УДК 546.831.4

ПОЛУЧЕНИЕ РАСТВОРОВ ⁸⁹Zr ДЛЯ СИНТЕЗА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

© 2021 г. В. Б. Бубенщиков^{а,*}, А. А. Ларенков^{а,6}, Г. Е. Кодина^а

^а Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 123182, Москва, Живописная ул., д.46; ^б Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119991,Москва, Ленинские горы, д. 1 *e-mail: bubenschikov2011@yandex.ru

Получена 20.02.2020, после доработки 16.04.2020, принята к публикации 23.04.2020

Цирконий-89 является перспективным радионуклидом для применения в ядерной медицине и имеет оптимальные ядерно-физические характеристики для исследования процессов, характеризующихся медленной кинетикой. Возрастающая популярность таргетной визуализации привела к сопутствующему развитию радиофармацевтической химии ⁸⁹Zr. В настоящее время проведен огромный объем научных работ по всем направлениям: начиная от получения ⁸⁹Zr на ускорителях до клинических исследований целого ряда радиофармпрепаратов. В обзоре содержится описание и сравнение различных методов получения, выделения и очистки ⁸⁹Zr, обсуждаются наиболее распространенные химические формы, используемые при синтезе комплексов.

Ключевые слова: цирконий-89, получение, выделение, очистка, хлорид, оксалат, цитрат, радиофармацевтические препараты, позитронно-эмиссионная томография.

DOI: 10.31857/S0033831121030114

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП или упрощенно РФП) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в аспекте персонализированной медицины характеризуется невероятным прогрессом в течение последних двух десятилетий [1-3]. Большое внимание сосредоточенно на разработке и внедрении в клиническую практику визуализирующих агентов на основе моноклональных антител (mAb), главным образом для диагностики и мониторинга терапии онкологических заболеваний. Моноклональные антитела имеют относительно медленную фармакокинетику, в результате чего оптимальное биораспределение соответствующих РФП достигается в течение нескольких часов или суток. Поскольку одним из фундаментальных принципов разработки РФП является соответствие периода полураспада радионуклида эффективному периоду полувыведения биомолекулы, наиболее подходящими радионуклидами для исследования биологических процессов с медленной кинетикой методом ПЭТ являются ¹²⁴I($T_{1/2}$ =4.17 сут),⁶⁴Cu($T_{1/2}$ =12.7 ч),⁸⁶Y($T_{1/2}$ =14.7 ч), ⁸⁹Zr ($T_{1/2}$ =78.42 ч) [1, 2].

В последнее время особый интерес представляет радионуклид ⁸⁹Zr, поскольку он обладает рядом преимуществ по сравнению с другими радионуклидами для ПЭТ с близкими периодами полураспада. ⁸⁹Zr может быть легко получен на низкоэнергетических циклотронах, при этом не требуется изотопное обогащение мишени, поскольку исходным материалом является моноизотопный природный иттрий. ⁸⁹Zr имеет более подходящий период полураспада, чем ⁶⁴Cu и ⁸⁶Y; он также более безопасен в обращении и более стабилен in vivo, чем ¹²⁴I, который, помимо высокой энергии испускаемых позитронов (табл. 1), имеет γ -линию с энергией, близкой к 511 кэВ (602.7 кэВ, $G_{\gamma} = 62.9\%$), что ухудшает качество получаемых изображений [2, 3]. Еще од-

Радионуклид	T _{1/2}	Е _{β+} , МэВ (макс.)	Выход позитронов, %	Потери пространственного разрешения, мм	Ссылка
¹¹ C	20.36 мин	0.960	99.7	0.92	[6, 7]
¹³ N	9.96 мин	1.198	99.8	1.49	[6, 7]
¹⁵ O	2.04 мин	1.735	99.8	2.48	[6, 7]
^{18}F	110 мин	0.633	96.8	0.54	[6, 7]
⁴⁴ Sc	3.97 ч	1.474	94.3	2.3	[8, 7]
⁶⁴ Cu	12.7 ч	0.653	17.5	0.7	[4, 7]
⁶⁸ Ga	67.8 мин	1.899	87.7	2.83	[6, 7]
⁸² Rb	1.26 мин	3.381	81.8	6.14	[6, 7]
⁸⁶ Y	14.7 ч	3.14	31.9	1.8	[9, 10]
⁸⁹ Zr	78.4 ч	0.902	22.8	1.3	[4, 7]
124 I	4.176 сут	2.14	22.7	2.3	[9, 11]

Таблица 1. Некоторые радионуклиды, применяемые в клинической практике ПЭТ

ним преимуществом ⁸⁹Zr является тот факт, что ⁸⁹Zr имеет одну из самых низких максимальных энергий испускаемых позитронов (после ¹⁸F, ⁶⁴Cu и ¹¹C), что позволяет получать ПЭТ-изображения с высоким разрешением (табл. 1) [3–5].

В настоящее время ряд РФП на основе ⁸⁹Zr уже применяется в клинических исследованиях иммуноПЭТ: для визуализации применяют моноклональные антитела, меченные ⁸⁹Zr, после чего проводят «холодную» терапию. Первое клиническое исследование с препаратом ⁸⁹Zr было посвящено визуализации CD44v6-позитивных опухолей головы и шеи химерным антителом ⁸⁹Zr-cmAb U36 [12, 13]. Позже был проведен ряд исследований с использованием различных ⁸⁹Zr-mAb для диагностики колоректального рака [14], рака предстательной железы [15, 16], глиомы [17], карцином поджелудочной железы и яичников [18]. Была показана возможность визуализации HER2-положительного метастатического рака молочной железы ⁸⁹Zr-трастузумабом [19–21], CD20-позитивной В-клеточной лимфомы⁸⁹Zr-ритуксимабом [22] и ⁸⁹Zr-ибритумомабом [23], рака молочной железы [24], рака легких [25], карциномы почек [26] и нейроэндокринных опухолей [27] ⁸⁹Zr-бевацизумабом. Кроме того, опубликованы результаты нескольких перспективных доклинических исследований, связанных с применением фрагментов антител [28–31], пептидов [32], меченых клеток [33–35] и наночастиц [36-39].

