

dr hab. Maciej Chotkowski
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii
ul. Pasteura 1
02-093 Warszawa



Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Gumiełi

pt: Wydzielanie technetu-99m z napromieniowanej protonami tarczy molibdenowej

**wykonanej w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej w Zakładzie Radiochemii
i Chemii Jądrowej w Warszawie**

pod kierunkiem prof. dra hab. Aleksandra Bilewicza

Rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Gumiełi dotyczy bardzo aktualnej tematyki w obszarze badań radiochemicznych. Współczesna diagnostyka medyczna w medycynie nuklearnej nie istniałaby w obecnej formie bez radiofarmaceutyków zawierających technet-99m. Około 80% wszystkich badań diagnostycznych z wykorzystaniem radioizotopów bazuje właśnie na tym radionuklidzie. Współcześnie jest on pozyskiwany, w głównej mierze, z wykorzystaniem przenośnych generatorów Mo-99/Tc-99m. Tego typu urządzenia posiadają wiele zalet, w tym możliwość wielokrotnego wymywania radioizotopu w postaci technetianów(VII) roztworem soli fizjologicznej. Ich czas użytkowania w szpitalu uzależniony jest oczywiście od aktywności Mo-99 osadzonym na podłożu. Zwykle jest on na poziomie 2-3 tygodni, co umożliwia wielokrotne przygotowanie preparatów zawierających radiofarmaceutyki do diagnostyki medycznej. Łatwy w obsłudze, przenośny, zajmujący niewiele miejsca, wydaje się być idealnym rozwiązaniem źródła stosunkowo taniego radioizotopu. Tak też się wydawało przez wiele lat do momentu, kiedy zaistniała potrzeba wyłączenia najważniejszych na świecie reaktorów jądrowych, które dostarczały molibden-99. Tak zwany kryzys molibdenowy, który wystąpił w pierwszym dziesięcioleciu XXI wieku, skłonił społeczność międzynarodową do poszukiwania alternatywnych metod otrzymywania Mo-99. Spośród eksplorowanych metod, kilka wydaje się być najbardziej interesujących. Są to metody wykorzystujące reakcje z wysoce energetycznymi fotonami (przemiany o schematach $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ lub $^{238}\text{Th}(\gamma, f)^{99}\text{Mo}$). Kolejne to produkcja opierająca się na procesie rozszczepienia jąder ^{232}Th pod wpływem protonów: $^{232}\text{Th}(p, f)^{99}\text{Mo}$ lub reakcja o schemacie $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99m}\text{Tc}$.

Doktorantka postanowiła dogłębnie przeanalizować sposób produkcji technetu-99m właśnie wykorzystując naświetlone tarcze Mo otrzymane w reakcji opisanej ostatnim równaniem. Jej podejście nie ograniczyło się jednak tylko do sposobu roztwarzania tarcz molibdenowych. Badania miały jak najbardziej aplikacyjny charakter. Dotyczyły one także optymalizacji procesu strącania fosfomolibdenianu amonu, separacji Tc od Mo, sprawdzenia możliwości syntezy wybranych radiofarmaceutyków z otrzymanych porcji ^{99m}Tc oraz odzysku Mo.

Przedstawiona do oceny praca zawiera 153 strony, 33 tabele, 70 rysunków oraz 199 odnośników literaturowych. Została ona przygotowana starannie. Składa się z powszechnie przyjętych części – streszczenia, wprowadzenia, części literaturowej obejmującej 49 stron, części doświadczalnej oraz wyników i dyskusji obejmujących łącznie 72 strony. Praca jest zakończona podsumowaniem, wykazem skrótów, patentu i publikacji oraz bibliografią. Układ pracy jest czytelny.

W części literaturowej pracy Pani Gumieła przedstawiła zagadnienia związane z wykorzystaniem radioizotopów w medycynie. Szczególny nacisk, co jest zrozumiałe w kontekście tematu rozprawy, położony został na radiofarmaceutyki diagnostyczne. W tym miejscu omówione zostały radiofarmaceutyki technetowe poszczególnych generacji. Opis obejmował ich charakterystykę, właściwości czy zastosowanie. Następnie Doktorantka omówiła sposoby otrzymywania technetu-99m kładąc szczególny nacisk na cyklotronową produkcję tego radioizotopu. Przedstawiając możliwe różne ścieżki jego otrzymywania, szczegółowo omówiła możliwe powstające produkty uboczne wpływające na czystość radioizotopową otrzymywanego preparatu. Analizie poddane zostały wykresy obrazujące przekroje czynne na wybrane reakcje jądrowe typu $^{100}\text{Mo}(p,xn)^y\text{Tc}$. Zestawiając dane literaturowe dotyczące sposobów roztwarzania różnego typu tarcz molibdenowych, omówiła parametry takich kąpeli. W części dotyczącej metod wydzielania technetu-99m, Pani Gumieła pokrótce scharakteryzowała możliwe reakcje jakim mogą ulegać jonowe formy technetu i molibdenu. Skupiła się na omówieniu tlenkowych form molibdenu, gdyż utlenianie warstwy metalicznej tego pierwiastka może prowadzić do trudno rozpuszczalnych form typu MoO_x . Zagadnienie to jest szczególnie ważne z punktu widzenia recyklingu drogiego materiału tarczowego jakim jest molibden-100. Ze względu na skomplikowaną chemię zarówno molibdenu jak i technetu w układach wodnych, Doktorantka przedstawiła podstawowe zagadnienia dotyczące właściwości jonowych i tlenkowych form obydwu pierwiastków.

