

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу 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

Разработка и производство радиофармпрепаратов является активно развивающейся отраслью, находящейся на стыке нескольких дисциплин - медицины, ядерной физики и радиохимии. Внимание к этому направлению постоянно растет в силу необходимости обеспечить социальный запрос, так как в ряде случаев применение радиофармпрепаратов на сегодняшнем уровне развития медицинской практики не имеет альтернативы. В последнее время интерес вызывают препараты двойного назначения - одновременно для диагностики и терапии (тераностики).

Актуальность выбранной темы

К перспективным направлениям ядерной терапии относится использование радионуклидов-источников оже-электронов и применение альфа излучателей. Оба этих варианта при доставке радионуклида в целевые ткани обеспечивают значимый эффект за счет повреждения механизма воспроизводства клеток ткани, что ведет к их гибели и достижению терапевтического эффекта.

Радионуклидом первого типа является ^{117m}Sn (одновременно этот радионуклид может быть использован и для диагностики), а в обширное семейство радионуклидов второго типа (альфа излучателей) входит перспективный радионуклид ^{225}Ac и его дочерний радионуклид ^{213}Bi .

Диссертационная работа посвящена разработке и развитию новых комплексных решений для получения радионуклидов ^{117m}Sn , ^{225}Ac , а также ряда других перспективных препаратов.

Радиотерапия подразумевает использование радионуклидов с максимальной удельной активностью для минимизирования возможных побочных эффектов. Получение таких радионуклидов возможно только при использовании пороговых реакций, прежде всего при облучении материала мишени высокоинтенсивными потоками протонов. Отсюда вытекает ряд проблем, которые необходимо решить. Оптимизировать выбор энергетического распределения протонов для обеспечения максимального выхода целевых радионуклидов. Для этого необходимо экспериментально определить дифференциальные сечения образования целевых и сопутствующих радионуклидов, разработать методику их измерения, учитывая особенности геометрии конструкции «пучок частиц-мишень».

Для повышения выхода целевых радионуклидов, необходимо использовать массивные или толстые мишени. В этом случае интенсивное тепловыделение требует либо эффективных схем снятия тепла, либо разработки конструкции мишени в устойчивой оболочке, удобной для последующей переработки, либо разбавления мишени сравнительно малоактивируемым компонентом, продукты активации которого легко отделить, либо применения каких-то иных решений.

Так как ядерные реакции на протонах, особенно высокоэнергетичных, приводят к образованию широкого спектра радионуклидов элементов со сложной схемой генетически связанных трансмутаций, требуется разработка экспрессных радиохимических методов для селективного отделения целевых радионуклидов от высокоактивной матрицы с требуемым фактором очистки, а эти методы должны быть реализуемы в условиях горячих камер.

Генераторный вариант получения целевых радионуклидов для клинического применения выглядит весьма привлекательно, подразумевая удобство использования и возможность сравнительно долгосрочного планирования медицинских процедур. При

использовании генераторов критически важно получать радионуклид с гарантированно высокой степенью радиохимической чистоты, минимизируя процесс его контроля перед применением, что особенно критично в случае короткоживущих радионуклидов.

Все перечисленные вопросы были решены в диссертационной работе на очень высоком научном и экспериментальном уровне, что позволило предложить цельную систему для разработки получения новых радиофармацевтических нуклидов. Работа ценна и тем, что в ней представлена система общих рекомендаций, которыми можно руководствоваться при исследовании способов получения и других радиофармацевтических нуклидов.

Диссертация состоит из введения, трех глав с изложением материала, выводов, списка литературы и занимает 294 страницы. Диссертация включает 193 рисунка и 36 таблиц.

Отдельной главы литературного обзора в диссертации нет, но это оправданное и мотивированное решение. Дело в том, что реализованные в диссертации решения тематически разнообразны. Это радиохимические, ядерно-физические, математические, материаловедческие и др. подходы. В этой связи, автор диссертации принял абсолютно правильное решение - включить упоминание/обсуждение опубликованных статей других авторов непосредственно в канву изложения материала, если их тема в той или иной мере созвучна рассматриваемой. Это удобно для понимания логики постановки конкретных задач и оценки полученных результатов по отношению к тем, что уже были получены другими исследователями.

Во введении дано обоснование актуальности работы, сформулирована ее основная цель - разработка новых экспериментальных подходов и теоретических основ для получения радионуклидов ^{117m}Sn , ^{225}Ac и ^{213}Bi , включающих облучение мишеней высоким током протонов средних энергий и радиохимическое выделение продуктов высокой радионуклидной и химической чистоты, для дальнейшего использования в ядерной медицине. Представлены позиции, определяющие научную новизну и практическую значимость работы, кратко изложены методология и методы исследования, а также сформулированы положения, выносимые на защиту. Приведен обширный список конференций, где были доложены результаты работы, а также дано описание структуры диссертации и резюме каждой главы.

В Главе 1 «Методы исследований» изложены использованные при проведении работы подходы:

- теоретические модели для расчета сечений; способы экспериментального определения сечений ядерных реакций с участием протонов с учетом конструктивных особенностей расположения системы мишень-пучок; методика оценки рассеяния пучка протонов при расположении мишени под углом к оси пучка, используя фольги (мониторы) ряда элементов с хорошо известными дифференциальными сечениями ядерных реакций на протонах. Для математического моделирования рассеяния и потерь энергии при прохождении протонов через вещество автор использовал также международные программы (транспортный код SHIELD, программы SRIM/TRIM), что придает фундаментальный характер выполненным исследованиям, а самое главное обеспечивает корректную интерпретацию полученных экспериментальных данных для оценки дифференциальных сечений.
- полученные наработки по оценке способов учета рассеяния протонов в веществе и потери энергии, автор диссертации реализует для случая облучения мишени из элементного рублидия. Эту информацию можно рассматривать и в качестве

определенного бонуса, так как тема облучения рубидия (получение ^{82}Sr для ПЭТ диагностики) не входит в объявленную направленность диссертации. Однако, автор продемонстрировал, как расчетным способом можно оценить энергию протонов для достижения максимального выхода ^{82}Sr . Показано, что часть протонов полностью теряют энергию, что ведет к дополнительному тепловыделению.

- когда потери энергии протонов при прохождении мишени понятны и имеется механизм расчета выделяемой энергии- это является мостом к оценке теплофизических процессов при облучении, прежде всего, массивных (толстых) мишеней. А именно такие мишени и используются для повышения активности нарабатываемых радионуклидов. Несомненной заслугой автора является то, что им разработан способ расчета температурного поля 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. Способ объединяет процедуру оценки потери энергии протонами в элементах объема мишени (вокселах или бинах) и численное решение уравнений теплопереноса для конкретного материала. Благодаря такому решению автору удалось восстановить топологию температурного поля внутри мишеней разного типа. А в случае рубидиевой мишени, которая в пучке протонов плавится, автор оценил скорости и направления конвективного движения расплава внутри мишени, что обеспечило основу для рекомендаций по оптимизации расположения мишени относительно пучка или вращения мишени при облучении токами протонов более 120 мкА.
- Также в этой главе кратко приведены методы для получения количественных результатов измерения радиоактивности альфа и гамма-излучателей, определения количества носителя в пробе, а также используемые экстракционно-хроматографические материалы.
- Частью первой главы является описание способов экспериментального определения коэффициентов удерживания хроматографической колонкой короткоживущих радионуклидов. Это оригинальная и важная разработка автора диссертации, появление которой было обусловлено необходимостью изучения хроматографического поведения дочерних короткоживущих радионуклидов, образующихся в генераторных парах, таких как $^{225}\text{Ac}/^{221}\text{Fr}$. Расширенная интерпретация этой разработки и ее использование для создания различных вариантов генераторных пар приведены в третьей главе.

Глава 2 «Разработка высокопроизводительных способов получения $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{230}Pa , ^{230}U на протонах средних энергий» состоит из двух частей.

Первая часть посвящена разработке получения $^{117\text{m}}\text{Sn}$ из мишеней, содержащих сурьму. Для начала, автором диссертации были идентифицированы радионуклиды, образующиеся при облучении протонами с энергией от 7 до 145 МэВ природных изотопов сурьмы. Это следующие нуклиды: $^{118,119\text{m},119\text{g},121\text{m},121\text{g},123\text{m}}\text{Te}$, $^{120\text{m},122}\text{Sb}$, $^{113,117\text{m}}\text{Sn}$ и $^{111,114\text{m}}\text{In}$. Были подготовлены фольги сурьмы, природной и обогащенной изотопами, для экспериментального определения дифференциальных сечений перечисленных выше нуклидов, для пяти начальных энергий протонов (38, 73, 94, 113 и 159 МэВ).