Несмотря на значительный прогресс в синтезе ⁸⁹Zr-РФП, что отражено в нескольких подробных

обзорах, посвященных радиофармацевтической химии ⁸⁹Zr [40–45], в них практически не затрагивается вопрос получения исходных растворов циркония-89. Настоящий обзор посвящен методам получения, выделения и очистки циркония-89, который должен быть получен в фармацевтически приемлемой для изготовления РФП форме раствора с высокой химической, радионуклидной и радиохимической чистотой.

Ядерно-физические характеристики изотопов циркония. На сегодняшний день известно 39 изотопов Zr, пять из которых содержатся в природной смеси (⁹⁰Zr, ⁹¹Zr, ⁹²Zr, ⁹⁴Zr и ⁹⁶Zr), ⁹⁶Zr слабо радиоактивен ($T_{1/2} = 2.35 \times 10^{19}$ лет) [46]. Наиболее изученные радиоактивные изотопы циркония – ⁹³Zr ($T_{1/2} = 1.53 \times 10^6$ лет), ⁹⁵Zr ($T_{1/2} = 64$ сут) и ⁹⁷Zr ($T_{1/2} = 16.7$ ч) – являются продуктами деления ²³⁵U. Радиоактивные изотопы ⁸⁶Zr ($T_{1/2}$ = 17 ч, $G_{\gamma} = 100\%$, $E_{\gamma} = 241$ кэВ), ⁸⁸Zr ($T_{1/2} = 85$ сут, $G_{\gamma} = 100\%, E_{\gamma} = 390$ кэВ) и ⁸⁹Zr могут быть получены на циклотроне с использованием различных ядерных реакций [47, 48]. ⁸⁹Zr ($T_{1/2} = 78.42$ ч) распадается путем электронного захвата (77.2%) и испускания позитронов (22.8%, $E_{\beta+} = 902$ кэВ) в метастабильный 89m Y ($T_{1/2} = 15.84$ с), который распадается в стабильный 89 Y (ИП, $E_{\gamma} = 909$ кэВ, $G_{\gamma} = 99.0\%$) (рис. 1) [7]. Дополнительно для ⁸⁹Zr необходимо отметить наличие у-линии высокой энергии (909 кэВ, $G_{\gamma} = 99\%$), которая, согласно проведенным исследованиям, вносит значительный вклад в поглощенную дозу при введении РФП ⁸⁹Zr-mAb (0.4–0.7 мЗв/МБк [13, 23, 49], для исследования вводится примерно 37 МБк РФП [17, 20, 21, 24–26]).

Методы получения ⁸⁹Zr. На данный момент существует несколько способов получения ⁸⁹Zr: облучение ⁸⁹Y протонами ⁸⁹Y $(p,n)^{89}$ Zr или дейтронами ⁸⁹Y(d,2n)⁸⁹Zr; облучение природного стронция (смесь изотопов ⁸⁴Sr, ⁸⁶Sr, ⁸⁷Sr, ⁸⁸Sr) альфа-частицами ^{nat}Sr(α, xn)⁸⁹Zr [48]; облучение изотопно-обогащенных мишеней ⁹¹Zr(*p*,*pxn*)⁸⁹Zr [30], ⁹⁰Zr(*n*,2*n*)⁸⁹Zr [50, 51]. Несмотря на многообразие представленных методов, наиболее практичной ядерной реакцией для получения ⁸⁹Zr является реакция 89 Y(*p*,*n*) 89 Zr [52-61], реализовать которую можно в том числе и на низкоэнергетических медицинских циклотронах. Для получения ⁸⁹Zr разработаны различные варианты мишеней, наиболее распространенными из которых являются иттриевая фольга, прессованные гранулы и напылённый иттрий.

Иттриевая фольга (рис. 2, а). Данный метод является наиболее популярным и простым с точки зрения подготовки мишени к облучению. Иттриевую фольгу закрепляют на медной или алюминиевой подложке [54, 56, 58, 60, 62–67]. Полученную мишень облучают протонами с энергией 12–14 МэВ в течение 1–2 ч. Интенсивность пучка, как правило, не превышает 20 мкА, поскольку использование более высоких токов может привести к деформации и разрушению мишени. Для повышения устойчивости мишени к протонному облучению Эллисон и соавт. [68] предложили использовать точечную сварку иттриевой фольги с танталовой подложкой. Данное решение позволило увеличить ток до



Рис. 1. Схема распада ⁸⁹Zr.

50 мкА, в результате чего выход ⁸⁹Zr увеличился более чем в три раза и составил 48 ± 4 МБк/(мкА·ч). Линк и соавт. [62] проводили облучение иттриевой фольги протонами (11 МэВ, 25–41 мкА) под разными углами (12°, 24°, 90°) на низкоэнергетическом циклотроне (Siemens Eclipse Cyclotron) (рис 2, б). Расположение мишени под углом 12° приводит к увеличению площади облучения и эффективного теплообмена, что позволяет увеличить выход ⁸⁹Zr до 23 ± 10 МБк/(мкА·ч) по сравнению с 20.5 ± 1.1 МБк/(мкА·ч) при 90°.

Гранулы иттрия. В ряде публикаций авторы изготавливали прессованные иттриевые гранулы диаметром ~10 мм из порошкообразного Y и Y₂O₃. Звейт и соавт. [69], Кандил и соавт. [70] покрывали полученные прессованные гранулы алюминиевой фольгой, после чего полученные



Рис. 2. (а) Конструкция мишени; (б) схема размещения мишени. *1* – ионный пучок, *2* – алюминиевый деградер, *3* – иттриевая фольга или *4* – монета с иттриевым напылением, *5* – медная подложка, *6* – мишень, *7* – корпус мишенного устройства.