1. W tej części zaprezentowane zostały półowkowe równania reakcji redukcji jakim ulegają jonowe formy TcO_4^- , MoO_4^{2-} czy też MoO_2 w środowisku obojętnym. Ze względu na pH układu, poprawnym byłoby jednak przedstawienie równań z uwzględnieniem jonów wodorowych wraz z podaniem odpowiednich potencjałów standardowych reakcji redukcji.

2. Omawiając reakcję utleniania molibdenu w środowisku HNO_3 przy takiej samej stechiometrii substratów - $1\text{Mo}:2\text{HNO}_3$ - Doktorantka omówiła proces roztwarzania molibdenu w rozcieńczonym (strona 49) lub stężonym (strona 50) kwasie azotowym(V). Wskazany jest przedstawienie spójnego opisu omawianego procesu, z uwzględnieniem stężenia kwasu azotowego(V) w roztworze.

Sposób rozdzielenia technetu od molibdenu omówiono przybliżając zagadnienia chromatografii kolumnowej, ekstrakcji typu ciecz-ciecz oraz termochromatografii. W tej części pracy bardzo czytelna jest Tabela 12 przedstawiająca zestawienie metod wydzielania technetu-99m z tarczy molibdenowej oraz parametry kontroli jakości tego radioizotopu produkcji cyklotronowej (Tabela 13).

Część eksperymentalna pracy zawiera, na wstępie, omówienie szerokiego wachlarza stosowanych technik pomiarowych (HPGE, ASA, ICP-MS, LSC, HPLC, TLC, SEM, XRD, TGA) oraz metodykę prowadzenia badań. Jednym z pomysłów analizowanym w przedłożonej do oceny pracy jest zastosowanie fosfomolibdenianu amonu (AMP) jako soli trudno rozpuszczalnej, służącej do usuwania molibdenu z roztworu. Na uznanie zasługuje fakt przeanalizowania wielu możliwych roztworów służących do oceny stopnia usuwania molibdenu z roztworu.

Z racji aplikacyjnego charakteru badań, pomiary zostały rozszerzone o charakterystykę temperaturową omawianego procesu oraz badania współstrącania technetu z AMP. Interesująca była analiza możliwości zastosowania alternatywnego układu – fosfomolibdenianu alkiloamonowego. Co ciekawe, zastosowanie soli o dłuższym łańcuch alifatycznym (R-propylowy) w porównaniu do R-etylowego skutkowało zwiększeniem rozpuszczalności fosfomolibdenianu. W przypadku układów typu R_4NTcO_4 obserwuje się odwrotną prawidłowość.

Dalsza część pracy dotyczyła charakterystyki otrzymanych preparatów technetowych z wykorzystaniem znanych procedur. Porównywane były roztwory zawierające technet-99m pochodzący z generatora $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, surogatu tarczy z domieszką $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oraz znad osadu AMP po naświetleniu tarczy molibdenowej. Synteza części radiopreparatów charakteryzowana była relatywnie niską wydajnością. W przypadku syntezy Tc-(EDDA/trycyna)-HYNIC-SP(1,11) Doktorantka analizowała także wpływ stężenia jonów Sn(II) na wydajność syntezy tego radiobiokoniugatu nie obserwując znaczących różnic wydajności. Pani Gumiela wykazała, że w zależności od właściwości ligandu, niektóre procedury syntezy kompleksów technetu wymagają separacji molibdenu, co skutkuje wydłużeniem czasu przygotowania preparatu.

Kolejna część ocenianej pracy dotyczyła wydzielania technetu-99m z roztworu znad AMP, z wykorzystaniem technik kolumnowych oraz różnych źródeł. Odzysk $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ okazał się być różny, w zależności od zastosowanego źródła. Ważny wynik otrzymany

został dla materiału Analig@Tc-02, w kontekście jego potencjalnie komercyjnego zastosowania w omawianym procesie. W trakcie powtórnego użycia w procedurze separacji, otrzymano różne wyniki sorpcji jonów TcO_4^- .

