

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени доктора химических наук Ермолаева Станислава Викторовича «Получение медицинских радионуклидов  $^{117m}\text{Sn}$  и  $^{225}\text{Ac}$  из мишеней, облученных протонами средних энергий, и разработка  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератора» по специальности 1.4.13 - Радиохимия

**Актуальность тематики диссертационного исследования** обусловлена широким спектром применения сильноточных ускорителей научного и коммерческого назначения для наработки радионуклидов медицинского назначения в новых направлениях ядерной медицины. Учитывая возможность получения радионуклидов «в состоянии без носителя», актуальной задачей является разработка эффективных методов их отделения как от материалов мишени, присутствующих в количествах до сотен грамм, так и от радионуклидных примесей, количество которых резко возрастает с увеличением энергии протонов.

Разработка высокопроизводительного способа получения радионуклидов, предназначенных для медицинского применения, начинается с определения сечений ядерных реакций, оценки выходов полезного изотопа и примесей других элементов и возможных методов их разделения. Зачастую для повышения точности экспериментального измерения сечений необходимы экспрессные методы радиохимического разделения.

Следующий шаг к достижению высокой производительности заключается в разработке массивных ("толстых") мишеней, выдерживающих радиационные и тепловые нагрузки, возникающие при длительном интенсивном облучении. Взаимодействие мишенного материала и материала оболочки мишени, протекающее при повышенных температурах, также влияет на процесс последующей радиохимической переработки. В связи с этим, большое внимание требуется уделять оценке температур, возникающих в облучаемой мишени, и, как следствие, допустимого тока протонов.

Переработка высокоактивной мишени возможна только в условиях защитных "горячих" камер. Поэтому разработка технологических способов эффективной и надежной процедуры выделения целевого радионуклида, ее масштабирование и реализация в горячих камерах являются важной и своевременной задачей.

**Степень разработанности темы исследования.** На примере получения  $^{117m}\text{Sn}$  из мишеней, содержащих сурьму, и  $^{225}\text{Ac}$ , а также ценных побочных продуктов  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ , из ториевых мишеней, в работе обосновывается комплексный подход к получению целевого радионуклида из мишени, облученной протонами средних энергий.

В диссертации автором решена задача разработки генераторных схем, обеспечивающих высокий выход  $^{213}\text{Bi}$  с низким содержанием примеси не только радиоизотопов актиния  $^{225,227}\text{Ac}$ , но и продуктов распада  $^{227}\text{Ac}$  – радионуклидов  $^{227}\text{Th}$  и  $^{223}\text{Ra}$ . Альфа-излучающий радионуклид  $^{225}\text{Ac}$  может применяться в медицине непосредственно, в составе радиофармпрепаратов, или в виде  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератора. Поскольку при облучении тория протонами вместе с  $^{225}\text{Ac}$  образуется долгоживущий изотоп  $^{227}\text{Ac}$ , генераторный вариант применения  $^{225}\text{Ac}$  выглядит предпочтительнее.

Логическое обобщение математического описания различных вариантов генераторного получения  $^{213}\text{Bi}$  позволило автору разработать единый подход к описанию кинетики радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения. Разработанный подход открыл новые возможности изучения и использования дочерних короткоживущих радионуклидов, в том числе и для нужд ядерной медицины.

**Цель работы** состояла в создании эффективных методов получения радионуклидов  $^{117m}\text{Sn}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{213}\text{Bi}$ , включающих облучение мишеней интенсивным током протонов средних энергий и радиохимическое выделение продуктов высокой чистоты, для дальнейшего использования в ядерной медицине.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- определены сечения образования радионуклидов в зависимости от энергии протонов и выходов целевых и примесных радионуклидов, проведена оценка оптимального диапазона энергий протонов и температур, возникающих в мишенях, облучаемых интенсивным током протонов;
- разработаны радиохимические процедуры переработки облученных мишеней и извлечения целевых радионуклидов с высоким выходом и чистотой, необходимой для медицинского использования, проведена апробация процедур в защитных "горячих" камерах;
- проведено математическое обоснование и осуществлена экспериментальная реализация гибких методов генераторного получения  $^{213}\text{Bi}$  из  $^{225}\text{Ac}$ , обеспечивающих глубокую очистку от  $^{225,227}\text{Ac}$  и продуктов распада  $^{227}\text{Ac}$  и быстрое эффективное извлечение  $^{213}\text{Bi}$  для дальнейшего синтеза различных препаратов.

