

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
доктора химических наук Алиева Рамиза Автандиловича
на тему: «Новые методы получения медицинских радиоизотопов
редкоземельных элементов»
по специальности 1.4.13. Радиохимия**

Актуальность избранной темы. В настоящее время в мире наблюдается рост диагностированных случаев опухолевых заболеваний. Для диагностики и терапии рака все более значимую роль приобретают фармацевтические препараты, содержащие радиоактивные нуклиды (РФЛП). Радиоактивные вещества оказались пригодными как для проведения диагностики с помощью детектирования испускаемого ими ионизирующего излучения различного типа, так и для лечения, где препараты - эмиттеры заряженных частиц, целенаправленно доставленные в опухолевые клетки, приводят к их повреждению, и таким образом наступлению ремиссии. Кроме того, радиоактивные нуклиды в виде РФЛП оказались пригодными для проведения диагностических процедур при заболеваниях отличной от рака природы.

Однако, несмотря на создание и эффективное использование ряда РФЛП, круг радионуклидов в них остается достаточно узким. К успешно применяемым радионуклидам можно отнести: ^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I , ^{177}Lu и некоторые другие. Как видно из этого ряда большинство элементов - это неметаллы, которые на этапе зарождения ядерной медицины оказалось значительно легче доставлять в органы человека для проведения диагностических или терапевтических процедур. Но вследствие значительного прогресса медицинской химии сегодня появляется все больше соединений, способных обеспечивать адресную доставку и металлических ионов, участие которых в процессах метаболизма в организме человека отсутствует. Поэтому задача разработки новых методов получения

радионуклидов редкоземельных элементов (РЗЭ) является актуальной, решению которой и посвящена данная диссертационная работа.

Степень разработанности темы исследования. Исследования, связанные с новыми медицинскими изотопами РЗЭ, ведутся во многих ведущих научных центрах, в частности, в исследовательских организациях Швейцарии проводятся работы по получению изотопов тербия для медицины. Для наработки ^{155}Tb используются пучки протонов различной энергии, а при получении ^{161}Tb применяются реакции под действием нейтронов. Ряд институтов в Германии, Швейцарии и Франции реализует проекты, предусматривающие получение целого ряда радионуклидов РЗЭ без носителя - ^{149}Tb , ^{155}Tb , ^{165}Tm , ^{169}Er , ^{175}Yb . Метод получения ^{161}Tb путем облучения ^{160}Gd в реакторе достаточно изучен, и частично реализуется в ряде стран. Работы по фотоядерному получению медицинских радиоизотопов проводятся в различных научных центрах мира, в частности, в США и Японии. Анализ имеющихся экспериментальных ядерных данных показывает, что ядерные реакции под действием ионов гелия исследованы недостаточно, особенно в области средних энергий от 40 до 100 МэВ. Данные по сечениям многих реакций отсутствуют, а имеющиеся данные зачастую фрагментарны. Также наблюдается нехватка сведений по наработке нуклидов в фотоядерных реакциях.

Запуск атомного проекта как в нашей стране, так и за рубежом придал импульс вопросу изучения процессов разделения соседних пар РЗЭ с середины прошлого века. Однако успешное выделение индивидуальных РЗЭ до сих пор сопряжено с рядом сложностей, и является предметом многих исследований. Более того, при получении радионуклидов из облученных мишеней существуют свои особенности, когда, материнский нуклид присутствует в макроколичествах, а количество дочернего отличается на несколько порядков. При наработке радионуклидов для ядерной медицины требуются высокие коэффициенты очистки от материала мишени на уровне

10^5 - 10^6 , низкое содержание посторонних примесей, как металлов, так и органических соединений, отсутствие в системе лигандов, препятствующих комплексообразованию или анионов, неподходящих для физиологического применения сред. Кроме того, к процессам разделения и выделения нуклидов предъявляются требования по минимизации потери мишенного материала из-за его высокой стоимости, а также необходимости обеспечения выделения целевого нуклида в кратчайшие сроки, чтобы минимизировать его потери в следствие радиоактивного распада. Все это показывает, что развитие методов выделения РЗЭ из облученных мишеней остаются актуальной задачей.