Zagadnienia związane z wpływem utleniacza na postać chemiczną technetu w roztworze stanowiły odrębny rozdział w pracy. Kwas azotowy(V) okazał się być nieznacznie lepszym układem do roztwarzaniem naświetlonej tarczy i jej surogatu (w kontekście otrzymywania Tc(VII)) od roztworu nadtlenu wodoru. Doktorantka wykazała, że zastosowana czteroetapowa procedura wydzielania Tc(VII) z naświetlonej w cyklotronie tarczy wykonanej ze wzbogaconego molibdenu może być wykonana z wydajnością 30%.

Z punktu widzenia zastosowania wyników badań, ważny jest także opis wyników w ostatniej części pracy - dotyczący odzysku materiału tarczowego. Pani Gumieła postanowiła zastosować rozkład termiczny jako metodę odzysku Mo. Otrzymane wyniki wskazały na niecałkowity rozkład AMP. Skład materiału po jego wygrzewaniu w temperaturze kilkuset stopni prowadzi do otrzymania układu zawierającego około 86,5%_{wag.} molibdenu. Pani Gumieła analizowała skład takiego materiału w kontekście zachodzenia procesów aktywacji zanieczyszczeń.

3. Wartościowe byłoby dokonanie dokładniejszej analizy widma XRD zaprezentowanego na stronie 133 próbki po obróbce termicznej.

Za najważniejsze osiągnięcia pracy można uznać optymalizację procedury strącania AMP przy ograniczeniu stężenia jonów molibdenianowych(VI) w roztworze. Wykazanie, że możliwe jest efektywne wymycie technetianów(VII) z mieszaniny zawierającej ww. trudno rozpuszczalny związek oraz analiza złóż w kontekście separacji Tc od Mo. Uzyskane wyniki wskazują ponadto na możliwość syntezy wybranych preparatów z wykorzystaniem technetu otrzymanego procedurą opracowaną przez Autorkę.

W pracy pojawiły się drobne błędy językowe. Z obowiązku recenzenta, wskazuję na pewne nieścisłości. Nie umniejszają one jednak mojej wysokiej oceny przedłożonej do recenzji pracy:

- W części literaturowej na stronie 11 widnieje niezbyt fortunne sformułowanie dotyczącej promieniowania jonizującego towarzyszącemu człowiekowi od początku Wszechświata.
- Na stronie 17 w wykazie alfa izotopów widnieje ^{212}Pb , zapewne chodziło o układ $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, w którym to ten ostatni izotop ulega rozpadowi alfa z wydajnością ok. 36%. Dalej, cząstki beta minus nie są wskazanymi izotopami: ^{177}Lu , ^{67}Cu itd.
- Najtrwalszym izotopem technetu nie jest ^{99}Tc , jak podano na stronie 26.

- W tabeli 7, w podpisie zapewne autorka miała na myśli „równania/schematy reakcji” a nie „reakcje”.
- Równania reakcji opisane na stronach 48-49 powinny zawierać symbol „=”, „ \rightleftharpoons ” lub „ \rightarrow ” (w zależności od omawianego zagadnienia) a nie „ \leftrightarrow ”.
- W tabelach 20, 22, 24, 26 należałoby ujednoclić dokładność z jaką podawane są wyniki.
- Na stronie 107 jonową formą Tc(IV) powinna być $\text{Tc}_2\text{O}_7^{2+}$.
- Na jednej z osi, na rysunku 49 zastosowanie oznaczenia w formie $1 \cdot 10^6$ zamiast 100000 byłoby bardziej czytelne.
- Rysunek 70 na stronie 133 jest nieczytelny.

Podsumowanie i wnioski

Przedłożona do recenzji praca doktorska Pani mgr Magdaleny Gumieli zawiera opis dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych eksperymentów wraz z odpowiednim zarysem teoretycznym. Bez wątplenia znajdują się w niej elementy nowości naukowej. Opis szeregu przeprowadzonych badań wskazuje na dojrzałość naukową Pani mgr Gumieli. Świadczą o tym także publikacje naukowe, których jest autorem lub współautorem. Poruszana w dysertacji tematyka jest bardzo aktualna a otrzymane wyniki skłaniają do dalszego eksplorowania obszaru skutecznych metod wydzielenia technetu i molibdenu z tarcz oraz recyklingu tego ostatniego pierwiastka.

Oceniana praca autorstwa Pani mgr Magdaleny Gumieli w pełni spełnia wymagania ustawy o tytułach i stopniach naukowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie z wnioskiem o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Gumieli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 14.01.2022

Marek Chochalski