**Научная новизна** диссертации состоит в следующем:

1. впервые экспериментально определены сечения образования радионуклидов  $^{113,117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{118,119\text{m},119\text{g},121\text{m},121\text{g},123\text{m}}\text{Te}$ ,  $^{120\text{m},122}\text{Sb}$  и  $^{111,114\text{m}}\text{In}$  в сурьме природного изотопного состава ( $^{121}\text{Sb}$  57.21%,  $^{123}\text{Sb}$  42.79%) и в обогащенных изотопах  $^{121}\text{Sb}$  и  $^{123}\text{Sb}$ , а также сечения образования  $^{225,227}\text{Ac}$  и более 80 радионуклидов в  $^{232}\text{Th}$  при взаимодействии с протонами средних энергий. Изучена зависимость массового распределения осколков деления тория от энергии протона, и показана конкуренция асимметричного и симметричного каналов деления в диапазоне энергий протонов 30 – 80 МэВ.
2. разработаны методы химического выделения  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  в состоянии без носителя из массивных облученных мишеней сурьмы и  $\text{TiSb}$ , а также  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{230}\text{Ra}/^{230}\text{U}$  из ториевой мишени.
3. изучены закономерности кинетики радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения, изменения подвижной и неподвижной фаз и циркуляции раствора в замкнутом контуре. Предложена математическая модель для нахождения концентрации движущихся дочерних веществ, в зависимости от времени и положения в хроматографической системе.

4. изучено хроматографическое поведение  $^{221}\text{Fr}$  путем непрерывного отделения от адсорбированного  $^{225}\text{Ac}$ . Определены значения коэффициентов удерживания ионов  $\text{Fr(I)}$  сорбентами различных типов.

5. теоретически обоснованы и экспериментально испытаны циркулирующие схемы прямого и обратного  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генераторов. Прямой генератор построен на непрерывном отделении и распаде промежуточного короткоживущего  $^{221}\text{Fr}$ , вследствие чего замкнутая циркулирующая система приходит в состояние, в котором  $^{213}\text{Bi}$  находится в подвижном равновесии с  $^{225}\text{Ac}$ , но пространственно от него отделен. В обратном генераторе использовали неорганический сорбент на основе  $\text{ZrO}_2/\text{Y}_2\text{O}_3$ , перспективный для работы с высокими активностями  $^{225}\text{Ac}$ .

**Практическая значимость работы** состоит в следующем:

1. метод выделения  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  высокой удельной активности из сурьмяных мишеней, облученных протонами средних энергий, **реализован** в "горячих" камерах ГНЦ РФ Физико-энергетического института им. А. И. Лейпунского (ФЭИ, Обнинск). Полученные образцы  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  активностью 2-5 ГБк использованы в биологических и доклинических исследованиях, проведенных Brookhaven National Laboratory (BNL, США).

2. разработанный метод переработки облученных ториевых мишеней и выделения  $^{225}\text{Ac}$  **апробирован** в "горячих" камерах Научно-исследовательского физико-химического института им. Л. Я. Карпова (НИФХИ, Обнинск), продемонстрирована его эффективность и производительность, намного превышающая основной на сегодняшний момент способ получения  $^{225}\text{Ac}$  из  $^{229}\text{Th}$ . Получены образцы  $^{225}\text{Ac}$  активностью до 0.8 ГБк, достигнуто качество продукта, удовлетворяющее требованиям медицинского применения.

3. разработаны генераторные схемы получения  $^{213}\text{Bi}$ , обеспечивающие высокий выход и радионуклидную чистоту продукта, и превосходящие по качеству  $^{213}\text{Bi}$ , полученный в известных аналогах  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератора. Стабильность работы  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератора и качество  $^{213}\text{Bi}$  подтверждены лабораторными и биологическими испытаниями, проведенными совместно с Национальным

медицинским исследовательским центром радиологии (НМИЦ радиологии, Обнинск). Предложенная генераторная схема накопления  $^{213}\text{Bi}$  отдельно от  $^{225}\text{Ac}$  за счет непрерывного отделения промежуточного  $^{221}\text{Fr}$  открывает возможности синтеза меченного препарата непосредственно в процессе извлечения  $^{213}\text{Bi}$  из генератора.

