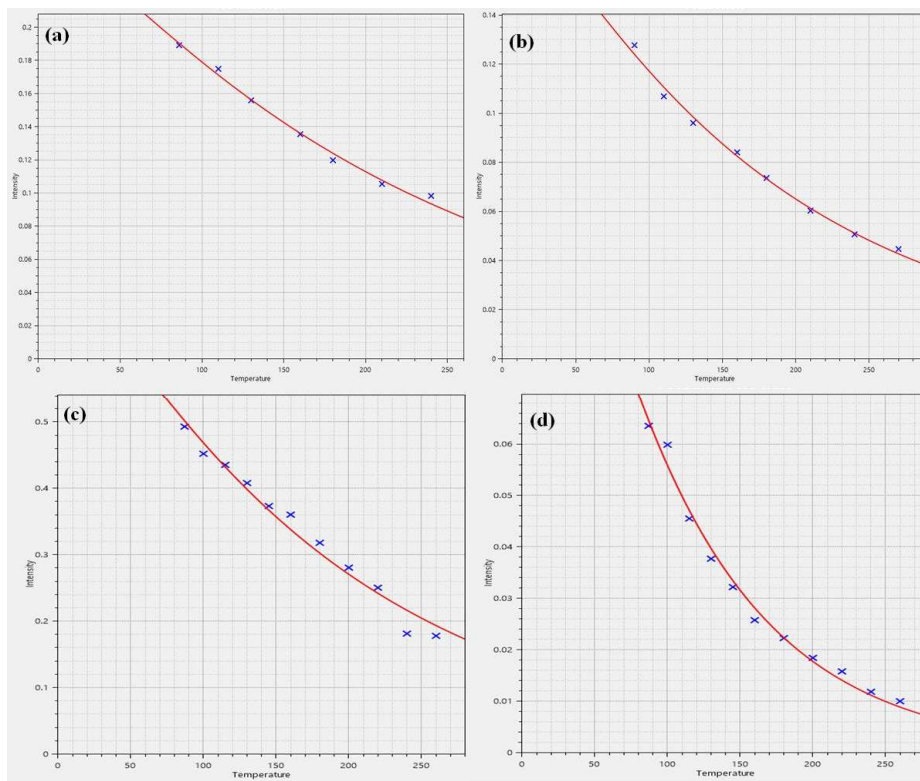
2. táblázat. A vizsgált vas(III)-komplexek izomereltolódásai (δ) és félértékszélességei (Γ).

T (K)	298		80	
Vegyület	δ (mm·s ⁻¹)	Γ (mm·s ⁻¹)	δ (mm·s ⁻¹)	Γ (mm·s ⁻¹)
$[\text{Fe}(\text{U})_6](\text{ClO}_4)_3$	0,392 ($\pm 0,016$)	0,562 ($\pm 0,050$)	0,504 ($\pm 0,005$)	0,927 ($\pm 0,015$)
$[\text{Fe}(\text{MMU})_6]\text{Cl}_3$	0,501 ($\pm 0,118$)	0,694 ($\pm 0,223$)	0,608 ($\pm 0,045$)	1,090 ($\pm 0,089$)
$[\text{Fe}(1,3\text{-DMU})_6](\text{ClO}_4)_3$	0,408 ($\pm 0,030$)	0,578 ($\pm 0,094$)	0,530 ($\pm 0,011$)	1,416 ($\pm 0,041$)
$[\text{Fe}(1,1\text{-DMU})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_3$	0,475 ($\pm 0,032$)	1,082 ($\pm 0,115$)	0,640 ($\pm 0,048$)	1,280 ($\pm 0,216$)

3. táblázat. A vizsgált vas(III)-komplexek Debye-hőmérsékletei (Θ_D).

Vegyület	Θ_D (K)
$[\text{Fe}(\text{d}_4\text{-U})_6]_2(\text{S}_2\text{O}_8)_3$	$167,10 \pm 30,98$
$[\text{Fe}(\text{U})_6](\text{ClO}_4)_3$	$153,65 \pm 15,98$
$[\text{Fe}(\text{U})_6](\text{MnO}_4)_3$	$148,60 \pm 40,55$
$[\text{Fe}(\text{U})_6]_2(\text{S}_2\text{O}_8)_3$	$148,50 \pm 27,40$
$[\text{Fe}(\text{MMU})_6]\text{Cl}_3$	$141,55 \pm 29,55$
$[\text{Fe}(1,3\text{-DMU})_6](\text{ClO}_4)_3$	$107,15 \pm 24,38$

A 6 különböző komplexre meghatározott Θ_D értékeket a 3. táblázatban foglaltam össze. Az eredmények alapján két következtetés vonható le. Az első, hogy a vegyületszádon belül – pl. $[\text{Fe}(\text{U})_6]^{3+}$ – az anionok hatása kismértékű vagy közel elhanyagolható, mivel ezek mérete döntően nem befolyásolják a Θ_D értékét és az illesztett görbék meredekségét (3.(a) és (c) ábra). A második következtetés, hogy a ligandumok flexibilitása döntően befolyásolja a komplexek Mössbauer-Lamb-faktorát. Ezt két tapasztalat is alátámasztja. A deuteralásnak – izotópeffektus – már látható hatása van, mivel a $[\text{Fe}(\text{U})_6]_2(\text{S}_2\text{O}_8)_3$ és $[\text{Fe}(\text{d}_4\text{-U})_6]_2(\text{S}_2\text{O}_8)_3$ esetén a $\Theta_D \sim 20$ K-el különbözik (3. táblázat) és a görbe meredekségének különbsége is szemmel látható (3. (a) és (b) ábra). Ennek oka az lehet, hogy a ligandumban található N-D kötések merevebbek, a kation-anion között található hidrogénkötések pedig erősebbek lesznek. A két hatás eredményeképpen a ligandum flexibilitása csökken, amely növeli a Mössbauer-effektus valószínűségét (csökken a kis energiájú fononok keltésének az esélye, amik elvinnék a visszalökődési energiát). Egyértelműbb tapasztalat továbbá, hogy a karbamid ligandumok metilezésével drasztikusan csökken a komplexek Θ_D értéke és változik a görbék meredeksége (3. (c) és (d) ábra). Ez is a következtetésünket támasztja alá, mivel nő a komplexek flexibilitása, ennek következtében pedig csökken a Mössbauer-Lamb-faktor. A metilezés hatása jóval nagyobb, mivel a $[\text{Fe}(\text{U})_6](\text{ClO}_4)_3$ és $[\text{Fe}(1,3\text{-DMU})_6](\text{ClO}_4)_3$ Θ_D értéke között a különbség ~ 45 K (3. táblázat).



3. ábra. A vas(III)-komplexek Debey-hőmérséklet meghatározásához illesztett görbék: (a) $[\text{Fe}(\text{U})_6]_2(\text{S}_2\text{O}_8)_3$, (b) $[\text{Fe}(\text{d}_4\text{-U})_6]_2(\text{S}_2\text{O}_8)_3$, (c) $[\text{Fe}(\text{U})_6](\text{ClO}_4)_3$ és (d) $[\text{Fe}(1,3\text{-DMU})_6](\text{ClO}_4)_3$.

4. ÖSSZEGRÖZÉS

Munkánk során több, ligandumjaikban (karbamid, N-metil-, N,N- és N,N'-dimetil-karbamid) és anionjaikban eltérő Fe(III)-komplexet sikerült szintetizálni és szerkezetüket egykristály-röntgendiffrakcióval sikerült meghatározni. A normál és metilezett karbamidok esetén a szubsztitúció fajtája és mértéke befolyásolja a ligandumszférát, valamint a komplex kationok és anionok között kialakuló hidrogénkötések számát.

A Debye-hőmérsékletek(Θ_D) segítségével elsőként sikerült bizonyítanunk, hogy a komplex kationok esetében a ligandumok flexibilitása befolyásolja a Mössbauer-Lamb-faktor értékét. Megállapításunk alapján minél több molekula/rácsrezgés jelennek meg egy vegyületben, annál alacsonyabb a Debye-hőmérséklet.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szeretnénk köszönetet mondani Virág Istvánnak, hogy a Debye-hőmérséklet meghatározását lehetővé tevő programot elkészítette. Szintén szeretnénk köszönetet mondani Dr. Nagyné Bereczki Laurának és Dürvanger Zsoltnak az egykristály-röntgendiffrakciós mérések elvégzésért.

Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-3 és ÚNKP-22-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] K.A. Béres, Z. Homonnay, L. Kvitek, Zs. Dürvanger, M. Kubikova, V. Harmat, F. Szilágyi, Zs. Czégény, P. Németh, L. Bereczki, V.M. Petruševski, M. Pápai, A. Farkas, L. Kótai, accepted by *Inorganic Chemistry* in 2022.
- [2] K.A. Béres, Z. Homonnay, B. Barta Holló, M. Gracheva, V.M. Petruševski, A. Farkas, Zs. Dürvanger, L. Kótai submitted to *Journal of Materials Research* in 2022.
- [3] K.A. Béres, Z. Homonnay, L. Kótai, *Őszi Radiókémiai Napok*, Balatonszárszó, **2021**, 74.
- [4] W. J. Sell, *Proc. R. Soc. Lond.*, **33**, 267 (1881 – 1882).
- [5] W. J. Sell and W. J. Lewis, *Proc. R. Soc. Lond.*, **45**, 321 (1888 -1889).
- [6] G. A. Barbieri, *Atti accad. Rend. Lincei.*, **22**, 867 (1913).
- [7] G. A. Barbieri, *Atti accad. Rend. Lincei.*, **24**, 916 (1915).
- [8] U. Russo, S. Calogero, N. Burriesci, M. Petrera, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **41**, 25 (1979).
- [9] U. Russo, S. Calogero, A.D. Pra, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **0**, 646 (1980).
- [10] U. Russo, S. Calogero, G. Galeazzi, G. Valle, *Transit. Met. Chem.* **6**, 325 (1981).
- [11] Z. Klencsár, E. Kuzmann, A. Vértes, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **210**, 105 (1996).
- [12] A. Vértes: A kémia újabb eredményei: Oldatszerkezeti vizsgálatok Mössbauer spektroszkópiával. *Akadémia Kiadó*, Budapest, **1975**, 17-23.
- [13] A. Vértes, D.L. Nagy: Mössbauer Spectroscopy of Frozen Solutions. *Akadémia Kiadó*, Budapest, **1990**, 78-111.

NEW ASPECTS OF THE PHOTODEGRADATION OF IRON(III) CITRATE: SPECTROSCOPIC STUDIES AND PLANT RELATED FACTORS

Maria Gracheva^{1,2}, Zoltán Homonnay¹, Ferenc Fodor³, Ádám Solti³, Krisztina Kovács¹

¹*Institute of Chemistry, ELTE Eötvös Loránd University, 1117 Budapest, Pázmány Péter s. 1/A, Hungary*

²*Centre for Energy Research, Konkoly-Thege Miklós út. 29-33, 1121, Budapest, Hungary*

³*Institute of Biology, ELTE Eötvös Loránd University, 1117 Budapest, Pázmány Péter s. 1/C, Hungary*

Absztrakt

A vas(III)-citrát-komplexek a Fe^{III} legfontosabb komplex formái közé tartoznak az élő szervezetekben. Az oldatokban érvényes fotokémiai tulajdonságaik azonban továbbra is tisztázatlanok. Ebben a munkában a Fe^{III}-citrát fotodegradáció során bekövetkező átalakulását vizsgáltunk Mössbauer-spektroszkópiával, különböző pH-értékű modelloldatokkal. Az erősen savas körülmények a Fe^{III} teljes redukciójához vezettek, míg magasabb pH-n, a képződött Fe^{II}-citrát újraoxidálódott, ami polinukleáris vasvegyület képződését eredményezte. A biológiai relevancia tesztelésére a káposztaleveleket Fe^{III}-citrát-oldattal kezeltük. A Röntgen-fluoreszcencia és a Mössbauer-analízis a Fe felhalmozódását mutatta ki a kezelt levélrészekben, továbbá számos vasvegyület beépülése volt megfigyelhető a biológiai szerkezetbe.

