

В диссертационный совет Д501.001.42
по защите докторских и кандидатских диссертаций
по химическим наукам
при ФГБОУВО
«Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова»

ОТЗЫВ

Официального оппонента Красиковой Раисы Николаевны на диссертационную
работу

ЛАРЕНКОВА АНТОНА АЛЕКСЕЕВИЧА

**«Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты
для позитронно-эмиссионной томографии»**

на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.14 «Радиохимия».

В настоящее время позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) занимает ведущее место в группе методов радионуклидной диагностики (ядерной медицины). ПЭТ позволяет решать многие задачи онкодиагностики на основании *in-vivo* информации о нарушениях основных процессов, ассоциирующихся со злокачественностью опухолей (гликолиза, транспорта аминокислот, пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, уровня гипоксии, экспрессии определенного типа рецепторов и др.) на принципиально новом молекулярном уровне. Для реализации возможностей метода необходимы радиотрейсеры (радиофармпрепараты, РФП), меченые короткоживущими радиоизотопами с позитронным типом распада. Традиционно в ПЭТ используются короткоживущие циклотронные радионуклиды (^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F) с периодами полураспада от 2 до 110 мин. Однако, в последние годы стремительно возрос интерес к использованию в качестве радиоактивной метки радионуклидов, производимых в изотопных генераторах, поскольку их производство не требует дорогостоящего циклотрона. Важнейшим из них является галлий-68 (генераторная пара $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) с высокой эмиссией позитронов (90%) и удобным для ПЭТ исследований периодом полураспада 68 мин. В трехвалентном состоянии ^{68}Ga образует стабильные комплексы с различными типами хелатообразующих агентов, что позволило создать целый ряд РФП для диагностики нейроэндокринных опухолей, рака предстательной железы и других, а создание новых классов радиотрейсеров, включающих метку ^{68}Ga - бурно развивающаяся область ПЭТ радиохимии.

Однако, при использовании ^{68}Ga в синтезе РФП возникает целый ряд задач на этапе элюирования изотопа из генератора. К ним относятся минимизация «проскока» долгоживущего материнского ^{68}Ge , удаление неизотопных носителей - катионов металлов, Fe^{3+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и In^{3+} , конкурирующих с $^{68}\text{Ga}^{3+}$ в последующей реакции образования комплекса, создание полностью автоматизированной технологии, объединяющей этапы получения элюата и синтеза

РФП. Кроме того, для большинства РФП класса пептидов необходимо получение высококонцентрированных радиоактивных растворов ^{68}Ga , обеспечивающих высокую молярную удельную активность.

Решению именно этого комплекса проблем и посвящена диссертационная работа Антона Алексеевича Ларенкова, *актуальность* которой, в связи с выше сказанным, не вызывает сомнений. Несмотря на большое число публикаций и патентов по методам получения и выделения галлия-68, появившихся в последние пять лет, решение всего комплекса задач требует отдельного систематического исследования. *Научная новизна* работы заключается в том, что впервые предложен комбинированный метод получения концентрированных растворов галлия-68 высокой радиохимической, радионуклидной и химической чистоты, основанный на использовании катионо- и анионообменных процессов, без применения агрессивных реагентов, удобный к использованию в современных автоматизированных модулях синтеза кассетного типа. В основе разработки нового метода лежат проведенные автором фундаментальные исследования процессов сорбции и десорбции $^{68}\text{Ga}^{3+}$ в смешанных средах (водных растворов соляной кислоты и органического растворителя) в широком интервале соотношений реагентов и с использованием различных катионо- и анионообменных смол, а также коммерчески доступных картриджей. Наряду с теоретической важностью полученных результатов и изученных закономерностей с точки зрения радиохимии, работа имеет огромную *практическую значимость*. При использовании предложенного автором метода кондиционирования элюата открываются новые возможности использования высоко чистых растворов галлия-68 в синтезе РФП высокой молярной активности, что подтверждено автором на примере успешного получения наиболее известных радиотрейсеров с высокой радиохимической чистотой и высоким выходом.

Рецензируемая работа состоит из введения, обзора литературы; главы, посвященной методикам эксперимента и анализа; трёх глав с основными результатами работы и их обсуждениями, а также выводов, включает множество таблиц и рисунков. Обзор литературы очерчивает весь круг проблем, затронутых в диссертационной работе, отличается тщательным анализом как достоинств, так и недостатков известных методов элюирования галлия-68 из изотопного генератора. Это позволило автору сформулировать и очень четко поставить цели и задачи своего исследования. Однако, при рассмотрении радиотрейсеров на основе галлия-68, автор ограничился синтетическими аналогами соматостатина, такими, как DOTA-конъюгированный октреотид и его производные, используемыми в диагностике нейроэндокринных опухолей (НЭО). В то же время недавние пионерские работы по синтезу РФП для диагностики рака предстательной железы на основе ингибиторов PSMA (^{68}Ga -HBED-CC), радиотрейсеров процессов апоптоза и некоторые другие остались «за кадром». Кроме того, на стр. 39 указываются ограничения метода ПЭТ с использованием циклотронного фтора-18 в диагностике НЭО с низкой скоростью гликолиза со ссылкой на работу 1998 г. по ^{18}F ФДГ. Тем не менее, в ПЭТ диагностике НЭО с 2008 г. очень эффективно используется 6- ^{18}F ФДОФА, хотя, конечно, синтез этого РФП намного сложнее, нежели РФП на основе галлия-68. В качестве других замечаний к этой части работы можно указать следующие:

