

ОТЗЫВ

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

Диссертация С.В.Ермолаева посвящена разработке способов получения радионуклидов ^{117m}Sn , ^{225}Ac и ^{213}Bi , которые считаются перспективными для применения в ядерной медицине уже более четверти века (с середины 90-х годов прошлого столетия), однако широкого применения в клинической практике до сих пор не обрели. Одна из основных проблем для создания РФЛП на основе этих радионуклидов – отсутствие технологий наработки радионуклидов с требуемыми характеристиками в практически значимых количествах, обеспечивающих как проведение полного цикла исследований - как доклинических, так и клинических испытаний, так и достаточный уровень клинического использования по их завершении.

Так, известный реакторный способ наработки ^{117m}Sn , основанный на облучении изотопно-обогащенного ^{117}Sn в высокопоточном реакторе (СМ, BR2 или HFIR) позволяет наработать радионуклид лишь с относительно низкой удельной активностью (менее 20 Ки/г). Это позволяет синтезировать лишь ограниченную номенклатуру РФЛП (например – остеотропный комплекс с ДТПА), но недостаточно для синтеза иных меченых соединений, которые могли бы стать основой более широкого спектра перспективных РФЛП с радионуклидом – Оже-эмиттером.

В настоящее время выделение из продуктов распада ^{229}Th - основной, но, к сожалению, малопроизводительный способ наработки ^{225}Ac , поскольку материнский ^{229}Th доступен в весьма ограниченных количествах. Доступное количество ^{225}Ac , произведенного таким образом, не покрывает существующих потребностей даже для испытаний РФЛП. Эффективный (в количественном отношении) способ наработки ^{225}Ac облучением протонами ^{226}Ra технологически весьма сложен из-за проблем с изготовлением мишеней, сложностью обеспечения радиационной безопасности работ из-за непрерывной эманации радона, и ограниченной доступностью радия-226.

Актиний-225 – материнский радионуклид еще одного перспективного альфа-излучателя – ^{213}Bi . Предложены несколько вариантов генераторной системы для выделения этого радионуклида, однако, они, как правило, не обеспечивают большого выхода радионуклида и не рассчитаны на большие активности альфа-излучающих радионуклидов, что вызывает

необходимость разработки альтернативных вариантов генераторных систем, лишенных указанных недостатков.

Логичным решением вышеперечисленных проблем является использование ускорительных способов получения радионуклидов высокой удельной активности с использованием мишеней, обеспечивающих крупномасштабную наработку целевых радионуклидов высокой удельной активности (квалификации n.c.a.–non-carrier added), разработку соответствующих способов радиохимической переработки облученных мишеней и совершенствование способов отделения дочерних радионуклидов от материнских с высокими выходами и чистотой. Диссертация С.В.Ермолаева была направлена на решение перечисленных проблем.

Для достижения цели, заключавшейся в создании эффективных методов получения радионуклидов ^{117m}Sn , ^{225}Ac и ^{213}Bi , необходимо было проведение комплексных исследований, затрагивающих практически все аспекты производства ускорительных и генераторных радионуклидов. Именно это определяет значительную ценность диссертации С.В.Ермолаева, которая может служить своеобразным руководством, описывающим подход к решению рассматриваемой проблемы.

Многие результаты были получены впервые. В частности, экспериментально исследованы закономерности взаимодействия протонов средних энергий с ядрами сурьмы и определены сечения образования большого спектра радионуклидов при облучении сурьмяных мишеней, как природного состава, так и изотопно-обогащенных. Достаточно подробно изучены закономерности деления ядер тория и установлена зависимость массового распределения осколков деления тория от энергии протонов с выделением асимметричного и симметричного канала делений при энергии протонов в диапазоне 30-80 МэВ. Заметим, что данный результат является вкладом в развитие не только технологии производства радионуклидов, но и в физику ядра, что, несомненно, увеличивает ценность полученных результатов. Кроме этих закономерностей, экспериментально определены выходы более 80 радионуклидов при облучении ториевых мишеней протонами с энергией 30-80 МэВ, что являлось отправной точкой при разработке радиохимической технологии крупномасштабной наработки радионуклида ^{225}Ac .