Целью диссертационной работы явилась разработка новых методов получения радиоактивных изотопов редкоземельных элементов (РЗЭ) медицинского применения в том числе с использованием нестандартных подходов – с использованием ионов гелия и фотоядерных реакций. В рамках этой цели в рассматриваемом исследовании решены следующие задачи:

- Разработаны радиохимические методики выделения радиоактивных нуклидов РЗЭ из облученных мишеней.
- Проведена оценка наработанной активности, радионуклидной и химической чистоты полученных целевых продуктов.
- Измерены сечения ядерных реакций, протекающих под действием ионов гелия, выбраны условия облучения, приводящие к оптимальному соотношению количества продукта и его чистоты.
- Определены выходы фотоядерных реакций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в рассматриваемой диссертационной работе новые ядерные данные являются фундаментальной основой для создания технологий производства медицинских радионуклидов: ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb и ^{47}Sc . Экспериментально измеренные в данной работе сечения ядерных реакций являются необходимыми данными для совершенствования моделей атомного ядра и

внесены в базу данных EXFOR. Разработанные методы получения и выделения радионуклидов РЗЭ из облученных мишеней могут быть использованы для их наработки в количествах, достаточных для доклинических исследований, а в перспективе масштабированы и для медицинского применения. Разработанные подходы повышают доступность важных радионуклидов для тераностики. Так, предложенные методы получения ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb по соотношению нарабатываемого количества, чистоты продукта и простоты реализации, обладают преимуществом в сравнении с большинством существующих. Это открывает путь к созданию нового поколения тераностических препаратов, превышающих по возможностям применяемые сегодня таргетные препараты на основе бета-излучателей.

Диссертантом в соавторстве разработан лабораторный технологический регламент получения ^{161}Tb в НИЦ «Курчатовский институт» в количествах до 1 ГБк, выделенные препараты были использованы для экспериментов на животных в НИЦ «Курчатовский институт»-ПИЯФ им. Б.П. Константинова.

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, приложения, списка рисунков, списка сокращений, списка использованной литературы (428 наименований), изложена на 309 страницах машинописного текста, содержит 98 таблиц и 113 рисунков. По теме работы диссертантом опубликованы: 26 публикаций, из них 21 статья в журналах, индексируемых в наукометрических базах Web of Science и Scopus, авторское право защищено 5 патентами.

Во **введении** сформулирована актуальность темы работы, поставлены цели и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В главе 1 представлен критический анализ данных литературы, посвященных применению радиоизотопов РЗЭ в медицине, которое на сегодня во многом ограничивается их малой доступностью в состоянии без носителя и с малым количеством радиоизотопных примесей. Для решения этой задачи разрабатываются различные подходы, в том числе и весьма сложные, такие как использование пучков частиц средних и высоких энергий в сочетании с масс-сепарацией.

Выделение РЗЭ из облученных мишеней по-прежнему остается непростой радиохимической задачей. Анализ данных литературы показал, что наиболее перспективным для разделения РЗЭ является группа кислых фосфорорганических экстрагентов.

В главе 2 приведено описание объектов и методов исследования.

В главе 3 представлены результаты измерения сечения реакций, протекающих под действием ионов ^3He (69,8→12,0 МэВ) и альфа-частиц (59,5→18,7 МэВ) на ядрах ^{151}Eu , рассчитаны выходы нуклидов тербия, в том числе ^{149}Tb и ^{152}Tb , а также продемонстрирована практическая реализация метода выделения радиоизотопов тербия из европиевых мишеней. Материалы главы полностью обосновывают положения 1-3, выносимые на защиту.

В главе 4 автором работы предложен и реализован способ получения ^{155}Tb через промежуточное образование ^{155}Dy при облучении или $^{\text{nat}}\text{Gd}$, или ^{155}Gd альфа-частицами. По разработанной методике проводится выделение продукта ядерной реакции ^{155}Dy , который в последствии распадается в ^{155}Tb . Преимуществом такого способа явилось то, что легко оказалось возможным избавиться от большей части изотопных примесей и повысить качество получаемого целевого нуклида ^{155}Tb .

Попутно измерены сечения ядерных реакций под действием альфа-частиц как на $^{\text{nat}}\text{Gd}$, так и на обогащенном материале ^{155}Gd , а также рассчитаны выходы на толстой мишени. На основании результатов о

выходах проводили оценки практической возможности метода. Выход ^{155}Dy на толстой мишени из природного гадолиния при энергии пучка частиц 59 МэВ составляет $35,1 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, что дает $500 \text{ МБк} \cdot \text{мкА}^{-1}$ при насыщении. При максимальном накоплении в течение 40 ч из этого количества можно выделить $31,3 \text{ МБк } ^{155}\text{Tb}$. Единственной существенной радиоактивной примесью является ^{153}Tb ($T_{1/2}=2,34$ сут.) в количестве 5,4%. Таких количеств ^{155}Tb вполне достаточно для проведения и доклинических, и клинических исследований. Материалы главы полностью обосновывают положения 4 и 5, выносимые на защиту.