Радионуклид	Реакция получения	T _{1/2}	$E_{\gamma} \left(G_{\gamma} \right)^{\mathrm{a}} [7]$
⁸⁹ Zr	${}^{89}Y(p,n){}^{89}Zr$	78.4 ч	511 (45.6%) 909 (99.0%)
⁸⁸ Zr ⁸⁸ Y	$^{89}Y(p,2n)^{88}Zr$ $^{89}Y(p,pn)^{88}Y$ $^{89}Y(p,d)^{88}Y$ $^{88}Zr \rightarrow ^{88}Y$	83.4 сут 106 сут	392.9 (97.3%) 898 (93.7%) 1836 (99.3%)
⁶⁵ Zn	65 Cu $(p,n)^{65}$ Zn	244 сут	511 (2.8%) 1115.5 (50.2%)
⁶³ Zn	⁶³ Cu(<i>p</i> , <i>n</i>) ⁶³ Zn	38.3 мин	511 (185.6%) 669.9 (8.19%) 962.0 (6.5%)
⁵⁶ Co ⁶	⁵⁶ Fe(<i>p</i> , <i>n</i>) ⁵⁶ Co	77.3 сут	511 (39.2%) 771.3 (15.4%) 846.7 (99.9%) 1037.8 (14.0%) 1238.3 (66.4%) 2598.4 (16.0%)
$^{48}\mathrm{V}$	⁴⁸ Ti(<i>p</i> , <i>n</i>) ⁴⁸ V	16 сут	511 (100.6%) 944.1 (7.7%) 983.5 (99.8%) 1312.1 (97.5%) 2240.4 (2.4%)

Таблица 2. Ядерные реакции, которые могут происходить при наработке циркония-89

^а Указаны γ -линии с $G_{\gamma} > 1\%$; ⁶ $G_{\gamma} > 10\%$.

мишени облучали дейтронами [16 МэВ, 3-5 мкА, $\tau = 12-20$ мин, выход 67 МБк/(мкА·ч)] и протонами [12 МэВ, 2 мкА, $\tau = 3-5$ ч, выход 28 МБк/(мкА·ч)] соответственно. Необходимо отметить, что изготовленная таким образом мишень из У₂О₃ обладает низкой теплоотдачей, вследствие чего облучение проводится с низкой интенсивностью [70]. Алнахви и соавт. [71] проводили протонное облучение иттриевых фольг (11.3–13.3 МэВ, 10–40 мкА, $\tau = 3-5$ ч, выход 24–54 МБк/(мкА·ч)) и прессованных иттриевых гранул [11–15 МэВ, 10–42 мкА, τ = 1.5-5 ч, выход 20-50 МБк/(мкА·ч)]. Авторы отмечают, что прессованные иттриевые гранулы, как и иттриевая фольга, позволяют получать ⁸⁹Zr с высокой эффективной молярной активностью $(162 \pm 30$ и 379 ± 23 ГБк/мкмоль для иттриевых гранул и иттриевой фольги соответственно). Кроме того, изготовление гранул является коммерчески более выгодным, однако требует наличия специального пресс-устройства.

Напыленный иттрий. Для изготовления мишени на медную или ниобиевую подложку напыляют слой иттрия толщиной ~25 мкм [55, 57, 59, 72]. Полученная мишень обеспечивает более эффективное теплорассеяние, что позволяет повысить ток до 40 мкА [57]. Данный способ является самым экономичным, поскольку для изготовления мишени требуется меньше иттрия, что также уменьшает количество потенциальных примесей в конечном растворе. Кроме того, использование иттриевого напыления позволяет ускорить процедуру выделения ⁸⁹Zr, а также получать продукт с более высокой объемной активностью [57]. Необходимо отметить, что в результате облучения помимо ⁸⁹Zr могут образоваться радионуклидные примеси (табл. 2).

Незначительные количества ⁶⁵Zn и ⁶³Zn могут образоваться в результате реакций ⁶⁵Cu(p,n)⁶⁵Zn и ⁶³Cu(p,n)⁶³Zn при использовании медной подложки во время облучения. В энергетическом диапазоне 10–15 МэВ реакция ⁶⁵Cu(p,n)⁶⁵Zn имеет высокое сечение захвата, близкое к 1 барн [73]. Образование изотопов ⁵⁶Co и ⁴⁸V возможно по реакциям ⁵⁶Fe(p,n)⁵⁶Co и ⁴⁸Ti(p,n)⁴⁸V из металлических примесей, находящихся в составе иттриевой мишени



Рис. 3. Зависимость сечения захвата от энергии протонов (построено авторами по данным работы [74]).

[72]. При облучении также образуется ^{89m}Zr ($T_{1/2}$ = 4.2 мин), который не является радионуклидной примесью, поскольку в течение часа полностью распадается в ⁸⁹Zr. Основными радионуклидными примесями являются ⁸⁸Zr и ⁸⁸Y, образование которых происходит в результате побочных ядерных реакций ⁸⁹Y(p,2n)⁸⁸Zr, ⁸⁹Y(p,pn)⁸⁸Y и ⁸⁹Y(p,d)⁸⁸Y. Однако данные реакции имеют относительно высокий энергетический порог – 13.07, 11.60 и 9.35 МэВ для ⁸⁹Y(p,2n)⁸⁸Zr, ⁸⁹Y(p,pn)⁸⁸Zr и ⁸⁹Y(p,d)⁸⁸Y соответственно [74] (рис. 3).

В настоящее время реакция ⁸⁹Y(p,n)⁸⁹Zr досконально изучена различными группами исследователей [52, 64, 70, 75–79]. Энергетический диапазон 9–14 МэВ является оптимальным для получения ⁸⁹Zr. Облучение проводится в течение 2–3 ч, при этом образуется менее 0.2% примесного ⁸⁸Zr [10]. Для уменьшения количества радионуклидых примесей при энергии пучка более 14 МэВ целесообразно применение алюминиевых или ниобиевых деградеров [58, 66, 71, 80]. Выход ⁸⁹Zr в данной реакции варьируется, по разным данным, от 8 до 50 МБк/(мкА·ч) в зависимости от метода подготовки мишени.

