

ОТЗЫВ

дополнительного члена совета ДС.ТПУ.14 Трусовой Марины Евгеньевны
на диссертационную работу Варламовой Натальи Валерьевны «Разработка методов получения
меченных технецием-99м нанокolloидных препаратов для диагностики сторожевых
лимфатических узлов», представленную на соискание ученой степени доктора технических
наук по специальности

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Предметом диссертационной работы является новый отечественный радиофармацевтический препарат (РФП) для сцинтиграфической и интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ). Сторожевой лимфатический узел – это первый лимфатический узел, который является барьером на пути метастазов от опухоли. Лимфосцинтиграфия сторожевого лимфатического узла применяется при обследовании больных злокачественными опухолями головы и шеи, меланомой, раком молочной железы и др. Наиболее специфичными препаратами для визуализации СЛУ являются радиоактивные коллоиды. В настоящее время во всем мире при хирургическом удалении опухоли определение сторожевого лимфатического узла является обязательным. В России интраоперационное обнаружение СЛУ не входит в стандарты хирургического лечения, поскольку отсутствуют отечественные коллоидные РФП для обнаружения лимфоузлов, а зарубежные препараты не зарегистрированы. В связи с чем, данная работа является крайне актуальной.

Нанокolloидные препараты, используемые в ядерной медицине для проведения диагностических исследований, изготавливаются на основе композиций, образующих устойчивые гидрозолы. В качестве исходных соединений для их получения часто выбираются различные органические субстанции, технология получения которых достаточно сложна. Другая часть подобных РФП представляет собой в качестве основы неорганические гидрозолы, например, сульфиды рения или сурьмы, которые также получают по достаточно сложным технологиям.

Диссертационная работа Варламовой Н.В. посвящена разработке технологии получения нового отечественного нанокolloидного лимфотропного препарата для диагностики сторожевых лимфатических узлов.

Задача получения устойчивого соединения технеция-99м с наноразмерными частицами связана с поиском органических и неорганических субстанций, подбором условий синтеза и

создания стандартного набора реагента к генератору технеция для использования в медицинских учреждениях.

Диссертационная работа изложена на 227 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных экспериментальных исследований, заключения, списка цитируемой литературы и приложений. В работе содержатся 28 таблиц, 33 рисунка. Список цитируемой литературы включает 258 библиографических источников, из которых 169 на иностранных языках.

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, определены цели и задачи исследований, изложены научная новизна и практическая значимость.

В первой главе представлен аналитический обзор литературных данных, который посвящен современному состоянию проблемы диагностики «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) у онкологических больных. Исследование лимфатических узлов в хирургическом материале имеет огромное значение в определении прогноза заболевания. Меченные технецием-99м коллоидные препараты являются оптимальными РФП для выявления «сторожевых» лимфатических узлов. Из анализа представленных литературных данных следует, что существующие на сегодняшний день радиоактивные нанокolloидные препараты изготавливаются по достаточно сложным технологиям. Поэтому в диссертационной работе Варламовой Н.В. исследуется возможность получения коллоидного РФП более простым способом.

Во второй главе приведены объекты, методы исследования, используемые материалы, реактивы и аппаратура.

В третьей главе диссертации рассмотрена возможность получения меченых технецием-99м нанокolloидов для медицинской диагностики.

В качестве объекта исследований были выбраны три типа коллоидов. Первый тип нанокolloидов - производные комплексона модифицированной диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА)_{мод}, несущие гидрофобные (липофильные) заместители. Данные заместители обеспечивают образование стабильных коллоидных систем в водной среде.

Второй тип нанокolloидов - частицы железа, покрытые углеродной оболочкой с нанесенными на нее органическими радикалами - арилдиазоний тозилатами АДТ, к которым через ковалентные связи присоединены фрагменты бензилдиметиламиноуксусной кислоты (IDA).

Третий тип нанокolloида представляет собой порошок гамма-оксида Al_2O_3 , полученный из порошка гидроксида алюминия $Al(OH)_3$ путем прокаливании его в течение 2 ч. при температуре 400°C в муфельной печи.

Автором выполнен большой объем работы по подбору и исследованию состава реагентов и условий проведения синтеза трех нанокolloидных РФП. Определено минимальное количество (0,0175 мг/мл) восстанавливающего агента - олова (II) для достижения радиохимической чистоты препаратов более 94 % и установлена экспериментальная зависимость изменения содержания в препаратах примеси $^{99m}\text{Tc(VII)}$ от концентрации восстановителя. Впервые в мировой практике доказана возможность получения устойчивых нанокolloидных соединений путем проведения адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на гамма-оксиде алюминия. Использование этого сорбента для получения соединения с ^{99m}Tc обосновано его низкой токсичностью в сочетании с низкой стоимостью и доступностью. В мировой практике активированный оксид алюминия широко применяется для изготовления $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ генераторов для медицины. Но в литературе отсутствуют какие-либо публикации об использовании оксида Al_2O_3 в качестве носителя метки ^{99m}Tc . Принципиальное значение имеют результаты, полученные при изучении процесса адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на оксиде Al_2O_3 , где найдено оптимальное количество восстанавливающего агента в реакционной смеси для достижения высокого уровня радиохимической чистоты препарата (>90 %). С целью получения устойчивого нанокolloида $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ с заданным размером частиц в пределах от 50 до 100 нм и радиохимическим выходом более 75 % проведены исследования по выбору количественного состава реакционной смеси, а также условий и методики проведения синтеза препарата «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ ».

С учетом проведенных исследований была разработана методика приготовления лиофилизированного реагента для получения меченного ^{99m}Tc нанокolloида на основе оксида алюминия в виде стандартного набора к генератору технеция-99м. Изучено влияния режимов замораживания на процесс получения и качество создаваемого реагента. На экспериментальных животных проведено изучение функциональной пригодности РФП, полученного из лиофилизированного реагента. В результате проведенных исследований впервые показана возможность использования меченого нанокolloида на основе гамма-оксида алюминия в качестве лимфотропного средства.

Четвертая глава диссертации посвящена разработке методов стандартизации и нормативной документации на производство препарата «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ ». Рассмотрены методики для проведения контроля качества препарата. Показатели качества реагента и РФП, методы их контроля приводятся в Спецификации, которая является обязательным разделом «Фармакопейной статьи» на производство РФП. Для качественного и количественного определения оксида алюминия, олова, и аскорбиновой кислоты использованы известные методики, в которые внесены изменения с учетом концентраций данных

компонентов в составе препарата и возможного взаимного влияния этих компонентов в процессе их определения. Для стандартизации состава нового РФП была разработана методика количественного определения желатина.

В работе Варламовой Н.В. представлен проект фармакопейной статьи предприятия и опытно – промышленный регламент на производство лиофилизата для приготовления диагностического препарата для подкожного, паратуморального и интратуморального введения «Нанокolloид, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » (ОПР-14402245-02-14).

Практическая значимость работы непосредственно связана с её научной новизной и состоит в том, что результаты и методики, созданные в результате выполнения диссертации были внедрены и использованы при наработке опытных партий препарата для выполнения доклинических исследований РФП в НИИ фармакологии Томского НИМЦ. Доклинические исследования проводились в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (Государственный контракт № 16.N08.12.1011).

Кроме того, результаты работы используются в учебно-педагогическом процессе при чтении курса лекций по теме: «Радиохимия. Применение радионуклидов и радиофармпрепаратов в диагностике и терапии» по направлению 14.04.02 «Ядерная медицина».

Достоверность научных положений и результатов, предложенных в диссертации, подтверждается использованием современных и адекватных решаемым задачам методов исследования. Выводы, сформулированные в диссертации, подтверждены достаточным количеством экспериментального материала и статистической обработкой полученных данных.