Для повышения точности гамма-спектрометрических измерений автором была разработана оригинальная газохимическая процедура разделения образующихся при облучении радионуклидов. На основании проведенных измерений были оценены сечения образования изотопов олова. Это важнейший результат работы, так как были обнаружены локальные максимумы в районе энергий протонов 28 и 44 МэВ, что дает возможность получения $^{117\text{m}}\text{Sn}$ на компактных циклотронах. Полученные данные по сечениям были верифицированы при оценке выхода целевых радионуклидов при облучении массивных

мишенной сурьмы. Получено хорошее согласие данных, свидетельствующее о корректно выполненных сложных экспериментах и интерпретации результатов.

Автором работы разработаны толстые мишени из металлической сурьмы в разных конструктивах (оболочки из графита, молибдена, нержавеющей стали). Показаны пределы устойчивости конструкций и показано, что графитовая оболочка, по разным причинам, оптимальна.

Разработана радиохимическая методика выделения ^{117m}Sn с использованием экстракционного и хроматографического методов.

Выполнено определение удельной активности ^{117m}Sn . Для этого по каскадно-испарительной модели (CEF) была рассчитана масса образовавшихся стабильных изотопов олова в результате ядерных трансмутаций (Табл.2.1-13). Показано, что на мишени нарабатываются миллиграммовые (!) количества олова. Как следует из диссертации, полученное значение соответствует результатам прямого определения олова в пробе методом АЭС-ИСП и подтверждено независимыми данными другой лаборатории. Удельная активность ^{117m}Sn достигает 30-40 ГБк/мг, что обеспечивает возможность использования продукта для медицинских целей.

Большой раздел работы посвящен радиохимическому выделению ^{117m}Sn из мишени, изготовленной из интерметаллида TiSb . Сложность заключалась в преодолении антагонистического химического поведения сурьмы, титана и олова как на этапе растворения, так и последующего отделения радиоолова. Автор справился с этой трудной задачей, используя различные подходы и экстрагируя сурьму простыми эфирами из среды соляной кислоты и на заключительном этапе - радиоолово бензолом из иодидных растворов с доочисткой ^{117m}Sn на силикагеле. Довольно сложный в химическом отношении метод, автору удалось адаптировать для проведения в условиях горячей камеры, что несомненно является его достижением.

Вторая часть главы посвящена разработке получения ^{225}Ac и одновременно ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ из тория. Во введении критически обсуждены способы получения указанных радиоизотопов. Первым шагом, как и в случае других препаратов, стало определение сечений образования альфа-излучающих радионуклидов и продуктов деления тория, облученного протонами средних энергий. Это вопросы подготовки мишеней, разделение продуктов активации (прежде всего выделение актиния) для точного определения сечений. Использована хроматография и термохроматография. Получен большой набор экспериментальных данных по значениям сечений в широком диапазоне энергий протонов, которые находятся в соответствии с опубликованными результатами других исследователей, что опять-таки подтверждает корректность использованной автором методологии. При этом, надо отметить, что в большинстве случаев выборка экспериментальных данных автора диссертации гораздо более представительная, чем у других коллег. Получен обширный массив экспериментальных сечений продуктов деления, образующихся в тории при облучении протонами с энергиями 20-140 МэВ, как по асимметричному, так и симметричному каналам деления. Это несомненно важный вклад в библиотеку сечений ядерных реакций, вызываемых протонами в широком диапазоне энергий.

На основании данных по сечениям сделан важный вывод о возможности наработки больших активностей ^{225}Ac при облучении высокоэнергетичными протонами (более 100 МэВ), но при этом наблюдается образование и нежелательного ^{227}Ac .

Разработан и испытан ряд конструктивов толстой мишени тория. Обсуждены их достоинства и недостатки. Для наработки больших количеств актиния предложено использовать оболочку из ниобия монолитно соединенную с ториевой мишенью диффузионной сваркой. Для оптимизации этого конструктива построена модель температурного поля при облучении.

В диссертации детально изучены возможности разделения продуктов активации тория с использованием различных методов, прежде всего экстракционных (ТБФ, ТОФО,

Д2ЭГФК и др.) и хроматографических (экстракционно-хроматографические смолы Lp Resin). Использование экстракционно-хроматографических смол (DGA, TRU) обеспечило к тому же и очистку актиния от РЗЭ.

В конечном счете автором разработана радиохимическая методика выделения ^{225}Ac и одновременно ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ из мишеней облученного тория, адаптированная для условий горячей камеры, что является, несомненно, важнейшим практическим результатом работы.