Задача радиохимической переработки облученных мишеней заключалась в разработке способов выделения из массивных облученных мишеней микроколичеств целевых радионуклидов, находящихся в безносительном состоянии или в состоянии «без-добавления носителя». Одновременно требовалась и глубокая очистка от иных радиоактивных примесей, образующихся при облучении или в процессе распада материнских радионуклидов. Как и в «физической» части работы, многие решения были предложены впервые.

Так, соискателем были предложены варианты выделения олова-117m из массивных мишеней, изготовленных из сурьмы или антимонида титана, с использованием методов экстракции галогенидных комплексов и/или хроматографического ионообменного выделения. При высокой радионуклидной чистоте конечного продукта автору удалось добиться и высокого выхода целевого радионуклида (более 75%). Все методы были экспериментально апробированы, их работоспособность подтверждена наработкой опытных партий, которые были направлены для проведения биологических и доклинических испытаний.

Большой цикл исследований лежит в основе разработанного автором с сотрудниками нового способа получения ^{225}Ac облучением природного тория. Стоит отметить, что в результате проведенного исследования стала очевидна возможность использования этого же способа для одновременной наработки не менее ценных для ядерной медицины радионуклидов ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$.

Детальное исследование закономерностей ядерных превращений при облучении ториевых мишеней в ускорителе протонами позволило разработать конструкцию мишени и условия ее облучения, обеспечивая выход ^{225}Ac до 1260 МБк/час, т.е. возможность наработки целевого радионуклида в количестве, превышающем производительность существующих «генераторных» производств (из ^{229}Th) и сопоставимом с производительностью способа, основанном на облучении радиевых мишеней, но при этом – существенно менее «грязного». Это крайне важно для создания производства данного радионуклида в практически привлекательных количествах, способного удовлетворить значимую часть существующих мировых потребностей.

В рассматриваемой работе была предложена оригинальная мишень, выдерживающая длительное интенсивное облучение протонами – диск из металлического тория, вставленный в корпус из металлического ниобия, герметизируемый ниобиевой фольгой, приваренными с помощью диффузионной сварки. Для растворения мишени после облучения применен оригинальный способ, основанный на селективном растворении ниобиевых фольг в растворе концентрированной (20 моль/л) плавиковой кислоты, содержащей азотную кислоту в концентрации 0,5-1,5 моль/л, и последующее растворение тория в 6-7 моль/л азотной кислоте с добавлением небольших количеств HF.

Стратегия дальнейшей переработки облученной мишени основывалась на необходимости отделения целевых радионуклидов от больших количеств (несколько десятков граммов) матричного тория. На первом этапе проводилось отделение макроколичеств тория экстракцией фосфорорганическими растворителями – ТБФ, ТОФО или Д2ЭГФК. Последующее выделение и очистку актиния и радия было предложено проводить способом экстракционной хроматографии с использованием набора сорбентов, изготовленных на основе экстрагентов,

различающихся по своей природе и, соответственно, имеющих разную специфичность выделения целевых и примесных радионуклидов. В данном случае речь идет о сорбентах LN resin, DGA resin и TRU resin, поставляемых фирмами Eichrom (США) и Triskem International (Франция). Удачное сочетание свойств перечисленных сорбентов позволило автору реализовать «сквозную» схему хроматографической очистки Ac(III) по аналогии со схемой выделения Lu-177 из облученной иттербиевой мишени, предложенной разработчиками вышеперечисленных сорбентов.

Автором описаны и различные варианты хроматографического выделения и очистки радионуклидов радия с использованием для этого смолы Sr.spec resin. В отличие от «классической» схемы выделения стронция из азотнокислых растворов, автором предложено на отдельных стадиях разделения промывку хлорной кислотой, что положительно отразилось на селективности системы. Растворы хлорной кислоты использовались при разделении и с другими сорбентами и экстрагентами (катионит Dowex-50, Д2ЭГФК). Стоит заметить, что сорбция/экстракция элементов из растворов хлорной кислоты изучается достаточно часто ввиду малой устойчивости комплексов металлов с перхлорат-ионами. Однако примеры применения этих комплексов в реальных технологических схемах крайне немногочисленны.