Альтернативным методом получения ⁸⁹Zr из ⁸⁹Y является реакция ⁸⁹Y(d,2n)⁸⁹Zr [59, 69, 81–83]. Использование данного метода позволяет исключить образование радионуклидных примесей ⁸⁸Zr, ⁸⁸Y. Данная особенность связанна с различием энергетических порогов для реакций ⁸⁹Y(d,2n)⁸⁹Zr и ⁸⁹Y(d,3n)⁸⁸Zr (рис. 4), которые составляют 5.97 и 15.5 МэВ соответственно [82]. Образование незначительных количеств ⁸⁸Y возможно по реакциям (d,t), (d,dn) и (d,p2n). Оптимальная энергия для ре-

РАДИОХИМИЯ том 63 № 3 2021



Рис. 4. Зависимость сечения захвата от энергии дейтронов (построено авторами по данным работы [82]).

акции ⁸⁹Y(d,2n)⁸⁹Zr составляет 7–16 МэВ, при этом выход ⁸⁹Zr достигает 67 МБк/(мкА·ч) [59, 69].

Состояние циркония в водных растворах. Цирконий имеет сложную химию в водных растворах, связанную с многообразием образующихся форм и их составом. Цирконий может существовать в нескольких степенях окисления: Zr(II), Zr(III), однако наиболее устойчивой является Zr(IV). Эффективный ионный радиус катиона Zr^{4+} составляет 0.84 Å, и в отличие от Ga(III), Y(III) и Cu(II) Zr(IV) предпочтительно образует комплексы с координационным числом 8 [84].

В водных растворах Zr(IV) имеет высокую склонность к гидролизу и существует в виде множественных моно- и полиядерных соединений с окси- и гидрокси-мостиками в растворах с низким значением рН. В области микроконцентраций (10⁻⁹-10⁻¹¹ М ⁹⁵Zr) при концентрации [H⁺] < 2 М наблюдается значительный гидролиз, который протекает поэтапно с образованием гидроксокатионов $[Zr(OH)_{x}]^{4-x}$ (x < 3), мономолекулярного гидроксида $Zr(OH)_4$, а также смешанных комплексных катионов и нейтральных молекул [85]. В растворах, содержащих макроколичества Zr(IV), химическое поведение осложняется протеканием реакций оляции и оксоляции: при определенных условиях аква- и гидроксокомплексы полимеризуются с образованием соединений следующего состава $Zr_3(OH)_4^{8+}$, $Zr_3(OH)_5^{7+}$, $Zr_4(OH)_8^{8+}$ [86]. Гидролиз циркония подавляется только в сильнокислых средах ($C_{\rm HCL \ HNO3}$ > 1.5 М) или в присутствии сильных комплексообразователей [87, 88]. Неорганические лиганды по способности комплексообразования с Zr можно расположить в следующем порядке: $OH^- > F^- > PO_4^{3-} >$

БУБЕНЩИКОВ и др.

Исходный раствор	Ионообменная смола, размер колонки	Промывка после сорбции	Раствор десорбции	Выход	Ссылка
12 M HCl +H ₂ O ₂	Dowex 1×8 (Cl [−]) 11 × 1 см	150 мл 12 M HCl, 1.5 мл/мин	15 мл 2 М НСІ, 12 мл /мин	63%	[69]
	Dowex 2×8 (Cl ⁻) 11 × 1 см			80%	
3 M HCl	Dowex 1×8 (Cl [−]) 11 × 1 см	40 мл 12 M HCl	40 мл 2 M HCl	80%	[55]
1 M HCl	Dowex 50W×8 (H ⁺) 22 × 1.5 см	1 M HCl 2 мл/мин, 200 мл 0.5 мл/мин 1 M CH ₃ COOH, 200 мл 0.1 M H ₂ Citr. 2.2 мл/мин	200 мл смеси 0.5% (СООН) ₂ и 0.1 M H ₂ Citr (1 : 1).	75%	[70]
12 M HCl	Dowex 21К (Cl [−]) 22 × 1.5 см	200 мл 12 М HCl 0.5 мл/мин, 200 мл 1 М CH ₃ COOH 0.5 мл/мин, 200 мл 0 1 М H ₂ Citr 2 2 мл/мин	1 мл/мин	21.7%	
1 M HCl	Dowex 1×8 (Cl ⁻) 22 × 1 см	180 мл 12 M HCl	120 мл 2 M HCl	85%	[59]
$\begin{array}{l} HCl_{\text{конц}} \\ + H_2O_2 \end{array}$	Dowex 1×8 (Cl ⁻) 15 × 1 см	20 мл HCl _{конц}	40 мл 2 M HCl	98%	[98]
1 M HCl	Dowex 50×8 (H ⁺) 15 × 1 см	10 мл 1 M HCl, 10 мл 2 M HCl	30 мл 1% (СООН) ₂ + 0.1 M Na ₃ Citr (1 : 1)	70%	
12 M HCl	Dowex 1×8 (Cl ⁻)	25 мл 12 M HCl	30 мл 1 M HCl + 0.01 M (COOH) ₂	>80%	[61]
4 M HF	Dowex 1×8 (Cl ⁻)	50 мл 4 M HF	8 мл 0.2 M HCl	100%	[64]
HCl _{конц}	1 стадия: Dowex-1×8 (Cl ⁻) 16.5 × 1 см	50 мл 12 M HCl	20 мл 6 М HCl; сушка и растворение в 5 мл 3 М HF	90%	[99]
3 M HF	2-я стадия: Dowex-1×8 (F ⁻) 10 × 0.4 см	2 мл 3 M HF	1 M HNO ₃	90% (общий 80%)	