В **Главе 3** «Изучение генераторных схем получения короткоживущих радионуклидов» представлены оригинальные исследования автора, которые на основе математического моделирования, обосновывают применение различных схем радиоизотопного генератора для получения ^{213}Bi . А основа предлагаемого решения представлена в Главе 1.5. «Определение хроматографических коэффициентов удерживания дочерних короткоживущих радионуклидов». Автор предлагает математическую модель, которая объединяет кинетику распада короткоживущего дочернего радионуклида (^{221}Fr) и его движение по колонке вместе с элюентом для того, чтобы определить коэффициент удерживания этого радионуклида хроматографической колонкой. Накладываемое условие- сильная фиксация материнского радионуклида (^{225}Ac) материалом колонки (что стандартно для генераторов). Автор предлагает два способа оценки коэффициента удерживания- по выходному пику дочернего нуклида (после его накопления из материнского нуклида, сорбированного в тонком верхнем слое колонки) и по активности дочернего радионуклида, когда кривая вымывания выходит на плато. Автор показал работоспособность метода и его удобство по сравнению с прямым методом, когда с заранее выделенным короткоживущим изотопом необходимо очень быстро провести операции в хроматографической колонке, что не всегда возможно. Автор разработал систему представления профилей концентраций в координатах (V-t). Теоретически метод применим для описания реакций распада не только первого порядка, но и для более сложных случаев.

Разработанный математический подход нашел свое воплощение для создания различных схем генераторного получения радионуклидов.

С.В. Ермолаевым разработана целая серия генераторов, каждый из которых имеет свои особенности. Это проточный 2-х колоночный генератор $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, использующий промежуточную емкость для накопления ^{213}Bi (и распада ^{225}Ac) и вторую колонку для концентрирования последнего. Схема простая, но эффективная, здесь ^{221}Fr выступает в роли транспортного агента. Генератор отличается от конкурирующих предложений на порядок более низкой концентрацией примеси ^{225}Ac .

При совершенствовании конструкции проточного генератора в направлении создания более компактного и удобного варианта была предложена конструкция циркулирующего двух-колоночного $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора (с промежуточным объемом для распада ^{221}Fr или со второй колонкой-замедлителем ^{221}Fr). Сравнительные испытания показали, что разработка автора диссертации не уступает, а по некоторым параметрам и превосходит генератор JRC ((Karlsruhe, Germany). Помимо генераторов на смолах, автором разработан и генератор с использованием неорганических сорбентов и исследованы механизмы сорбции.

Научная новизна диссертационной работы С.В. Ермолаева несомненна. Она определяется совокупностью новых полученных данных, связанных с развитием направления по получению медицинских радионуклидов.

- Предложена комплексная система для разработки способов получения новых радиофармацевтических нуклидов, включающая математическое моделирование различных этапов, а также общие рекомендации, которыми можно руководствоваться при постановке новых исследований.

- Впервые определены сечения ядерных реакций образования основных и побочных нуклидов $^{113,117m}\text{Sn}$, $^{118,119m,119g,121m,121g,123m}\text{Te}$, $^{120m,122}\text{Sb}$ и $^{111,114m}\text{In}$, вызываемых протонами средних энергий при облучении сурьмы различного изотопного состава, а также сечения образования $^{225,227}\text{Ac}$ и более 80 радионуклидов при облучении ^{232}Th . Благодаря математическому моделированию рассеяния и потерь энергии при прохождении протонов через вещество обеспечена корректная интерпретация полученных экспериментальных данных для оценки дифференциальных сечений.
- Разработан метод химического выделения ^{117m}Sn в состоянии без носителя из массивных облученных мишеней сурьмы и TiSb , а также ^{225}Ac , ^{223}Ra и $^{230}\text{Pa}/^{230}\text{U}$ из ториевой мишени.
- Предложена математическая модель, учитывающая закономерности кинетики радиоактивных превращений в условиях хроматографического разделения, изменения подвижной и неподвижной фаз и циркуляции раствора в замкнутом контуре. Модель обеспечивает прогнозирование профиля концентрации движущихся дочерних веществ, в зависимости от времени и положения в хроматографической системе.
- Изучено хроматографическое поведение ^{221}Fr путем непрерывного отделения от адсорбированного ^{225}Ac . Определены значения коэффициентов удерживания ионов Fr(I) сорбентами различных типов.
- 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}Fr , вследствие чего замкнутая циркулирующая система приходит в состояние, в котором ^{213}Bi находится в подвижном равновесии с ^{225}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}Ac .

