

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский государственный  
университет имени М.В.Ломоносова»



*А.А. Федянин*  
А.А. Федянин

«*12*» *января* 2024 г.

## Отзыв

ведущей организации

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на  
диссертационную работу Бубенщикова Виктора Борисовича  
на тему «Получение высокочистых препаратов  $^{89}\text{Zr}$ , пригодных для использования в  
радионуклидной диагностике», предоставленную на соискание ученой степени кандидата  
химических наук  
по специальности: 1.4.13 — Радиохимия

**Актуальность темы исследования.** Диссертационная работа Бубенщикова Виктора Борисовича посвящена разработке метода выделения  $^{89}\text{Zr}$ , для получения растворов, фармацевтически приемлемых для синтеза радиофармацевтических препаратов и применения в ядерной медицине.

$^{89}\text{Zr}$  является востребованным радионуклидом при разработке диагностических препаратов на основе различных векторных молекул. Радионуклидная диагностика с препаратами  $^{89}\text{Zr}$  позволяет получать томограммы с высоким разрешением и большой клинической значимостью. Однако основной сложностью для массового использования циркония-89 остаётся его сложная химия. В настоящее время для выделения  $^{89}\text{Zr}$  широко используется метод, основанный на использовании гидроксаматно-модифицированных смол, которые имеют высокую селективность к  $^{89}\text{Zr}$ . Однако принципиальным недостатком данного метода является использование для десорбции  $^{89}\text{Zr}$  растворов щавелевой кислоты, которая, во-первых, является токсичной, что вынуждает проводить дополнительную стадию очистки, а, во-вторых, образует с  $^{89}\text{Zr}$  достаточно устойчивые комплексы, что негативно влияет на эффективность меченя. Таким образом, разработка новых способов выделения  $^{89}\text{Zr}$ , сочетающих в себе возможность получения растворов  $^{89}\text{Zr}$  с высокой химической и радионуклидной чистотой, в химической форме, подходящей

для синтеза радиофармацевтических препаратов, несомненно, является актуальной задачей.

**Научная новизна работы** заключается в разработке нового метода получения растворов  $^{89}\text{Zr}$ , включающего комбинированную очистку на экстракционно-хроматографической смоле ZR и хелатной смоле Chelex-100. Предложенный метод обеспечивает высокие коэффициенты очистки от примесей металлов, высокую радионуклидную и радиохимическую чистоту, позволяет получать  $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -оксалат и  $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -цитрат в растворах с изотонической концентрацией, высоким выходом ( $>90\%$ ) и высокой объёмной активностью. В ходе работы проведено сравнение различных химических форм и показано, что получение циркония-89 в форме  $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -цитрата обладает следующими преимуществами: растворы  $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -цитрата являются стабильными, не токсичными и позволяют получать комплексы  $^{89}\text{Zr}$  с высокой радиохимической чистотой.

Все выдвинутые на защиту положения научно обоснованы.

**Теоретическая значимость работы** заключается в получении новых сведений о процессах сорбции на сорбентах ZR, Chelex-100 и Chromafix- $\text{HCO}_3$ ; хроматографическом поведении различных форм циркония-89 в процессах выделения и анализа.

**Практическая значимость работы.** Полученные экспериментальные результаты могут использоваться при получении растворов  $^{89}\text{Zr}$  для синтеза радиофармацевтических препаратов. Полученные результаты были использованы для разработки диагностического препарата « $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Циркония оксалат}$ » для ПЭТ-диагностики воспалительных процессов и метаболических поражений скелета в рамках государственного контракта по программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения и списка литературы, содержащего 233 источника цитируемой литературы. Материал работы изложен на 116 страницах печатного текста, включает 45 рисунков и 36 таблиц.

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы ее цель, поставленные задачи и основные защищаемые положения, отмечена научная новизна и практическая значимость проведённых исследований.

В обзоре литературы (**глава 1**) приведены краткие сведения о ядерно-физических характеристиках и методах получения  $^{89}\text{Zr}$ . Рассмотрено состояние циркония в водных растворах и различные методы выделения. Основной сложностью является многообразие образующихся форм циркония, а также образование полиядерных соединений. Основным недостатком ионообменных и экстракционных методов получения является получение  $^{89}\text{Zr}$  в разбавленных растворах, содержащих органические растворители или кислоты, которые не должны присутствовать в составе радиофармацевтических препаратов. Рассмотрен синтез различных комплексов и препаратов  $^{89}\text{Zr}$ . Отмечено, что, несмотря на широкое применение в настоящее время, не существует однозначного мнения о наиболее подходящей химической форме  $^{89}\text{Zr}$ , а при разработке РФП практически не освящаются проблемы получения и контроля качества. На основании литературного обзора



сформулированы задачи и требования для разработки метода получения фармацевтически приемлемых растворов циркония-89.