Таблица 3. Методы ионообменной хроматографии для выделения ⁸⁹Zr

 $C_2O_4^{2-} > SO_4^{2-} > CO_3^{2-} > NO_3^- > Cl^- > ClO_4^-$ [89, 90]. Томасом и Оуэне [91] был представлен следующий ряд: цитрат > оксалат > малеат > тартрат > гликолят > сукцинат = малонат = малеинат = пропионат = ацетат = фумарат > формиат > сульфат > хлорид = нитрат. Однако данный ряд не в полной мере согласуется с данными, представленными Рябчиковым и соавт. [90]. Согласно опубликованным данным, наиболее стабильные комплексы с Zr(IV) образует щавелевая кислота (оксалат > триоксиглутарат > цитрат > тартрат = лактат > сукцинат), что хорошо согласуется с экспериментальными данными [92]. По сравнению с комплексами уксусной, малоновой, малеиновой, янтарной и глутаровой кислотой образование оксалатов циркония Zr(C₂O₄)²-, $Zr(C_2O_4)_4^{4-}$ возможно даже в сильнокислых средах ($C_{HCl} > 2$ М). В нейтральных средах (pH 6.8–7.2) при избытке оксалат-иона Zr(IV) образует комплекс $Zr(C_2O_4)_5^{6-}$. Авторы отмечают, что уменышение числа метиленовых фрагментов в гомологическом ряду, как и введение группы –OH в состав молекулы карбоновой кислоты, способствует образованию более прочных комплексов. Данная тенденция хорошо согласуется с результатами определения констант устойчивости для комплексов Zr с щавелевой и малоновой кислотой. Так, Кобаяси и соавт. [93] сообщают о более высоких константах устойчивости оксалатных комплексов (11.5, 20.8, 27.2 и 29.7 для $[Zr(C_2O_4)]^{2+}$, $[Zr(C_2O_4)_2(H_2O)]^0$, $[Zr(C_2O_4)_3]^{2-}$, $[Zr(C_2O_4)_4]^{4-}$ соответственно), чем

для малонатных (10.4, 17.9, 22.0 для $[Zr(C_3H_2O_4)]^{2+}$, $[Zr(C_3H_2O_4)_2(H_2O)]^0$, $[Zr(C_3H_2O_4)_3]^{2-}$ соответственно).

Очистка ⁸⁹**Zr.** Важной задачей на этапе производства ⁸⁹Zr является выбор оптимальной технологии его выделения из облученной мишени, поскольку Y, Fe и другие металлы могут конкурировать с ⁸⁹Zr при формировании комплексов [55].

Первоначально для выделения ⁸⁹Zr использовалиь различные ионообменные смолы (например, Dowex 50WX8, Dowex 1×8), а в качестве растворов для сорбции и десорбции – минеральные кислоты. Наиболее популярными стали методы, основанные на использовании анионообменных смол (главным образом Dowex 1×8). Оптимальными растворами для сорбции в данном случае являются разбавленные H₂SO₄, HF и смесь HCl–HF, а также концентрированные растворы HCl ($C_{\rm HCl} > 8$ M) [94–96]. Отмечено слабое сродство Zr(IV) к катионобменным смолам, при этом наиболее высокие коэффициенты распределения достигаются в концентрированных растворах HClO₄ (>6 M) [97].

Типичную схему переработки мишени с использованием анионообменных смол можно представить следующим образом (рис. 5): облученную мишень растворяют в концентрированной соляной кислоте, далее полученный раствор пропускают через колонку с ионообменной смолой. Для эффективного удаления Ү и других примесных металлов через колонку пропускают несколько колоночных объемов HCl_{кони}. Десорбцию ⁸⁹Zr осуществляют 2 М HCl или комбинированными растворами, содержащими, как правило, щавелевую кислоту. Выход ⁸⁹Zr при использовании данного метода очистки колеблется от 70 до 98% в зависимости от объема и состава элюента (табл. 3). При этом полученные растворы могут значительно различаться по составу химических и радионуклидных примесей. Например, Мейсом и соавт. [55] было показанно, что [59Fe]Fe ведет себя аналогично ⁸⁹Zr и ~65% [⁵⁹Fe]Fe элюируется совместно с [⁸⁹Zr]Zr-хлоридом.

Главным недостатком данного метода является большой объем используемых растворов. При низкой скорости потока это приводило к тому, что разделение занимало более 10 ч, а конечный продукт требовал концентрирования для дальнейшего синтеза РФП.



Рис. 5. Схема получения $[^{89}$ Zr]ZrCl₄ на анионообменной смоле.

Помимо методов хроматографии для выделения ⁸⁹Zr были разработаны различные экстракционные схемы, как в комбинации с хроматографией, так и отдельно (табл. 4). Однако экстракционные методы не получили широкого распространения по сравнению с хроматографией несмотря на высокую эффективность выделения ⁸⁹Zr, как правило, при меньших затратах времени и в меньшем объеме конечного раствора. Неселективная очистка от примесных металлов и содержание органических растворителей приводят к непригодности конечного продукта для применения в синтезе РФП [70, 100, 101].

Большим прорывом в очистке ⁸⁹Zr стали результаты, полученные Барончелли и Гросси. В 1965 г. они обнаружили, что гидроксаматные группы обладают высокой аффинностью к цирконию и образуют с ним стабильные комплексы [104]. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, образуемые комплексы имеют стехиометрическое соотношение 1 : 4 (рис. 6) [105].

Первое выделение ⁸⁹Zr из облученной мишени с использованием гидроксаматных смол было описано Мейсом и соавт. в 1994 г. [55]. В качестве элюента авторы использовали растворы щавелевой,

Исходный раствор	Экстрагент	Процесс разделения, объемное отношение фаз	Конечный раствор	Выход	Примечание	Ссылка
4 M HCl	0.5 М 4,4,4-трифтор-1– (2-тиенил)–1,3- бутандион в ксилоле	Экстракция: 2 × 10 мл; реэкстракция 1 : 1 0.5 M HNO ₃ + 0.5 M HF	0.5 М HNO ₃ + 0.5 М HF, сушка и растворение в 12 М HCl	100%	Общий 25%	[61]
12 M HCl		Хроматография: смола Dowex 1 × 8 (СГ), про- мывка 25 мл 12 М НСІ	30 мл 1 M HCl + 0.01 M (COOH) ₂	>80%		
1 M HCl или H ₂ SO ₄	0.03 М дибутилфосфат в дибутиловом эфире	Экстракция 1 : 1, 4 промывки 1 М H ₂ SO ₄ 1 : 1; реэкстракция 4 М HF	4 M HF	94%	Общий 84.4%	[64]
4 M HF		Хроматография: смола Dowex 1 × 8 (СГ [−]), про- мывка 50 мл 4 М НF	8 мл 0.2 M HCl	100%		
$5 \times 10^{-4} \text{ M}$ H_2SO_4	10% Д2ЭГФК в цикло- гексане	Экстракция 1 : 1 (10 мин)	$5 \times 10^{-4} \text{ M}$ H_2SO_4	80%	⁸⁹ Zr остается в	[100]
10 ⁻³ M H ₂ SO ₄	10% Д2ЭГФК в цикло- гексане	Экстракция 1 : 1	$10^{-3} \text{ M H}_2 \text{SO}_4$	~90%	исходном растворе	[102]
$1 \text{ H H}_2 \text{SO}_4$	0.1 М триэтиламин (TOA) в циклогексане	Экстракция 1 : 1	0.1 М ТОА в циклогексане	~90%		[103]
9 M HCl	10% Д2ЭГФК в <i>н</i> -гептане	Экстракция 1 : 1	Д2ЭГФК + H ₂ SO ₄	91%		[70]
9 M HCl	3% трифенилфосфи- ноксид в хлороформе	Экстракция 1 : 1 (3 мин), промывка 10 мл 9 М HCl, реэкстракция 15 мл 0.5% (СООН) ₂ (3 мин)	15 мл 0.5% (СООН) ₂	98%		