### **Объем и структура работы.**

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Материал изложен на 294 страницах, содержит 193 рисунка и 36 таблиц, в списке цитируемой литературы 284 наименования.

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна и практическая значимость работы.

В **первой** главе *«Методы исследований»* приведены теоретические и экспериментальные методы определения сечений образования радионуклидов в ядерных реакциях с ускоренными заряженными частицами, рассмотрен метод расчета теплофизических процессов, протекающих при взаимодействии интенсивного пучка протонов с веществом, описан метод определения хроматографических коэффициентов удерживания дочерних короткоживущих радионуклидов.

Экспериментальное определение сечений образования радионуклидов в ядерных реакциях с участием протонов было осуществлено автором методом облучения сборки тонких мишеней исследуемого материала. В своих экспериментах по измерению сечения в широком диапазоне энергий протонов автором показано, что при угловом облучении мишеней пробег протонов в веществе получается в среднем в  $\sin^{-1}(26^\circ)$  больше толщины образца, что является преимуществом для массивных мишеней, предназначенных для наработки больших количеств радионуклидов. При этом, наклонный пучок сопровождается дополнительным пространственным и энергетическим рассеянием протонов, приводящим к росту ошибки в определении средней энергии протонов, и в итоге – в определении сечения. Автором была

разработана методика расчета рассеяния пучка протонов, входящих в сборку веществ под углом, позволяющая корректно оценивать ошибки сечений и измерять сечения для низких энергий (~20 МэВ) при высокой начальной энергии протонов. Методика реализована в виде компьютерной программы.

Разработанная автором программа позволяет: 1) проводить расчеты для различных форм и параметров пучка (гауссиана, пятно, точка и т.д.) и мишени (цилиндр, параллелепипед и т.д.), 2) рассчитывать рассеяние протонов при вращении пучка, при этом центр пучка можно направить в любое место мишени или вне ее, 3) оценивать потери пучка за счет вылета протонов через боковые стенки массивной мишени в зависимости от формы и размеров пучка и мишени, от смещения центра пучка относительно центра мишени и т.д., 4) рассчитывать тепловые нагрузки, возникающие в массивной мишени при облучении в процессе получения больших количеств радионуклидов.

Используя результаты расчетов по разработанной программе, автором разработаны конструкции мишени, выдерживающей тепловые и радиационные нагрузки, возникающие при длительном интенсивном облучении протонами средних энергий. В рамках данной диссертации разработан способ расчета температур внутри интенсивно облучаемой мишени и связанных с этим теплофизических процессов: изменение плотности и объема вещества, вызывающее распухание мишени, изменение агрегатного состояния вещества и конвективное движение в жидком состоянии.

Разработанные С.В.Ермолаевым общие подходы к выбору мишенного материала и материала оболочки, а также конкретные варианты изготовления эффективных мишеней были использованы при оценке оптимального диапазона энергий протонов для облучения мишени с металлическим рубидием при наработке  $^{82}\text{Sr}$ , а также для оценки температур и максимального тока протонов, который можно безопасно подавать на сурьмяные и ториевые мишени при наработке целевых радионуклидов  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  и  $^{225}\text{Ac}$ . Расчет состоял из двух основных этапов, на первом получали информацию о выделенной в различных частях мишени энергии и распределении мощности, а на втором -

распределение температуры в мишени, полученное в результате численного решения уравнений теплопереноса.

Особое внимание в данной главе автор уделил описанию основных инструментальных аналитических методов исследований, а именно, гамма- и альфа-спектрометрии, атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, экстракционно-хроматографическому разделению и выделению.

Невозможность применения классических методов аналитической хроматографии для определения коэффициентов распределения в статических и динамических условиях короткоживущих радионуклидов потребовало от автора создания нетривиального способа изучения хроматографического поведения дочерних короткоживущих радионуклидов, образующихся в генераторных парах, таких как  $^{225}\text{Ac}/^{221}\text{Fr}$ . Способ применялся в нескольких модификациях, общей чертой которых являлось непрерывное отделение от материнского радионуклида дочернего в течение времени, превышающего период полураспада последнего. Следует отметить, что автором предложено два варианта реализации разработанного способа. В первом варианте определяется скорость движения дочернего радионуклида в том же сорбенте, на котором адсорбирован материнский, причем материнский должен удерживаться сорбентом прочнее дочернего (точность определения тем выше, чем прочнее удерживается материнский радионуклид). Во втором варианте материнская колонка с сорбентом, поведение дочернего радионуклида в котором известно, используется в проточном режиме как непрерывный источник дочернего радионуклида для изучения его свойств в другом сорбенте. Для этого к материнской колонке присоединяется одна или несколько колонок с исследуемым сорбентом.

**Вторая** глава диссертации посвящена разработке высокопроизводительных способов получения целевых радионуклидов  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  и  $^{225}\text{Ac}$ , а также полезных побочных продуктов  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ , на протонах средних энергий.

Одним из быстро развивающихся направлений ядерной медицины является тераностика, то есть использование радионуклидов как для диагностики, так и терапии заболевания. Благодаря своим ядерно-физическим характеристикам  $^{117m}\text{Sn}$  привлекает внимание как тераностический радионуклид, не требующий напарника. Автором теоретически и экспериментально обоснован новый способ получения  $^{117m}\text{Sn}$ , основанный на взаимодействии протонов средних энергий с ядрами сурьмы и позволяющий нарабатывать терапевтические количества (десятки ГБк) этого радионуклида. При разработке данного способа автором выполнены следующие исследования:

- определены сечения образования целевого и примесных радионуклидов в сурьме, облученной протонами;
- определен оптимальный диапазон энергий протонов и сделана оценка выходов радионуклидов в толстых мишенях; разработана конструкция массивных («толстых») мишеней, выдерживающих облучение интенсивным током протонов;
- разработана радиохимическая методика выделения  $^{117m}\text{Sn}$  в состоянии без носителя из облученных мишеней, содержащих сурьму;
- определена удельная активность  $^{117m}\text{Sn}$  в состоянии без носителя и проведена оценка качества получаемого продукта.

Автором впервые определены экспериментальные сечения образования радионуклидов  $^{118,119m,119g,121m,121g,123m}\text{Te}$ ,  $^{120m,122}\text{Sb}$ ,  $^{113,117m}\text{Sn}$  и  $^{111,114m}\text{In}$ , образующихся при облучении ядер сурьмы природного изотопного состава и в обогащенных изотопах  $^{121}\text{Sb}$  и  $^{123}\text{Sb}$  протонами средних энергий от 7 до 145 МэВ. В процессе исследования С.В.Ермолаев показал, что сечения образования  $^{117m}\text{Sn}$  и основного примесного радионуклида  $^{113}\text{Sn}$  в  $^{\text{nat},121,123}\text{Sb}$  мишенях могут рассматриваться как индивидуальные (прямое образование в ядерных реакциях с вылетом, в основном, протонов, нейтронов,  $^4\text{He}$ - и  $^3\text{He}$ -частиц) для  $^{117m}\text{Sn}$  и кумулятивные (распад предшественников) для  $^{113}\text{Sn}$  соответственно.

В экспериментах с обогащенным материалом С.В.Ермолаев применил схему, в которой, зная в некотором интервале энергий протонов сечения

образования радионуклида в природной сурьме и в одном из изотопов, можно вычислить сечения его образования в другом изотопе. Такое планирование эксперимента позволило оптимизировать количество облучений. Погрешности в определении сечений, скомпилированных подобным образом, включают погрешности обоих экспериментов – с природной сурьмой и с одним из изотопов.

При проведении данной серии экспериментов остается неясным, почему облучение пучком протонов проводилось в направлении перпендикулярным к поверхности мишеней, а не под углом  $26^\circ$  с использованием разработанной методики расчета сечений реакций и теплофизических величин?

На основании экспериментально полученной зависимости сечения образования от энергии протонов были рассчитаны выходы радионуклидов целевого  $^{117m}\text{Sn}$  и его основной примеси  $^{113}\text{Sn}$  при облучении толстых мишеней, содержащих природную и обогащенную сурьму. Мишень, содержащая пластину металлической сурьмы природного изотопного состава, помещалась в герметичную графитовую оболочку, покрытую снаружи никелем. Данные, полученные автором, показывают, что облучение  $^{123}\text{Sb}$  током 70-МэВ протонов с интенсивностью 300 мкА в течение 7 дней позволяет наработать и выделить до 90 ГБк  $^{117m}\text{Sn}$ . К сожалению, автор не приводит данных о том, какую активность никель приобретает после окончания облучения и как происходит его утилизация?

Кроме графитовой оболочки, электролитически покрытой никелем, в работе также изготовлены и испытаны мишени с металлической сурьмой в оболочке из нержавеющей стали, молибдена и графита. Практические испытания показали, что из трех использованных материалов для изготовления оболочки мишени наиболее приемлем графит. Однако поскольку графит – хрупкий материал, при колебаниях параметров пучка, возможных в ходе длительного облучения, есть риск разрушения мишени. При описании экспериментов осталось неясным, что какую активность приобретают оболочки из нержавеющей стали и молибдена при облучении и к каким РАО они

относятся?

При облучении массивных (толстых) мишеней Sb протонами с начальной энергией ~150 МэВ наиболее сложным вопросом является разделение радиоолова в состоянии без носителя и макроколичеств (десятки грамм) мишенного материала – Sb. Автором разработана процедура выделения фракции изотопов олова, нацеленная на решение следующих задач: а) получение радионуклидов олова с высоким выходом продукта радионуклидной и химической чистоты, требуемой для медицинского применения и б) проведение выделения радионуклидов олова в условиях горячих камер в короткий срок.

По результатам экспериментов С.В.Ермолаевым была сформулирована схема переработки облученной мишени Sb в условиях горячих камер, состоящая из следующих стадий:

- 1) вскрытие мишени с извлечением облученной Sb из оболочки (механическое – для графитовой оболочки, химическое – для металлической оболочки);
- 2) растворение металлической Sb в концентрированном растворе HCl с добавлением HNO<sub>3</sub>;
- 3) удаление основного количества Sb экстракцией дибутиловым эфиром;
- 4) хроматографическая очистка <sup>117m</sup>Sn на силикагеле из раствора цитрата натрия.

В результате автору удалось получить <sup>117m</sup>Sn с радионуклидной чистотой образцов более 99.98% без учета химически неотделяемой изотопной примеси <sup>113</sup>Sn. При этом содержание стабильной Sb было ниже 2 мкг/мл (степень очистки от Sb > 10<sup>6</sup>), суммарное содержание стабильных примесей (Al, Fe, Ti, Zn) находилось в пределах 10-30 мкг/мл. Разработанная схема переработки облученной мишени Sb и выделения <sup>117m</sup>Sn в состоянии без носителя запатентована.

По данной схеме возникли следующие вопросы.

В тексте автором указано, что после окончания растворения Sb в соляной и азотной кислоте в конечном растворе отсутствует азотная кислота. Автор не

указывает, как это доказано?

Автор не приводит никаких данных по анализу элюата при хроматографической очистке  $^{117m}\text{Sn}$  на силикагеле. Возникает вопрос, не попадает ли кремневая кислота из силикагеля в элюат?

В схеме не указано, как обращаются с радиоактивными растворами, полученными после растворения оболочек из нержавеющей стали и молибдена?

Анализ литературы, проведенный автором, позволил сделать вывод о том, что вместо металлической Sb в качестве мишенного материала могут использоваться интерметаллические соединения, такие как TiSb, NiSb, AlSb, из которых наиболее перспективным представляется TiSb. При облучении Ti образуются, в основном, короткоживущие (по сравнению с  $^{117m}\text{Sn}$ ) радионуклиды. Через 10 дн в мишени идентифицированы дополнительно  $^{46}\text{Sc}$  и  $^{48}\text{V}$ . При химическом выделении  $^{117m}\text{Sn}$  из облученного TiSb необходима очистка от макроколичеств Sb, и Ti, а также примесных радионуклидов, образующихся при облучении протонами средних энергий.

Автором проанализированы методики разделения и анализа весовых количеств Sn и Ti, приведенные в литературе, и на основе анализа разработана эффективная методика выделения  $^{117m}\text{Sn}$  из облученного TiSb, пригодная для применения в условиях горячей камеры. Данная методика состоит из следующих стадий:

- 1) растворение облученного образца TiSb;
- 2) удаление основного количества Sb экстракцией дибутиловым эфиром в присутствии Ti;
- 3) удаление Ti либо хроматографически на смоле AG 1x8, либо экстракцией радионуклидов Sn бензолом из йодид-содержащих растворов;
- 4) хроматографическая очистка радионуклидов Sn на силикагеле из раствора цитрата натрия.

