

## Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Алиева Рамиза Автандиловича «Новые методы получения медицинских радиоизотопов редкоземельных элементов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.13. «Радиохимия»

Диссертационная работа Алиева Рамиза Автандиловича посвящена разработке способов получения целого ряда новых перспективных радионуклидов. В настоящее время развитие ядерной медицины непосредственно сопряжено с разработкой новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). Этому способствует большое число средств таргетной доставки, появившихся в последние годы. Однако, в клинической практике применяется ограниченное число радионуклидов, и большой интерес вызывают новые радионуклиды с более оптимальными ядерно-физическими свойствами для терапии и диагностики. Отдельное внимание уделяется препаратам, которые можно использовать для тераностики – терапии с одновременной визуализацией распределения препарата в организме. В рамках данного подхода можно использовать как радионуклиды, испускающие несколько типов излучения, так и пары изотопов либо радионуклидов элементов с близкими химическими свойствами. Редкоземельные элементы (РЗЭ) вызывают интерес благодаря своим оптимальным для связывания с таргетными агентами химическим свойствам. Большое внимание привлекает тербий, который является в некотором роде уникальным элементом для ядерной медицины, потому что целых четыре его изотопа подходят для медицинского применения:  $^{149}\text{Tb}$  может быть использован для таргетной альфа-терапии и визуализирован с помощью ПЭТ,  $^{152}\text{Tb}$  может применяться в ПЭТ,  $^{155}\text{Tb}$  – в ОФЭКТ и в терапии как Оже-эмиттер, а  $^{161}\text{Tb}$  можно применять для терапии и одновременной визуализации с помощью ОФЭКТ. Препараты на основе  $^{177}\text{Lu}$  уже одобрены для применения,  $^{47}\text{Sc}$  рассматривается как один из наиболее

перспективных терапевтических бета-излучателей, который может быть визуализирован с помощью ОФЭКТ либо использоваться в паре с диагностическими  $^{43}\text{Sc}$  или  $^{44}\text{Sc}$ . Несмотря на большой интерес и проводимые во всем мире исследования, вопрос поиска способов получения данных радионуклидов в количествах и качестве, подходящем для разработки и применения РФЛП, ещё не решен. Таким образом, **актуальность** диссертационной работы Алиева Р.А. **не вызывает сомнений**.

Диссертационная работа представлена на 327 страницах и содержит 175 рисунков и 46 таблиц. Текст состоит из введения, 6 глав, выводов и списка литературы, включающего 344 цитируемых источника.

**Во введении** обоснована актуальность работы, приведена информация о ведущих научных центрах, занимающихся разработкой данной проблемы, описаны установки, на которых можно осуществлять наработку радиоизотопов РЗЭ. Сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Описаны методология и методы исследования, а также личный вклад автора, приведен список конференций, в рамках которых были представлены результаты работы. Дано краткое описание структуры диссертации и содержания основных разделов.

**Глава 1** представляет собой обширный, подробный и хорошо структурированный литературный обзор, охватывающий все сферы, затронутые в работе. Описаны общие принципы применения радионуклидов в медицине и создания препаратов на их основе, рассмотрены все возможные способы наработки радионуклидов, включая наиболее современные и наукоемкие, отдельно охарактеризованы медицинские изотопы РЗЭ и современные тенденции их применения в ядерной медицине, а также методы их выделения из облученных мишеней.

**Глава 2** посвящена методологии и методам исследования. Описаны использованные материалы, приборы и установки, приведены методики

приготовления мишеней, условия их облучения, подробно описаны радиохимические процедуры выделения целевых радиоизотопов из мишеней.

**Глава 3** описывает изучение наработки  $^{149}\text{Tb}$  и  $^{152}\text{Tb}$ . Показано, что реакция  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$  позволяет наработать  $44,4 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$   $^{149}\text{Tb}$  в диапазоне энергий  $^3\text{He}$   $70\rightarrow 0$  МэВ. В оптимальном диапазоне  $70\rightarrow 40$  МэВ может быть получено  $38,9 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ , что достаточно для терапевтических целей. Выход  $^{152}\text{Tb}$  в реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)$  на толстой мишени в диапазоне  $60\rightarrow 28$  МэВ составляет  $65,7 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ , что позволяет наработать достаточную активность для клинического применения. Разработана методика выделения тербия из облученных европиевых мишеней, которая включает отделение макроколичеств европия осаждением в виде  $\text{EuSO}_4$  и последующей доочисткой тербия от европия и гадолиния с помощью экстракционной хроматографии. Суммарный радиохимический выход  $\text{Tb(III)}$  за две стадии составил  $90\pm 1\%$ . Коэффициент разделения  $\text{Tb/Eu}$ , определенный гамма-спектрометрически, составил  $\sim 5\cdot 10^5$ .