Таблица 4. Экстракционные методы выделения ⁸⁹Zr

лимонной и уксусной кислот различной концентрации. Наиболее высокая эффективность десорбции со смолы была достигнута с использованием щавелевой кислоты, при этом увеличение концентрации с 0.01 до 1.0 М повысило эффективность элюирования с ~20 до 98% в 2 мл раствора. Позже Голландом и соавт. [54] было показано, что [⁸⁹Zr]Zr-оксалат, полученный с использованием гидроксаматной смолы, обладает высокой химической и радионуклидной чистотой и подходит для получения комплексов с дефероксамином с высокой молярной активностью. В настоящее время данный способ (рис. 7) широко используется для лабораторного выделения ⁸⁹Zr из облученных мишеней [54, 55, 57, 66, 72], а также реализован на различных модулях синтеза [56, 60, 106].

В ряде работ для обеспечения полного окисления Zr до Zr (IV) при растворении облученной мишени в раствор HCl дополнительно вводили H_2O_2 [69, 98, 106, 107]. В настоящее время существует неопределенность относительно влияния H_2O_2 на полноту последующей сорбции ⁸⁹Zr. Голланд и соавт. [54] сообщают об отсутствии связи между добавкой H_2O_2 и эффективностью сорбции, в то время как группа Мэтью Дж. О'Хары [108] сообщает об улучшении эффективности сорбции с 76 до 95% при растворении мишени в присутствии H_2O_2 . Авторы предполагают, что H_2O_2 способствует разрушению оксида циркония и/или цирконильных частиц, которые могут образовываться во время облучения или растворения мишени.

Важно отметить, что гидроксаматные смолы, упомянутые в подавляющем большинстве публикаций, изготовлены согласно способу, предложенному Верелем и соавт [72]. Смола ZR Resin (TrisKem International), вероятно, является единственной на

сегодняшний день коммерчески доступной гидроксаматной смолой [109]. Согласно данным производителя, эта смола обладает высокой селективностью к ионам Zr(IV) в широком диапазоне концентраций HCl (0.01–10 M) и в растворах HNO₃ с концентрациями до 5 M [110]. В то же время смола имеет низкую аффинность к Y, а также к Fe(III) в растворах 1–6 M HCl и, следовательно, может быть эффективно использована для выделения ⁸⁹Zr из облученной мишени.

Основной проблемой применения гидроксаматных смол является использование щавелевой кислоты с высокой концентрацией (~1 М). Шавелевая кислота является токсичной, поскольку может вызывать острую почечную недостаточность из-за обструкции почечных канальцев оксалатом кальция. Дополнительно Пандя и соавт. [111] сообщают, что высокая стабильность оксалата циркония влияет на эффективность комплексообразования ⁸⁹Zr с макроциклическими лигандами. Так, при синтезе комплексов ⁸⁹Zr с DOTA, DOTAM и DOTP авторы считают более предпочтительным использование растворов $[^{89}Zr]ZrCl_4$, чем $[^{89}Zr]Zr$ -оксалата. Выход реакции комплексообразования ⁸⁹Zr с лигандом DOTA (инкубирование 120 мин, 99°С, pH 7.0) составил 65% и 100% для [⁸⁹Zr]Zr-оксалата и [⁸⁹Zr]ZrCl₄ соответственно. Несмотря на очевидные минусы, в настоящее время [⁸⁹Zr]Zr-оксалат используется практически во всех опубликованных процедурах синтеза ⁸⁹Zr-РФП, а для удаления щавелевой кислоты проводится очистка методом эксклюзионной хроматографии [72]. Тем не менее, в настоящее время действительно не существует однозначного мнения о влиянии щавелевой кислоты на комплексообразование ⁸⁹Zr с лигандами, обеспечивающими функциональную пригодность РФΠ.

Альтернативный вариант очистки ⁸⁹Zr с использованием гидроксаматной смолы был предложен Пандей и соавт. [112]. Для десорбции ⁸⁹Zr с гидроксаматной смолы авторы использовали фосфатный буфер (1.2 М К₂НРО₄/КН₂РО₄, pH 3.5). Колонку предварительно заполняли фосфатным буфером ~0.25 мл и выдерживали в течение 30 мин, после чего ⁸⁹Zr элюировали 2 мл буферного раствора с выходом 91.7 ± 3.7%. По мнению авторов, данный способ не уступает классическому методу получения [⁸⁹Zr]Zr-оксалата по хими-

Рис. 6. (а) гидроксамовая кислота, (б) гидроксаматный комплекс Zr(IV). R, R' – углеводородные радикалы.

ческой и радионуклидной чистоте. Согласно данным ICP–MS-анализа, в полученных растворах [⁸⁹Zr]Zr-оксалата и [⁸⁹Zr]Zr-фосфата было обнаружено 0.4–5.38 мг/л Al, 0.6–1.2 мг/л Fe, 0.15– 0.5 мг/л Y.

