



Акционерное общество
Государственный научный центр
Российской Федерации –
ФИЗИКО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
имени А.И. Лейпунского
(АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»)

Бондаренко пл., д. 1, г. Обнинск Калужской обл., 249033
Телетайп: 183566 «Альфа». Факс: (484) 396 8225, (484) 395 8477
Телефон: (484) 399 8249 (приемная), (484) 399 8412 (канцелярия)
E-mail: postbox@ippe.ru, http://www.ippe.ru
ОГРН 1154025000590, ИНН 4025442583, КПП 402501001

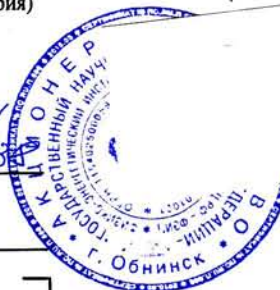
УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»

А.А. Говердовский

2018 г.

14.09.2018

№ 224/35.01-04/458



На № _____ от _____

Отзыв ведущей организации на диссертацию
Р.Ф. Нуртдинова

ОТЗЫВ

Ведущей организации АО «Государственный научный центр Российской Федерации –
Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского»
на диссертацию Нуртдинова Руслана Фаритовича
«Получение радиофармацевтических препаратов направленного действия, меченых
радионуклидами висмута и лютеция»
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.01 – «Неорганическая химия»

Диссертационная работа Нуртдинова Руслана Фаритовича «Получение радиофармацевтических препаратов направленного действия, меченых радионуклидами висмута и лютеция» посвящена разработке методов выделения вышеуказанных радионуклидов и синтезу радиофармацевтических лекарственных препаратов для терапии злокачественных новообразований, имеющих в качестве трейсера гуманизированное мини-антитело scFv 4D5, которое специфично к рецепторам HER2/neu.

Содержание диссертационной работы изложено в 4 главах. Диссертация содержит 138 страниц текста, 39 рисунков, 11 таблиц и список литературы из 120 источников. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Основные результаты диссертации изложены в 4 статьях в рецензируемых российских журналах и представлены на 8 российских и международных конференциях.

Актуальность и практическая значимость:

Концепция радиоиммунной терапии была предложена в конце XX века и, в настоящее время, является важным методом лечения социально-значимых онкологических заболеваний. В данной работе предложено использование таких радионуклидов как ^{212}Bi , ^{213}Bi и ^{177}Lu , которые имеют подходящие физико-химические характеристики для применения их в таргетной иммунотерапии. Альфа-частицы способны точно уничтожать мелкие очаги опухолевых клеток, с минимальным лучевым

воздействием на близлежащие органы и ткани. Бета-излучатели имеют более широкое применение для лечения опухолей, за счет большого пробега частиц. Использование в качестве подложки для миниантител белок человеческого сывороточного альбумина, позволяет применять такую конструкцию в качестве универсальной, что может значительно упростить технологию создания радиофармпрепаратов.

Изучение синтеза рецептороспецифичных белков с терапевтическими радионуклидами важно с точки зрения успеха в разработке и внедрении в клиническую практику радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Радионуклиды ^{212}Bi и ^{212}Pb , получаемые в процессе распада ^{228}Th , возможно в готовом виде поставлять для дальнейшего использования. Благодаря большому периоду полураспада материнского радионуклида обеспечивается удобное применение его дочерних продуктов в течение длительного периода. Но в то же время данная система обладает некоторыми недостатками, что может ограничивать ее использование. Прежде всего, таким фактором может оказаться высокая энергия гамма-излучения (более 1 МэВ), сопровождающая альфа-распад, что заставляет изолировать персонал при работе с данными препаратами.

Анализ содержания диссертации:

Первая глава диссертации является аналитическим обзором, где рассмотрены литературные данные по получению и использованию различных радионуклидов в ядерной медицине для терапии. В ней предложены наиболее перспективные радионуклиды, показаны преимущества используемых моноклональных антител, а также процессы создания радиофармацевтических препаратов.

Во второй главе представлены методические аспекты работы. Показаны характеристики изотопных генераторов, а также методики, которые применялись в работе.

В главе представлены методики измерения активности, синтеза РФЛП, определения содержания лигандов в препарате, определение эффективности мечения белковой платформы, расчет радиохимического выхода продукта.

В третьей главе изложены методы выделения радионуклидов. Так, в тексте приводится описание методики работы на генераторах $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ и $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$. В представленных результатах испытаний и эксплуатации $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ -генератора показано, что при смыве с $^{228}\text{Th}/^{212}\text{Pb}$ генератора степень смыва свинца с фторопластового накопителя составляет от 60 до 65%. Контроль качества целевого раствора демонстрирует низкое содержание материнских радионуклидов.

Также в третьей главе представлены методы получения радионуклида ^{177}Lu , описаны методика и результаты выделения данного радионуклида. Предложен метод разделения металлов совмещением методов электролиза и цементации. Хроматографическая очистка раствора позволяет получить раствор, пригодный для дальнейшего синтеза.

В четвертой главе представлены методы включения радионуклидов в конъюгаты, используя хелатирующие агенты.

Разработанные методики синтеза конъюгата радионуклидами позволяют получить радиохимический выход продукта более 80 %.

Представлен метод определения стабильности в различных биологических средах (изотонический раствор и раствор человеческой сыворотки крови). Экспериментальные результаты показали стабильность разрабатываемого препарата в течение длительного времени (более 7 суток).

Научная новизна и значимость:

Научная новизна результатов диссертационной работы Р.Ф. Нуртдинова состоит в следующем:

1. Предложены методы получения радионуклидов ^{212}Bi и ^{177}Lu .
2. Предложены методы включения различных радионуклидов в биоконъюгаты с использованием хелатирующих агентов, а также последующие методы анализа полученных радиофармацевтических препаратов.
3. Предложены прототипы модулей синтеза, на которых возможно дистанционное получение в автоматическом режиме препаратов.