На стр. 5 автор пишет «Радионуклид ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,71$ мин., $\beta^+ - 90\%$), получаемый из радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, по совокупности ядерно-физических и химических свойств, является наиболее перспективным для синтеза РФП, применяемых в ПЭТ». Данное утверждение нуждается в уточнении, несомненно, галлий-68 является наиболее перспективным из *генераторных* ПЭТ радионуклидов, но, тем не менее по диагностическим возможностям и числу радиотрейсеров существенно уступает фтору-18. На стр. 56 автор пишет: «Во-первых, содержание ацетона, как остаточного органического растворителя в РФП, строго контролируется Фармакопеей». Это действительно так, но следует указать регламентированное содержание ацетона в соответствии со статьей «остаточные растворители».

Вызывает некоторое удивление тот факт, что при анализе данных литературы достаточно убедительно приведен целый ряд недостатков использования ацетона в составе смешанных сред для кондиционирования, тем не менее, первая часть экспериментальной работы посвящена использованию именно этого растворителя.

Не расшифрованы некоторые англоязычные сокращения, например, на стр. 62 - НМІ-схема, на стр. 63 - в отличие от рассмотренных подробно ДОТА конъюгатов, названия соединений CPCR4.2 не расшифровываются, равно как и область их применения в ПЭТ. В целом диссертация написана хорошим научным языком, однако, встречаются такие не литературные выражения как «робастная методика» и «полностью отвалидированные».

В методической части работы описаны методы исследования, выбор которых отражает самый современный уровень науки в данной области. Применение ЯМР-спектроскопии и XANES/EXAFS-спектроскопии для изучения механизмов и химических закономерностей ионного обмена галлия в смешанных средах заслуживает отдельного внимания. Впечатляет огромный объем данных по изучению ионообменного поведения галлия-68 в различных смешанных средах как в статических, так и в динамических условиях, и их сравнительный анализ. Именно это позволило автору разработать оригинальный метод высокой очистки растворов ^{68}Ga от примесей металлов и материнского ^{68}Ge при одновременном концентрировании растворов ^{68}Ga .

Ясное изложение экспериментального материала, интерпретация данных и выводы не вызывают вопросов, за небольшим исключением. На стр. 86 приведены две таблицы, 16 и 17, в которых сравниваются значения коэффициентов распределения галлия на катионите Dowex 50W \times 8 в среде соляная кислота-ацетон, полученные автором, и литературные данные. При этом автор для получения коэффициентов распределения использовал изотоп галлий-68, тогда как в работах [99] и [100], датированных 1967 и 1971 годами, использовался нерадиоактивный галлий. В связи с этим возникает вопрос о правомочности сравнения результатов, поскольку известно, что поведение элементов в макро- и ультра микро количествах может существенно отличаться. К этому выводу далее приходит и сам диссертант, и хотелось бы понять, в чем тогда заключалась задача постановки этих экспериментов.

В целом диссертационная работа А.А. Ларенкова отличается оригинальностью решений поставленной задачи, глубоким пониманием как радиохимических, так и физико-химических основ изучаемых процессов

ионообменного поведения галлия-68 в смешанных средах, а также нацеленностью на получение важнейшего для ядерной медицины практического результата, которого, несомненно, автору удалось добиться. Полученные патенты и разработанная в рамках диссертации автоматизированная технология получения элюата галлия-68 в соответствии с требованиями cGMP на современном модуле синтеза кассетного типа подтверждают практическую значимость работы.

Диссертационная работа Ларенкова А.А. «Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии» выполнена на высоком и современном научном уровне, она является законченным научным исследованием и по актуальности, научной новизне, научно-практической значимости и достоверности результатов соответствует требованиям ВАК по "Положению о присуждении учёных степеней", утверждённому постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Ларенков А.А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 «Радиохимия».

Зав. Лабораторией радиохимии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук,
кандидат химических наук



Красикова Раиса Николаевна
Адрес: ИМЧ РАН, ул. Ак. Павлова д.9,
197376, Санкт-Петербург
Тел: +7 812 234 23 59
@mail: raisa@ihb.spb.ru

Подпись Красиковой Р.Н. удостоверение

Зав. отделом кадров ИМЧ РАН О.А. Чернышова