Для удаления избытка щавелевой кислоты из конечного раствора Мейсом и соавт. [55] были описаны способы декарбоксилирования (добавление H_2O_2 в 6 М НС1 при 80°С, сушка реакционной смеси при комнатной температуре в вакууме) и вакуумной сублимации (комнатная температура, 26.7 мПа). Однако следует отметить, что растворы ⁸⁹Zr после декарбоксилирования и сублимации показали различную эффективность комплексо-



Рис. 7. Схема получения [⁸⁹Zr]Zr-оксалата на гидроксаматной смоле.

Анионит	Элюент	Выход	Коэффициент очистки по Ү	Ссылка
AG MP-1M (Cl ⁻)	7.5 мл 6 M HCl	$84 \pm 4\%$	3.1×10^{5}	[108]
	5 мл 6 M HCl + 0.33 мМ NaF	$96.2\pm1.9\%$		
TBP Resin	1 мл 0.1 M HCl	$89\pm 3\%$	1.5×10^{5}	[63]

Таблица 5. Методы получения [89 Zr]ZrCl₄

образования с дефероксамином: ⁸⁹Zr, полученный сублимационным методом, образовывал комплексы с дефероксамином даже при очень низких концентрациях (выход > 90% при 10 мкМ дефероксамина), тогда как ⁸⁹Zr, полученный методом декарбоксилирования, образовывал комплексы с низким выходом даже при высокой концентрации дефероксамина (выход < 60% при 10 мМ). Позже Голландом и соавт. [54] был предложен более простой метод с использованием анионообменного картриджа Sep-pak QMA. ⁸⁹Zr количественно улавливается на картридже Sep-pak QMA, после чего картридж промывают большим объемом воды (~40 мл). ⁸⁹Zr полностью элюируют 300-500 мкл 1.0 М HCl. Данный способ позволяет удалить более 99.8% (СООН)2 и широко используется для получения [⁸⁹Zr]ZrCl₄ из [⁸⁹Zr]Zr-оксалата [54, 60, 63, 113, 114]. Стоит отметить, что элюирование картриджа Sep-pak QMA также возможно изотоническим раствором NaCl, но с низким выходом (22-38% в 500 мкл 0.9% NaCl) [54]. Позже несколькими группами были описаны альтернативные способы получения растворов ⁸⁹Zr высокой химической и радионуклидной чистоты в форме [⁸⁹Zr]ZrCl₄ (табл. 5).

О'Хара и соавт. [108] использовали для получения [⁸⁹Zr]ZrCl₄ анионообменную смолу AG MP-1M (Cl⁻). Авторы рассмотрели возможность элюирования ⁸⁹Zr растворами HCl различной концентрации (0.1–9 M), при этом оптимальная концентрация HCl составила 6 М. Однако часть ⁸⁹Zr оставалась на колонке (14 ± 5%). Для повышения эффективности элюирования был использован комбинированный раствор 6 М HCl + 0.33 мМ NaF. Необходимо отметить, что присутствие ионов F⁻ в конечном растворе неприемлемо для РФП, поэтому авторы дополнили данный метод второй колонкой, заполненной гидроксаматной смолой, для получения ⁸⁹Zr в форме [⁸⁹Zr]Zr-оксалата (выход >90% в 0.3 мл 0.8 М (СООН)₂ [107]).

Гравес и соавт. [63] исследовали возможность получения $[^{89}$ Zr]ZrCl₄ на смолах UTEVA и TBP. Авторы отмечают, что, несмотря на высокие коэффициенты распределения при $C_{\rm HCl}$ > 9 М на обеих смолах, смола UTEVA характеризуется более медленной кинетикой сорбции. Наиболее высокая эффективность разделения была достигнута на смоле TBP Resin (выход 89 ± 3% в 1 мл 0.1 М HCl). Однако, согласно данным MP-AES-анализа, метод, основанный на смоле TBP Resin, показал более низкую эффективность очистки от примесных металлов, таких как Ni, Fe, Cr, Mn, Си, по сравнению с двухстадийным методом, основанным на гидроксаматной смоле и картридже Sep-pak QMA. Важно отметить, что для работы с $[^{89}$ Zr]ZrCl₄ при pH > 5 необходимо введение в раствор комплексонов для предотвращения гидролиза ⁸⁹Zr [54, 63, 114].

Поскольку оксалат циркония является потенциально токсичным, а хлорид циркония склонен к гидролизу, авторами настоящего обзора была предложена технология получения растворов ⁸⁹Zr в форме [⁸⁹Zr]Zr-цитрата [92]. Данный метод основан на использовании комбинации гидроксаматной смолы ZR Resin с хелатной смолой Chelex-100, которая при различных значениях рН способна выступать в качестве анионита, катионита или хелатора [115]. Результаты, полученные при изучении распределения U, Zr-Nb, Th, Mo, Te, Tc на смоле Chelex-100 (NH_4^+ -форма), свидетельствуют о том, что Zr имеет сравнительно низкие коэффициенты распределения (<30) при сорбции из разбавленных растворов серной, соляной, лимонной и винной кислот и высокий (>100) коэффициент распределения в случае 0.1 М щавелевой кислоты при pH < 1. При повышении значения pH коэффициенты распределения уменьшаются и достигают нуля при pH > 4, что позволяет проводить высокоэффективную десорбцию растворами солей различных карбоновых кислот [116, 117]. Данное свойство было использовано для разработки метода



Рис. 8. Метод получения [⁸⁹Zr]Zr-цитрата.

двухступенчатой очистки: на первой стадии проводится высокоселективная очистка на гидроксаматной смоле ZR-resin, после чего получаемый [⁸⁹Zr] Zr-оксалат используется для сорбции на второй колонке со смолой Chelex-100. Элюирование ⁸⁹Zr проводится 0.1–1 М раствором цитрата натрия с высоким выходом (>90%) (рис. 8). Полученный раствор имеет концентрацию, близкую к изотонической, значения pH, близкие к физиологическим, стабилен не менее 14 сут и пригоден для синтеза РФП.