Практическая значимость работы состоит в создании радиоиммунных препаратов с заданными свойствами, а также аппаратуры для производства препаратов, начиная с получения материнских радионуклидов и заканчивая готовым препаратом на выходе.

Наряду с теоретической важностью полученных результатов, работа имеет большую практическую значимость по получению радионуклидов и РФЛП.

Научная значимость работы состоит в разработке методов получения радиофармацевтических лекарственных препаратов для их дальнейшего применения в медицинских учреждениях:

- Предложены методы получения радионуклидов ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{177}Lu в водных растворах, при котором возможно включение их в биологические конструкции;
- Изучены условия синтеза конструкции ЧСА(БСА)-ДТРА(DOTA)-антитело-Bi(Lu) на выход целевого продукта.

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют целям диссертации и результатам, полученным в ней:

- Разработка методов синтеза радионуклидов и радиофармпрепаратов для направленной доставки в очаг опухолевых клеток;
- Разработка технологических процессов, при которых возможно получение радиофармпрепарата с заданными свойствами;
- Аппаратурное оформление автоматизированной системы для получения РФЛП.

Таким образом, поставленная в работе Р.Ф. Нуртдинова задача по разработке технологии получения радиофармацевтических препаратов на основе описанных радионуклидов решена.

Замечания по диссертационной работе:

1. В работе не представлен более широкий набор аналитических методов для определения качества получаемого препарата. Например, такой метод как тонкослойная хроматография.

2. В работе не обоснован выбор ионообменных смол. Использование более современных специфичных ионообменников было бы гораздо эффективнее, к тому же они обладают большей радиационной стойкостью.

3. В ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» ГФ РФ, 13 издание (2015 г.), для радиофармацевтических лекарственных препаратов принято новое сокращение – РФЛП вместо РФП.

4. В тексте работы нет расшифровки к сокращению БСА.

5. Радиохимическую чистоту автор работы определяет методом эксклюзионной хроматографии на гель-фильтрационной колонке PD-miditrap 25 и не обосновывает, почему он выбрал именно этот метод, а не общепринятый в Фармакопее РФ № 13 метод тонкослойной или бумажной хроматографии.

6. Имеются погрешности оформления, которые свойственны любой подобной работе. Так, в тексте диссертации встречаются опечатки. Например, на стр. 30 приведено описание растворения ^{233}U непоследовательно, как и на стр. 33 представлено описание растворения солей тория. А также мелкие оформительские опечатки.

Сделанные замечания скорее носят рекомендательный характер и ни в коей мере не изменяют общей высокой оценки работы, в которой решается важная практическая задача. Диссертация Р.Ф. Нуртдинова охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы. По своему содержанию работа отвечает паспорту специальности 02.00.01 - Неорганическая химия в части формулы специальности "Методы неорганической химии включают синтез неорганических соединений различными способами, изучение их строения, химических превращений и свойств физическими и физико-химическими методами" и области исследования "Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, Реакции координированных лигандов" отрасли химические науки.

Заключение:

В целом, диссертация Р.Ф. Нуртдинова является завершенной научно-квалификационной работой, которая направлена на решение широкого спектра задач, имеющих важное значения для развития ядерной медицины. По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным "Положением о порядке присуждения ученых степеней", утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 2 сентября 2013 года № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор данной работы заслуживает присвоения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 Неорганическая химия.


Отзыв на диссертацию подготовлен на основании заключения, сделанного в результате обсуждения диссертации на заседании НТС НПК ИиРФП (протокол № 12 от 10.09.2018)

Я, Нерозин Николай Александрович, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с защитой диссертации Нуртдинова Руслана Фаритовича, и их дальнейшую обработку.


Я, Власова Оксана Петровна, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с защитой диссертации Нуртдинова Руслана Фаритовича, и их дальнейшую обработку.

Я, Самсонов Максим Дмитриевич, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с защитой диссертации Нуртдинова Руслана Фаритовича, и их дальнейшую обработку.

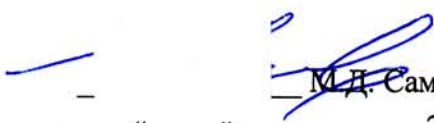
Заместитель директора Отделения физико-химических технологий – Начальник Научно-производственного комплекса изотопов и радиофармпрепаратов, кандидат технических наук


 _____ Н.А. Нерозин
 « _____ » _____ 2018 г.
 Тел. (484) 399-80-76;
 +7 910 914 24 53;
 nerozin@ippe.ru

Советник директора Отделения физико-химических технологий по ядерной медицине, кандидат биологических наук

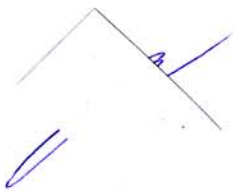

 _____ О.П. Власова
 « _____ » _____ 2018 г.
 Тел. (484) _____ -40-12;
 +7 910 601 40 89;
 ovlasova@ippe.ru

Зам. нач. лаборатории радиоизотопов Научно-производственного комплекса изотопов и радиофармпрепаратов, кандидат химических наук


 _____ М.Д. Самсонов
 « _____ » _____ 2018 г.
 Тел. (484) 399-85-23;
 samsonov@ippe.ru

Подписи Нерозина Н.А., Власовой О.П. и Самсонова М.Д. заверяю:

Заместитель генерального директора по науке и инновационной деятельности, кандидат экономических наук, доцент


 _____ Н.Г. Айрапетова