

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИАТЭ НИЯУ МИФИ

Н.Г. Айрапетова

2014 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертационной работе Садкина Владимира Леонидовича: «Получение меченного технецием-99м нанокolloида на основе гамма-оксида алюминия для медицинской диагностики», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности: 05.17.02 – технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов.

Актуальность темы

Диссертационная работа посвящена исследованиям, связанным с разработкой состава и методики получения нового отечественного радиофармацевтического препарата на основе меченного ^{99m}Tc нанокolloида гамма-оксида Al_2O_3 .

Нанокolloидные препараты, меченные различными радионуклидами, достаточно широко используются в мировой практике для проведения диагностических исследований в онкологии, кардиологии, для обнаружения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, различных нарушений анатомо-морфологической структуры, а также других заболеваний. Эти методы исследований обладают высокой чувствительностью и специфичностью в сочетании с высоким разрешением получаемых сцинтиграфических изображений и минимальной радиационной нагрузкой на организм. Наиболее оптимальным радионуклидом для проведения мечения наночастиц является короткоживущий радионуклид технеций-99м (^{99m}Tc),

Вх. №05-19/1-339
от 01.12.14 г.

который на сегодняшний день используется для проведения диагностических исследований, практически, во всех областях медицины.

Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на возможности быстрого и эффективного обнаружения «сторожевых» лимфатических узлов, представляющих собой первые лимфатические узлы, к которым оттекает лимфа от злокачественной опухоли. Поэтому их выявление является объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса. Оптимальный размер частиц для проведения таких исследований составляет 20-100 нм. За рубежом подобные препараты производят фирмы GE Amersham (<80 нм), CIS bio International (~100 нм) и др. Однако в России они не зарегистрированы, и их закупка не производится. Не выпускаются и собственные препараты, хотя и подан ряд патентов на способы их изготовления.

Большая часть из известных нанокolloидных РФП представляет собой простые неорганические комплексы ^{99m}Tc с сульфидами рения и сурьмы, получаемые по достаточно сложным технологиям. Вместе с тем, проведенные в работе исследования показывают, что устойчивое коллоидное соединение с требуемым размером частиц может быть получено более простым способом - путем проведения адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на гамма-оксиде алюминия, имеющего более низкую токсичность в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. Поэтому актуальность представленной диссертационной работы сомнений не вызывает.

Основные проблемы исследования связаны с определением условий, при которых достигается устойчивая адсорбция ^{99m}Tc на гамма-оксиде Al_2O_3 , что потребовало углубленного изучения закономерностей распределения различных валентных форм ^{99m}Tc в создаваемой нанокolloидной системе. Необходимо было также определить оптимальные концентрации и состав стабилизирующих и других добавок в составе препарата, обеспечивающих требуемую динамику накопления радионуклида в лимфатических узлах. Всем

этим актуальным исследованиям и посвящена диссертационная работа В.Л. Садкина.

Объем и тематическая направленность диссертации

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, практических рекомендаций и выводов, списка литературы, приложения; содержит 110 машинописных страниц, включая 27 рисунков, 13 таблиц, 110 библиографических ссылок.

Целью работы является разработка метода получения нанокolloидного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия для проведения диагностических исследований в онкологии.

На начало проведения настоящих исследований в литературе отсутствовали какие-либо сведения о способах получения меченного ^{99m}Tc нанокolloида гамма-оксида Al_2O_3 и о возможности его использования для медицинской диагностики.

В ходе изучения влияния кислотной активации на сорбционные характеристики оксида алюминия установлена закономерная связь между величиной адсорбции ^{99m}Tc и количеством кислоты, используемой для предварительной обработки оксида. Установлены закономерности восстановления ^{99m}Tc и его распределения между оксидом Al_2O_3 и водной фазой в зависимости от общей активности радионуклида и соотношения объема технециевого препарата к массе оксида. Определены состав и условия образования устойчивого нанокolloида $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ с требуемым размером частиц в пределах от 50 до 100 нм и сделана оценка его радиохимического выхода.

Автором работы получены важные научные и практические результаты, на основе которых предложены состав и методика изготовления радиофармацевтического препарата «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » для

проведения диагностических исследований лимфатических узлов. На экспериментальных животных доказана его функциональная пригодность.

Научная новизна и достоверность защищаемых положений

Защищаемых положений пять.

Научная новизна предложенных в диссертации методов подтверждается приоритетными публикациями в отечественных журналах [20, 21, 91, 98, 106]. По результатам исследований подана заявка на изобретение и получен патент РФ.

В работе применяли различные современные методики исследования, что позволило получить надежные экспериментальные данные. Достоверность и надежность основных результатов работы сомнений не вызывает.

Практическая значимость работы

Не умаляя научной новизны работы, следует особо подчеркнуть ее большую практическую значимость, поскольку методики и технологические приемы, созданные в процессе выполнения диссертации, используются для наработки опытных серий препарата с целью проведения его доклинических испытаний в Томском НИИ онкологии. Кроме того, результаты исследований используются в учебно-педагогическом процессе Томского политехнического университета в рамках магистерской программы «Медицинская физика».