Одной из важнейших характеристик таргетного РФП в настоящее время является эффективная молярная активность (ЭМА), поскольку инъекция РФП с низкой ЭМА может привести к насыщению целевых рецепторов избытком немеченого лиганда, что приведет к снижению качества диагностического исследования. Метод расчета ЭМА для ⁸⁹Zr основан, как правило, на титровании бифункционального хелатора дефероксамина (ДФО) и поэтому учитывает наличие любого металла, способного образовывать комплексы с ДФО [54, 106]. Стоит отметить, что данная величина является не идеальной для сравнения чистоты полученных растворов, поскольку зависит от параметров облучения. Экспериментально показано, что увеличение времени облучения, тока и энергии пучка приводит к увеличению ЭМА, равно как и увеличение толщины и/ или массы мишени снижает ЭМА [71]:

$$\Im MA = \frac{Y \times IC}{2 \times C_{50\%}},$$

где Y – выход изотопа, МБк/(мкА·ч); ІС–интегральный ток пучка, мкА·ч; $C_{50\%}$ – концентрация хелатора, необходимая для достижения 50%-ного выхода комплексообразования.

ЭМА также зависит от химической формы 89 Zr и присутствия эксципиентов. Сегодня эксперименты по определению ЭМА преимущественно выполнены с [89 Zr]Zr-оксалатом, в то время как для [89 Zr]Zr-хлорида получены лишь единичные данные (табл. 6).

Максимально ЭМА (379 \pm высокая 23 ГБк/мкмоль) получена в настоящее время при фракционном элюировании [89Zr]Zr-оксалата с гидроксаматной смолы [71]. Необходимо отметить, что авторы лишь изредка публикуют данные по титрованию дефероксамина и не указывают итоговое значение ЭМА. Так, Голланд и соавт. [54] сообщают о достижении С50% при концентрации ДФО ~9 пмоль (ЭМА 17.39-44.215 ГБк/мкмоль), Охара и соавт. [106] – $C_{50\%}$ ~10 пмоль ДФОМ (44 ± 7 ГБк/мкмоль), Вутен и соавт. [56] – C_{50%} = 0.4 нмоль DFO-NCS (4.0 ± 0.3 ГБк/мкмоль).

При обсуждении ЭМА необходимо подчеркнуть противоречивые данные, полученные для

Форма ⁸⁹ Zr	Метод получения	Метод измерения	ЭМА, ГБк/мкмоль	Ссылка
[⁸⁹ Zr]Zr-хлорид	TBP resin	Титрование ДОТА	0.085 ± 0.048	[63]
	Гидроксаматная смола +		0.518 ± 0.056	
	Sep-pak QMA	Титрование ДФО	33.7-84.6	[60]
[⁸⁹ Zr]Zr-оксалат	Гидроксаматная смола	Титрование ДФО	0.2-13.1	[56]
		Титрование DFO-NCS	4.0 ± 0.3	[57]
		Титрование ДФО	17.4-44.2	[54]
			36.3 ± 2.3	[67]
			60 ± 70	[68]
			75 ± 8	[63]
			75.5–158.4	[60]
			105.0 ± 70.3	[118]
			51-379	[71]
		Титрование ДФОМ	44 ± 7	[106]
	AG MP-1M (Cl ⁻) + гидрок-		279 ± 61	[107]
	саматная смола			
[⁸⁹ Zr]Zr-фосфат	Гидроксаматная смола	ICP-MS	41.2 ± 19.2	[112]

Таблица 6. Сравнение ЭМА для различных форм ⁸⁹Zr

растворов [⁸⁹Zr]Zr-хлорида. В частности, Гравес и соавт. [63] наблюдали отличающиеся значения ЭМА для [⁸⁹Zr]Zr-хлорида, которые были получены различными методами: один образец был получен конверсией [89Zr]Zr-оксалата в [⁸⁹Zr]Zr-хлорид на картридже Sep-pak QMA (518 ± 56 МБк/мкмоль), второй – на смоле ТВР-Resin (85 ± 48 МБк/мкмоль). Для определения ЭМА использовали хелатор ДОТА, и реакцию комплексообразования проводили в достаточно жестких условиях (рН 5.0-7.5, 90°С, 45 мин), однако авторы отмечают значительный гидролиз [⁸⁹Zr]Zr-хлорида, а природа различий между образцами остается невыясненной. Еще одним примером является работа [60], в которой сообщается о близких значениях ЭМА для [89Zr]Zr-оксалата [⁸⁹Zr]Zr-хлори-(75.5 - 158.4)ГБк/мкмоль) И да, полученного на картридже Sep-pak QMA (33.7-84.6 ГБк/мкмоль). Кроме того, авторы указывают, что в конечном растворе [89Zr]Zr-хлорида были обнаружены оксалат-ионы (1.55 ± 0.37 мг/мл). Мы считаем, что данные различия ЭМА для [⁸⁹Zr]Zr-хлорида вызваны неполной очисткой от щавелевой кислоты на картридже Sep-pak QMA, поскольку присутствие даже следовых количеств щавелевой кислоты приводит к изменению хроматографического поведения [⁸⁹Zr]Zr-хлорида [92].

Таким образом, способы получения растворов ⁸⁹Zr значительное влияют на дальнейший синтез и эффективность РФП Например, описано несколько противоречивых результатов доклинических исследований. Абу и соавт. [119] наблюдали накопление [⁸⁹Zr]Zr-хлорида в мягких тканях, а затем в скелете, тогда как Голланд и соавт. [54] отмечают высокое накоплении [89Zr]Zr-хлорида в печени. Аналогичным примером является результаты, представленные в работах [35, 119]. Абу и соавт. [119] обнаружили высокое накопление [⁸⁹Zr]Zr-фосфата в печени (~60%/г) и селезенке, сохраняющееся в течение 6 сут. Однако данные, представленные Бансал и соавт. [35] показывают, что после внутривенного введения [89Zr]Zr-фосфата накопление активности происходит главным образом в скелете. Наиболее вероятным объяснением данных фактов является присутствие ⁸⁹Zr в коллоидной форме. Таким образом, помимо исследования методов получения радионуклида необходим тщательный подход к разработке и постадийному контролю качества как исходных субстанций, так и готовых РФП на основе ⁸⁹Zr, поскольку даже для радионуклидов, которые уже прочно вошли в мировую клиническую практику, например, ