

В диссертационный совет 02.01.003.03
по защите докторских и
кандидатских диссертаций
на базе НИЦ «Курчатовский Институт»

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу

Фуркиной Екатерины Борисовны

«Получение радионуклидов медицинского назначения ^{186}Re и ^{161}Tb »,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальностям

1.4.1. «Неорганическая химия» и 1.4.13. «Радиохимия»

Совершенствование методов ядерной медицины требует расширения номенклатуры радионуклидов, применяемых для терапии и диагностики. Большой интерес представляет разработка радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), совмещающих терапевтический эффект и возможность визуализации распределения препарата с помощью методов позитрон-эмиссионной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографий.

Работа Фуркиной Е.Б. посвящена разработке способов получения ^{186}Re и ^{161}Tb – перспективных радионуклидов для использования в таргетной радионуклидной терапии различных патологических состояний. ^{186}Re рассматривается как более эффективный аналог широко применяемого в клинической практике ^{188}Re ; помимо этого, его можно рассматривать как терапевтическую пару к $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – одному из самых распространенных радионуклидов для диагностики – в концепции тераностики.

^{161}Tb является одним из наиболее интересных новых радионуклидов для использования в ядерной медицине. Помимо данного изотопа, для медицинского применения подходят также $^{149,152,155}\text{Tb}$, что позволяет составлять различные тераностические пары. ^{161}Tb рассматривают как более эффективный аналог ^{177}Lu , поскольку он обладает сходим периодом полураспада, но испускает более мягкое β -излучение и Оже-электроны, способные обеспечить дополнительный терапевтический эффект.

В настоящий момент в мировой научной литературе данные по получению ^{186}Re и ^{161}Tb в необходимых количествах и требуемого качества весьма немногочисленны, поэтому тематика исследования Фуркиной Е.Б. является весьма актуальной.

Научная новизна работы Фуркиной Е.Б. заключается в определении оптимальных условий выделения ^{186}Re и ^{161}Tb из облученных мишеней на выбранных экстракционно-хроматографических сорбентах с помощью измерения коэффициентов распределения, создании оригинальных методик выделения целевых радионуклидов, а также исследовании комплексообразования ^{161}Tb с новыми конъюгатами на основе хелатирующего агента DOTA и высокоселективных лигандов, направленных на ПСМА, и изучении стабильности полученных комплексов.

Практическая значимость работы Фуркиной Е.Б. заключается в разработке и отработке лабораторных технологий производства ^{186}Re и ^{161}Tb , создании полуавтоматической установки для выделения ^{186}Re , отработки методики регенерации мишенного обогащенного ^{186}W , а также в производстве первых в России партий ^{161}Tb для проведения первичных исследований в области радиофармацевтических препаратов на его основе.

Научно-квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов и выводов. Материалы изложены на 139 стр. печатного текста, работа содержит 74 рисунка, 10 таблиц и 2 приложения. Список используемой литературы содержит 151 источник.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы её цель и задачи, научная новизна и практическая значимость.

Обзор литературы состоит из трех подразделов. Первый подраздел описывает краткую историю развития ядерной медицины и основные принципы использования радионуклидов в ядерной медицине. Второй и третий подразделы посвящены рению и тербию, соответственно, и включают в себя методы наработки изотопов, методы выделения целевых изотопов из облучённых мишеней, а также краткую информацию о разработках и исследованиях РФЛП на основе изотопов тербия и рения.

В экспериментальной части описаны используемые материалы и методы исследования, а также приведены методики всех проведенных экспериментов. Описаны условия наработки ^{186}Re на циклотроне У-150 и ^{161}Tb на реакторе ИР-8. Описаны методики изучения сорбции в статических условиях, методики проведения хроматографических разделений. Приведена схема полуавтоматической установки для выделения ^{186}Re , описана

методика её использования, а также методика регенерации материала мишени (вольфрама). Описана методика выделения ^{161}Tb из облученной гадолиниевой мишени массой 12 мг. Приведены данные об использованных конъюгатах, описаны методики синтеза комплексов ^{161}Tb и изучения их стабильности в различных средах.

Обсуждение результатов состоит из двух разделов, посвященных ^{186}Re и ^{161}Tb , соответственно.

Приведены коэффициенты распределения вольфрама и рения на сорбенте TEVA в широком диапазоне концентраций азотной и соляной кислот, а также раствора щелочи. На основе полученных данных о сорбции предложена методика выделения рения из облученной вольфрамовой мишени, опробованы разные схемы разделения и выбраны оптимальные условия. Приведены профили элюирования, продемонстрирована полнота разделения. Описано проведение выделения рения с использованием полуавтоматической установки. Описаны результаты разработки методики регенерации вольфрама, приведены все требуемые расчеты.