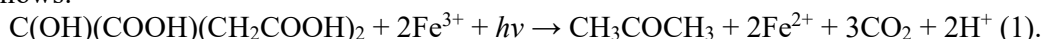
Abstract

Iron(III) citrate complexes are among the most important complexed forms of Fe^{III} in living organisms. However, their photochemical properties in solutions remain unclear. In the present work Fe^{III} citrate transformation during the photodegradation was studied by Mössbauer spectroscopy using model solutions of different pH values. Highly acidic conditions led to a complete reduction of Fe, while at higher pH, the Fe^{II} citrate formed was reoxidized, resulting in the formation of a polynuclear ferric compound. To test the biological relevance, cabbage leaves were treated with Fe^{III} citrate solution. Combined X-ray fluorescence and Mössbauer analysis indicated the accumulation of Fe in the treated leaf parts and the presence of several ferric species incorporated into the biological structure.

1. INTRODUCTION

As mineral nutrient, iron is required in micromolar concentration for plant growth and development. Multilateral research programs have demonstrated that foliar fertilization is an effective agronomic approach to attain desirable concentrations of micronutrients for human nutrition. Citrate being the major candidate for Fe complexation in the long distance transport in plants is widely applied as a possible ligand in foliar treatment [1]. However, details of Fe metabolism in mesophyll cells are not entirely revealed. Since leaves as photosynthetic organs of higher plants are generally exposed to illumination in daytime, photoreactivity of Fe species should be considered to describe foliar Fe homeostasis. Despite its key biological relevance, the photochemical properties of Fe^{III} citrate complexes remain unclear.

Light is known to promote Fe^{III} reduction at the expense of oxidative decarboxylation of the carboxylate. The quantum yield and the final products highly depend on the pH of the solution, ligand-to-metal ratio and the type of the light source. Since the 1910s until now studies of ferric citrate photodegradation have been performed by means of different methods. According to Feng *et al.* [2] the general reaction of Fe^{III} citrate photodegradation can be represented as follows:



Further reaction can take place on different routes. Some authors claim reoxidation of Fe²⁺ back to the ferric form by reaction with O₂^{•-}, HO₂[•] or H₂O₂ (Fenton reaction) [3]. The composition of the final products of reoxidation remains questionable. On the other hand, some

studies suggest a nearly complete transformation of Fe^{III} to Fe^{II} and the formation of a stable long-lived ferrous complex [4]. This contradiction might be introduced because the measurement of Fe^{II} was performed by adding *o*-phenanthroline [3,4] or other complexation agent as Fe^{II} indicator reagents. However, addition of an agent with strong complexation power to Fe^{II} can influence the chemical equilibrium of the reaction (1) by removing the reduced product from the system. Therefore, these results may not give fully comprehensive information on the Fe^{II} species formed during photodegradation of Fe^{III} citrate and the Fe^{II} concentration can be also influenced by the experimental factors.

For this reason, the aim of the present work was a direct investigation of the photodegradation of Fe^{III} citrate solution by applying ^{57}Fe Mössbauer spectroscopy, which is a powerful tool to investigate electronic and magnetic properties of Fe compounds and their transformation. Although the Mössbauer effect can occur only in solids, it was shown to be an effective way to study the chemical structures of solutions by freezing them [5]. In the present work biological relevance of the photodegradation was also studied with the same method accompanied by X-ray fluorescence imaging in the model plant (cabbage) after foliar treatments with Fe^{III} citrate solution.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Preparations and illumination

Stock solution of enriched ferric chloride $^{57}\text{FeCl}_3$ (enriched in ^{57}Fe , ca. 90%) was prepared and analyzed by means of Mössbauer spectroscopy. Citric acid monohydrate >99.7 % purity (VWR Chemicals, BDH Prolabo, Belgium) was used as citrate source. To investigate the photoreduction of ferric ions induced by citric acid, four samples with Fe^{III} to citrate molar ratios 1:1.1 were prepared at different pH values (1.5, 3.3, 5.5, and 7.0) chosen according to literature data and physiological relevance. During all preparation process the pH of the solutions was kept in the investigated range with appropriate portions of KOH solutions of various concentrations. The final Fe concentration of all solutions was 0.03 M. For illumination treatment, Fe^{III} citrate containing samples were placed into quartz cuvettes and were kept under illumination ($120 \mu\text{mol photons m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ photosynthetic photon flux density) from Master HPI-T Plus 400W/645 E40 mercury lamps. The conditions correspond to the light conditions of the growth chamber applied in cultivation of the plant material.

2.2 Cultivation, treatment and characterization of plant model

Cabbage (*Brassica oleracea* L. *convar. capitata* var. *alba*) was used as a model plant. The cultivation of Fe deficient plants was performed as described in [6]. $^{57}\text{Fe}^{\text{III}}$ citrate solution was prepared at pH = 5.5 as described above and diluted to the final Fe concentration of 5 mM. Leaves were treated with 250 μl solution by gently dispersing the solution on the surface with a brush. Two treatments were applied on the same leaves with an interval of 3 days. One week after the first foliar treatment the leaves were collected.

2.3 X-ray fluorescence imaging

The leaves were washed and dried at 60 °C under press ensuring smooth surface of the leaf blade. X-ray fluorescence (XRF) imaging was performed by XGT-7200 V (Horiba, Japan) with Rh K α radiation. Acceleration voltage and current of 50 kV and 1 mA, respectively, and X-ray guide tube of 100 μm were applied. Mapping areas of 15.36×15.36 mm were subjected to analysis with 1000 s survey time per frame, collecting the data 5 times per pixel.

2.4 Mössbauer spectroscopy

^{57}Fe Mössbauer spectroscopy measurements were performed on the frozen solutions and leaves at liquid nitrogen temperature ($T = 80 \text{ K}$), using a conventional Mössbauer spectrometer (WissEl, Starnberg, Germany) operating in constant acceleration mode with ^{57}Co source in Rh matrix. Spectra were evaluated with the assumption of Lorentzian line shape by standard computer-based statistical analysis methods that included fitting the experimental data using a

least-squares minimization procedure with the help of the MossWinn program [7]. ^{57}Fe isomer shifts are given relative to α -iron at room temperature.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Photodegradation studies of iron(III)+citric acid solutions

For all investigated pH values the initial solution had a visible clear yellow color, as expected for Fe^{III} citrate system. However, Mössbauer studies of the mixture of iron and citric acid at very low pH (Fig. 1) showed no ferric citrate complex formation. The spectra of the $^{57}\text{FeCl}_3$ stock solution and its mixture with citric acid were identical and represented a broad relaxation component typical for Fe^{III} chloride solutions [5].

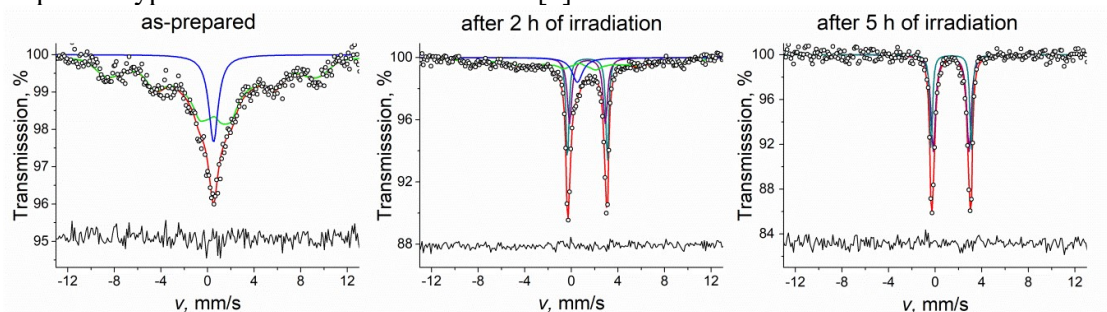
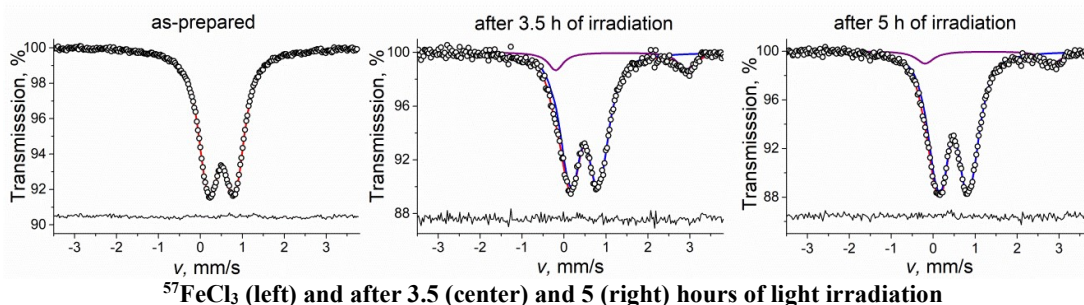


Fig. 1. Mössbauer spectra of the frozen iron(III) + citric acid solutions at pH = 1.5: as-prepared from $^{57}\text{FeCl}_3$ (left) and after 2 (center) and 5 (right) hours of light irradiation

The spectrum obtained after 2 hours of irradiation showed significant difference from the initial one and exhibited the consequences of photodegradation. Approximately half of iron was reduced to divalent state. The parameters of the more intense and broad Fe^{II} component were close to those reported for Fe^{II} hexaaqua complex $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ [5]. Another Fe^{II} subspectrum had slightly different value of isomer shift ($\delta = 1.34 \pm 0.02$ mm/s) but smaller quadrupole splitting ($\Delta = 3.08 \pm 0.02$ mm/s) and larger linewidth ($\Gamma = 0.46 \pm 0.03$ mm/s), and could be identified as Fe^{II} -organic ligand complex. The ligand could be citrate or one of the products of citrate photodegradation, however none of the possible degradation products [3] are suggested to be able to coordinate Fe^{II} as strong as the multidentate citric acid. The observed similarity of Mössbauer parameters of the Fe^{II} -organic ligand compound formed and the synthesized Fe^{II} citrate [6] confirmed the formation of the ferrous citrate. During exposure to light the solution gradually became paler and completely lost the color after 5 hours of irradiation. The Mössbauer spectrum of the frozen solution confirmed that by this time total photoreduction of the Fe^{III} occurred. The ratio between the areas of the two different Fe^{II} components was 1:1. Taking into account the stoichiometry of reaction (1) and the applied Fe to citric acid molar ratio 1:1.1, it can be seen that after total iron photoreduction somewhat more than half of citric acid remained untouched and, thus, it could easily form a new ferrous citrate complex.

Fig. 2. Mössbauer spectra of the frozen iron(III) + citric acid solutions at pH = 5.5: as-prepared from



$^{57}\text{FeCl}_3$ (left) and after 3.5 (center) and 5 (right) hours of light irradiation

Spectra of the mixtures of Fe^{III} and citric acid at pH > 3 (3.3, 5.5 and 7.0) were almost identical and consisted of a broad well-resolved doublet typical for Fe^{III} citrate complex in aqueous solution (Fig. 2). As the irradiation was applied, the Fe^{II} component showed up in all samples. It had the same parameters as the Fe^{II} -citrate complex described in the previous

strongly acidic case. No detectable amount of Fe^{II} hexaaqua complex was observed. No transformation of the Fe^{III} citrate solutions stored in darkness occurred at any investigated pH.

Based on Mössbauer evaluation, the Fe^{II} production during photodegradation of Fe^{III} citrate complexes at different pH was revealed and compared (Fig. 3). Due to its high plant physiological relevance, Fe^{III} citrate solution prepared at pH = 5.5 was investigated in a more detailed fashion. At first, Fe^{II} concentration increased much slower than it was observed in more acidic cases but faster than in the neutral solution and reached its maximum of approximately 3 mM (11% from the total iron amount) after 3.5 hours of light irradiation (Fig. 2). Thereafter, the relative amount of Fe^{II} started to decrease gradually.

Another observed difference was that, in contrast to the very acidic case, the solutions at pH > 3 did not become transparent during the light exposure. The mixtures rather turned darker, more brownish and turbid, suggesting that there must be another process besides photoreduction of Fe, namely, hydrolysis took place in the cuvette. Moreover, in the Mössbauer spectra of samples irradiated at pH > 3 it was noticeable that the Fe^{III} doublet was broader than it was in the as-prepared sample and its quadrupole splitting and linewidth slightly differed from the initial values for ferric citrate (Fig. 2). As the irradiation time increased and the Fe^{III} component broadened significantly, fitting with a single doublet became inappropriate and the application of a probability distribution of quadrupole splitting was needed.

Figure 4A shows the spectrum of the frozen solution prepared at pH = 5.5 in its final state (after 32 hours in the growth chamber). All newly formed Fe^{II} observed earlier was reoxidized. The probability distribution of quadrupole splitting is very close to the one observed in the case of polynuclear Fe compounds formed via hydrolysis [5]. The nature of such compounds has been a subject of a great number of studies and the general formula of $\text{Fe}_3\text{O}_x(\text{OH})_s^{9-(2r+s)}$ was proposed. The observed quadrupole splitting distribution represents a continuum of doublets arising from slightly differing geometrical sites in the polymeric material. The polynuclear compound is poorly crystallized and photochemically stable. Moreover, some fraction of Fe^{III} precipitated in the form of hydroxides as was earlier observed in [3]. Thus, the fraction of iron suitable for photoreduction decreased. It is remarkable that the hydrolysis cannot be observed in the spectrophotometric measurements [4] because all Fe^{II} was complexed by the agent. Faster reoxidation was observed

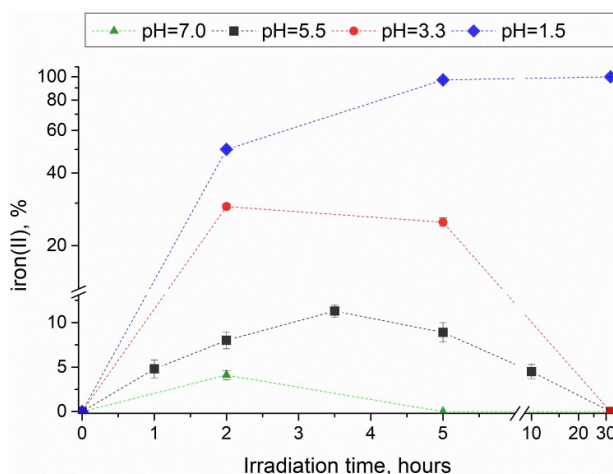


Fig. 3. Irradiation time dependence of iron(II) relative amount for different pH [6]

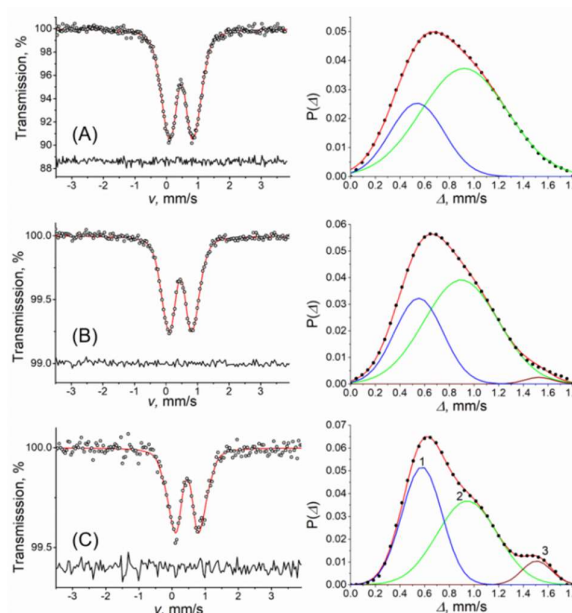


Fig. 4. Mössbauer spectra and the quadrupole splitting distributions of the frozen solution iron(III)-citrate sample at pH = 5.5 after photodegradation (A), unwashed (B) and washed (C) leaves after foliar treatment [6]

at higher pH in the irradiation time dependence experiments. In the Fe^{III} polymer chains formed during hydrolysis, Fe atoms were coupled by Fe-O-Fe and Fe-OH-Fe bridges. At low pH we did not observe hydrolysis, since these oxygens got protonated and the bridges got destroyed leaving iron photochemically active and leading to the total photoreduction when citric acid, as oxidizable agent was present.

3.2 Iron species in leaves after foliar treatment

Iron deficiency induced chlorosis symptoms such as inhibited accumulation of chlorophylls and lowered maximal quantum efficiency of photosystem II reaction centers resulted in the pale coloration of the leaf. The efficiency of the foliar treatment of iron deficient cabbage plants with iron(III)-citrate was shown by the recovery of the symptoms (Fig. 5) [6]. XRF analysis indicated an increased signal of Fe upon foliar treatments. In comparison to the leaves of Fe deficient plants (Fig. 5), partial leaf blade foliar Fe^{III} citrate treatment induced an accumulation of Fe in the treated leaf parts where the majority of Fe was accumulated in the leaf central leaf veins. Foliar treatment had no effect on the distribution of macroelements such as K and S in the plant material.

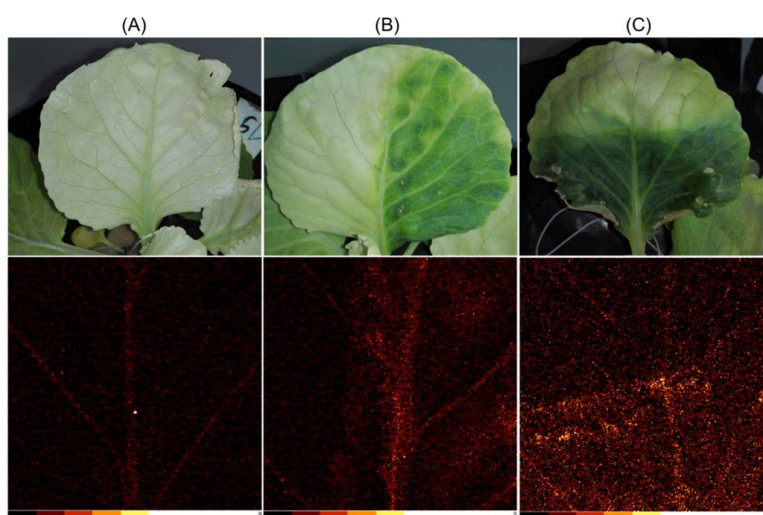


Fig. 5. Leaves and X-ray fluorescence images taken on the Fe $K\alpha$ band of iron deficient (A) and iron(III) citrate treated (B and C) cabbage leaves. As for iron(III) citrate treatment, right or bottom half of the leaf blade (B and C, respectively) was subjected to the treatment [6]

After collection, a part of the leaves was immediately frozen in liquid nitrogen, whereas the second part of the leaf samples was washed first in 0.1% Nonit, then in deionized water and frozen in liquid nitrogen thereafter. Mössbauer spectra of the washed and unwashed leaves were fitted using the probability distribution of quadrupole splitting as earlier applied for the solution with pH = 5.5 at the final stage of photodegradation (Fig. 4). The probability distribution of quadrupole splitting was resolved into a combination of 3 components fitted with Gaussian functions [7]. The spectrum of the unwashed leaves (Fig. 4B) was almost identical to the spectrum of the solution after photochemical transformation (Fig. 4A). Since the entry through the leaf cuticle is a low probability process, Fe compounds on the surface were subjects of photochemical excitation and the measured transformation of Fe species arose not because of a biological origin but rather by a photochemical effect. Therefore, the final state of the surface solution was almost identical to the state observed in the *in vitro* solution experiment.

In contrast to the spectrum of the unwashed leaves, the spectrum of the washed leaves (Fig. 4C) exhibited some differences from that of the solution proving that a certain amount of ^{57}Fe nuclei was transformed and incorporated into the biological structures. The change in the ratio of areas and linewidths of components 1 and 2 compared to previous spectra and the visible appearance of a new component 3 suggested that incorporation and biotransformation of the applied ^{57}Fe solution took place. Component 1 with the lowest value of quadrupole splitting

corresponds to ferric ions in octahedral oxygen coordination. It may represent Fe^{III} carboxylate complexes which are expected to be major complexed form of Fe suitable for multiple cell functions. Due to the similarity of the hyperfine parameters of Fe^{III} citrate, oxalate and malate, which are expected to be present in the plant tissues, this component cannot be further resolved. Component 2 had large linewidth and a center value of quadrupole splitting $\Delta = 0.95 \pm 0.02$ mm/s showing a slight increase compared to the center value of the quadrupole splitting obtained for the spectrum of the solution ($\Delta_{\text{cent}} = 0.89 \pm 0.02$ mm/s). On the basis of the Mössbauer parameters, iron-sulfur clusters, Fe_4S_4 with a mixed-valent $\text{Fe}^{2.5+}\text{--Fe}^{2.5+}$ centre occurring in the photosynthetic apparatus, which normally have a quadrupole splitting around 1 mm/s, may be assumed. The component with the highest value of quadrupole splitting had the parameters identical to the dimeric complex of Fe^{III} nicotianamine, which is expected to be the main iron compound in the phloem-based and other symplastic iron transport routes. No components corresponding to Fe^{II} complexes were observed.

4. CONCLUSIONS

The photochemical properties of Fe^{III} citrate complexes highly depend on the pH, ligand-to-metal ratio and light exposure conditions. Thus, its photochemical transformation should be taken into account in plant biology/agronomy. For this reason, a detailed Mössbauer spectroscopy study of Fe^{III} citrate system was carried out under biologically relevant conditions. According to our results, the conclusions are as follows:

- Complete photoreduction of Fe^{III} citrate occurred only at very low pH, while at $\text{pH} > 3$ a subsequent reoxidation of Fe^{II} was detected, resulting, presumably, in the partial hydrolysis and polymerization of Fe^{III} into a photochemically stable compound.
- The formation of Fe^{II} citrate was observed at all investigated pH values. Under highly acidic conditions, all Fe^{III} was photoreduced into a stable mixture of Fe^{II} hexaaqua and citrate complexes. The ratio between Fe^{II} and the citrate still available after its photochemical degradation allows us to assume the existence of monoligand Fe^{II} citrate complex.
- The dominant iron species found in the washed leaves indicate, that the majority of iron nuclei taken up by the foliage of iron deficient plants are allocated to the chloroplasts, to symplastic iron transport routes and most probably to vacuolar storage.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Sharma, S., et al., *Plant Physiology Reports*, **2019**, 24(1), 119.
[2] Feng, W., et al., *Chemosphere*, **2000**, 41(8), 1137.
[3] Dodge, C.J., et al., *Environmental Science & Technology*, **2002**, 36(9), 2094.
[4] Abida, O., et al., *Photochemical & Photobiological Sciences*, **2012**, 11(5), 794.
[5] Vértess A., et al., *Akadémia Kiadó*, Budapest, **1979**.
[6] Gracheva, M., et al., *Photochemical & Photobiological Sciences*, **2022**, 21, 983.
[7] Klencsár, Z. <http://www.mosswinn.hu/downloads/mosswinn.pdf>

**2022. október 18.
kedd**

további előadások

ELRONTOTT KÍSÉRLETEK TÖRTÉNETE

Vajda Nóra, Molnár Zsuzsa, Bokori Edit

RADANAL Kft., Konkoly-Thege M. út 29-33, 1121 Budapest

A radiokémiai laboratóriumban nap mint nap érhetik és érik meglepetések az analitikust, melyek felismerése és megfelelő kezelése a pontos elemzések nélkülözhetetlen része. Számos erőfeszítést teszünk, hogy a meglepetéseket kiküszöböljük, ezt nevezzük röviden minőségbiztosításnak. A minőségbiztosítás célja, hogy optimalizált körülmények között dolgozva, standardizált eljárásokat alkalmazva „mindig” pontos elemzési eredményeket kapjunk. Az eredmények helyességét pedig különböző validálási eljárásokkal, többek közt laboratóriumi összemérésekkel és jártassági vizsgálatokkal ellenőrizzük.