В экспериментальной части (**глава 2**) приведены сведения об использованных в работе реактивах, экспериментальных методах и оборудовании. Приведены методики исследования в статических, динамических условиях, методика получения растворов  $^{89}\text{Zr}$ , методика количественного определения содержания металлов в модельном эксперименте и методика меченя хелатора дефероксамина (ДФО) для различных химических форм  $^{89}\text{Zr}$ . Представлены ТСХ-системы для анализа различных компонентов реакционной смеси.

В **главе 3** представлены основные результаты работы. Рассмотрены методы получения  $^{89}\text{Zr}$  с использованием сорбентов ZR, Chelex-100, Chromafix- $\text{HCO}_3$ , ТВР. В работе показано, что для получения фармацевтически приемлемых растворов сорбента ZR недостаточно, в результате чего проведения второй стадии очистки был выбран сорбент Chelex-100. Метод получения был автоматизирован на модуле синтеза и позволил получать  $^{89}\text{Zr}$  в растворах оксалата и цитрата натрия с изотонической концентрацией. Полученные растворы оксалата циркония-89 были использованы в рамках разработки и проведении доклинических исследований диагностического препарата « $^{89}\text{Zr}$ Циркония оксалат» для диагностики воспалительных процессов и метаболических поражений скелета. В работе рассмотрены методы получения хлорида циркония-89 и показано, что существующий метод конверсии с использованием анионообменного картриджа не обеспечивает эффективную очистку от щавелевой кислоты, что приводит к изменениям характеристик раствора и получению невоспроизводимых результатов. Для получения растворов хлорида циркония-89 был рекомендован метод на основе сорбента ТВР.

Для исследуемых методов выделения  $^{89}\text{Zr}$  в работе показана высокая эффективность очистки от примесей металлов и радионуклидных примесей, что говорит о том, что данные методы могут использоваться при переработке облучённых мишеней.

Особый интерес представляет методика ТСХ анализа для определения радиохимической чистоты растворов  $^{89}\text{Zr}$ . В работе показано, что широко используемый метод анализа (неподвижная фаза: силикагель на стекловолочке, элюент – 0,05 М ДТПА) не обеспечивает необходимого разделение компонентов реакционной смеси. Предложены системы для анализа различных компонентов реакционной смеси в зависимости от используемой химической формы.

Для различных рассматриваемых химических форм циркония-89 (оксалат, хлорид и цитрат) проведено исследование и показана возможность синтеза комплексов с хелатором дефероксамином. Отмечено, что применение хлорида циркония-89 из-за высокой склонности к гидролизу больше подходит для синтеза радиофармацевтических препаратов на основе небольших векторных молекул. Установлено, что использование цитрата циркония-89 имеет следующие преимущества: растворы цитрата являются физиологически приемлемыми и могут использоваться для внутривенного введения; Растворы являются стабильными и удобными в обращении и могут использоваться для синтеза комплексов и препаратов  $^{89}\text{Zr}$  с высокой молярной активностью.

В выводах отмечено успешное решение всех поставленных научных задач. Диссертация изложена понятно и логично. Автореферат в полной мере отражает цель и



основные положения диссертации, полностью соответствует ей по содержанию и выводам.

**О замечаниях по работе.**

1. С чем связано различие в хроматографическом поведении растворов оксалата циркония-89 при анализе методом 1 и методом 2 (рисунок 24 диссертации)?
2. В работе сообщается о неполной очистке от щавелевой кислоты при получении хлорида циркония-89. Почему в работе не проведено определение содержания щавелевой кислоты для данных растворов одним из аналитических методов?
3. Насколько выбранная модель оценки пригодности полученных растворов (синтез комплексов с хелатором дефероксамином) и используемые методы анализа являются релевантными для синтеза препаратов на основе моноклональных антител?
4. Являются ли используемые сорбенты радиационно устойчивыми?
5. Чем обусловлено, что в работе для используемых значений концентрации указывается различное количество значащих цифр (для оксалата — 0,115 М, для цитрата и хлорида - 0,1 М)?

Замечания не являются критическими и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Тема и содержание диссертационной работы Бубенщикова В.Б. соответствуют паспорту специальности 1.4.13 – Радиохимия, конкретно следующим областям исследований, предусмотренных паспортом этой специальности: 1. Соединения радиоактивных элементов. Синтез. Строение. Свойства. Окислительно-восстановительные реакции радиоактивных элементов; 5. Методы выделения, разделения и очистки радиоактивных элементов и изотопов. Экстракционные, сорбционные, электрохимические, хроматографические процессы разделения в радиохимии. Ядерно-физические методы в радиохимии. 10. Применение радионуклидов в химии и химической технологии. Метод радиоактивных индикаторов. Химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

**Публикации.** Основное содержание диссертации изложено в 4 печатных работах и 16 тезисах докладов на конференциях, в том числе, в 4 статьях в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных Web of Science, Scopus, RSCI и рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации.

**Апробация.** Основные результаты диссертации были представлены на международных и российских конференциях и опубликованы в 16 тезисах докладов в сборниках трудов этих конференций.

**Заключение.** По своей актуальности, уровню поставленных и решенных задач, объёму экспериментальных данных, новизне и значимости полученных научных результатов диссертационная работа Бубенщикова В. Б. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным в п. 9 Постановления правительства РФ "О порядке присуждения ученых степеней" от 24.09.2013 N 842 в ред. от 26.10.2023 (вместе с "Положением о присуждении ученых

степеней"), и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке метода получения высокочистых растворов  $^{89}\text{Zr}$ , фармацевтически приемлемых для синтеза радиофармацевтических препаратов, имеющей важное значение для развития радиохимии, а её автор, Бубенчиков Виктор Борисович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13 – радиохимия.

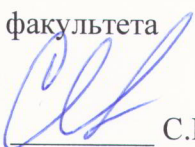
Отзыв ведущей организации подготовил Петров Владимир Геннадиевич, кандидат химических наук по специальности 02.00.14 – Радиохимия, доцент, заведующий лабораторией дозиметрии и радиоактивности окружающей среды.

 В.Г. Петров

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры радиохимии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, протокол заседания № 149 от «18» января 2024 г.

Заведующий кафедрой радиохимии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

академик РАН, проф.


 С.Н. Калмыков

Почтовый адрес: 119991, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1 стр. 3

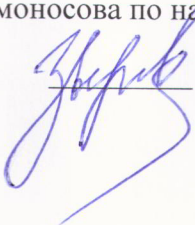
Телефон: +7-495-939-3186

Электронная почта: [stepan@radio.chem.msu.ru](mailto:stepan@radio.chem.msu.ru)

Секретарь заседания, ст.преп.

 О.В. Дубовая

Зам. декана Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова по научной работе,  
д.х.н.

 М.Э. Зверева







**МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
имени  
М.В.ЛОМОНОСОВА  
(МГУ)**

Ленинские горы, Москва,  
ГСП-1, 119991  
Телефон: 8-495-939-10-00  
Факс: 8-495-939-01-26

28.11.2023 № 930-23/013-03

На №

Председателю диссертационного совета

№ 24.1.195.01

Академику РАН, д.х.н.

Мясоедову Борису Федоровичу

**СОГЛАСИЕ**  
ведущей организации

В ответ на Вашу просьбу №13110-18-6602 от 10.11.2023, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» дает согласие выступить в качестве ведущей организации и предоставить отзыв на диссертацию Бубенщикова Виктора Борисовича, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «Получение высокочистых препаратов  $^{89}\text{Zr}$ , пригодных для использования в радионуклидной диагностике» по специальности 1.4.13 – радиохимия.

Проректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский государственный  
университет имени М.В.Ломоносова»

А.А. Федянин



Г.

## Сведения о ведущей организации

по диссертации Бубенщикова Виктора Борисовича

*ФИО*

Получение высокоочищенных препаратов <sup>89</sup>Zr, пригодных для использования в радионуклидной диагностике

*Название работы*

по специальности- 1.4.13 - радиохимия

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	МГУ имени М.В.Ломоносова или МГУ
Полное наименование факультета и кафедры	Химический факультет, кафедра радиохимии
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
Веб-сайт	<a href="http://www.msu.ru">www.msu.ru</a>
Телефон	(495) 939-10-00
Адрес электронной почты	<a href="mailto:info@rector.msu.ru">info@rector.msu.ru</a>
Список основных публикаций работников структурного подразделения, составляющего отзыв, за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1) Bravo M.G., Egorova B.V., Vasiliev A.N., Lapshina E.V., Ermolaev S.V., Durymanov M.O. <i>ДТРА(DOTA)-Nimotuzumab Radiolabeling with Generator-Produced Thorium for Radioimmunotherapy of EGFR-Overexpressing Carcinomas // Current Radiopharmaceuticals, 2023, Vol. 16, № 3, P. 233-242</i> 2) Zamurueva L.S., Egorova B.V., Ikonnikova I.S., Zubenko A.D., Pashanova A.V., Karnoukhova V.A., Mitrofanov A.A., Trigub A.L., Moiseeva A.A., Priselkova A.B., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. <i>Effect of the type of N-substituent in the benzo-18-</i>

azacrown-6 compound on copper (II) chelation: complexation, radiolabeling, stability in vitro and biodistribution in vivo // **Dalton Transactions**, 2023, Vol. 52, № 23, P. 8092-8106

- 3) Matazova E.V., Egorova B.V., Zubenko A.D., Pashanova A.V., Mitrofanov A.A., Fedorova O.A., Ermolaev S.V., Vasiliev A.N., Kalmykov S.N. *Insights into Actinium Complexes with Tetraacetates-AcBATA versus AcDOTA: Thermodynamic, Structural, and Labeling Properties* // **Inorganic Chemistry**, 2023, Vol. 62, № 31, P. 12223-12236
- 4) Fedotova A.O., Aliev R.A., Egorova B.V., Kormazeva E.S., Konevega A.L., Belyshev S.S., Khankin V.V., Kuznetsov A.A., Kalmykov S.N. *Photonic nuclear production of medical radioisotopes  $^{161}\text{Tb}$  and  $^{155}\text{Tb}$*  // **Applied Radiation and Isotopes**, 2023, Vol. 198, P. 110840
- 5) Fedotova A.O., Egorova B.V., Aleshin G.Yu., Zamurueva L.S., Aliev R.A., Posypanova G.A., Priselkova A.B., Kolotaev A.V., Khachatryan D.S., Osipov V.N., Kalmykov S.N. *[ $^{161}\text{Tb}$ ]/Thz-Phe-D-Trp-Lys-Thr-DOTA: A potential radiopharmaceutical for the treatment of neuroendocrine tumors* // **Mendelev Communications**, 2023, Vol. 33, №4, P. 469-471
- 6) Egorova B.V., Zamurueva L.S., Zubenko A.D., Pashanova A.V., Mitrofanov A.A., Priselkova A.B., Fedorov Yu.V., Trigub A.L., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. *Novel Hybrid Benzoazacrown Ligand as a Chelator for Copper and Lead Cations: What Difference Does Pyridine Make* // **Molecules**, 2022, Vol. 27, №10, P. 3115
- 7) Fedotova A.O., Egorova B.V., Posypanova G.A., Titchenko N.A., Khachatryan D.S., Kolotaev A.V., Osipov V.N., Kalmykov S.N. *Labeling and receptor affinity of an ultra-short somatostatin analogue Thz-Phe-D-Trp-Lys-Thr-DOTA* // **Journal of Peptide Science**, 2021, Vol. 27, №12, P. e3361
- 8) Aleshin G.Yu., Egorova B.V., Priselkova A.B., Zamurueva L.S., Khabirova S.Yu., Zubenko A.D., Karnoukhova V.A., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. *Zinc and copper complexes with azacrown ethers and their comparative stability in vitro and in vivo* // **Dalton Transactions**, 2020, Vol. 49, № 19, P. 6249-6258
- 9) Matazova E.V., Egorova B.V., Konopkina E.A., Aleshin G.Yu., Zubenko A.D., Mitrofanov A.A., Karpov K.V., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Kalmykov S.N. *Benzoazacrown compound: a highly effective chelator for therapeutic bismuth radioisotopes* // **Med. Chem. Commun.**, 2019, Vol. 10, P. 1641-1645



10) Sinenko I.L., Kalmykova T.P., Likhoshesterova D.V., Egorova B.V., Zubenko A.D., Vasiliev A.N., Ermolaev S.V., Lapshina E.V., Ostapenko V.S., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. *<sup>213</sup>Bi production and complexation with new picolinate containing ligands* // **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, 2019, Vol. 321, № 2, P. 531-540



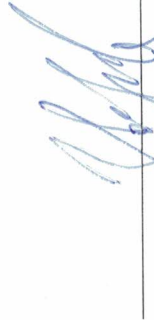
С.Н. Калмыков

Зав. кафедрой радиохимии

Химического факультета, академик РАН

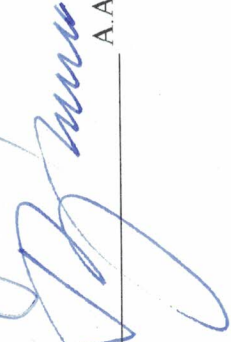
Зам. декана химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

по научной работе, д.х.н.



М.Э. Зверева

Проректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»



А.А. Фелянин

д.ф. - м.н.