Рекомендации по использованию результатов

Предложенный автором общий принцип выбора граничных условий восстановления ^{99m}Tc в присутствии Sn(II) и условий кислотной активации оксида алюминия для проведения устойчивой адсорбции радионуклида, а также разработка состава и методики приготовления нового диагностического препарата «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ », представляют большой практический интерес для создания в перспективе реагента к генератору технеция-99м в виде

лиофилизата, имеющего большой срок годности, с целью получения РФП, крайне необходимого в клинической практике.

Подтверждения опубликования основных результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 25 работ, из них 7 статей в журналах рекомендованных ВАК. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Автор сделал 17 докладов о результатах работы на представительных научных конференциях.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 5-й международной научно-практической конференции «Физико-технические проблемы атомной энергетики и промышленности» (Томск, 2010); российской научно-технической конференции с международным участием «Актуальные проблемы радиохимии и радиозекологии» (Екатеринбург, 2011); 7-м международном симпозиуме «Technetium and Rhenium – Science and Utilization» (Москва, 2011); международной конференции «Nuclear science and its application» (Самарканд, Узбекистан, 2012); 14-й международной научной конференции «High-tech in chemical engineering-2012» (Тула, 2012); международной конференции молодых ученых и специалистов «Current issues on the peaceful use of atomic energy» (Алматы, Казахстан, 2012); первой Российской конференции по медицинской химии (Москва, 2013); 9-й международной конференции «Nuclear and radiation physics» (Алматы, Казахстан, 2013); международной школе-конференции «Ядерно-физические технологии в клинической и экспериментальной медицине: состояние, проблемы, перспективы» (Томск, 2013).

Наряду с неоспоримыми достоинствами проделанной работы возникли ряд вопросов и замечаний:

Замечания и вопросы по работе:

1. Работа посвящена созданию диагностического радиофармпрепарата на основе наноразмерного порошка гамма-оксида алюминия. Известно, что соединения алюминия достаточно широко

- используются в медицине, например, для приготовления вакцин против гепатита, пневмококковой инфекции и пр. Вместе с тем гамма-оксид алюминия с необходимым размером частиц в пределах от 20 до 100 нм для получения нанокolloида не является стандартным реагентом, имеющимся в свободном доступе. В этой связи возникает вопрос о необходимости разработки на эту субстанцию нормативного документа, например, СТП или ТУ. Ссылки на подобный документ или на попытки его создания в диссертации не приводятся.
2. На графических зависимостях, полученных в результате статистической обработки экспериментальных данных (например, рис. 3.4-3.6), нигде не обозначены доверительные интервалы.
 3. В работе при изучении процесса восстановления ^{99m}Tc хлоридом олова (II) никак не комментируется предполагаемая восстановленная форма радионуклида и ее роль при последующей его адсорбции на гамма-оксиде алюминия.
 4. В состав разработанного РФП кроме технеция-99м входят также нерадиоактивные компоненты, подготовка которых с последующим смешиванием и обработкой реакционной смеси в клинических условиях представляет определенные сложности. В этой связи следует рекомендовать автору работы продолжить исследования с целью создания лиофилизата для приготовления РФП с технецием-99м для диагностики сторожевых лимфатических узлов, крайне необходимого в клинической практике.
 5. При чтении диссертации встречаются неточности редакционного характера, хотя их число и невелико.

Приведенные выше вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают высокой научной ценности работы.

Общая оценка работы

Диссертационная работа Садкина В.Л. является законченным систематическим исследованием, посвященным актуальной проблеме – разработке простой и эффективной методики получения нового отечественного радиофармацевтического препарата для диагностики сторожевых лимфатических узлов. Новизна, достоверность и обоснованность защищаемых положений и выводов работы не вызывает сомнений. Работа выполнена на современном научном уровне. Предложенные в диссертации методологические подходы и практические рекомендации для получения устойчивой нанокolloидной формы соединения $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ используются для наработки опытных серий препарата для Томского НИИ онкологии с целью оценки его функциональной пригодности и безвредности при проведении лимфосцинтиграфии.

Содержание автореферата отражает содержание диссертации.

Диссертация Садкина Владимира Леонидовича удовлетворяет требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, и может рассматриваться как завершенная научно-квалификационная работа по специальности: 05.17.02 – технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов, а сам автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата технических наук.

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании кафедры фармацевтической и радиофармацевтической химии Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (протокол № 4 от 8 ноября 2014 г.) Присутствовало на заседании 15 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты открытого голосования «за» - 15 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел.

Отзыв составлен заведующей кафедрой фармацевтической и радиофармацевтической химии Обнинского института атомной энергетики –

филиала ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», доктором фармацевтических наук Эпштейн Натальей Борисовной.

Зав. кафедрой фармацевтической
и радиофармацевтической химии
ИАТЭ НИЯУ «МИФИ», д.фарм.н

Эпштейн
Наталья Борисовна

Почтовый адрес: 249040, Калужская обл., г. Обнинск, Студгородок 1,
Телефон: +7(910)5181454
Электронная почта: NBEpshtejn@mephi.ru

Подпись Н.Б. Эпштейн удостоверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ИАТЭ НИЯУ МИФИ
12.11.2014



В.Л. Шаблов