**Глава 4** посвящена получению  $^{155}\text{Tb}$  в реакциях  $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)$  и  $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)$ . Разработан способ получения  $^{155}\text{Tb}$  через промежуточное образование  $^{155}\text{Dy}$  облучением  $^{\text{nat}}\text{Gd}$  или  $^{155}\text{Gd}$  альфа-частицами. Выход  $^{155}\text{Dy}$  на обогащенной мишени существенно выше ( $118 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$  при 54 МэВ против  $35 \text{ МБк}\cdot\text{мкА}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$  при 59 МэВ). Предложена методика радиохимического выделения  $^{155}\text{Dy}$  из облученного гадолиния с последующим отделением образовавшегося  $^{155}\text{Tb}$ . При максимальном накоплении (через 40 ч) можно выделить  $31,3 \text{ МБк}$   $^{155}\text{Tb}$ .

**Глава 5** рассматривает возможность использования фотоядерных реакций для наработки радиоизотопов РЗЭ. Все фотоядерные эксперименты были проведены на пучке фотонов, полученном путем торможения электронов энергией 55 МэВ. При облучении небольшой ( $1 \text{ см}^3$ ) мишени из  $^{48}\text{Ti}$  может быть получено  $23 \text{ ГБк}$   $^{47}\text{Sc}$  при суточном облучении. При 10-тидневном облучении цилиндрической мишени из  $^{\text{nat}}\text{HfO}_2$  ( $1 \text{ см}^3$ ,  $\sim 10 \text{ г}$ )

можно получить около 1,8 ГБк  $^{177}\text{Lu}$ . Выход  $^{161}\text{Tb}$  на диспрозиевой мишени ( $^{nat}\text{Dy}_2\text{O}_3$ ) составил  $14,4 \pm 0,3$  кБк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$ ·см $^2$ ·Г $^{-1}$ . Выход  $^{167}\text{Tm}$  на иттербиевой мишени ( $44,7$  мг·см $^{-2}$   $\text{Yb}_2\text{O}_3$ ) составил  $(8,92 \pm 1,26) \cdot 10^3$  Бк·мкА $^{-1}$ ·ч $^{-1}$ ·см $^2$ ·Г $^{-1}$ . Предложены хроматографические методики выделения всех обсуждаемых радионуклидов из облученных мишеней.

**Глава 6** описывает способ производства  $^{161}\text{Tb}$  путем облучения мишеней из  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  нейтронами в реакторе. Экспериментально показано, что при облучении мишени массой  $\sim 10$  мг в пересчете на металл в ячейке 5-6 нейтронного отражателя реактора ИР-8 (НИЦ «Курчатовский Институт») при среднем потоке нейтронов  $7 \cdot 10^{13}$ - $1 \cdot 10^{14}$  н·см $^{-2}$ ·с $^{-1}$  при суточном облучении можно наработать  $\sim 300$  МБк  $^{161}\text{Tb}$ . Представлена четырехстадийная методика выделения тербия с использованием экстракционно-хроматографических сорбентов DGA Resin, LN Resin и Prefilter с высоким выходом и чистотой полученного  $^{161}\text{Tb}$ .

**Научная новизна** диссертационной работы Алиева Р.А. несомненна и определяется большим количеством новых полученных данных о наработке и выделении медицинских радионуклидов:

- Впервые получены данные о сечениях большого количества ядерных реакций:  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},x)^{149,150,151,152}\text{Tb}$  в интервале энергий 70→12 МэВ;  $^{151}\text{Eu}(\alpha,x)^{149,150,151,152,153}\text{Tb}$  (60→19 МэВ);  $^{nat}\text{Gd}(\alpha,x)^{154g,154m1,154m2}\text{Tb}$ ,  $^{nat}\text{Gd}(\alpha,x)^{159}\text{Gd}$  (59-20 МэВ);  $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)^{153,155,156}\text{Tb}$  (54→33 МэВ). Полученные данные по сечениям реакций  $^{nat}\text{Gd}(\alpha,x)^{153,155,156}\text{Tb}$  расширяют ранее исследованный диапазон энергий;