Описано сорбционное поведение гадолиния и тербия в статических и динамических условиях на сорбенте LN, определены оптимальные условия для разделения макроколичеств гадолиния и микроколичеств тербия. Определены условия смены среды мишенного раствора и концентрирования тербия после выделения на сорбенте DGA. Приведена четырехстадийная методика выделения тербия из облученной гадолиниевой мишени, описана её апробация, приведены все профили элюирования. Приведены данные о кинетике синтеза комплексов ^{161}Tb с конъюгатами на основе DOTA, подобраны оптимальные условия синтеза комплексов. Синтезировано 5 комплексов с различными конъюгатами, оценены их стабильности в изотоническом растворе, растворах биогенных катионов, а также в фетальной телячьей сыворотке.

Степень обоснованности научных положений вполне достаточна, выводы, сформулированные в работе верны. Основные научные результаты работы Фуркиной Е.Б. опубликованы в 2020-2023 г.г. в рецензируемых научных изданиях (3 статьи в международных журналах, индексируемых международными базами Web of Science, Scopus), и неоднократно представлялись научному сообществу для обсуждения на научно-технических конференциях. По результатам работы получен патент.

Содержание автореферата соответствует тексту работы.

При всех положительных характеристиках представленной работы её содержание вызывает ряд вопросов и замечаний, а именно:

1. В тексте всей работы автор повсеместно использует названия химических элементов или их символов, лишь иногда указывая массовое число, таким образом возникает путаница, идёт ли речь о весовых количествах того или иного элемента или о конкретном радионуклиде.
2. Относительно определения коэффициентов распределения:

Автор, вероятно, осознанно не конкретизирует используемый термин «коэффициент распределения» - равновесный, эффективный, массовый, объёмный. Из приведённых уравнений расчёта и описания экспериментов становится понятно, что речь идёт о массовом коэффициенте распределения, определяемом статическим методом. Однако, не понятно, является ли он равновесным. В описании методов исследования указано, что статический эксперимент проводили при времени контакта 1-2 часа (в чем связан такой разброс во временном интервале?), но можно ли утверждать, что равновесие было достигнуто за такой интервал? Данных по изучению кинетики сорбции, а также определения изотермы сорбции автором не представлено.
3. Поскольку в работе речь всё же идёт о разделении систем «макрокомпонент-микрокомпонент», то существенным недостатком является отсутствие определения автором параметра полной обменной ёмкости, изотермы сорбции и кинетики обмена изучаемых элементов. Определение и использование данных характеристик позволило бы обоснованно рассуждать об оптимизации параметров процесса разделения, а также возможности эффективного масштабирования предлагаемых методик.
4. Отсутствуют параметры обработки полученных зависимостей сорбции исследуемых элементов для оптимизации процесса их разделения. Так автор не определяет, не ссылается и не апеллирует к параметрам степени извлечения, достаточного объёма элюента, объёма удерживания, фактор разделения и т.д.
5. Чем обусловлено, что в экспериментах с W и Re определение проводили методом ICP-AES, а в случае Gd и Tb – радиометрически?
6. В некоторое замешательство приводят методология и интерпретация данных по определению коэффициентов распределения Gd и Tb на смоле LN в присутствии избытка стабильного Gd, особенно относительно поведения самого Gd в отсутствии данных по определению изотермы сорбции и полной обменной ёмкости смолы. Если допустить, что обменная ёмкость не исчерпывается,

равновесие достигается, чем обусловлено наблюдаемое падение коэффициента распределения? Чем обусловлены выбранные концентрации Gd? И можно ли тогда на основе полученных данных говорить о селективности смолы в отношении анализируемых ионов?

7. В дополнение к предыдущему комментарию возникает вопрос о научной новизне по пункту «Впервые определены коэффициенты распределения (Kd) Gd и Tb на сорбенте LN при разных концентрациях гадолиния в азотнокислой среде», тогда как автор неоднократно цитирует работы, где были определены коэффициенты распределения Gd и Tb на сорбенте LN.
8. В динамических экспериментах отсутствует оценка влияния геометрии колонки (как минимум, диаметра колонки при фиксированной массе сорбента, возвращающего к вопросу об эффективности колонки с используемым сорбентом в заданных условиях и необходимом числе теоретических тарелок) и скорости потока элюента. Никак не обоснован выбор геометрии использованных колонок.
9. Не понятно, чем обусловлен выбор 4 М HNO₃ для элюирования ¹⁸⁶Re с колонки (после вывода, что 8 М HNO₃ может вызвать деструкцию смолы) – для данной концентрации не был определён коэффициент распределения. Можно ли говорить, что данная концентрация является оптимальной? При этом, хоть автор и отказалась от использования 8 М HNO₃ из соображений многократного использования одной и той же колонки, впоследствии 8 М HNO₃ фигурирует в реализованной схеме разделения на последней стадии. Чем это обусловлено?
10. Относительно раздела 3.1.3 – не указано, какой именно выход по ¹⁸⁶Re был получен с использованием автоматизированной установки. Сопоставим ли он с выходом, полученным в предыдущих экспериментах (97%)? И, если так, то чем обусловлено различие в кривых элюирования рения-186 на рисунках 3.5 (максимум в районе 70%) и 3.6 (максимум в районе 20%)?
11. Автор никак не комментирует итоговой объём элюента, требуемый для выделения рения-186 предлагаемым методом: достаточно ли будет достигаемых объёмных активностей для дальнейшего медицинского применения при возможных значениях нарабатываемой активности радионуклида?
12. Аналогичный вопрос относится и к предлагаемой схеме получения тербия-161: насколько приемлемой для предполагаемого в дальнейшем клинического применения будет достигаемая объёмная активность растворов тербия-161 в