Основные положения диссертации изложены в 68 работах, из них 27 - в журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК МОиН РФ, 32 - тезисы докладов в материалах всероссийских и международных научных конференций, 4 патента на изобретение. Имеется два акта о внедрении. Вышеизложенное позволяет констатировать достаточный уровень апробации диссертационного исследования. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. В работе показано получение меченых технецием-99м нанокolloидов для медицинской диагностики: модифицированная кислота $(\text{ДТПА})_{\text{мод}}$, частицы железа, покрытые углеродной оболочкой с нанесенными на нее органическими радикалами, порошок гамма-оксида Al_2O_3 . Последний нанокolloид в работе рассматривается более детально, так как, в конце концов автор остановился на получения препаратами, основываясь на нем. Однако, два первых так же

показали перспективу использования в качестве радиофрампрепарата. На мой взгляд, в работе недостаточно уделено внимание характеристике самих нанокolloидов, к примеру как проводилась модификация ДТПА, в каких условиях и как определяли частоту и структуру полученного модифицированного продукта, как проводили модификация наноразмерных частиц и как доказывали прививку органических молекул на поверхности и дальнейшие их модификации.

2. В работе описывается метод приготовления препарата для исследований, и одной из стадии является фильтрация нанокolloида через фильтры с разными размерами пор: 200 нм, 100 нм, 50 нм. Однако, далее чаще всего описывается, что препарат представляет собой наноразмерный материал с размерами частиц 100 – 50 нм. Осталось не понятным, после разделения на фракции при помощи фильтра, фракции 2 и 3 объединяются? И если лучшие результаты получаются при использовании наноразмерного материала с размером частиц 100-50 нм, зачем использовать фильтр с размером пор 50 нм? Кроме того, автор не приводит исследования по размерам частиц (только в единичном случае) однако из работы следует, что это один из главных показателей, так как влияет на аккумуляцию препарата в лимфатических узлах.

3. По вопросу размера коллоида, для меня так же остался не выясненным вопрос влияния желатина на положительные результаты исследования всех трех препаратов. Изучалось ли влияние желатина на формирование агрегатов и какового размера они образуются, или это только влияние на стабильность коллоида помогло получить положительный результат. Изучалось ли стабильность всех трех коллоидов с желатином и без желатина. Если да, то каковы результаты?

4. стр. 112 и стр. 120 (таблица 19 и 23 соответственно) приведены аналитические характеристики, однако такие показатели, как точность, повторяемость, показатель воспроизводимости указаны как одиночные целые числа, к примеру 18, 7, 9. В аналитической химии принято указывать доверительный интервал, он не был определен в работе?

4. Имеются некоторые неточности в выражениях, на пример: стр. 70, 71 «...разработана методика предварительного нанесения на поверхность этих частиц органических радикалов – арендиазоний тозилатов АДТ...», «... метод синтеза АДТ с последующим их нанесением на углеродную оболочку частиц....». Наночастицы модифицировались органическими остатками, с использованием АДТ, но не АДТ наносились на частицы.

Указанные замечания не снижают научной и практической значимости работы. В целом диссертация представляет собой научный труд в виде завершеного исследования, в котором достаточно успешно решена поставленная техническая задача, имеющая важное значение для

технологии производства радиофармпрепаратов. Данная работа соответствует требованиям п. 8 - 12 Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете, а ее автор – Варламова Н.В. заслуживает присуждения учёной степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения за разработку отечественного лимфотропного радиофармпрепарата для проведения диагностических исследований в онкологии.

Дополнительный член совета ДС.ТПУ.14:

доктор химических наук,

Исследовательская школа химических

и биомедицинских технологий

Томского политехнического университета,

Директор



Трусова Марина Евгеньевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Адрес: 634050, г. Томск, проспект Ленина, д.30

Телефон: 890

E-mail: trusova@tpu.ru

Даю согласие на обработку моих персональных данных федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

 Трусова М.Е

Подпись Трусовой Марины Евгеньевны удостоверяю:



02 » 12 2019г.