- Предложены и апробированы новые методы получения изотопов тербия:  $^{149}\text{Tb}$  по реакции  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He},5n)^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$  по реакции  $^{151}\text{Eu}(\alpha,3n)^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  через промежуточное выделение  $^{155}\text{Dy}$  по схеме  $^{nat}\text{Gd}(\alpha,xn)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$  и  $^{155}\text{Gd}(\alpha,4n)^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$ ;

- Реализовано одновременное получение  $^{152}\text{Tb}$  и  $^{155}\text{Tb}$  на тандемной мишени, состоящей из последовательно размещенных слоев  $^{151}\text{Eu}$  и  $^{155}\text{Gd}$ ;

- Разработаны методы фотоядерного получения  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{167}\text{Tm}$  и  $^{161}\text{Tb}$  облучением мишеней фотонами энергией до 55 МэВ;

- Предложены новые методики выделения целевых радионуклидов из мишеней с использованием осадительных и экстракционно-хроматографических методов. В рамках разработки этих методик подробно изучены сорбционные свойства ряда сорбентов по отношению к исследуемым элементам.

**Практическая значимость** диссертационной работы заключается в том, что полученные ядерно-физические данные о наработке перспективных медицинских нуклидов лягут в основу технологий их производства. Помимо этого, измеренные в работе сечения реакций внесены в базу данных EXFOR и могут быть использованы для совершенствования моделей ядра. В рамках разработки методик выделения радионуклидов из облученных мишеней получен большой массив данных о сорбционном поведении РЗЭ на коммерчески доступных сорбентах LN, TRU, DGA, TEVA (Triskem), которые могут быть использованы для реализации других прикладных задач по разделению РЗЭ. Представленные методики выделения апробированы на облученных мишенях и могут либо быть масштабированы для производства медицинских радионуклидов, либо лечь в основу новых промышленных методик. В диссертационной работе предложена быстрая и высокопроизводительная методика выделения  $^{161}\text{Tb}$  из облученных в реакторе  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  мишеней в количестве и качестве, достаточном для доклинического применения. Произведенные партии  $^{161}\text{Tb}$  были использованы для экспериментов на животных в НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ им. Б.П. Константинова.

**Достоверность полученных результатов и выводов** обусловлена фундаментальным подходом к планированию и реализации исследования, использованием современных расчетных методов и высокоточной аппаратуры. Представленные в диссертации данные согласуются с опубликованными в литературе.

В рамках дискуссии можно сделать следующие **замечания и комментарии** к диссертационной работе:

1) Полученные в результате переработки облученных мишеней растворы целевых радионуклидов охарактеризованы с точки зрения радионуклидной чистоты, приведены коэффициенты разделения мишенного материала и целевого нуклида, однако не везде приведены цифры (или оценочные пределы) реального содержания мишенного элемента в итоговом растворе радионуклида. Какое количество примеси материала мишени является приемлемым в радионуклидной продукции?

2) К сожалению, в работе не приведены данные о радиационной стойкости применяемых сорбентов. Возможно ли их использование при выделении значительных количеств (десятки ГБк) целевых радионуклидов?

3) В ряде случаев для наработки радиоизотопов РЗЭ в количествах, достаточных для клинического применения, необходимо будет использовать гораздо большие массы мишеней, нежели те, что были использованы в диссертационной работе. Насколько представленные радиохимические методики выделения целевых радиоизотопов подходят для работы с большими массами мишеней, например 100 мг и более? Или потребуются существенные изменения в процесс выделения?

4) Не вполне ясно, чем обусловлен выбор основного сорбента LN для разделения РЗЭ. Не проведено прямое сравнение с другими распространенными сорбентами, применяемыми для этой цели – катионообменниками типа Dowex-50 или аналогичными, а также

фосфорорганическими экстракционно-хроматографическими сорбентами LN2 и LN3.

Приведённые замечания носят исключительно уточняющий характер и никоим образом не влияют на **общую высокую оценку** диссертационного исследования.

Текст автореферата полностью отражает содержание диссертации. Результаты работы были представлены на большом числе международных и всероссийских конференций. По теме работы опубликованы 21 статья в научных журналах, индексируемых Web of Science, Scopus и РИНЦ, а также 5 патентов.

Диссертация Алиева Р.А. представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, которая соответствует требованиям Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова к докторским диссертациям. 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 Положению о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, а её автор, Алиев Р.А., безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора наук по специальности 1.4.13. - Радиохимия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, заведующий лабораторией фосфорорганических соединений, главный научный сотрудник Института физиологически активных веществ (ИФАВ) Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук

Баулин Владимир Евгеньевич

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'V. Baulin', written in a cursive style.

28.11.2024