



**Prof. dr hab. Aleksander Bilewicz**  
Instytut Chemii i Techniki Jądrowej  
ul. Dorodna 16; 03-195 Warszawa  
Tel.: (+48.22)504 13 57  
Fax: (+48.22)811.15.32  
E-mail: [a.bilewicz@ichtj.waw.pl](mailto:a.bilewicz@ichtj.waw.pl)

Warszawa 15.11.2023

**Ocena rozprawy doktorskiej mgra Tobiasza Zawistowskiego „Eksperymentalne stanowisko do produkcji  $^{99}\text{Mo}$  wiązką elektronów z akceleratora liniowego” wykonanej w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku. Praca została przygotowana w ramach interdyscyplinarnego kierunku RadFarm” pod kierunkiem prof. dra hab. Sławomira Wronki. Promotorem pomocniczym była dr Izabela Cieszykowska.**

Radionuklid  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ze względu na swoje unikalne własności jest tzw koniem roboczym w medycynie nuklearnej. Otrzymywany jest z  $^{99}\text{Mo}$ , którego jest produktem rozpadu  $\beta^-$ . Aktualnie około 80% światowych dostaw  $^{99}\text{Mo}$  jest realizowane przez reaktory badawcze zlokalizowane w Holandii (HFR), Belgii (BR-2), Polsce (Maria), Republice Południowej Afryki (SAFARI-1), Czechach (LVR-15) i Australia (OPAL). Jednak większość reaktorów badawczych, które produkują  $^{99}\text{Mo}$  pracuje już nieprzerwanie od ponad 40 lat i w pierwszej dekadzie XXI wieku po zamknięciu niektórych z tych reaktorów oraz w skutek nieplanowanych przerw w pracy innych nastąpił światowy kryzys w produkcji  $^{99}\text{Mo}$ . Skutkiem tego były ograniczenia w dostępności  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  do badań diagnostycznych. Wywołało to szereg działań mających na celu zapobieganie takim ograniczeniom. Jedną z alternatywnych technologii otrzymywania  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  bez konieczności korzystania z reaktorów jądrowych jest napromienianie protonami w cyklotronie tarcz zawierających stabilny molibden wzbogacony w izotop  $^{100}\text{Mo}$ . Wdrożeniu tej metody poświęcono szereg programów badawczych w tym programów MAEA. Inną także obiecującą metodą jest wykorzystanie reakcji jądrowej  $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$  w której źródłem wysokoenergetycznych fotonów  $\gamma$  jest akcelerator elektronów. Promieniowanie  $\gamma$  otrzymuje jako tzw. promieniowanie hamowania w reakcji elektronów z tarczą metalu o wysokiej liczbie atomowej.

Praca mgra Tobiasza Zawistowskiego jest poświęcona właśnie temu zagadnieniu. Celem jego badań było zweryfikowanie możliwości produkcji izotopu molibdenu  $^{99}\text{Mo}$  wiązką elektronów z akceleratora oraz przetestowanie eksperymentalnego stanowiska, które w przyszłości mogłoby zostać wykorzystane w celu produkcji tego radioizotopu do zastosowań medycznych. Ponadto doktorant zajął się metodą w której wykorzystuje się wiązkę elektronową bezpośrednio bombardującą tarczę molibdenową, gdzie zachodzą zarówno reakcje  $\gamma, n$  jak i  $e, e' n$ .

Przedstawiona do recenzji praca ma 77 stron, w tym część literaturowa liczy 19 stron, części eksperymentalnej poświęcono w sumie 35 stron, przy czym w zasadzie nie oddzielono opisu stosowanych metod badawczych i opisu aparatury od przedstawienia wyników i ich dyskusji. Może to być zrozumiałe gdyż uzyskanym wynikiem jest także skonstruowana aparatura. Dwie strony pracy doktorskiej poświęcono metodyce pracy, którą ograniczono arbitralnie do symulacji Monte Carlo i detektorów germanowych. Rozdziałowi dyskusja i wnioski końcowe poświęcono jedynie 2 strony tekstu. W pracy zamieszczono 75 rysunków, które stanowią dużą część rozprawy. Są to zazwyczaj duże zdjęcia w większości niepotrzebne do zrozumienia pracy jak np. standardowego detektora germanowego, zwykłych osłon ołowiowych, tablicy do sterowania akceleratorem, pojemnika na źródło kalibracyjne czy przenośnego licznika promieniowania.

