

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Титченко Николая Андреевича
на тему: «Экстракционные и хроматографические методы генераторного
получения ^{44}Sc »
по специальности 1.4.13. Радиохимия**

Развитие тераностического подхода и персонафицированной медицины стимулировало растущий интерес к применению радионуклидов металлов в составе таргетных радиофармпрепаратов. В частности, использование бифункциональных хелаторов позволяет вводить в векторную молекулу как диагностические, так и терапевтические радионуклиды металлов, обеспечивая при этом схожее поведение в организме для получаемых соединений.

Высокий интерес к скандию со стороны ядерной медицины связан с наличием как диагностических (^{44}Sc , ^{43}Sc), так и терапевтического (^{47}Sc) изотопов. Кроме того, скандий образует устойчивые комплексы с универсальным хелатором DOTA. Всё это позволяет рассматривать ^{44}Sc в качестве более долгоживущего аналога ^{68}Ga , широко применяемого в настоящее время, а также использовать ^{44}Sc для планирования и мониторинга таргетной радионуклидной терапии с ^{90}Y и ^{177}Lu . Ежедневное выделение ^{44}Sc из генератора выглядит привлекательной возможностью как для лабораторных исследований радиофармпрепаратов на основе скандия, так и для их последующего применения в клинической практике. Таким образом, представленное в диссертационной работе Титченко Н.А. исследование методов эффективного генераторного получения ^{44}Sc является актуальной научной задачей.

Структура и объём диссертации соответствуют требованиям и стандартам, работа изложена на 109 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Работа содержит 15 таблиц и 47 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 126 наименований. Основные материалы работы опубликованы в 3 статьях в

изданиях, рекомендованных для защиты в МГУ имени М.В. Ломоносова по специальности и отрасли наук, общим объемом 1,7 п.л.

Во вводной части обоснована актуальность работы; сформулированы цели и задачи; отражены практическая и теоретическая значимость, новизна исследования; приведены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы рассмотрены изотопы скандия, представляющие интерес для ядерной медицины, включая их ядерно-физические свойства, способы получения, а также актуальные данные по исследованиям радиофармпрепаратов на их основе. Особое внимание уделено методам разделения титана и скандия: центральное место занимает анализ существующих генераторов $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, также рассмотрено разделение данных элементов в контексте выделения радионуклидов из облучённых мишеней. Разделы обзора литературы, посвященные состоянию ионов Sc(III) и Ti(IV) в водных растворах, а также их экстракции, служат теоретической основой для планирования экспериментов. Представленный в работе обзор литературы логично структурирован и последовательно раскрывает все ключевые аспекты темы диссертационного исследования.

Из проведенного анализа данных литературы логически следует целесообразность и актуальность установления физико-химических особенностей эффективного разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ для генераторного получения ^{44}Sc в форме, пригодной для синтеза радиофармпрепаратов.

В начале экспериментальной части приведено описание использованных материалов и методов исследования, описаны условия проведения экспериментов. В работе применены различные современные методы исследования: жидкость-жидкостная экстракция, ионообменная и экстракционная хроматография, γ -спектрометрия, цифровая автордиография и другие, что позволило получить надежные экспериментальные данные. Достоверность результатов работы не вызывает сомнений.

Важнейшие результаты экспериментальной части исследования сводятся к следующему:

1. Изучено поведение ионов $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ в растворах, имеющих наибольший потенциал для генераторного разделения ^{44}Ti и ^{44}Sc .
2. Установлено, что применение экстракционно-хроматографической смолы TEVA в генераторе $^{44}Ti/^{44}Sc$ значительно увеличило удельную объёмную активность элюата ^{44}Sc с по сравнению с аналогичными системами на основе анионообменных смол.
3. Исследована зависимость коэффициентов распределения $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ в от концентрации HCl в водной фазе при экстракции в органический раствор Aliquat 336 из растворов смесей соляной кислоты с фосфорной, аскорбиновой или лимонной кислотами.
4. Проведены эксперименты по разделению $^{44}Ti/^{44}Sc$ с применением фосфорорганических экстрагентов (Д-2-ЭГФК, ТБФ, ТОФО) в средах соляной и азотной кислот. В работе учтён радиофармацевтический контекст проводимых экспериментов, т.е. была подтверждена возможность применения полученного по предложенным схемам ^{44}Sc путём мечения потенциальных компонентов радиофармпрепаратов, включая хелатор DOTA, а также пептидные молекулы и наночастицы на основе оксида церия.

Научная новизна рассматриваемой работы не вызывает сомнений. Автором впервые:

1. На основе химических свойств образуемых комплексных соединений проведено обоснование поведения и разделения $Ti(IV)$ и $Sc(III)$ в анионообменных системах, используемых в настоящее время для генераторного получения ^{44}Sc .
2. Показано влияние строения анионообменной смолы на эффективность генераторного разделения $^{44}Ti/^{44}Sc$, показана эффективность экстракционно-хроматографической смолы TEVA по сравнению с анионообменными смолами (DOWEX 1×8, AG 1×8).

3. Получены коэффициенты распределения Ti(IV) и Sc(III) для Aliquat 336 в среде смесей соляной кислоты с лимонной или аскорбиновой кислотами, показана возможность применения данных растворов для разделения $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$.

4. Разработаны методики многоступенчатого экстракционного разделения индикаторных количеств титана и скандия по схеме обратного генератора на основе результатов исследования экстракции ионов Ti(IV) и Sc(III) фосфорорганическими экстрагентами ТОФО и ТБФ в зависимости от состава водной и органической фаз, а также числа стадий экстракции.

Не умаляя научной новизны следует особо отметить **практическую значимость** исследования:

Разработаны генераторные схемы получения ^{44}Sc с высокой удельной объёмной активностью и/или без дополнительной стадии очистки для синтеза РФЛП.

Полученные в настоящей работе значения коэффициентов распределения для Ti(IV) и Sc(III) методами жидкость-жидкостной экстракции, а также экстракционной хроматографии в статических условиях в различных средах могут быть использованы в широком спектре работ, связанных с выделением и концентрированием данных элементов, включая выделение $^{43,44g,44m,47}\text{Sc}$ из облучённых титановых мишеней, выделение элементов в процессах гидрометаллургии и др.

Оценивая отдельные разделы работы, следует сказать, что обзор литературы составлен весьма обстоятельно. Эта часть работы показывает, что автор свободно ориентируется в специальной литературе и обладает достаточно широким кругозором. Экспериментальная часть диссертации выполнена высоком научном и методическом уровне и каких-либо сомнений не вызывает.

Выводы в полной мере обоснованы и логичным образом вытекают из представленных экспериментальных результатов.

Достоверность и обоснованность научных положений, результатов и выводов обеспечена использованием современного оборудования, подтверждается высокой сходимостью параллельных исследований и

апробацией основных результатов работы на большом числе российских и международных конференций. Материалы диссертации соответствуют паспорту специальности 1.4.13 Радиохимия.

В целом работе можно дать высокую положительную оценку, тем не менее имеются следующие вопросы и замечания:

1) В работе представлены методы получения ^{44}Sc с использованием экстракционно-хроматографических смол, а также органических растворов экстрагентов. Проверялись ли растворы ^{44}Sc , полученные по данным методикам, на содержание примеси органических экстрагентов?

2) При выделении ^{44}Sc в экстракционной системе на основе ТБФ была использована 7 М HCl. После рекстракции получен водный раствор ^{44}Sc с достаточно высоким содержанием кислоты – порядка 1 моль/л. Как это влияет на дальнейшее мечение и возможность использования потенциального РФЛП для введения пациентам?

3) Для генератора на основе смолы TEVA пропуск материнского радионуклида ^{44}Ti составил $5 \cdot 10^{-5}\%$. Из описанных методик проведения эксперимента не совсем понятно, каким образом обеспечивалась точность измерения столь низкого значения активности.

4) В тексте представленной работы есть небольшое количество опечаток. В работе присутствует два рисунка пронумерованных как «Рис. 3.18», после которых следует рисунок с номером 3.20.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют общей высокой оценки 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 также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено 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 Титченко Николай Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата 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

08.12.2015г