Значительную часть рассматриваемой работы занимает анализ генераторных схем получения короткоживущих радионуклидов. Теория генераторов радионуклидов была достаточно подробно разработана более 50 лет назад. Однако, она рассматривала ситуации выделения генераторных (дочерних) радионуклидов, период полураспада которых сопоставим или больше продолжительности процедуры их выделения (системы $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и т.п.). Примеры практического использования генераторов ультракороткоживущих дочерних продуктов распада были крайне редки и модель их поведения была слабо разработана. Еще более сложно описание генераторных систем, в которых происходит несколько последовательных радиоактивных превращений с образованием короткоживущих промежуточных продуктов распада (что имеет место в радиоактивных семействах). Характерно, что период полураспада дочерних радионуклидов в этом случае может быть меньше времени его отделения от материнского радионуклида и это обстоятельство может быть использовано для повышения чистоты целевого радионуклида за счет отделения материнского от предшественника.

Разработанная в работе С.В.Ермолаева математическая модель генераторной системы рассматривает кинетику накопления/распада промежуточных радионуклидов с учетом распределения разделяемых радионуклидов в системе. Подобный подход разработан впервые, что, несомненно, повышает ценность и значимость рассматриваемой работы. К сожалению, отсутствие детального описания математической модели из-за ограниченности объема

авторреферата, не позволяет однозначно трактовать корректность предложенной модели и ее практическую ценность. В отличие от «классических» моделей хроматографического («колоночного») разделения, основанных на анализе распределения вещества в колонке, учитывающем химизм процесса массообмена, модель Ермолаева «накладывает» кинетику радиоактивных превращений на процесс перемещения радионуклидов по длине сорбционной колонки. Из представленного описания непонятно, как описать перемещение материнского и дочернего(их) радионуклидов с различными скоростями (если не рассматривать чисто физический перенос радионуклидов). В то же время, предложенная модель был удачно применена для описания и разработки оригинального газохимического генератора $^{211,212}\text{Pb}$, образующихся при распаде $^{223,224}\text{Ra}$ через промежуточные продукты – изотопы $^{219,220}\text{Rn}$. Изотопы радона, переходя в газовую фазу, отделяются от своего материнского предшественника посредством пропускания газа-носителя. Изотопы свинца накапливаются в специальной линии «распада» - длинной трубке, присоединенной к емкости с солями радия.

Предложенная С.В.Ермолаевым идеология анализа процессов, протекающих в радионуклидных генераторах, позволила разработать оригинальные конструкции циркулирующих генераторов $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генераторов, как в «прямом», так и «обратном» вариантах. Прямой генератор основан на непрерывном отделении и распаде промежуточного радионуклида ^{221}Fr . Обратный генератор – на сорбции дочернего ^{213}Bi неорганическим сорбентом Термоксид, обладающего высокой радиационной стойкостью. Стоит отметить, что предложенная идеология моделирования процессов хроматографического разделения генераторных пар (семейств радионуклидов) была применена автором для изучения поведения короткоживущих радионуклидов франция. Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне постановки эксперимента. Подобные зависимости были получены автором впервые и не могли быть изучены другим способом.

В целом авторреферат диссертации С.В.Ермолаева отражает очень большой объем экспериментальных исследований в области изучения закономерностей накопления радионуклидов при облучении мишеней протонами средних энергий, разработки способов радиохимической переработки облученных материалов с целью выделения и очистки нарабатываемых радионуклидов. Не менее важную часть занимает теоретический раздел, посвященный новому подходу к моделированию процессов работы радионуклидных генераторов. Теоретические рассуждения подтверждены экспериментальными результатами.

К сожалению, авторреферат не свободен от ряда недостатков. Во-первых, обращает внимание недостаточная (по мнению рецензента) структурированность изложения материала. Это особенно заметно в разделах, посвященных разработке радиохимических схем выделения целевых радионуклидов и особенно – при переработке ториевых мишеней. Материал изложен

«сплошным ковром», и не всегда понятна логика автора при разработке конкретных методик выделения и очистки. Отметим, что в разделе, посвященном разработке технологии олова- ^{117m}Sn , при описании разработки радиохимической схемы использована более понятная логика изложения материала. Впрочем, этот недостаток может быть вызван необходимостью сжатого описания действительно большого количества экспериментальных результатов.

Второе замечание – автор не всегда корректен при описании, в частности характеристик получаемых продуктов. Так, на стр.5 автореферата в разделе «Научная новизна» автор указывает на разработку методов выделения ^{117m}Sn «в состоянии без носителя». Об этом же говорится на стр.10. Однако в табл.3 (стр.14) приводятся данные по удельной активности, измеренной экспериментально для полученных образцов радионуклида, которые свидетельствуют о том, что эта характеристика ^{117m}Sn существенно отличается от теоретической величины. Резонно квалифицировать данный радионуклид к «non-carrier added», или «высокой удельной активности». Автор также отмечает, что разработанный метод выделения ^{117m}Sn позволяет производить продукт с параметрами, необходимыми для дальнейшего медицинского применения. К сожалению, конкретные значения этих параметров в работе не приводятся. Не перечислены и конкретные применения (испытания) образцов, поставленных в BNL. Включение этой информации, безусловно, положительно отразилось на восприятии работы.

Третье замечание – автор практически не акцентирует внимания на эффектах радиолитического разложения сорбентов, что крайне важно при выделении и очистке радионуклидов актиния, радия, висмута и других альфа-распадчиков. Указывается, что преимуществом при выделении «больших» активностей ^{213}Bi – до 6 ГБк – обладает генератор на основе неорганического сорбента Термоксид. Однако, автор не описывает эффектов радиолитического разложения сорбента, растворов и т.п. Известно, что при концентрировании радионуклидов в узком слое сорбционной колонки приводит к резкому повышению локального радиационного воздействия как на сорбент, так и на подвижную фазу колонки, может привести к изменению степени окисления металлов и к образованию необычных химических форм. В связи с этим очевидна необходимость ограничения содержания радионуклида в колонке, т.е. ограничения производительности генератора. Подобные сведения для разработанных С.В.Ермолаевым генераторов в автореферате не приводятся.

Впрочем, замечания к тексту автореферата ничуть не умаляют значимости и ценности рассматриваемой работы, не носят принципиального характера и не влияют на общую оценку работы. Работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. В диссертации изложены новые научно обоснованные технические и технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие научного направления -

производства радионуклидов медицинского назначения. Это, в свою очередь, необходимо для устойчивого развития в стране ядерной медицины.

Представленные результаты имеют большой потенциал применения на практике и представляют интерес для широкого круга специалистов-радиохимиков, занимающихся не только производством радионуклидов, но и другими аспектами, требующими разработки и применения методов разделения, выделения и очистки различных радионуклидов.

Новизна найденных решений подтверждена 13 патентами как Российской Федерации, так и других стран. Результаты выполненных исследований опубликованы в более, чем 25 статьях, опубликованных как в Российских, так и зарубежных журналах, т.е. известны большому кругу как отечественных, так и зарубежных специалистов.

Представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия.

Кузнецов Ростислав Александрович,

кандидат химических наук,

старший научный сотрудник Научно-исследовательского и технологического института им.С.П.Капицы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» (НИТИ УлГУ)
432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», Научно-исследовательский и технологический институт им. С.П.Капицы, <http://www.ulsu.ru>

e-mail: rostislavkuznetsov@yandex.ru

телефон +7 (962)-631-32-33

«09» декабря 2022 г.




Подпись Р.А.Кузнецова удостоверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»

«09» декабря 2022 г.



 О. А. Литвинко