W części literaturowej autor przedstawił zwięźle budowę i mechanizm działania akceleratorów liniowych jak i cyklotronów. Następnie opisał metody otrzymywania radionuklidu  $^{99m}\text{Tc}$  bezpośrednio w reakcji jądrowej  $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$  jak i poprzez  $^{99}\text{Mo}$ . Szerzej zajął się fotojądrową metodą otrzymywania  $^{99}\text{Mo}$ , macierzystego radionuklidu dla  $^{99m}\text{Tc}$ . W dalszej części opisał stosowane i proponowane generatory  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ , zarówno oparte na  $^{99}\text{Mo}$  o wysokiej jak i niskiej radioaktywności właściwej. Bardzo krótko zostały przedstawione związki kompleksowe  $^{99m}\text{Tc}$  stosowane jako prekursorzy radiofarmaceutyków. Część literaturowa została przedstawiona bardzo skrótowo. Brakuje krytycznego porównania różnych metod otrzymywania  $^{99m}\text{Tc}$ . Fotojądrowej metodzie, która jest tematem pracy doktorskiej, poświęcono jedynie dwie i pół strony. Nie uwzględniono wielu istotnych w tej tematyce publikacji. Nie zamieszczono wyznaczonych przekroi czynnych reakcji fotojądrowej oraz tabeli porównującej przeprowadzone eksperymenty. Brakuje także informacji o liczbie dostępnych wysokoenergetycznych akceleratorów, co jest bardzo istotne dla ewentualnego wdrożenia metody. Część dotycząca własności chemicznych technetu i radiofarmaceutyków technetowych przedstawiono także bardzo skrótowo. Przy czym niezrozumiałe rozdział o własnościach Mo, Tc i  $^{99m}\text{Tc}$  zamieszczono w załączniku. Wspomniano jedynie o trzech kompleksach technetu: z DTPA, izonitrylowych i z DADS. Nie podano ważnych prekursorów radiofarmaceutyków HYNIC- $^{99m}\text{Tc}$ , czy trikarbonylki. Nie napisano w ogóle o radiofarmaceutykach receptorowych opartych na  $^{99m}\text{Tc}$ , mimo że Polatom – NCBJ jest wiodącym ośrodkiem projektowania i produkcji tych radiofarmaceutyków.

Mam do tego rozdziału jeszcze parę innych uwag:

Str. 26, „ $^{99m}\text{Tc}$  nie nadaje się do zastosowań terapeutycznych” Może jednak warto wspomnieć o próbach wykorzystania  $^{99m}\text{Tc}$  w terapii elektronami Augera. Jest ponad 30 publikacji na ten temat.

Str. 29, w punkcie 4.2. Pozyskiwanie  $^{99m}\text{Tc}$  z  $^{99}\text{Mo}$  o niskiej aktywności właściwej, Autor podaje metodę opracowaną przez Wojdowską i wsp. (Nucl. Med. Rev. 18 (2015) 65) jako możliwość oddzielania  $^{99m}\text{Tc}$  od dużych ilości Mo. Trzeba jednak zaznaczyć, że proponowane rozwiązanie dotyczy jednokrotnej separacji  $^{99m}\text{Tc}$  otrzymanego w reakcji  $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$ . W przypadku otrzymywania  $^{99m}\text{Tc}$  w reakcjach  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)$  i  $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)$  gdzie produktem jest  $^{99}\text{Mo}$  konieczne jest rozwiązanie do cyklicznej elucji  $^{99m}\text{Tc}$  w postaci generatora.

Str. 31. Brakuje w pkt 4.3. krótkiej charakterystyki własności chemicznych technetu, stopni utlenienia i formy występowania na różnych stopniach utlenienia.

Str. 32. DOTATATE i DOTATOC nie są pochodnymi DOTA tylko koniugatami chelatora DOTA z peptydami.

Następnie dwa punkty części eksperymentalnej dotyczące symulacji Monte Carlo oraz detektorów germanowych niezrozumiale wyodrębniono w osobnym rozdziale zatytułowanym Metodyka pracy. Część eksperymentalną pracy dotyczącą opisu stosowanej aparatury oraz stosowanych materiałów połączono w jednym rozdziale z wynikami eksperymentów w rozdziale zatytułowanym Część eksperymentalna – pomiary. Rozdział ten zawiera także analizę wyników naświetlania elektronami i fotonami, co chyba lepiej byłoby zamieścić w rozdziale Dyskusja wyników.