A gyakorlatban azonban minden erőfeszítés ellenére fordulnak elő tévedések, vagy legalábbis meglepetések. Murphytól (illetve tőle is) tudjuk, hogy „Ami el tud romlani, az el is romlik.” Ez a megállapítás igaz az eszközeinkre, anyagainkra, és saját magunkra is. (Nem véletlen, hogy az utóbbiakat a minőségbiztosításban a műszaki követelmények közé sorolják.) Az elmúlt mintegy 40 év radiokémiai tapasztalatai alapján gyűjtöttünk össze egy csokorra való példát ilyen meglepetésekre, elrontott kísérletekre, melyeket a fiatalabb nemzedék és mindnyájunk okulására szeretnénk bemutatni. Szó lesz nem megfelelő minta-feltárásról, nyomelemek adszorpciójáról, inhomogenitási és instabilitási problémákról, eredménytelen jártassági vizsgálatokról.

Kis túlzással mondhatjuk, hogy ahány minta, annyiféle mérési módszerre van szükség. Így lesz az analitikus munkája mindig érdekfeszítő.

A STORY ON FAILED EXPERIMENTS

Nóra Vajda, Zsuzsa Molnár, Edit Bokori

RADANAL Ltd, Konkoly-Thege M. út 29-33, 1121 Budapest

Analysts in the radiochemical laboratory are continuously faced with surprises that have to be recognized and adequately treated to obtain accurate analytical results. Many efforts have been made to eliminate the surprises, this process is called briefly as quality assurance (QA). The objective of QA is to obtain accurate analytical results by using standard operating procedures under optimized environmental conditions. The accuracy of the results is controlled by a variety of validation methods such as intercomparison exercises and proficiency testing (PT).

In practice despite of the many efforts there are still mistakes, or at least surprises. With Murphy we all know that „Anything that can go wrong will go wrong”. This statement is valid for the equipment, the materials and for ourselves. (Logically, the latter ones as personnel requirements are listed in QA documents among the technical requirements.)

Based on the experiences of about 40 years we collected a bunch of stories on failed experiments that we would like to share with the audience especially young scientists. The topic will cover sample destruction, trace element adsorption, inhomogeneity and instability issues, failed PTs.

With exaggeration, it can be stated that as many samples as procedures - thus the analyst's work becomes always exciting.

KOMBINÁLT ELVÁLASZTÁSI MÓDSZER FEJLESZTÉSE AKTINOIDÁK ÉS ^{93}Zr MEGHATÁROZÁSÁHOZ

Papp István^{1,2}, Vajda Nóra^{2,3}

1 ISOTOPTTECH Zrt., Bem tér 18/C, 4026 Debrecen

2 Debreceni Egyetem TTK, Kémia Doktori Iskola, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen

3 Radanal Kft., Konkoly-Thege M. út 29-33, 1121 Budapest

Az atomerőművekben keletkező folyékony hulladékok számos nehezen mérhető, hosszú felezési idejű radionuklidot tartalmaznak, amelyek pontos meghatározása elválasztási műveletek nélkül nem lehetséges.

Munkánk során az aktinoidák (Th, U, Np, Pu, Am) és a Zr elválasztását vizsgáltuk. Olyan összetett módszer kifejlesztése volt a célunk, amely kis aktivitású radioaktív hulladékokra pontos eredményt ad, robusztus, és az elválasztott frakciók ICP-MS és alfa-spektrometriás mérésre alkalmasak. ICP-MS méréseknél izobár ionok zavaró hatásával kell számolni. A ^{237}Np esetében a ^{238}U áthallása zavarhat, ezért a Np-U elválasztás hatékonysága kulcsfontosságú. ^{93}Zr esetében a nióbiiumtól és molibdéntől (^{93}Nb és ^{93}Mo) való elválasztás lényeges. Az érzékenységet korlátozó tényező a stabil Zr nuklidok (^{92}Zr és ^{94}Zr) koncentrációja a mintákban. A ^{94}Nb esetében a stabil ^{94}Zr és ^{94}Mo nuklidok zavarhatnak.

A főbb aktinoidák (U, Pu, Am) elválasztására és alfa-spektrometriás meghatározására korábban kidolgozott és már bevált, DGA-gyantán végzett elválasztást* kibővítettük egy TEVA oszlopon végzett elválasztással, így kiterjesztettük a módszert a Zr és Np elemekre is. A módszerfejlesztés során meghatároztuk a Zr, Nb, Mo és Np egyensúlyi megoszlási hányadosait DGA és TEVA gyantákon különböző salétromsav- és sósav-koncentrációk esetén, majd oszlopkromatográfiás kísérletekkel optimalizáltuk a DGA/TEVA elválasztás paramétereit.

Az általunk kidolgozott új DGA/TEVA gyantákon végzett elválasztási módszerrel sikerült megbízhatóbbá tenni a Th-Np-Zr elválasztást. A kémiai kitermelések jó hatásfokúak és reprodukálhatók voltak. A Zr-Np elválasztás sikeres megoldásával a ^{237}Np kimutatási határát 0,1 mBq/L-re csökkentettük.

A módszert a Paksi Atomerőmű folyékony hulladék mintáin sikeresen teszteltük.

* Vajda N., Zagayvai M., Groska J., Molnar Zs., Bokori E., Braun M., J. Radioanal. Nucl. 186 Chem., 326 (2020) 695–710

DEVELOPMENT OF A COMBINED SEPARATION METHOD FOR THE DETERMINATION OF ACTINIDES AND ^{93}Zr

István Papp^{1,2}, Nóra Vajda^{2,3}

1 ISOTOPTECH Ltd., Bem tér 18/C, 4026 Debrecen, Hungary

2 University of Debrecen, Faculty of Science and Technology, Doctoral School of Chemistry, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Hungary

3 Radanal Ltd., Konkoly-Thege M. út 29-33, 1121 Budapest, Hungary

Liquid radioactive waste of nuclear power plants contain several difficult-to-measure nuclides. The precise, quantitative measurement of these DTM nuclides is only possible after chemical separation.

In this work we studied the separation of actinides (Th, U, Np, Pu and Am) and Zr. Our goal was to develop a separation method for radioactive waste samples with low activity and difficult matrix. The method should be robust, provide high chemical recoveries, adequate for alpha spectroscopy and ICP-MS analysis, and able to provide precise analytical data from LLW liquid waste matrices. Isobaric interferences may occur during ICP-MS measurements. Separation of Np from U is essential, since spectral overlap of ^{238}U may interfere the measurement of ^{237}Np . In the case of ^{93}Zr , chemical separation of Zr from Nb and Mo is crucial because of the isobaric interference of ^{93}Nb and ^{93}Mo . The concentration of stable Zr is a limiting factor of the sensitivity of ^{93}Zr measurement due to the spectral overlap of ^{92}Zr and ^{94}Zr .

A previously developed and successfully applied separation method* for the main actinides (U, Pu, Am) on DGA resin was extended to the elements Np and Zr by adding a separation step on a TEVA column. The equilibrium partition coefficients of Zr, Nb, Mo and Np on DGA and TEVA resins were determined at different concentrations of HCl and HNO_3 . The parameters of the DGA/TEVA method were optimized by column experiments.

The newly developed method on DGA/TEVA resins provided more reliable Th-Np-Zr separation. Chemical yields were high and reproducible. The successful Np-Zr separation enabled to reach detection limits for ^{237}Np as low as 0.1 mBq/L by ICP-MS.

The method was successfully tested on liquid waste samples from Paks NPP.

*Vajda N., Zagytai M., Groska J., Molnar Zs., Bokori E., Braun M., J. Radioanal. Nucl. 186 Chem., 326 (2020) 695–710

A RADON TEREPI KIVONÁSA A FORRÁSVÍZBŐL OLÍVAOLAJBA GYÓGYÁSZATI CÉLOKRA

Viktor Golias¹, Martin Precek², Ivo Hlasensky³, Stepanka Turnova¹

¹ Department of Geochemistry, Mineralogy and Mineral resources - Faculty of Science, Charles University in Prague, Csehország

² ELI Beamlines (lézeres kutatóintézet), Za Radnicí 835, 252 41 Dolní Břežany, Csehország

³ DEKONTA a.s., Volutová 2523, 158 00 Praha 5, Csehország

martin.precek@eli-beams.eu

A radon balneoterápiában egyes esetekben a természetes forrás aktivitása nem elegendő erősebb kezeléshez. Ezért terepi kísérletet végeztünk egy nagy aktivitású készítmény előállítására, a radon vízből olívaolajba történő kivonásával, technikai méretben. A Bretislav-forrást (*2016) radonvízforrásként használtuk (<http://www.estudanky.eu/11000-radonkapramen-bretislav>). Aktuális paraméterei a következők voltak: A ²²²Rn aktivitása 12123 Bq/L, áramlási sebesség 2,8 L/min, hőmérséklet 8.0 °C.

Az extrakciót egy 2-liter üveg elválasztótölcsérben végeztük. Minden alkalommal 2 liter friss vizet használtunk. A kiindulási mennyiség 120 ml élelmiszer-minőségű, nem szűz olívaolaj volt. A 165 ml légbuborékot a tölcsérben hagytuk, hogy megkönnyítsük a fázisok keveredését. Az összes extrakciós lépésről időpillanatképet is készítettünk. Rázást (1 perc) követően a fázisokat szétválasztottuk (2-4 perc) és a vizet kiöntöttük, a tölcsérben lévő olaj gammaaktivitását érzékeny szcintilométerrel mértük, és 1 ml mintát vettünk a későbbi LSC-meghatározáshoz.

Fokozatosan 9 további extrakciót végeztünk összesen 1 óra 27 perc alatt. Végül 76 ml olajat kaptunk, amelynek ²²²Rn aktivitása 130 kBq/L volt. A gama-aktivitás fokozatosan nőtt, és a kilencedik extrakció után 84 %-os egyensúlyi szintet ért el. Másrészt az olaj már a harmadik extrakció után 100 %-ban telítődött; összesen 23 perc alatt. A radon víz/olívaolaj megoszlási együtthatója 10,7 volt, bár a szakirodalomban akár 45-ről is beszámoltak.

KEGYETLEN, KÖNYÖRTELEN S KOMOLYTALAN [RADIO]KÉMIAI KVÍZ

Osváth Szabolcs

Magyar Kémikusok Egyesülete (MKE), Analitikai Szakosztály, Radioanalitikai Szakcsoport

A műveltségi vetélkedőket, kvízzjátékokat rengetegen kedvelik. Vannak, akik csak nézni; de sokan játszani is szeretik ezeket. Kis keresgéléssel még kémiai témájú fejtörőket is találhatunk az Interneten, de ezek többnyire az általános iskolai és középiskolai ismereteket célozzák.

Az MKE Analitikai Szakosztályának NMR Szakcsoportjában a szakmai kvízzjáték nagyjából egy évtizedes múltra tekint vissza. Az ötletgazda ifj. Szántay Csaba, aki akkoriban ennek a szakcsoportnak az elnöke volt, és számos újítást vezetett be a Szakcsoport rendezvényein. [1]

A kvízzjáték azóta meggyökeresedett a szakcsoporti kultúrában, és mindenkinek hiányoznék, ha nem lenne. 2016 óta a kérdéseket Szigetvári Áron és Fizil Ádám állítják össze, néhány senior kutató szakmai támogatásával. 2017-ben a *Magnetic Moments in Central Europe* című NMR-központú konferencián a kvíz angolra fordított változatát nagyobb nemzetközi közönségen is kipróbálták, és igazán nagyszerűen működött. [1]

Effajta nemzetközi siker megcélozására jelen sorok szerzője nem vállalkozik; ugyanakkor felmerült benne, hogy egy szakmai kvízzjáték hozzájárulhat az Őszi Radiokémiai Napok közösségi élményéhez (természetesen a szakmai színvonal maximális tiszteletben tartásával). Ezért kísérletképpen összeállított egy kérdéssort, hátha a konferencia résztvevői közül szívesen játszanának néhányan.

A szerző titkon abban reménykedik, hogy a most kedvcsinálóként bemutatandó szakmai kvízzjáték hatására nála felkészültebb személyek is kedvet kapnak gondolkodtató kérdések megfogalmazásához, szűkebb vagy tágabb szakterületükön egy kvíz összeállításához, és esetleg a játék vezetéséhez.

Hivatkozás:

1. Fizil Ádám (az MKE NMR Szakcsoport titkára): személyes közlés

**2022. október 19.
szerda**

AKTINIDÁK ÉS Sr-89,90 MEGHATÁROZÁSA DGA GYANTA SEGÍTSÉGÉVEL

Groska Judit

Hevesy György Kémia Doktori Iskola, ELTE; Radanal Kft.

Doktori munkám célja egy új radioanalitikai módszer fejlesztése volt a főbb aktinidák szelektív elválasztására egyetlen extrakciós kromatográfiás oszlopon, s ezen nuklidok meghatározása alfa-spektrometriával. Ezen túl a radiostroncium meghatározására szolgáló módszer továbbfejlesztését is célul tűztem ki a radioittrium (^{91}Y) meghatározásával kiegészítve, a Sr és Y szelektív elválasztásával, és ismételt mérésével folyadékszintillációs spektrométerben hagyományos szcintillációs béta-spektroszkópiás (LSC) és Cserenkov technikával. Mindkét elválasztási lépéshez a diglikolamid tartalmú extrakciós kromatográfiás gyanta, a DGA alkalmazása bizonyult legmegfelelőbbnek.

A DGA gyanta alapvető tulajdonságait vizsgáltam sósav és salétromsav oldatokban elektródpotenciál mérésekkel, illetve egyensúlyi és oszlopkísérletek során. Tanulmányoztam különböző redox reagensok és zavaró komponensek hatását. A DGA gyantán az aktinidák, a stroncium és az ittrium különböző mértékű kötődése alapján a következő alkalmazási területekhez fejlesztettem módszereket:

- ^{239}Np nyomjelző előállítás laboratóriumi körülmények között, a DGA oszlopon erősen megkötött anyaeleme, a ^{243}Am mellől lemosva: **“Np-generátor”**,
- vízmintákból és talajminták oldataiból **Am előkoncentráció**,
- **radiostroncium és radioittrium meghatározása** nukleáris hulladék, tej és vízmintákban a stroncium szelektív elválasztásával Sr gyantán, és az ittrium szelektív elválasztásával DGA gyantán: **“továbbfejlesztett módszer”**,
- a főbb **aktinidák meghatározása** nukleáris hulladék mintákban: **“új módszer”**.

Az aktinidák elválasztásán alapuló **“új módszer”** a következő főbb lépésekből áll:

A minta nyomjelzése egy nyomjelző keverékkel; feltárása ásványi savakkal való roncsolással; az aktinidák előkoncentráció $\text{Fe}(\text{OH})_2$ csapadékon; az oldott csapadék extrakciós kromatográfiás elválasztása; alfa-forrás készítése az eluált oldatokból; alfa-spektrometriás mérés.

Az elválasztást egyetlen DGA oszlopon (0,5 g gyantával) a következő oldatokat alkalmazva optimalizáltam:

Reduktív terhelés	25 °C, 20-80 mL 4 M HCl / 0,4 M Na_2SO_3 / Fe(II)
Ca eltávolítás	25 °C, 20 mL 4 M HCl
Oxidáció, Fe eltávolítás	30 °C, 10 mL 4 M HNO_3
U(VI) elúció	30 °C, 20 mL 0,5 M HNO_3
U mosó	30 °C, 5 mL 0,5 M HNO_3
Redukció	40 °C, 15 mL 4 M HCl / 0,05 M Fe(II)
Th(IV), Np(IV) elúció	40 °C, 25 mL 0,5 M HNO_3 / 0,01 M Fe(II) / 0,05 M oxalic acid
Th, Np mosó	40 °C, 5 mL 0,5 M HNO_3 / 0,05 M oxalic acid
Pu(IV-VI) elúció	40 °C, 20 mL 0,5 M HNO_3 / 0,1 M $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ / 0,05 M oxalic acid
Pu mosó	40 °C, 5 mL 0,5 M HNO_3 / 0,05 M oxalic acid
Am elúció	40 °C, 15 mL 0,5 M HCl

Az **újjonnan fejlesztett eljárás előnye** az irodalomban leírt módszerekkel szemben, hogy egyetlen DGA oszlopot használ az aktinidák együttes megkötésére és egymást követő szelektív elúciójára, így a módszer gyors (egyetlen nap alatt elvégezhető), gazdaságos (csak 0,5 g gyanta), és minden aktinida magas visszanyerése (> 60 %) jellemzi. Az aktinidák elválasztása kiemelkedő (< 1-2 % keresztzennyezés). Az alfa-forrásokat közvetlenül az oszlopból eluált oldatokból készítjük. Viszonylag nagy mintamennyiségek (0,1 L hulladék) feldolgozása következtében a módszer érzékenysége (0,01 Bq/L) és pontossága ($\sigma=5\%$) megfelelően magas.

DETERMINATION OF ACTINIDES AND Sr-89,90 USING DGA RESIN

Judit Groska

Hevesy György Doctoral School of Chemistry, ELTE; Radanal Ltd.

The aim of the PhD study was to develop a new radioanalytical method for the selective separation of the major actinides using a single extraction chromatographic (EXC) column, followed by their determination using alpha spectrometry. Additionally, an improved method for the determination of radiostrontium and radioyttrium was to be developed by the selective separation of Sr and Y, followed by the repeated counting of the sources using a liquid scintillation counter for β spectrometry (LSC) and Cherenkov spectrometry. For both purposes the diglycolamide containing extraction chromatographic resin (DGA) proved to be superior to any other resins.

The basic properties of DGA resin have been studied in nitric and hydrochloric acid solutions by electrode potential measurements and by a series of batch uptake and column experiments. The effect of different redox reagents and possible interferents were also studied. Based on the retention of the actinides, Sr and Y on DGA resin, the following **procedures** were developed:

- in-house preparation of a ^{239}Np tracer by milking it from ^{243}Am parent strongly retained on a DGA column: '**Np-generator**',
- **preconcentration of Am** from water samples and soil solutions,
- **determination of radiostrontium** and radioyttrium in water, nuclear waste and milk samples by the selective separation of Sr with Sr resin and Y with DGA resin: '**improved method**',
- **determination of actinides** in nuclear waste samples: '**new method**'.

The 'new method' for actinide separation has several basic steps:

Spiking the sample with a mix of actinide tracers. Destruction with mineral acids. Preconcentration of actinides by coprecipitation with $\text{Fe}(\text{OH})_2$. Extraction chromatographic separation of actinides from the dissolved precipitate. Alpha source preparation from the separated strip solutions. Measurement by alpha spectrometry. The separation was optimized and performed on a single DGA resin column (0.5 g resin) using the solutions:

Reductive load	25 °C, 20-80 mL 4 M HCl / 0.4 M Na_2SO_3 / Fe(II)
Ca removal	25 °C, 20 mL 4 M HCl
Oxidation, Fe removal	30 °C, 10 mL 4 M HNO_3
U(VI) strip	30 °C, 20 mL 0.5 M HNO_3
U wash	30 °C, 5 mL 0.5 M HNO_3
Reduction	40 °C, 15 mL 4 M HCl / 0.05 M Fe(II)
Th(IV), Np(IV) strip	40 °C, 25 mL 0.5 M HNO_3 / 0.01 M Fe(II) / 0.05 M oxalic acid
Th, Np wash	40 °C, 5 mL 0.5 M HNO_3 / 0.05 M oxalic acid
Pu(IV-VI) strip	40 °C, 20 mL 0.5 M HNO_3 / 0.1 M $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ / 0.05 M oxalic acid
Pu wash	40 °C, 5 mL 0.5 M HNO_3 / 0.05 M oxalic acid
Am strip	40 °C, 15 mL 0.5 M HCl

The novel procedure is superior to other procedures described in the literature because the use of a single DGA column for the common retention and sequential elution of all the major actinides makes the method fast (the whole procedure and analysis can be performed in one day), economical (0.5 g resin), with high recoveries of each actinide (> 60 %). The separation of actinides is excellent (< 1-2 % cross contamination). The alpha sources are prepared directly from the actinide strip solutions. Due to the treatment of relatively big sample amounts (0.1 L waste) the sensitivity (about 0.01 Bq/L) and accuracy (about $\sigma=5\%$) are acceptably high.

VÍZTISZTÍTÁSI CÉLRA GYÁRTOTT KÁLIUM-FERRÁT(VI) STABILITÁSI VIZSGÁLATA MÖSSBAUER-SPEKTROSKÓPIÁVAL

**Homonnay Zoltán¹, Kuzmann Ernő¹, Béres Kende¹, Kuti Miklós^{1,2}, Láng G. Győző¹,
Záray Gyula¹, Lendvai József²**

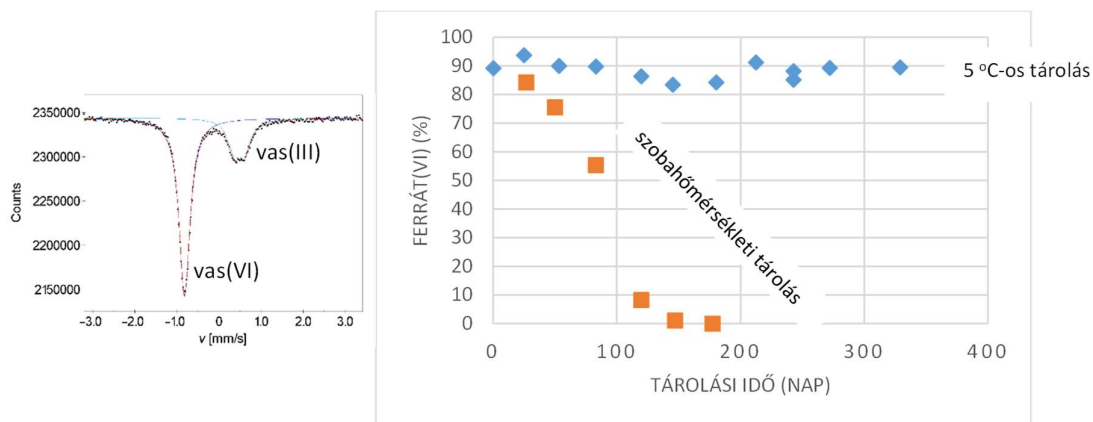
¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Intézet, Budapest

²IMSYS Mérnöki Szolgáltató Kft., Budapest, Hungary

A kálium-ferrát(VI) a vas hatos oxidációs számának köszönhetően egy igen agresszív oxidálószer, a legkülönbözőbb szerves szennyezők szennyvízből való eltávolítására is alkalmas, miközben a bomlásterméke valamilyen csak vas(III)-at tartalmazó környezetbarát vas-oxihidroxid. Bár a kálium-ferrát(VI) termodinamikai értelemben stabil, reakcióképessége különösen vizes közegben nem elég magas pH esetén gyors bomlásához vezet, így ipari tárolása problémás.

Munkánk során elektrokémiai úton, anódos oxidációval állítottunk elő ferrát(VI)-ot koncentrált NaOH-os oldatban. Az ebből leválasztott kálium-ferrát(VI)-ot megfelelő csomagolás után adott tárolási időket követően, illetve a szintézisparaméterek függvényében vizsgáltuk Mössbauer-spektroszkópiával.

A Mössbauer-spektrum alapján a vas(VI) és a vas(III) állapotok jól elkülöníthetők a legtöbb esetben, így a bomlás mértéke megadható. Azt találtuk, hogy az enyhén nedves formában, ezzel magas pH-n tartott, inert tasakban lezárt kálium-ferrát(VI) 5°C-os tárolás esetén még egy év elteltével se mutat szignifikáns bomlást, míg szobahőmérsékleten mintegy félév alatt elbomlik.



Megállapítottuk, hogy a gyártás során három különböző vas(III) degradációs termék keletkezhet, és ezek közül az egyik szuperparamágnességet mutat, ami jelentősen befolyásolja a bomlás mértékének a megítélését a Mössbauer-spektrum alapján.

STRUKTURÁLT MINTÁK KVANTITATÍV ELEMZÉSE PROMPT GAMMA AKTIVÁCIÓS ANALÍZISSEL

Szentmiklósi László, Maróti Boglárka, Kis Zoltán

Energiatudományi Kutatóközpont, Nukleáris Analitikai és Radiográfiai Laboratórium

1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33

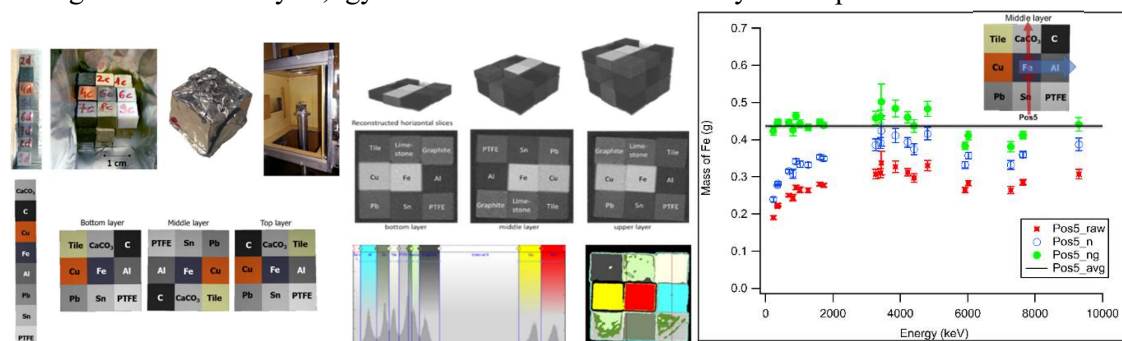
E-mail: szentmiklosi.laszlo@ek-cer.hu

A prompt-gamma aktivációs analízis (PGAA) vizsgálatok során a neutronok önárnyékolása és a gamma-sugárzás önabszorpciója az anyagi minőségtől és a minta alakjától függően torzíthatja az elemi tömegek mért értékeit. Bonyolult felépítésű, vagy szabálytalan alakú tárgyak esetén a homogén és szabályos alakú minták (például zacskózott porok, fémlemezek) mátrixhatását rutinszerűen korrigáló analitikus képletek nem használhatók. Azonban egyre gyakoribbak az olyan analitikai feladatok, ahol a minta alakja, mennyisége adott, de a roncsolásmentesség követelménye miatt a mintavétel nem megengedett.

Ilyen esetekre egy általánosan használható mátrixkorrekciós eljárást fejlesztettünk ki, amely az MCNP 6.2 Monte Carlo szimulációs szoftveren alapul. Ebben a polikromatikus termikus- vagy hidegneutron-nyalábunk paramétereit, az adott minta anyagi minőségét, geometriáját, továbbá a berendezés felépítését is pontosan definiáljuk.

Az egyes minták alakját 3D optikai szkennelésből, vagy nem homogén minták esetén röntgen/neutrontomográfias adatokból vezetjük le. Itt a tomográfias adatokat, ami tulajdonképpen a pontonkénti sugárgyengítési együttható, szűrkeskála értékük alapján anyagfajtákhoz rendeljük, amelyekből azok térbeli eloszlása megadható. Ezt nevezzük szegmentálásnak.

Jelen munkánk során nem-homogén teszt mintán vizsgáltuk a mátrixkorrekció pontosságát. Egy $3 \times 3 \times 3$ egység-kockából álló tesztobjektumot készítettünk a módszer fő alkalmazási területeit, illetve mintatartó eszközeinket reprezentáló anyagokból, mint például Cu, Fe, PTFE, grafit, Pb, Sn, mészkő. Ezeket különféle pozíciókban erősen kollimált neutronnyalábbal mértük. A szimulációs eljárással a mátrixeffektus még ebben a bonyolult esetben is korrigálhatónak bizonyult, így torzítatlan analitikai eredményeket kaptunk.



A tesztkocka neutrontomográfián alapuló szegmentálása és a középső Fe elemi kockára vonatkozó mátrixeffektus korrekció

Köszönetnyilvánítás

A kutatás az 124068 számú projekt keretében, a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a K_17 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

QUANTITATIVE COMPOSITION ANALYSIS OF STRUCTURED SAMPLES BY PROMPT-GAMMA ACTIVATION ANALYSIS

László Szentmiklósi, Boglárka Maróti, Zoltán Kis

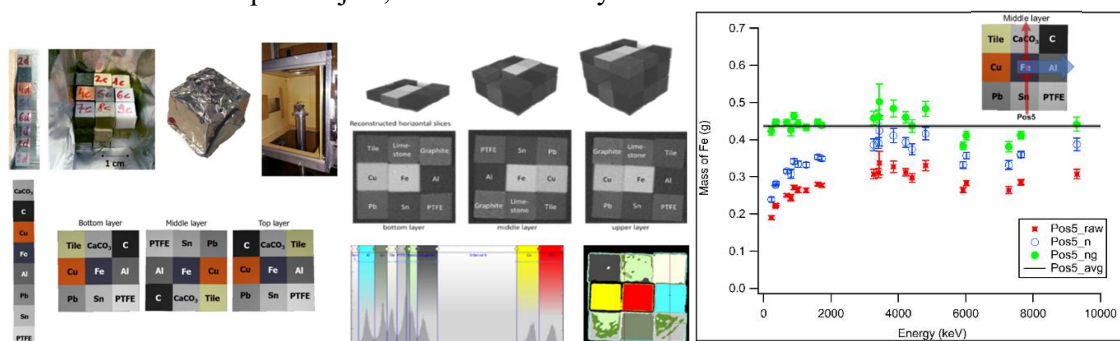
*Nuclear Analysis and Radiography Department, Centre for Energy Research,
29-33 Konkoly-Thege Miklós street, 1121 Budapest, Hungary
E-mail: szentmiklosi.laszlo@energia.mta.hu*

Neutron self-shielding and gamma self-absorption may bias the raw elemental masses inferred from a prompt gamma activation analysis (PGAA) measurement, depending on the materials and the sample geometry. The analytic correction formulae routinely applied in the case of homogeneous and regular-shaped samples (e.g., powders, metal slabs) are not suitable for structured or irregularly-shaped samples. However, there is an increasing need for the analysis of samples, where the shape and size of the item are given and out of the analyst's control, and where destructive sampling is not allowed.

This calls for a general matrix correction procedure. We have developed a Monte-Carlo-based procedure using the MCNP 6.2 simulation framework. The properties of our polychromatic thermal or cold neutron beamlines, the material and the shape of the sample, as well as the detector geometry, were all carefully defined.

The shape of the individual analytes is obtained by 3D scanning, or for inhomogeneous items, from X-ray/neutron tomography. The tomography data, which are the pointwise attenuation coefficients, are segmented based on their values, i.e., a given range of grayscale values are attributed to a specific material. Based on this information, the spatial distribution of the individual material types can be given.

In the present work, a set of benchmark objects were created comprising $3 \times 3 \times 3$ -unit cubes of typical materials to the main fields of application as well as sample holders, such as Cu, Fe, PTFE, graphite, Pb, Sn, and limestone. These represent the major application fields of the Budapest PGAA facilities. They were measured in various geometrical arrangements using a well-collimated pencil neutron beam. The simulation gave adequate matrix-effect corrections even for such a complex object, so unbiased analytical results could be obtained.



The segmentation of the test cube and the subsequent correction of the matrix effect for the central Fe unit cube

Acknowledgments

This work was part of Project no. 124068 and received support from the National Research, Development and Innovation Fund of Hungary, financed under the K_17 funding scheme.

ÖSSZETETT RÉGÉSZETI TÁRGYAK RONCSOLÁSMENTES ELEMENALÍZISE

Maróti Boglárka, Kis Zoltán, Szentmiklósi László

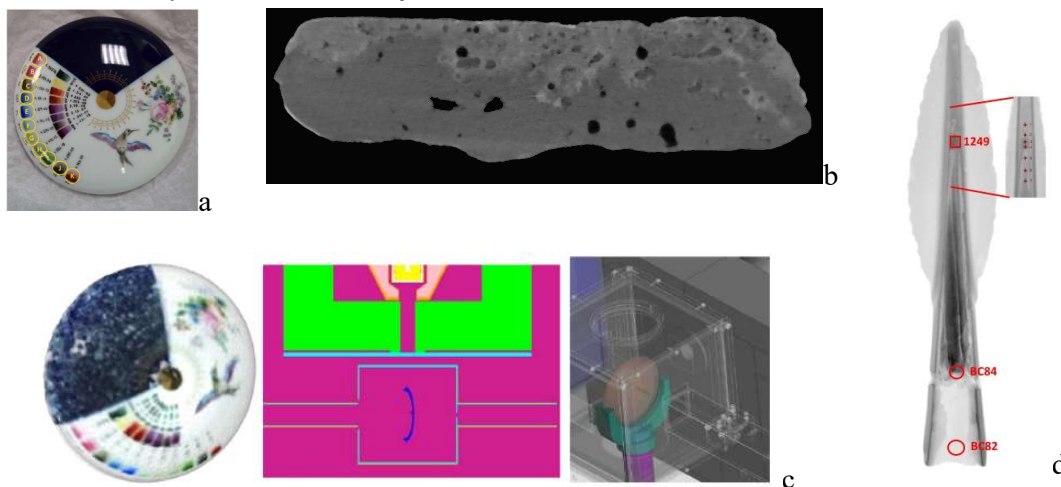
*Energiatudományi Kutatóközpont, Nukleáris Analitikai és Radiográfiai Laboratórium,
1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út. 29-33.*

A Budapesti PGAA laboratórium egyik fő profilja régészeti tárgyak roncsolásmentes elemenalízise. Ezek eszmei értéke nem teszi lehetővé a roncsolásos mintavételt, így a mérés és a kiértékelés során az adott tárgy komplex alakját, egyedi anyagösszetételét figyelembe kell vennünk. A NIPS-NORMA mérőhely tervezésénél ezeket a szempontokat érvényesítettük, azonban az adatkiértékelést fejlesztenünk kellett, mivel a mátrix effektus nem megfelelő korrekciója torzíthatja az analitikai eredményeket.

Ezért egy általánosan használható, MCNP Monte Carlo szimulációs szoftveren alapuló mátrixkorrekciós eljárást fejlesztettünk ki nagyméretű, inhomogén vagy heterogén minták roncsolásmentes átfogó elemzésére. A szimulációhoz szükséges geometria 3D optikai szkennelésből vagy röntgen/neutrontomográfias mérésekből származnak.

A kifejlesztett módszert validálás után valódi tárgyakon alkalmaztuk. Elsőként a franciaországi Sèvres Nemzeti Manufaktúrában tradicionális alapanyagokból készített, kézzel festett porcelán replikát (*boîte mézy*) vizsgáltuk. 3D optikai szkennelés, kézi XRF, és pozícióérzékeny elemanalízis (PGAI) segítségével jellemeztük a tárgyat. Eredményeinket össze tudtuk vetni a manufaktúra adataival, ugyanis a replika készítésének minden lépését (festék alapanyagok alkotóelemei, a színek kikeverése) jól dokumentálták.

A módszert a Magyar Nemzeti Múzeum gyűjteményében található, ismeretlen összetételű bronzkori fegyvereken és bronz alapanyagokon is alkalmaztuk, melyek közül egy dárdahegy és egy öntőlepeny neutrontomográfias, XRF és PGAI vizsgálatát és az eredmények együttes értelmezéséből nyert adatokat mutatjuk be.



a,c) Sevres porcelán edény fedele, textúrával felvett LED szkennelt 3D modellje, MCNP szimulációs geometriába elhelyezve; b) fém öntőlepeny virtuális neutrontomográfias metszete; d) PGAI mérések pozíciói fa nyélmaradványos lándzsahegy neutronradiográfias képen jelölve.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás az 124068 számú projekt keretében, a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a K_17 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

NONDESTRUCTIVE ANALYSIS OF MULTI-COMPONENT HERITAGE OBJECTS

Boglárka Maróti, Zoltán Kis, László Szentmiklósi

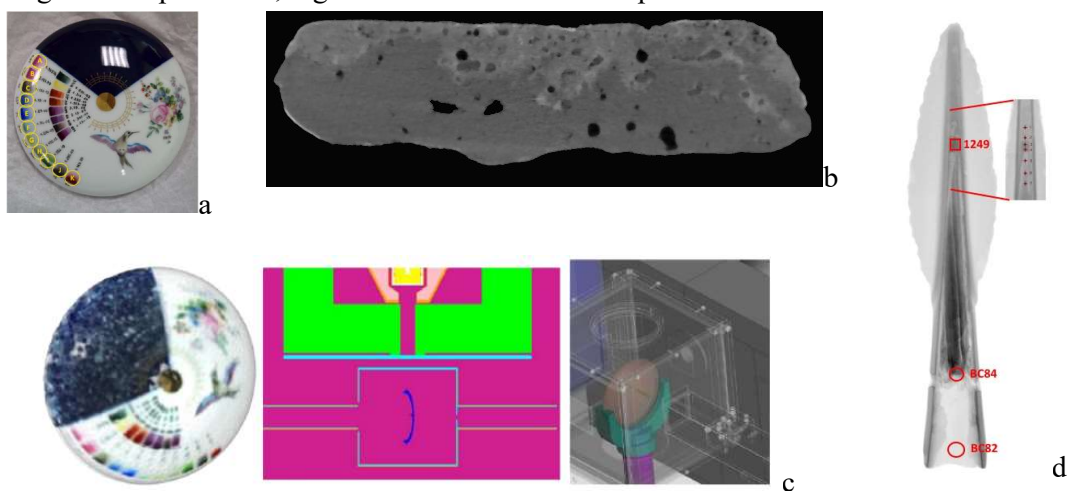
*Centre for Energy Research, Nuclear Analysis and Radiography Department,
1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út. 29-33.*

One of the major application domains of the Budapest PGAA laboratory is the non-destructive analysis of cultural heritage objects. The valuable artifacts cannot be destructively sampled, so that the matrix effect due to the complex shape and specific materials of the object needs to be addressed to avoid the analytical bias.

A generally applicable matrix correction procedure based on MCNP Monte Carlo simulation software was developed for non-destructive comprehensive analysis of large, inhomogeneous or heterogeneous samples. The input data required for the simulation come from 3D optical scanning or from X-ray/neutron tomography.

The method, after validation, has been applied to the analysis of real art objects. First, a hand-painted porcelain replica (*boîte mézy*) made of traditional materials at the Manufacture Nationale de Sèvres, France was examined. The object was characterized using 3D optical scanning, handheld XRF, and position-sensitive elemental analysis (PGAI). Later, it was possible to compare our results with the records of the manufacture, as every step of the preparation (components of paint raw materials, mixing the colors) was well documented.

Further, we applied this analysis workflow to Bronze Age weapons and bronze raw materials of unknown composition that belong to the collection of the Hungarian National Museum. Data obtained by the neutron tomography, XRF and PGAI measurements of a spearhead and a casting slab are presented, together with combined interpretation of the results.



a, c) Lid of a Sevres porcelain vessel, LED-scanned 3D model recorded with texture, the pot model placed in MCNP simulation geometry; b) virtual neutron tomography cross section of a metal ingot; d) positions of PGAI measurements on a wooden spearhead with shaft remains, marked on the neutron radiography image.

Acknowledgments

This work was part of Project no. 124068 and received support from the National Research, Development and Innovation Fund of Hungary, financed under the K_17 funding scheme.

DOTA VAGY NEM DOTA? FÉMKOMPLEXEK ÉS DISZPERZ RENDSZEREK A RADIOGYÓGYSZERÉSZETBEN

Környei József, Szemenyei Erzsébet

Izotóp Intézet Kft., Budapest

Bevezetés: Peptidek, antitestek radioaktív fémizotóppal (M) történő jelzéséhez legtöbbször az 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán-1,4,7,10-tetraecetsavat (DOTA) használják bifunkcionális kelátorként, amely $M/L = 1 : 1$ összetételű monokomplexek kialakítását teszik lehetővé. Ugyanakkor a radiógyógyszerek egy másik csoportját képező diszperz rendszerekben általában nem alkalmaznak bifunkcionális kelátort a fémek megkötéséhez.

Módszer: Az előadásban a szakirodalom 48 releváns közleményének elemzését mutatjuk be, az ^{44}Sc , ^{52}Mn , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{111}In , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}/^{209}\text{Pb}$ fémizotópok DOTA és nem DOTA komplexeit hasonlítjuk össze.

Megállapítások: A peptid- és antitest-jelzésre szolgáló nem DOTA kelátorok szerkezete levezethető: a jól ismert EDTA-ból (*EDTMP*, *HBED*); a szintén jól ismert DTPA-ból (*CHX-A''-DTPA*, *Tiuxetan*) és magából a DOTA-ból funkciós csoport változtatással (*DO3A*, *DO3AP*, *DOTP*), vagy a makrociklus szűkítésével (*NOTA*, *TRAP*), ill. bővítésével (*HEHA*).

Ha a termodinamikai stabilitás szempontjából csak az EDTA, DTPA és DOTA komplexeket vesszük figyelembe, akkor a legmagasabb $\log K_{ML}$ értékeket a DOTA-komplexek esetében kapjuk (a ^{44}Sc , ^{68}Ga és ^{111}In kivételével). Másrészt, ha az összes ligandumot vesszük figyelembe, csak az ^{52}Mn - és ^{225}Ac -DOTA mutat maximális $\log K_{ML}$ értéket. A ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{213}Bi legstabilabb komplexei olyan DOTA-származékokkal jönnek létre, amelyekben egy (vagy négy) karboxilcsoportot foszfónátcsoport(ok) helyettesít(enek).

A diszperz rendszerekben maga a mátrix viselkedik komplexképzőként, így a citrát-, szilikát-, politejsav-, hidroxipatit-, kitozán- vagy fitát-ligandumok kötik meg a ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu fémeket. $M/L > 1$ molarány szükséges, hogy a szuszpenziók, mikroszférák létrejöhessenek.

Következtetések: A DOTA a termodinamikai szempontból nem optimális ligandum, de komplexekének „in vivo” stabilitása okán *általánosan alkalmazott* kelátor. A nem DOTA ligandumok területén végzett kutatás célja nagy jelzési hatások elérése szobahőmérsékleten.

Az Izotóp Intézet Kft. kapcsolódó fejlesztési eredményei:

- ^{90}Y - és ^{90}Sm -EDTMP, továbbá ^{166}Ho -fitát törzskönyvezett radiógyógyszerek,
- DOTA-octreotid és DOTA-PSMA kitek fejlesztése ^{68}Ga és ^{177}Lu -jelzésre,
- HBED-PSMA kit fejlesztése szobahőmérsékleten történő ^{68}Ga -jelzésre.

MELANOMA KIMUTATÁSA PET KÉPALKOTÁSSAL LAKTÓZAMIN-ALAPÚ GAL-3 RADIOLIGANDOK SEGÍTSÉGÉVEL

**Gyuricza Barbara^{1,2}, Szűcs Ágnes¹, P. Szabó Judit^{1,3}, Arató Viktória^{1,4}, Dániel Szűcs^{1,2},
Szikra Dezső¹, Trencsényi György¹, Fekete Anikó¹**

¹ Debreceni Egyetem, ÁOK Orvosi Képalkotó Intézet Nukleáris Medicina Tanszék

² Debreceni Egyetem, Kémiai Tudományok Doktori Iskola

³ Debreceni Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

⁴ Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Doktori Iskola

gyuricza.barbara@med.unideb.hu

A galektinek β -galaktozidos kötéseket felismerő lektinek, melyek különböző biológiai funkciókat látnak el [1]. Onkológiai szempontból a galektin-3 (Gal-3) kiemelt jelentőséggel bír, ugyanis ezen fehérje expressziója jól korrelál a daganatok progressziójával [2], ezért a Gal-3 pozitív tumorok (pl. melanóma) prognosztikus és diagnosztikus markerének tekinthető [3]. A Gal-3 egyik liganduma a laktózin, azonban a fehérjéhez történő kötődés a galaktóz egység C-3' pozíciójában történő kémiai módosítással (pl.: aromás szubsztituensek) növelhető [4]. A kutatás célja olyan radiofarmakon előállítás volt, mely képes detektálni a Gal-3 receptort overexpresszáló daganatos elváltozásokat PET képalkotással. A tumorfelvételt egy heterodimert vegyülettel terveztük növelni, amely egyaránt képes kötődni a Gal-3, valamint az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptorokhoz. Az $\alpha_v\beta_3$ integrinek meghatározó funkciót töltenek be az érképződésben és az áttétképzésben. Ezen receptorok detektálása az Arg-Gly-Asp (RGD) tripeptid szekvenciát tartalmazó peptid analógokkal lehetséges [5].

A kutató munka során megvalósítottuk a (2-naftil)metilezett laktózin származék konjugálását a p-SCN-Bn-DOTAGA komplexképzővel, majd klikk reakció segítségével a funkcionális cRGDFK peptidet eredményesen hozzákapcsoltuk a kelátorhoz konjugált laktózin származékhoz. Az előállított prekursorok radiokémiai jelzését ^{68}Ga izotóppal valósítottuk meg. Meghatároztuk a jelzett vegyületek oktatol/víz megoszlási hányadosát, a számított $\log P$ értékek mindhárom radiógyógyszer esetében hidrofíli tulajdonságra utalnak. A radiógyógyszerek hatásosságát B16F10 egér melanóma modellen végzett *in vivo* miniPET vizsgálatok igazoltuk, ezt az eredményt az *ex vivo* szervi eloszlás vizsgálatok is alátámasztották.

IRODALOMJEGYZÉK:

- [1] Rapaport, E. M., et al. *Biochemistry (Moscow)*, **2008**, 73, 393-405.
- [2] Danguy, A., et al. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1572, 285–293.
- [3] Comodo, A.N., et al.; *Adv. Biosci. Biotechnol.* **2013**, 4, 55–62.
- [4] van Hattum; H, et. al. *J Med. Chem.*, **2013**, 56, 1350-1354.
- [5] Haubner, R. et al. *PLoS Med.* **2005**, 2, e70.

PET IMAGING OF MELANOMA WITH LACTOSAMINE-BASED GAL-3 RADIOLIGANDS

**Barbara Gyuricza^{1,2}, Ágnes Szűcs¹, Judit P. Szabó^{1,3}, Viktória Arató^{1,4}, Dániel Szűcs^{1,3},
Dezső Szikra¹, György Trencsényi¹, Anikó Fekete¹**

¹*Division of Nuclear Medicine and Translational Imaging, Department of Medical Imaging, Faculty of Medicine, University of Debrecen*

²*Doctoral School of Chemistry, Faculty of Science and Technology, University of Debrecen*

³*Doctoral School of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen*

⁴*Doctoral School of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen*

gyuricza.barbara@med.unideb.hu

Galectins are lectins that recognize β -galactosidic bonds and have different biological functions [1]. For oncology, galectin-3 (Gal-3) is an important protein, since the expression of this receptor correlates with the progression of tumors [2]. Thus, the Gal-3 may be able to detect Gal-3 positive tumors, such as melanoma [3]. One of the known ligands of Gal-3 is the lactosamine. Chemical modification of the galactose unit in C-3' position increases the affinity of the lactosamine to the Gal-3 receptor [4]. We planned the synthesis of lactosamine based radiopharmaceuticals to detect the Gal-3 protein in tumor cells. To improve the tumor uptake a heterodimer compound was prepared, which can bind to the Gal-3 and $\alpha_v\beta_3$ integrin receptors. The detection of $\alpha_v\beta_3$ integrin is capable with RGD peptide derivatives [5].

First, a (2-naphthyl)methylated lactosamine derivative was synthesized and then conjugated with p-SCN-Bn-DOTAGA chelating agent. The cRGDfK peptide was functionalized by DBCO derivative, and coupled to the chelator-conjugated lactosamine. Precursors were labeled with ⁶⁸Ga radionuclide, then purified by solid phase extraction. The octanol/water partition coefficient was determined. According to the low log*P* values all three radioligand were hydrophilic. The receptor targeting potential and biodistribution studies of the radiopharmaceuticals were evaluated with *in vivo* PET imaging and *ex vivo* tissue distribution studies using B16F10 mice melanoma model. According to these studies all three radiolabelled compound were capable of detecting the B16F10 melanoma.

REFERENCES:

- [1] Rapaport, E. M., et al. *Biochemistry (Moscow)*, **2008**, 73, 393-405.
- [2] Danguy, A., et al. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1572, 285-293.
- [3] Comodo, A.N., et al.; *Adv. Biosci. Biotechnol.* **2013**, 4, 55-62.
- [4] van Hattum; H, et. al. *J Med. Chem.*, **2013**, 56, 1350-1354.
- [5] Haubner, R. et al. *PLoS Med.* **2005**, 2, e70.

A MAGYARORSZÁGI ÉPÜLETEK RADON-FELMÉRÉSE

Homoki Zsolt, Szigeti Ágnes, Osváth Szabolcs

Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK)

radon@nnk.gov.hu

Egy országos kiterjedésű vizsgálati program indult 2021-ben a Nemzeti Népegészségügyi Központ szervezésében. A program célja a lakóterek és munkahelyek levegőjében lévő radon aktivitáskoncentrációjának felmérése, valamint a népesség széleskörű tájékoztatása az esetleges egészségügyi kockázatok tekintetében.

A radon egy szintelen, szagtalan, íztelen nemesgáz. Emberi érzékszervekkel nem észrevehető gáznemű anyag, ezért még nagy koncentráció esetén sem érzékeljük környezetünkben. További jellemzője hogy radioaktív, és a radioaktív bomlása során szilárd, fémes elemekké alakul át, amelyek szintén radioaktívak. Maga a radon külsőleg nem veszélyes. Gázként belélegezve, a tüdőben csak kis mértékben szívódik fel és jut be a véráramba. A belőle keletkező radioizotópok azonban rövid időn belül kiülednek a levegőben úszó porszemcsék felületére. Ezek belélegzés után megtapadhatnak a tüdőhörgők elágazásaiban, és közvetlenül besugarazzák a tüdő szövetét. Ily módon a magas radonkoncentráció tartós, évtizedeken keresztül belélegzése hozzájárulhat a tüdődaganat kialakulásához. A dohányzás után a radon a tüdőrák második legfőbb azonosított kockázati tényezője.

A radon a szabadban eloszlik, így csak épületek zárt tereiben tud feldúsulni; az épületekbe nagyobb részt a talajból, kisebb részt az építőanyagokból juthat be. (Ez utóbbiak közül a salakok hozzájárulása a leginkább említésre méltó.) A radon program egyik célkitűzése annak megismerése, hogy mekkora a radonkoncentráció a hazai lakóterekben és munkahelyeken; továbbá annak vizsgálata, hogy vannak-e regionális talajtani adottságokhoz vagy építészeti kialakításokhoz köthető eltérések.

A vizsgálatba bevont helyszíneken összesen egy éven keresztül szükséges a radon szintet mérni. Erre azért van szükség, mert a radon koncentrációja nagyon tág határok között, akár rövid, órás időtartamon belül is változhat, például szellőztetés hatására. Az egészségügyi kockázatot a hosszú idejű átlagos kitettség alapján lehet csak értékelni.

A méréshez kisméretű (alig nagyobb, mint egy gyufásdoboz) nyomdetektorok kihelyezése szükséges pl. egy polcra, szekrényre vagy asztalra. Az éghajlati adottságok miatt az évszakos lakáshasználat akár jelentős eltéréseket mutathat, ezért az egy évet négy 3 hónapos időszakra bontva vizsgáljuk – vagyis egy-egy helyszínen a detektorokat negyedévente cseréljük.

A felméréshez olyan résztvevők jelentkezését várjuk, akik vállalják, hogy az NNK által kiküldött detektorokat fogadják, azokat környezetükben kihelyezik és 3 hónap elteltével postai úton visszaküldik az NNK címére. A felmérésben való részvétel a jelentkezők számára a postai visszaküldés költségén felül egyéb terhet nem jelent.

A felmérésben részt vevőkkel megosztjuk az adott helyszín vizsgálati eredményeit. Általános közzétételre egyedül csak a feldolgozott, aggregált statisztikai adatok kerülnek majd, amelyekből az egyedi mérések eredményére, a vizsgálatban résztvevők adataira nem lehet következtetni.

Az intézetünk által eddig vizsgált közel 500 épületben a mért éves átlagos beltéri radon-aktivitáskoncentrációk az esetek 5 %-ában haladták meg a 300 Bq/m³-es hazai viszonyítási szintet, és az esetek kevesebb, mint 2 %-ában a 450 Bq/m³-es, emelkedettnek mondható radon szintet.

RÉSZTVEVŐK LISTÁJA

LIST OF PARTICIPANTS

Bagosi Norbert

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
BagosiNorbert@haea.gov.hu

Balczó Béla

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
BalczoB@haea.gov.hu

Balla Viktória

Debreceni Egyetem
Orvosi Képző Intézet
Nukleáris Medicina Nem Önálló Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
bviko17@gmail.com

Béres Kende Attila

ELTE, Magkémiai Laboratórium
1117 Budapest Pázmány Péter sétány 1/A
beres.kende.attila@ttk.hu

Bogdán Csilla

Wigner Fizikai Kutatóközpont
1121 Budapest Konkoly-Thege út 29-33.
bogdan.csilla@wigner.hu

Buczko Noémi Anna

Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.
buczko.noemi@ek-cer.hu

Buda Csaba

Canberra-Packard Kft.
1118 Budapest, Pannónhalmi út 35/A
c.buda@cpce.net

Flachner Orsolya

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
flachner@haea.gov.hu

Fodor Mátyás

Atommagkutató Intézet
4026 Debrecen, Bem tér 18/C.
fodor.matyas@science.unideb.hu

Gali Irén

Izotóp Intézet Kft.
1121 Budapest, Konkoly Thege út 29-33.
gazdig@izotop.hu

Gazdag Levente

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
GazdagL@haea.gov.hu

Gracheva Maria

Institute of Chemistry, ELTE Eötvös
Loránd University
1117 Budapest Pázmány Péter sétány 1/A
gracheva@student.elte.hu

Groska Judit

RADANAL Kft.
1121 Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.
judit.groska@gmail.com

Gyuricza Barbara

Debreceni Egyetem
Orvosi Képző Intézet
Nukleáris Medicina Nem Önálló Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
gyuricza.barbara@med.unideb.hu

Homonnay Zoltán

Eötvös Loránd Tudományegyetem
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/a
homonnay.zoltan@ttk.elte.hu

Horváth Roland

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
HorvathR@haea.hu

Hum Gábor

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
HumGabor@haea.gov.hu

Janovics Róbert

Isotoptech Zrt.
4001 Debrecen Pf.: 390.
janovicsrobert@isotoptech.hu

Jószai István

Debreceni Egyetem
Orvosi Képző Intézet
Nukleáris Medicina Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
joszai.istvan@med.unideb.hu

Kasztovszky Zsolt

Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.
kasztovszky.zsolt@ek-cer.hu

Klemm Krisztina

Izotóp Intézet Kft.
1121 Budapest, Konkoly Thege út 29-33.
gazdig@izotop.hu

Kónya József

Debreceni Egyetem
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
konya.jozsef@science.unideb.hu

Kovács Eszter Mária

Debreceni Egyetem
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
kovacs.eszter.maria@science.unideb.hu

Kovács Krisztina

Eötvös Loránd Tudományegyetem
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/a
krisztina.kovacs@ttk.elte.hu

Környei József

Izotóp Intézet Kft.
1121 Budapest, Konkoly Thege út 29-33.
kornyei@izotop.hu

Lázár Károly

Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly Thege út 29-33.
lazar.karoly@ek-cer.hu

Madarász István

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
Madarasz.Istvan@haea.gov.hu

Maróti Boglárka

Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.
maroti.boglarka@ek-cer.hu

Molnár Dorottya

Debreceni Egyetem
Orvosi Képző Intézet
Nukleáris Medicina Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
molnardorka00@gmail.com

Nagy Noémi

Debreceni Egyetem
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
nagy.noemi@science.unideb.hu

Nagy Péter

Paks II Atomerőmű Zrt.
7030 Paks, Gagarin utca 1. 3. em. 302/B.
nagy.peter@paks2.hu

Németh Péter Zoltán

MVM Paksi Atomerőmű Zrt.
7030 Paks, hrsz.: 8803/17
7031 Paks, Pf. 71.
nemethpeter@npp.hu

Németh Zoltán

Wigner Fizikai Kutatóközpont
1121 Budapest Konkoly-Thege út 29-33.
nemeth.z@wigner.hu

Osváth Szabolcs

NNK SSF OLMSO
1221 Budapest, Anna utca 5.
osvath.szabolcs@oski.hu

Papp István

Isotoptech Zrt.
4001 Debrecen, Pf. 390.
pappistvan@isotoptech.hu

Pintér Tamás

PAKS II Atomerőmű Zrt.
7030 Paks, Gagarin utca 1. 3. em. 302/B
pinter@paks2.hu

Precek Martin

ELI Beamlines
Za Radnici 835, Dolni Brezany,
Csehország
martin.precek@eli-beams.eu

Rebb Nikoletta

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
RebbN@haea.hu

Répánszki Réka

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest, Fényes Adolf u. 4.
repanszki@haea.gov.hu

Sándor Szende

Eötvös Loránd Tudományegyetem
Természettudományi Kar
1118 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A.
szendesandor17@gmail.com

Schiller Róbert

ELKH Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.
schiller.robert@ek-cer.hu

Stefánka Zsolt

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest, Fényes Adolf utca 4.
stefanka@haea.gov.hu

Szántó Zoltán

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest, Fényes Adolf utca 4.
szantoz@haea.gov.hu

Szentmiklósi László

Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.
szentmiklosi.laszlo@ek-cer.hu

Szűcs Dániel

Debreceni Egyetem
Orvosi Képző Intézet
Nukleáris Medicina Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
szucs.daniel94@gmail.com

Szűcs Zoltán

Atommagkutató Intézet
4026 Debrecen, Bem tér 18/C.
zsucs@atomki.hu

Vajda Nóra

RADANAL Kft.
1121 Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.
vajdanor@gmail.com

Vancsura Péter

Országos Atomenergia Hivatal
1036 Budapest Fényes Adolf u 4.
VancsuraP@haea.gov.hu

Vankó György

Wigner Fizikai Kutatóközpont
1121 Budapest Konkoly-Thege út 29-33.
vanko.gyorgy@wigner.hu

Varga Flóra

Debreceni Egyetem
Orvosi Képző Intézet
Nukleáris Medicina Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
vargaflorane@gmail.com

Vörös Zoltán János

DE-TTK Fizikai Kémiai Tanszék
Imre Lajos Izotóplaboratórium
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
voros.janos@science.unideb.hu

Wojnárovits László

Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest Konkoly-Thege út 29-33.
wojnarovits.laszlo@ek-cer.hu

Zagyvai Péter

Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.
zagyvai.peter@ek-cer.hu