

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алиева Рамиза Автандиловича

«Новые методы получения медицинских радиоизотопов редкоземельных элементов»,
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности
1.4.13 Радиохимия

Диссертация Р.А. Алиева посвящена разработке способов получения радионуклидов редкоземельных элементов, которые считаются перспективными для применения в ядерной медицине уже более четверти века (с середины 90-х годов прошлого столетия), однако широкого применения в клинической практике до сих пор не обрели. Одна из ключевых проблем для создания радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе этих радионуклидов – отсутствие технологий наработки радионуклидов в практически значимых количествах с требуемыми характеристиками, обеспечивающих как проведение доклинических и клинических испытаний, так и достаточный уровень клинического использования по их завершении. Не будет преувеличением сказать, что масштабное развитие ядерно-медицинской диагностики и терапии в последние 25-30 лет было обеспечено именно реакторными радионуклидами ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I , ^{89}Sr , ^{177}Lu и некоторые другие). Плюсом реакторного производства радионуклидов является относительно невысокий уровень затрат на их производство, возможность наработки крупных партий радионуклидов (активностью сотни и даже тысячи Ки). Однако спектр производимых в реакторах радиоизотопов, обладающих необходимым сочетанием ядерно-физических характеристик (тип и энергия распада, период полураспада, удельная активность) и химических свойств (способность образовывать комплексы с веществами, обладающими заданной тропностью для доставки радионуклида в орган-мишень), достаточно ограничен. Альтернативу могли бы обеспечить радионуклиды, нарабатываемые с помощью ускорителей заряженных частиц или фотоядерных реакций. Впрочем, и в этом случае набор (номенклатура) радионуклидов, доступных для крупномасштабной наработки (что является условием массового использования в клинической практике) и решения различных задач диагностики и терапии, ограничен. Поэтому развитие технологий производства, расширение номенклатуры, объёмов использования и областей применения РФЛП, безусловно связано с разработкой новых способов наработки радионуклидов.

Парадокс развития технологии производства радиоактивных изотопов заключается в том, что первые искусственные изотопы были получены с помощью ускорителя, однако более 50 лет основными нарабатчиками изотопов, применяемых в различных отраслях техники, в том числе - в ядерной медицине, стали исследовательские ядерные реакторы. Перечисленные выше реакторные радионуклиды обеспечили хороший старт развития ядерной медицины, но, к сожалению, в последние 10-15 лет ситуация в области наработки радиоактивных изотопов усугубляется старением производственной базы, в первую очередь – реакторов, используемых для наработки радионуклидов, возраст многих из них превышает 40-50 лет, и продление сроков их безопасной эксплуатации требует существенных затрат. Строительство же новых реакторов, ориентированных на наработку радионуклидов, в силу обстоятельств как по техническим, так и по экономическим причинам, также маловероятно и доступно далеко не всем странам. Таким образом, количество доступных для наработки радионуклидов реакторных установок в ближайшие годы останется ограниченным, а их территориальное размещение не обеспечит оптимальной логистики наработки и доставки РФЛП, что необходимо при работе с короткоживущими радионуклидами.

Наработка радионуклидов с использованием различных ускорителей (как циклотронов, так и линейных) оказалась существенно более сложным и намного более дорогим процессом, чем реакторное производство. Поэтому технология их получения разрабатывалась существенно

медленнее, а номенклатура поставляемых коммерческих партий циклотронных радионуклидов была весьма ограничена.

Тем не менее, за последние десятилетия был накоплен значительный опыт технологий радионуклидной диагностики и терапии, значительно усовершенствованы средства адресной доставки лекарств, значительно расширившие возможности ядерной медицины. Автор диссертационной работы справедливо отмечает, что пришло время дополнить круг медицинских радионуклидов с учётом открывшихся горизонтов, что подчёркивает актуальность обсуждаемой работы.

Тенденция развития методов ядерной медицины заключается в повышении адресности доставки и локализации воздействия излучения на опухолевые клетки/ткани за счёт использования плотноионизирующих видов излучения и излучений с малыми пробегами в тканях, в частности – альфа-частиц и излучений с большими значениями ЛПЭ. Это повышает эффективность терапевтического воздействия излучения на опухолевые клетки. Желательно, чтобы химические свойства радионуклидов, используемых для терапии и диагностики, были одинаковы, в идеале – принадлежали бы одному элементу. В таком случае РФЛП одного и того же химического состава может использоваться как для диагностики, так и для терапии. Идентичные химические характеристики этих изотопов позволяют синтезировать РФЛП с идентичными параметрами фармакокинетики. Это существенно ускоряет разработку и сокращает длительные доклинические и клинические испытания РФЛП.

Одним из элементов, представляющих интерес для ядерной медицины и, в частности – тераностики, является тербий, который имеет четыре радионуклида - $^{149,152,155,161}\text{Tb}$, на основе которых могут быть синтезированы РФЛП, предназначенные для ПЭТ (^{152}Tb) и ОФЭКТ (^{155}Tb) диагностики, альфа- или бета-радионуклидной терапии (^{149}Tb и ^{161}Tb , соответственно). Несмотря на то, что перспективность применения тербиевых радионуклидов обсуждается уже более 10 лет, технология их получения находится на начальном этапе развития. Поэтому выбор объектов исследования в диссертационной работе Р.А.Алиева и актуальность избранной темы не вызывает сомнения. Кроме того, интерес разработчиков и потребителей РФЛП в совокупности это стимулирует развитие ускорительных способов наработки радионуклидов, чему и была посвящена значительная часть рассматриваемой диссертации. Поскольку наибольший интерес разработчиков и потребителей РФЛП в настоящее время направлен также на изотопы скандия, тулия и лютетия, технология производства которых, наряду с изотопами тербия, являлась объектом исследований, выполненных диссертантом.

Цель работы заключалась в разработке перспективных медицинских радиоизотопов РЗЭ (^{47}Sc , $^{149,152,155,161}\text{Tb}$, ^{167}Tm , ^{177}Lu), включающих облучение мишеней заряженными частицами, нейтронами, гамма-квантами и последующее радиохимическое выделение продуктов реакций.

Получение радионуклидов с помощью ускорителей заряженных частиц является сложной научно-технической задачей, решение которой возможно лишь на основании результатов большого количества экспериментальных и расчётных исследований, важных как для фундаментальных аспектов наработки изотопов, так и для оптимизации режимов облучения мишеней с целью обеспечения наибольшего выхода целевого радионуклида и минимизации выхода примесных радионуклидов.

Наиболее ценными результатами работы Р.А.Алиева являются детальные исследования закономерностей образования перечисленных радионуклидов при облучении различными заряженными частицами. В результате были впервые измерены сечения и функции возбуждения 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); $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)$ $^{154g,154m1,154m2}\text{Tb}$, $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)$ ^{159}Gd (59-20 МэВ); $^{155}\text{Gd}(\alpha,x)$ $^{153,155,156}\text{Tb}$ (54→33 МэВ). Получены данные по сечениям реакций $^{\text{nat}}\text{Gd}(\alpha,x)$ $^{153,155,156}\text{Tb}$ в расширенном (относительно ранее исследованного) диапазоне энергий. Предложены новые методы получения ^{149}Tb путем облучения ^{151}Eu ионами ^3He , ^{152}Tb облучением ^{151}Eu альфа-частицами, ^{155}Tb - облучением альфа-частицами природного гадолиния с промежуточным выделением ^{155}Dy . Разработаны методы фотоядерного получения ^{47}Sc облучением титана, ^{177}Lu

облучением гафния, $^{155,161}\text{Tb}$ облучением диспрозия. Кроме того, разработаны основы способа получения ^{161}Tb облучением ^{160}Gd в ядерном реакторе.

Достоверность результатов экспериментальных измерений функций возбуждения рассматриваемых реакций обеспечивалась калибровкой облучательно-измерительного комплекса с использованием рекомендуемых МАГАТЭ функций возбуждения реакций мониторинга потока частиц $^{27}\text{Al}(^3\text{He},x)^{22,24}\text{Na}$, $^{\text{nat}}\text{Ti}(^3\text{He},x)^{48}\text{V}$, $^{\text{nat}}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{66}\text{Ga}$ и $^{\text{nat}}\text{Cu}(^3\text{He},x)^{65}\text{Zn}$, $^{27}\text{Al}(\alpha,x)^{22,24}\text{Na}$, $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$, $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha,x)^{66,67}\text{Ga}$ и $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha,x)^{65}\text{Zn}$.

Получение радионуклидов включает два неразрывных процесса – облучение и последующую радиохимическую переработку облучённых мишеней. Задача радиохимической переработки облучённых мишеней заключалась в разработке способов выделения из массивных облучённых мишеней микроколичеств целевых радионуклидов, находящихся в безносительном состоянии или в состоянии «без добавления носителя». Одновременно требовалась и глубокая очистка от иных радиоактивных примесей, образующихся при облучении или в процессе распада материнских радионуклидов.

Автор использует для разделения радионуклидов тербия, диспрозия, европия, гадолиния, тулия метод экстракционной хроматографии с применением коммерчески доступного сорбента серии LN на основе ди-(2-этилгексил)-фосфорной кислоты, или в ряде случаев - в сочетании с экстракционно-хроматографической очисткой на сорбенте на основе дигликольамидов (ДГА). Экстракция фосфорорганическими соединениями – «золотой стандарт» для разделения и очистки РЗЭ. При радиохимических разделениях радионуклидов РЗЭ как аналитического, так и препаративного плана, весьма удобен экстракционно-хроматографический (колоночный) вариант оформления процесса, что описано в многочисленных публикациях. Вместе с тем, экстракционно-хроматографические процессы чаще всего применяются для разделения индикаторных количеств радионуклидов или для разделения количеств, не приводящих к насыщению экстрагента одним или двумя компонентами. Попытки применить хроматографический вариант для разделения значительных (весовых) количеств РЗЭ приводят к существенному снижению эффективности разделения.

Автор обсуждаемой работы обратил внимание на подобное влияние макроколичеств РЗЭ, однако детальный анализ механизма этого влияния не проводился. Иными словами, в работе была продемонстрирована возможность разделения микроколичеств РЗЭ, однако вопрос о производительности экстракционно-хроматографических систем, предложенных для выделения и очистки целевых радионуклидов, остался открытым. Наиболее ярко это следует из приведённой в автореферате схеме выделения ^{161}Tb из облучённой нейтронами мишени ^{160}Gd (рис.29-31). С одной стороны, работоспособность предложенного набора операций (схемы выделения) логична и на качественном уровне - очевидна. С другой - количественное описание системы в автореферате не приведено (если разрабатывалось), что не позволяет предположить возможность масштабирования предложенной схемы выделения для мишеней, имеющих отличную от 10 мг массу облучаемого материала. Это, пожалуй, один из существенных недостатков рассматриваемой работы.

Предложенные в работе Р.А.Алиева схемы выделения радионуклидов из облучённых мишеней вряд ли можно назвать готовыми технологическими решениями. В любом случае, они требуют значительной доработки с учетом характеристик (период полураспада, выход) и особенностей применения целевых радионуклидов. Впрочем, представленные в работе Р.А.Алиева подходы и методики выделения целевых радионуклидов безусловно окажутся полезными при последующей разработке технологических решений.

Новизна предложенных автором решений подтверждена 5 патентами как Российской Федерации, так и других стран. Результаты выполненных исследований опубликованы в 21 статье, опубликованных как в Российских, так и зарубежных журналах, индексируемых в базах WoS и Scopus, т.е. известны большому кругу как отечественных, так и зарубежных специалистов.

Представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени

М.В.Ломоносова», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.13 – Радиохимия.

Кузнецов Ростислав Александрович, кандидат химических наук,

старший научный сотрудник

Научно-исследовательского и технологического института им.С.П.Капицы
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» (НИТИ УлГУ)

432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», Научно-исследовательский и технологический институт им.С.П.Капицы, <http://www.ulsu.ru>

e-mail: rostislavkuznetsov@yandex.ru

телефон +7 (962)-631-32-33

« 09 » декабря 2024 г.

М.П.



(подпись)

Подпись Кузнецова Ростислава Александровича заверяю

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»



О. А. Литвинко

«09» декабря 2024 г.