Ponieważ w NCBJ jest budowany jest akcelerator o energii 30 MeV, na początku autor zdecydował się na oszacowanie aktywności wyprodukowanego  $^{99}\text{Mo}$  poprzez symulację Monte Carlo. W wyniku symulacji autor wyznaczył optymalną grubość wolframowej tarczy planowanej do konwersji promieniowania elektronowego na promieniowanie gamma. Następnie autor analizował wyniki symulacji dla różnych energii w zakresie od 15 do 45 MeV znajdując optymalną energię o wartości 35 MeV. Wyliczył także, że w planowanym w NCBJ akceleratorze możliwe będzie wyprodukowanie 8,14 Ci  $^{99}\text{Mo}$ , pozwalającego na wyprodukowanie 5 generatorów  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ . Tę część pracy uważam za wykonaną prawidłowo, a uzyskane wyniki będą istotne przy rozważaniu przyszłej alternatywnej produkcji  $^{99}\text{Mo}$  w NCBJ. Szkoda, że doktorant nie odniósł uzyskanych wyników do istniejących w literaturze danych eksperymentalnych.

Następnie autor opisał projektowanie i konstrukcję uchwytu tarczy do naświetleń fotonami gamma. W dalszej części pracy zastosował go także do naświetlań elektronami tarczy molibdenowej. Ponieważ akcelerator o energii elektronów 30 MeV jest ciągle w trakcie budowy eksperymenty związane z otrzymywaniem  $^{99}\text{Mo}$  zostały przeprowadzone na akceleratorze o energii 13 MeV z zintegrowaną tarczą konwersji. Niestety stosowana energia nie była optymalna, a natężenie prądu wiązki elektronów wynosiło tylko 8  $\mu\text{A}$ . Spowodowało to, że uzyskano bardzo małe radioaktywności  $^{99}\text{Mo}$  (52 kBq). Autor ekstrapolował uzyskany wynik na hipotetyczny eksperyment z prądem 10 mA i 300 h naświetlania oraz z wysoko wzbogaconą tarczą  $^{100}\text{Mo}$  uzyskując wartość 5550 GBq, czyli 100 mln razy większą. Uważam, że ekstrapolowanie w tak dużym zakresie nie jest prawidłowe. Nie uwzględnia innych procesów takich jak np. odporność termiczna tarczy etc. Przy przeskalowaniu na wzbogaconą izotopowo tarczę Autor nie wziął też pod uwagę faktu, że w tarczy naturalnej może zajść także reakcja  $n,\gamma$  z  $^{98}\text{Mo}$  (24%) podczas gdy w tarczy wzbogaconej produkcja  $^{99}\text{Mo}$  tą drogą będzie znikoma.

W następnym etapie doktorant zajął się badaniem bezpośredniej reakcji  $^{100}\text{Mo}(e, e'n)^{99}\text{Mo}$ . Dostępne literaturowo dane wskazują, że ze względu na dużo niższy przekrój czynny ta metoda produkcji  $^{99}\text{Mo}$  nie jest perspektywiczna. Mimo to, ze względu na poszerzenie wiedzy naukowej, uważam że celowe były te badania. Jednak nie mogę się zgodzić z twierdzeniem Autora „Jednocześnie autor pracy zauważył, iż w literaturze światowej nie występują dane dotyczące produkcji izotopu  $^{99}\text{Mo}$  bezpośrednio wiązką elektronową, bez pośredniej tarczy konwersji. Mimo, że przewidywane przekroje czynne na reakcję  $^{100}\text{Mo}(e, e'n)^{99}\text{Mo}$  są znacznie niższe niż dla reakcji  $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$ , postanowiono przeprowadzić serię eksperymentów w celu pierwszej w świecie obserwacji tego procesu”. Nie jest to prawdą: istnieje patent amerykański na taką produkcję: Molybdenum-converter based electron linear accelerator and method for producing radioisotopes A Tsechanski - US Patent 9,721,691, 2017, oraz dwie publikacje tego autora. Zresztą doktorant cytuje publikację: A. Tsechanski, D. Fedorchenko and V. Starovoitova, "On the contribution of the electronuclear reaction to the photonuclear production of Mo-99 and other radioisotopes," *Radiat.Phys.Chem.* 177, 2020, 12; <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2020.109108>, gdzie wspomina się te prace. Dane eksperymentalne dla tej reakcji dla wysokich energii przedstawił już w 1987 r. Batii, i wsp. Radionuclide accumulation for photo-and electron disintegration of nuclei in the  $A \sim 90$  region. *At Energy* 63, 1987, 899–903 dostępnej w otwartym obiegu.

