



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ**

**Институт физической химии и электрохимии
им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук
(ИФХЭ РАН)**

Ленинский проспект, 31, корп. 4, Москва, 119071. Тел. 955-46-01. Факс: 952 - 53 - 08. E-mail: tsiv@phyche.ac.ru.
ОКПО 02699292, ОГРН 1037739294230, ИНН/КПП 7725046608/772501001

29.05.2015 № 12105-01-14/606

На № _____ от _____

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

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора ИФХЭ РАН
член-корреспондент РАН



докт. хим. наук

«29» мая 2015 года

Б.Г. Ершов

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института физической химии и электрохимии
им. А.Н. Фрумкина РАН на диссертационную работу
ЛАРЕНКОВА АНТОНА АЛЕКСЕЕВИЧА
«Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты
для позитронно-эмиссионной томографии» на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – Радиохимия

Диссертационная работа Ларенкова Антона Алексеевича на тему
«Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты
для позитронно-эмиссионной томографии» посвящена разработке методов
получения и тонкой очистки препаратов ^{68}Ga , получаемого из генератора
 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ для последующего применения в позитронно-эмиссионной
томографии для радиодиагностики. Позитронно-эмиссионная томография
(ПЭТ) была разработана в начале 50-х годов прошлого столетия в работах
Д.Кула, Л.Чапмана и Р.Эдвардса. В настоящее время ПЭТ является важным

методом в ряду ядерно-медицинских методов, развивающихся во всем мире и в России для улучшения диагностики сложных и социально-значимых, преимущественно, онкологических заболеваний, уступая в этом ряду по частоте применения только методу однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с радионуклидом ^{99m}Tc . Для расширения области применения данного метода в последние несколько десятилетий в мировой практике было предложено дополнить небольшое число традиционно используемых ранее циклотронных радионуклидов (^{11}C , ^{15}O , ^{13}N и ^{18}F) группой генераторных радионуклидов, и, в частности, ^{68}Ga . Данный радионуклид отличается тем, что его источник может быть получен независимо, например, на одном мощном протонном ускорителе, растиражирован там же в виде радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, и уже в составе такой компактной и сравнительно недорогостоящей установки поставляться в клиники. Такой генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, благодаря большому периоду полураспада ^{68}Ge (271 д), обеспечивает возможность удобного применения дочернего радионуклида ^{68}Ga в течение нескольких лет. Практическое применение ^{68}Ga осложняется высокой чувствительностью прекурсоров для синтеза препаратов к наличию в элюате генератора примесей многозарядных катионов металлов, таких как Fe^{3+} , Al^{3+} , Cu^{2+} и др. Большое внимание к проблеме повышения чистоты препаратов предопределяет высокую научную актуальность и практическую ценность данной диссертационной работы.

Научная новизна исследования А.А. Ларенкова значительна. Им впервые проведено систематическое изучение влияния применения смешанных сред соляная кислота – ацетон и соляная кислота – этанол на ионообменное поведение радионуклида ^{68}Ga на катионо- и анионообменных смолах. Также впервые получены значения коэффициентов распределения ^{68}Ga в исследованных смешанных средах для анионного обмена галлия вообще, и для катионного обмена микроконцентраций галлия (^{68}Ga) в частности. Найдены соотношения компонентов смесей, при которых процессы сорбции-десорбции ^{68}Ga на ионообменных смолах протекают наиболее эффективно, в том числе, при которых возможна одновременная десорбция с катионообменной смолы с сорбцией на анионообменной смоле при низких концентрациях соляной кислоты. Отметим, что приоритетный характер разработок А.А. Ларенкова подтвержден выдачей ему и соавторам двух патентов РФ. Особое внимание в диссертации привлекает впервые предложенное для изучения данной системы исследование методами ЯМР спектроскопии и XANES/EXAFS-спектроскопии, чем подтверждено существование галлия в водных растворах, в том числе разбавленных растворах соляной кислоты, в форме гексааквакатиона с октаэдрической координацией, и переход галлия в форму тетрахлоргаллат-аниона с ростом кислотности среды. Диссертантом впервые установлено, что применение смешивающегося с водой органического растворителя (ацетона, этанола) позволяет количественно перевести галлий из формы гексааквакатиона в форму тетрахлоргаллат-аниона уже при низких концентрациях соляной кислоты (даже 0,1 М HCl).

Практическая значимость рассматриваемой диссертации: на основе полученных диссертантом результатов исследования ионообменного поведения ^{68}Ga в смешанных средах определены оптимальные условия и разработаны способы получения концентрированных растворов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты, защищенные патентами РФ. диссертантом доказана пригодность растворов ^{68}Ga , получаемых в соответствии с разработанными способами, для синтеза различных РФП надлежащего качества. По результатам работы А.А. Ларенкова составлена, утверждена и аттестована «Методика измерений радиохимической чистоты радиофармацевтических препаратов на основе ^{68}Ga » МУК 4.3. 012–2012. Также разработана и испытана установка автоматизированного синтеза РФП на основе ^{68}Ga . Технология получения активной фармацевтической субстанции – высокочистого и концентрированного раствора ^{68}Ga , – и синтеза РФП на её основе, созданные и апробированные в процессе выполнения диссертации, были применены в доклинических исследованиях ряда новых РФП в ФБГУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и будут использованы в дальнейшем в ходе клинических испытаний. Современный характер разработок диссертанта наглядно проявился в имплементации разработанных технологий в коммерчески доступный автоматизированный кассетный модуль синтеза РФП, что открывает возможность клинического применения данных препаратов ^{68}Ga в медицинских учреждениях РФ в условиях повседневной медицинской практики в соответствии с нормами GMP.

Диссертация Ларенкова А.А. состоит из введения; обзора литературных данных; одной главы, посвященной методикам эксперимента и анализа; трёх глав с результатами работы и их обсуждениями, и выводов. Список литературных ссылок содержит 118 позиций. Имеется 4 приложения, вместе с которыми работа содержит 47 таблиц и 61 рисунок. Обзор литературных данных по теме диссертации состоит из девяти разделов, где рассмотрены основные положения концепции радиофармацевтических препаратов, визуализации процессов с участием РФП методом позитронно-эмиссионной томографии, описаны основные радионуклиды для ПЭТ, основные характеристики и особенности генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, и другие аспекты, необходимые для постановки задачи. Отдельно диссертантом рассмотрены литературные данные по влиянию примесей металлов на процесс инкорпорирования ^{68}Ga в молекулы БХА-конъюгированных соединений и.т.п.

Методологической основой диссертационной работы А.А. Ларенкова послужили традиционные подходы к исследованию закономерностей сорбционного разделения микроколичеств элементов, а также теоретические и экспериментальные наработки по созданию радиофармпрепаратов, методам контроля их качества и системного анализа результатов, которые были дополнены следующими современными экспериментальными методами исследований и методиками: методики проведения радиометрических измерений, инструментальные методы радиохимического и физико-химического анализа, методы биологического контроля, а также методы

статистической обработки результатов. Экспериментальные исследования выполнены автором на сертифицированном и поверенном научном оборудовании с использованием аттестованных методик в аккредитованных лабораториях.

Научная достоверность полученных результатов подтверждается применением многочисленных и современных методов физико-химического анализа исследуемых объектов, в частности таких, как ЯМР-спектроскопия и XANES/EXAFS-спектроскопия, гамма-спектрометрия, и др.

Глава 3 диссертации А.А. Ларенкова посвящена изучению ионообменного поведения ^{68}Ga в статических условиях. Им получены значения коэффициентов распределения ^{68}Ga в диапазоне концентраций соляной кислоты от 0,1 до 3,0 М и объёмном содержании органического растворителя (ацетон, спирт) от 0 до 90 % на катионообменной смоле Dowex 50W×8 (H^+) и анионообменной смоле Dowex 1×8 (Cl^-). Для оценки радиохимических эффектов, влияющих на коэффициент распределения ^{68}Ga , автором проведены параллельные серии экспериментов по распределению галлия в статических условиях для отдельных концентраций соляной кислоты – 0,1 и 2,5 М HCl – с радионуклидом ^{68}Ga в изотопно-чистой форме и с добавлением носителя – стабильного галлия (в рабочие растворы добавляли GaCl_3 до концентрации 0,02 М).

С применением метода мультаядерной ЯМР спектроскопии на ядрах стабильного изотопа галлия автором было установлено, что добавление органического растворителя (этанола) приводит к образованию контактной ионной «пары» $\text{Ga}---\text{Cl}$ в растворе при относительно небольших концентрациях ионов хлора, и, соответственно, переходу октаэдрического катиона $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ в тетраэдрический анион $[\text{GaCl}_4]^-$ вследствие координационной лабильности галлия.

Глава 4 данной диссертации посвящена изучению ионообменного поведения ^{68}Ga в динамических условиях. В ходе экспериментов в динамических условиях автором было установлено, что ^{68}Ga из элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ в динамических условиях может быть количественно сорбирован уже при небольших количествах катионита (20 мг) и при значительных скоростях потока (1-5 мл/мин) и, при этом, материнский радионуклид ^{68}Ge на катионите не сорбируется. Экспериментальные данные по синтезу РФП на основе различных БХА-конъюгированных пептидов с использованием кондиционированного раствора ^{68}Ga , полученного по описываемой технологии, позволили автору утверждать о пригодности разработанной технологии для синтеза РФП надлежащего качества.

Выводы сделанные автором диссертации по работе содержат 5 пунктов. Все они полностью обоснованы результатами исследований и соответствуют поставленным задачам.

О замечаниях по работе. При написании и оформлении работы автору не удалось избежать некоторых опечаток и небрежностей. В большом ряду ссылок часть названий набрана заглавными буквами (ссылки 90, 97, 100, 102,

116). В части ссылок лишь каждое слово начинается с заглавной буквы (ссылки 104 – 113 и некоторые другие). Более существенных замечаний, способных заметно повлиять на общую положительную оценку диссертационной работы нет.

Диссертация Ларенкова Антона Алексеевича «Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – Радиохимия является по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов завершённым научным исследованием. Она полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ (№ 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автор работы Ларенков Антон Алексеевич достоин присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – «Радиохимия».

Работа А.А. Ларенкова была им представлена вниманию Секции радиохимии Ученого Совета ИФХЭ РАН и получила высокую оценку за качество выполненных исследований и большую актуальность. Отзыв на диссертацию рассмотрен в присутствии 44 чел. и одобрен решением Секции радиохимии Ученого Совета ИФХЭ РАН (протокол 236-4 от 14 мая 2015 года).

Заведующий лабораторией
химии технеция, канд. хим. наук



Константин Эдуардович Герман

Главный научный сотрудник,
доктор хим. наук



Владимир Петрович Шилов

Ученый секретарь ИФХЭ РАН,
канд. хим. наук



Ираида Германовна Варшавская