Помимо получения  $^{117m}\text{Sn}$  автор уделил значительное внимание решению вопроса, связанного с получением  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$  из Th, облученного

протонами средних энергий. Автор предложил оригинальный способ получения  $^{225}\text{Ac}$  и одновременно  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ , основанный на облучении Th протонами средних энергий и позволяющий нарабатывать терапевтические количества (десятки ГБк) этих радионуклидов. В процессе работы автором решены следующие основные задачи:

1. определены сечения образования целевых и примесных радионуклидов в Th, облученном протонами;
2. определен диапазон энергий протонов, оптимальный для наработки  $^{225}\text{Ac}$  с одновременной оценкой выходов радионуклидов в массивных (толстых) мишенях;
3. разработаны конструкции массивных (толстых) мишеней, выдерживающих облучение интенсивным током протонов;
4. разработана радиохимическая методика выделения  $^{225}\text{Ac}$  и одновременно  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$  из облученных мишеней металлического Th с оценкой качества получаемых продуктов.

Образование радионуклидов в результате взаимодействия ядер Th и протонов с энергией 20-141 МэВ было исследовано экспериментально, измерения сечений ядерных реакций проводили методом облучения сборки тонких мишеней. Впервые автором был получен подробный массив данных по сечениям реакций скалывания, приводящих к образованию  $^{225}\text{Ac}$  и других  $\alpha$ -излучающих радионуклидов, в этом диапазоне энергий протонов. Наряду с реакциями скалывания, исследованы реакции деления промежуточных ядер, образующихся в результате процессов, индуцированных протонами в ядрах. На основе полученных данных по сечениям образования продуктов деления  $^{232}\text{Th}$  впервые автором подробно рассмотрена конкуренция асимметричного и симметричного каналов деления Th, наиболее ярко проявляющаяся в диапазоне энергий протонов 20-80 МэВ. Наличие примеси долгоживущего  $^{227}\text{Ac}$  считается основным недостатком способа получения  $^{225}\text{Ac}$  из Th, облученного протонами, поэтому измерению количества  $^{227}\text{Ac}$  уделяли особое внимание. В тоже время распад  $^{225}\text{Ra}$  позволяет получить  $^{225}\text{Ac}$  без примеси  $^{227}\text{Ac}$ , поэтому

количественной оценке этого канала получения  $^{225}\text{Ac}$  автор уделил особое внимание. Показано, что вклад канала через распад  $^{225}\text{Ra}$  в образование  $^{225}\text{Ac}$  не превышает 4% при энергии протонов  $< 140$  МэВ. С увеличением энергии протонов вклад этого канала растет и, согласно опубликованным данным, становится привлекательным для практической реализации при энергии протонов 500 МэВ. Выделение радиевой фракции из облученной ториевой фольги проводили газохимическим способом. На рис. 2.2-8 приведены результаты газохимического разделения различных элементов, включая йод и бром. Возникает вопрос, в какой форме осаждались йод и бром при термогазовом выделении радия из мишени?

В ходе исследований автором были разработаны и испытаны несколько вариантов мишеней Th, позволяющих получать различные количества  $^{225}\text{Ac}$  и других радионуклидов. Кроме того, автором показано, что для отделения  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{225}\text{Ra}$  и  $^{230}\text{Pa}$  от Th можно применять хроматографические (до 1 г Th) и экстракционные (десятки грамм Th) методы. В результате изучения выделения Ac(III), Ra(II) и Pa(V) из облученного Th была предложена следующая схема:

- растворение облученного Th в растворах  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HClO}_4$  с добавлением  $10^{-3} - 10^{-2}$  М HF;
- выделение Pa(V) экстракцией метилизобутилкетонем или раствором 1-октанола в додекане. Реэкстракция Pa(V) с использованием комплексообразующих добавок (оксалат- или фторид-ионы) и хроматографической очисткой на сорбентах AG1×8, силикагель, TEVA и ТК400;
- выделение облученного Th (десятки грамм) экстракцией растворами Д-2-ЭГФК или ТБФ в толуоле, при этом Ac(III) и Ra(II) остаются в водной фазе.
- 3-х стадийное получение чистой фракции  $^{225}\text{Ac}$  хроматографическим разделением: 1-2) концентрирование и очистка Ac-Ln фракции с помощью сорбентов DGA и Ln Resin; 2) разделение Ac(III), Ln(III) и Ce(III) на сорбенте TRU.
- 2-х стадийная хроматографическая очистка радия: 1) первичная на сорбенте Dowex 50×8, 2) окончательная – на сорбенте Sr Resin.