В главе 5 все фотоядерные эксперименты были проведены на пучке фотонов, полученном путем торможения электронов с энергией 55 МэВ. В результате экспериментов определен радионуклидный состав продуктов реакций, рассчитаны выходы в условиях эксперимента ($\text{Бк} \cdot \text{мкА}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{см}^2$). В некоторых случаях проведено теоретическое моделирование с целью масштабирования на более высокий ток пучка и массивную мишень. Конкретным результатом явилось определение выходов целевых нуклидов: ^{47}Sc , ^{177}Lu , ^{167}Tm и ^{161}Tb , а также разработка радиохимических методик выделения целевых радионуклидов из облученных мишеней методом экстракционной хроматографии. Материалы главы полностью обосновывают положение 6, вынесенное на защиту.

В главе 6 представлены результаты разработки метода получения ^{161}Tb путем облучения ^{160}Gd в исследовательском реакторе НИЦ «Курчатовский институт» ИР-8 в потоке тепловых нейтронов. Автором экспериментально показано, что при облучении мишени массой ~ 10 мг в пересчете на металл при среднем потоке нейтронов $7 \cdot 10^{13} - 1 \cdot 10^{14} \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ при суточном облучении можно наработать $\sim 300 \text{ МБк } ^{161}\text{Tb}$.

Автором работы предложена схема выделения ^{161}Tb , основанная на использовании сорбента LN Resin в азотнокислой среде для разделения тербия и гадолиния, сорбента DGA Resin для концентрирования ^{161}Tb и

смены среды с сильной азотнокислой на слабую солянокислую и сорбента Prefilter Resin примененного для финальной очистки от органических примесей.

Методика обеспечивает быстрое (в течение несколько часов) и эффективное (с выходом до 90-95%) выделение ^{161}Tb . Радиоизотопная и химическая чистота продукта подтверждена методами гамма-спектроскопии и атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Материалы главы полностью обосновывают положение 7, вынесенное на защиту.

В последних разделах работы приводятся **заключение и выводы**, которые можно признать полностью обоснованными на основании рассмотрения содержания глав 1-6 диссертационной работы.

В целом, текст диссертации обладает внутренним единством и свидетельствует о большом личном вкладе автора в научное направление получения нуклидов РЗЭ для ядерной медицины. Содержание автореферата полностью соответствует тексту диссертации. Большой объем экспериментальных исследований позволил получить новые и оригинальные данные. Теоретические обобщения в работе имеют существенное значение для понимания поведения радионуклидов в экстракционно-хроматографических системах.

Вместе с тем, при детальном рассмотрении работы можно высказать и некоторые замечания:

1. В качестве подтверждения возможности получения потенциальных РФЛП для проведения дальнейших доклинических испытаний было бы желательно привести сведения о получении комплексных соединений с РЗЭ, выделенных автором по разработанным методикам.
2. Для более углубленного понимания природы химической связи ионов РЗЭ с экстракционно-хроматографическими материалами,

применяемыми в работе для индивидуального выделения, стоило бы использовать физико-химические методы анализа для исследования состава и структуры комплексов РЗЭ с экстрагентами, например, ИК-, рентгенофотоэлектронную, XAFS-спектроскопию.

3. При оптимизации технологических схем разделения целесообразно было бы определять физико-химические параметры процесса взаимодействия извлекаемых ионов с материалом твердого экстрагента, такие как: емкость по материалу мишени, скорость и вид кинетических зависимостей при установлении равновесия между РЗЭ в микро- и макроколичествах.
4. При оформлении принципиальных технологических схем процессов разделения следовало бы придерживаться единообразного подхода, поскольку в работе представлено более десятка схем экстракционно-хроматографического выделения целевых нуклидов.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности **1.4.13. Радиохимия** (по химическим наукам), а именно следующим ее направлениям: «5. Методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов. Экстракционные, сорбционные, электрохимические, хроматографические процессы разделения в радиохимии. Ядерно-физические методы в радиохимии», «10. Применение радионуклидов в химии и химической технологии. Метод радиоактивных индикаторов. Химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине», а также критериям, определенным п.п. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Алиев Рамиз Автандилович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.13. Радиохимия.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук, доцент,
начальник Фармацевтического центра практического обучения и компетенций Обнинского института атомной энергетики филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Эпштейн Наталья Борисовна


_____ подпись
02.12.2024г