условиях масштабирования нарабатываемых активностей радионуклида? Для размышлений: на текущий момент клиническая доза для тербия-161 оцениваться практически равной таковой для лютеция-177 – 6-8 ГБк (в среднем – 7,4 ГБк на пациента). В контексте как клинических, так и доклинических исследований при вводимой человеку активности 7,4 ГБк эквивалентная активность на лабораторное животное (мышь) должна быть – 25-30 МБк, при том, что вводимый объём препарата 100-200 мкл (внутривенно).

13. Очень жаль, что по итогу автор не приводит сравнения хотя бы ключевых параметров эффективности предлагаемых ей методик с уже опубликованными. Это позволило бы в полной мере оценить преимущества найденных автором решений.
14. В исследовании по синтезу конъюгатов с тербием-161 автор пишет: «Оба конъюгата связывают 100% тербия в комплекс, однако комплекс $^{161}\text{Tb-m-CI-DCL-L-Phe-L-Phe-DOТА}$ образуется быстрее, чем $^{161}\text{Tb-PSMA-617}$. Это может быть обусловлено более высокой стехиометрической доступностью цикла DOТА в $m\text{-CI-DCL-L-Phe-L-Phe-DOТА}$ ». Вызывает вопрос, что подразумевает автор под термином «стехиометрическая доступность» и нет ли более очевидных причин такой существенной разницы в степени радиохимической конверсии радионуклида?
15. Автором указано, что «наиболее оптимальным является синтез комплексов при $\text{pH} = 4$ », однако последующие эксперименты почему-то выполнены при $\text{pH} 5,5$.
16. Рисунки 3.23-3.25 – отсутствуют пределы погрешности и нет заключения о статистической достоверности наблюдаемой разницы.
17. При исследовании стабильности полученных конъюгатов тербия-161 в среде FBS автором указано, что «все конъюгаты полностью связывают тербий за небольшое (менее 15 минут) время». При этом, уже на нулевой точке экспериментов по стабильности, определяемое автором количество тербия-161 в составе исследуемых комплексов сильно меньше 100%. Не связан ли данный факт, в первую очередь с методологией эксперимента и его интерпретацией, а именно с нежелательным связыванием и соосаждением самих конъюгатов с сывороточными белками? При этом, все исследованные молекулы содержат в своём составе хелатирующий агент DOТА (и определяющий итоговую стабильность комплексов с

тербием-161), что вызывает определённые сомнения в полученной разнице по стабильности удерживания радионуклида в их структуре.

Приведённые замечания, однако, не снижают общего положительного впечатления о работе. Диссертация Е.Б. Фуркиной представляет собой законченную научно-исследовательскую работу по заявленной актуальной теме, удовлетворяющую требованиям ВАК и Минобрнауки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальностям 1.4.1. - Неорганическая химия, 1.4.13. - Радиохимия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом радиационных
технологий медицинского назначения,

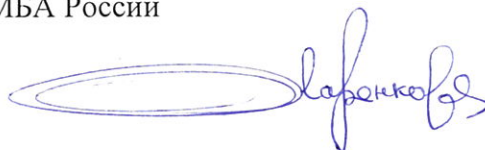
Заведующий лабораторией технологии
и методов контроля радиофармпрепаратов

ФГБУ ГНЦ ФМБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

к.х.н. Ларенков Антон Алексеевич

Тел. +7 (925) 821-43-21

e-mail anton.larenkov@gmail.com



09.09.2024

Подпись сотрудника

ФГБУ ГНЦ ФМБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

А.А. Ларенкова заверяю:

Ученый секретарь –

заведующий организационно-методическим отделом,

д.м.н. Голобородько Евгений Владимирович



09.09.2024