Применение данной методики позволяет наработать десятки ГБк  $^{225}\text{Ac}$  при облучении мишени металлического Th в герметичной оболочке из Nb. Схема получения  $^{225}\text{Ac}$  из мишени Th в оболочке из Nb, облученной протонами средних энергий, адаптирована к условиям горячей камеры. Средний химический выход актиниевой фракции, выделенной по разработанной схеме, составил  $87\pm 7\%$ . В выделенной фракции присутствовали продукты распада  $^{225}\text{Ac}$  –  $^{221}\text{Fr}$  и  $^{213}\text{Bi}$ . Радионуклидная чистота  $^{225}\text{Ac}$  превышала 99.8%. Содержание радиоизотопной примеси  $^{227}\text{Ac}$  составило (0.1 - 0.2) %. Концентрация Th в продукте находилась ниже предела обнаружения 0.1 мг/л. В данном разделе автор не представил возможную схему утилизации  $^{95}\text{Nb}$ .

Автором показано, что при необходимости  $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$  могут быть выделены из облученного Th без ущерба для получения основного радионуклида  $^{225}\text{Ac}$ . Кроме того, не нарушая процедуру выделения  $^{225}\text{Ac}$  из облученной мишени Th, можно дополнительно получить  $^{223}\text{Ra}$ , который может служить материнским радионуклидом в генераторе радионуклида  $^{211}\text{Pb}$ , применение которого в таргетной альфа-терапии считается перспективным.

В главе 3 рассмотрены закономерности кинетики радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения, описаны результаты изучения генераторных схем получения короткоживущих радионуклидов и метод получения  $^{213}\text{Bi}$  из  $^{225}\text{Ac}$  за счет непрерывного отделения промежуточного  $^{221}\text{Fr}$ .

В данной диссертации развит подход к кинетике последовательных реакций первого порядка, протекающих в условиях хроматографического разделения. Предложены математические модели, описывающие движение в сорбенте веществ-участников реакций с различными скоростями и позволяющие определять концентрацию веществ в произвольный момент времени протекания реакций в любой точке хроматографической системы.

Практическое применение методики продемонстрировано автором при изучении хроматографических свойств дочерних короткоживущих радионуклидов  $^{221}\text{Fr}$  и  $^{82}\text{Rb}$ , образующихся из  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{82}\text{Sr}$ .

Развитый в данной диссертации подход к кинетике последовательных реакций первого порядка, протекающих в условиях хроматографического разделения, предоставляет средства для изучения свойств дочерних короткоживущих радионуклидов и процессов, протекающих непосредственно после их образования. Разработан простой графический способ построения профилей концентрации с помощью диаграмм движения ( $V-t$  диаграмм), который применим и в случае, когда подвижное равновесие не достигается, и может быть расширен на большее число участников реакций, движение в многомерной среде, реакции более высокого порядка и другие задачи.

Математические модели движения веществ-участников реакций, изменения подвижной и неподвижной фаз можно использовать как элементы для конструирования различных хроматографических систем, таких как прямые и обратные генераторные схемы получения короткоживущих радионуклидов.

Автором математически обоснованы и испытаны генераторные системы, в которых  $^{221}\text{Fr}$  служит транспортным агентом, а основное количество  $^{213}\text{Bi}$ , находясь в равновесии с материнским  $^{225}\text{Ac}$ , отделено от него в пространстве. Автор дал таким системам название Afrabis (A – actinium, fra – francium, bis – bismuth).

В процессе исследований автором разработан проточный 2-х колоночный генератор  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  на основе экстракционно-хроматографической смолы Actinide Resin. Из первой колонки, содержащей  $^{225}\text{Ac}$ , непрерывно вымывают  $^{221}\text{Fr}$ , раствор поступает в промежуточную трубку для распада  $^{221}\text{Fr}$  в  $^{213}\text{Bi}$  и далее - на вторую колонку, где  $^{213}\text{Bi}$  концентрируется. Разработанный генератор обеспечивает на порядок меньшую примесь  $^{225}\text{Ac}$  в элюате  $^{213}\text{Bi}$ , чем наиболее распространенный европейский  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератор, при сравнимой эффективности получения  $^{213}\text{Bi}$ .

Другой разработкой автора, представляющий несомненный интерес, является циркулирующий 2-х колоночный  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератор. Для создания данного генератора автор разработал общий подход к циркуляции участников последовательных реакций 1-го порядка в замкнутой хроматографической

системе, и показал, что переход от исходного равновесного состояния, когда система находится в покое, а дочерние вещества сосредоточены вместе с материнским, к проточному равновесному состоянию происходит циклично. Закономерности, полученные автором диссертации при анализе частных случаев распределения дочерних веществ в замкнутом контуре, были им использованы для математического построения и экспериментальной проверки циркулирующих генераторных схем получения  $^{213}\text{Bi}$ . Разработанный вариант циркулирующего  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератора более компактный, чем прямоточный.

Поскольку предложенная многостадийная процедура получения  $^{213}\text{Bi}$  оказалась достаточно сложна, автором предложена и испытана миниатюрная схема получения  $^{213}\text{Bi}$  в замкнутом контуре - циркулирующий 2-х колоночный  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератор со второй колонкой-замедлителем  $^{221}\text{Fr}$ . Первая колонка заполнена смолой Actinide Resin, а вторая – AG MP-50. Сравнительные испытания показали, что по стабильности и эффективности получения  $^{213}\text{Bi}$  предложенный генератор не уступает наиболее распространенному в настоящее время европейскому генератору (JRC, Karlsruhe, Germany), а по радионуклидной чистоте элюата  $^{213}\text{Bi}$  – значительно его превосходит.

Несомненный интерес представляет циркулирующий обратный  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генератор на неорганическом сорбенте марки Т-39 (НПФ «Термоксид») на основе  $\text{ZrO}_2$  (96%) и  $\text{Y}_2\text{O}_3$  (4%). Сорбент Т-39, отожженный при температуре 900-1000°C, оказался перспективным для обратной генераторной схемы, в которой  $^{213}\text{Bi}$  адсорбируется из слабокислого раствора, а  $^{225}\text{Ac}$  не удерживается сорбентом.

Важным выводом является тот факт, что работоспособность циркулирующих  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$  генераторов и качество получаемого  $^{213}\text{Bi}$  были успешно опробованы в ходе исследований по синтезу различных  $^{213}\text{Bi}$ -содержащих соединений, потенциально применимых в ядерной медицине.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается значительным объемом экспериментальных исследований, воспроизводимостью результатов, полученных в лабораторных условиях, а также согласованностью результатов с

опубликованными данными, представленными в независимых источниках по близкой тематике. В работе использовали современные физико-химические методы анализа материалов, соответствующие современному научному уровню. Все основные положения, сформулированные в работе, экспериментально обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

**Автореферат** соответствует основному содержанию диссертации.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 25 статей в научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, авторские права защищены 13 патентами.

Результаты работы могут быть рекомендованы для изучения и внедрения в научных и образовательных организациях, а также на предприятиях ГК Росатом.

Помимо вопросов и замечаний, приведенных выше, по диссертации имеются следующие вопросы и замечания:

1. Почему при хроматографическом разделении актинидов и лантанидов автор не применял интеркаляторы, позволяющие проводить более эффективное разделение элементов?
2. Автор не указал марку силикагеля, которую использовал в экспериментах.

Вместе с тем, все указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.13 – "Радиохимия" и критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертация оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель **Ермолаев Станислав Викторович** заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по

специальности 1.4.13 – Радиохимия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,  
заместитель директора по научной работе  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Институт физической  
химии и электрохимии им. А.Н.Фрумкина  
Российской академии наук

Кулюхин Сергей Алексеевич

Контактные данные:

тел: +7(495) 333-85-01, e-mail: kulyukhin@ipc.rssi.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

02.00.14 – Радиохимия

Адрес места работы:

119071, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31, корп. 4

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт  
физической химии и электрохимии им. А.Н.Фрумкина Российской академии  
наук

Тел./факс (495) 955-46-01 e-mail: dir@phyche.ac.ru

Подпись сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения  
науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н.Фрумкина  
Российской академии наук С.А. Кулюхина удостоверяю:

Начальник отдела кадров

«22» 11 2022 г.

 Е.С. Медведева