Podobnie jak w publikacji Tsechanski i wsp. doktorant przeprowadził symulacje otrzymywania  $^{99}\text{Mo}$  w reakcji  $e, e'n$  oraz reakcji  $\gamma, n$ , gdzie kwanty  $\gamma$  powstają w wyniku konwersji

elektronów na tarczy molibdenowej oraz zanalizował wydajności obu reakcji w zależności od grubości tarczy Mo. Autor stwierdził, że dla wszystkich przeprowadzonych naświetlań wydajności produkcji  $^{99}\text{Mo}$  były zgodne z przeprowadzonymi symulacjami. Szkoda jednak, że doktorant nie spróbował wyjaśnić dlaczego wydajności tych reakcji zależą od grubości tarczy. W dalszej części rozdziału Autor opisał eksperymenty z wyznaczeniem czasu połowicznego rozpadu otrzymanego  $^{99}\text{Mo}$ . Nie napisano, czemu służyły te badania. Czy potwierdzeniu czystości radionuklidowej? Szkoda zresztą, że na uzyskanych widmach  $\gamma$  nie zanalizowano występowania zanieczyszczeń pochodzących od innych radionuklidów.

W części chemicznej pracy zbadano standardową metodą rozpuszczanie tarczy molibdenowej w 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Eksperymenty prowadzono na tarczach nieradioaktywnych. Jest to powtórzenie opisanego wielokrotnie procesu. Gdyby zastosowano tarcze po długim naświetlaniu można by zbadać jak długotrwałe naświetlanie wpływa na szybkość rozpuszczania tarczy.

Do części eksperymentalnej mam jeszcze parę innych uwag:

Str. 460, Kwanty gamma o energii 740 keV i 778 keV pochodzą od  $^{99}\text{Mo}$  a nie deekscytacji wzbudzonego jądra technetu.

Rys. 60. Powinien być w skali logarytmicznej.

Str. 66. „ $^{99}\text{Mo}$  dla tarcz grubszych niż 0,12 mm produkowany jest przeważnie w wyniku reakcji ( $\gamma$ , n) (szczególnie dla energii wiązki 15,6 MeV) ze względu na wartości przekrojów czynnych” Czy przekroje czynne dla tarcz grubszych niż 0,12 mm są inne niż dla tarcz cieńszych.

Rozprawę doktorską kończy bibliografia zawierająca 127 pozycji literaturowych. Została ona przygotowana niestarannie. Raz tytuły czasopism podawane są w formie pełnej, innym razem skróconej. W niektórych odnośnikach podany jest jedynie rok, bez innych danych źródła.

Prace doktorska zawiera dodatkowo 2 załączniki. Jeden dotyczący krótkiego przeglądu własności molibdenu i technetu i drugi bardzo ciekawego eksperymentu przeprowadzonego w Saskatoon w Kanadzie, gdzie próbowano uzyskać  $^{99}\text{Mo}$  o dużej aktywności właściwej wykorzystując zjawisko odrzutu atomów gorących. Niestety mimo bardzo ciekawej koncepcji eksperyment nie zakończył się sukcesem z powodu niskiej odporności termicznej stosowanego karbonylku molibdenu. Autor będąc stypendystą Canadian Isotope Innovations uczestniczył w tym eksperymencie, jednak nie napisał jaki był jego udział w projektowaniu i prowadzeniu badań. Niestety doktorant nie uniknął poważnego błędu w opisie tych badań. Stwierdził, że „Według efektu Szilard’a–Chalmers’a, gorące atomy (tzn. takie, które w wyniku rozpadu posiadają dodatkowe wzbudzenie w postaci energii kinetycznej) chętniej reagują cięższe izotopy [127]”. Jest to zupełnie

niewłaściwe. Wzbogacenie polega na wybiciu atomu radioaktywnego (gorącego) ze struktury jego związku co pozwala na jego wydzielenie drogą chemiczną.

Uzyskane wyniki eksperymentów, mimo że z konieczności otrzymano je na małym akceleratorze stosowanym w teleradioterapii, dały informacje potrzebne do planowanych w przyszłości prac na dużym akceleratorze o energii 30 MeV i wysokim prądzie wiązki. Rozprawa doktorska mgra Zawistowskiego nie zawiera zbyt dużo materiału eksperymentalnego. Trzeba jednak pamiętać, że Autor nie miał do dyspozycji akceleratora 30 MeV i z konieczności prowadził eksperymenty na przy znacznie niższych energiach oraz niższych prądach wiązki. Otrzymane tą drogą aktywności były więc znacznie mniejsze niż można by uzyskać w optymalnych warunkach. Powinno się także uwzględnić, że w większości praca była wykonywana w okresie pandemii, kiedy prowadzenie eksperymentów było bardzo utrudnione, a nawet niemożliwe. Nie usprawiedliwia to jednak niezbyt starannego przygotowania części literaturowej oraz dyskusji otrzymanych wyników.

W konkluzji stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska w minimalnym stopniu spełnia warunki dla rozpraw doktorskich określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2018, poz. 1668) i wnoszę o dopuszczenie magistra mgra Tobiasza Zawistowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Aleksander Bilewicz