Достоверность полученных в диссертации результатов и выводов обусловлена систематическим характером исследования и его тщательным планированием. Достоверность подтверждается согласием результатов с данными из литературы, внутренней непротиворечивостью результатов эксперимента и расчетов, выполненных на основе математических моделей, выраженным физическим смыслом полученных величин и закономерностей, адекватным использованием совокупности современных методов физико-химического исследования, применением методов математической статистики. Обсуждение полученных результатов выполнено с использованием классических подходов, что свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного научного исследования. Достоверность подтверждается согласием с результатами тестирования, выполненных в международных организациях.

Практическая значимость полученных результатов.

Метод выделения ^{117m}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 ^{117m}Sn активностью 2-5 ГБк использованы в биологических и доклинических исследованиях, проведенных Brookhaven National Laboratory (BNL, США).

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

Разработаны генераторные схемы получения ^{213}Bi , обеспечивающие высокий выход и радионуклидную чистоту продукта, и превосходящие по качеству продукта известные аналоги. Стабильность работы $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ генератора и качество ^{213}Bi подтверждены лабораторными и биологическими испытаниями, проведенными совместно с Национальным медицинским исследовательским центром радиологии (НМИЦ радиологии, Обнинск). Предложенная генераторная схема накопления ^{213}Bi отдельно от ^{225}Ac за счет непрерывного отделения промежуточного ^{221}Fr открывает возможности синтеза меченного препарата непосредственно в процессе извлечения ^{213}Bi из генератора.

По сути проведённого С.В. Ермолаевым исследования замечаний нет. Есть замечания, носящие частный характер, которые не снижают общей оценки работы.

1. При облучении сурьмы протонами автором декларирована наработка по ядерным трансмутациям значимых количеств стабильных изотопов олова (доли мг) и приведен список парциальных вкладов этих изотопов (Табл.2.1-13). Неясно почему не были верифицированы результаты расчетов, по данным масс-спектрометрии. В этой же связи, в диссертации никак не оценивается возможность вклада содержания олова как примеси в металлической сурьме в массу носителя $^{117\text{m}}\text{Sn}$.
2. Появление в тексте диссертации темы облучения рублиевой мишени (ранее нигде не объявленной) предваряется предложением с неясно выраженной аргументацией. А между тем, представлены очень интересные результаты. Это к вопросу о связности текста.
3. Топологию пучка на входе/выходе мишени с гораздо более высоким пространственным разрешением можно восстановить, если использовать не гамма-сканирование с коллиматором, а цифровую автордиографию (стр.16-17)
4. Формальные опечатки, стилистические неточности и неточности представления данных. Например, число значащих цифр для данных, представленных в ряде таблиц Табл1-1, 2.1-4, 2.1-16, 2.1-17 и др.- весьма опосредовано отражают точность измерений или воспроизводимость результатов экспериментов, почему надо использовать 4,66 М хлорную кислоту (стр.82 и далее) и ряд др. Автор очень скромно подает свои новые интересные результаты, давая нейтральные заголовки главам. Например, глава 3. «Изучение генераторных схем получения короткоживущих радионуклидов». На самом деле это не «изучение», а «обоснование» новых генераторных схем получения короткоживущих радионуклидов, опирающееся на математическое моделирование.

Указанные замечания никоим образом не снижают общую высокую положительную оценку диссертационной работы С.В. Ермолаева, которая хорошо структурирована, грамотно и аккуратно оформлена.

Заключение

По теме диссертации автором опубликовано 25 статей и получено 13 патентов. Результаты работы неоднократно докладывались на российских и международных конференциях. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует критериям, установленным 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, а ее автор С.В. Ермолаев несомненно заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия.

По тематике, предмету и методам исследования диссертационная работа С.В. Ермолаева соответствует паспорту специальности 1.4.13 – Радиохимия.
Автореферат и публикации в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, Web of Science и Scopus полностью отражают содержание диссертации.

Официальный оппонент
Колотов Владимир Пантелеймонович,
доктор химических наук, профессор, чл.-корр. РАН,



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского, 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д.19.

Контакты:
моб. 8-909-951-91-36
kolotov@geokhi.ru

Специальности, по которым официальным оппонентом защищена докторская диссертация

02.00.02 – Аналитическая химия
02.00.14 – Радиохимия

Я, Колотов Владимир Пантелеймонович, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.



Колотова Владимира Пантелеймоновича
Директор, ГЕОХИ РАН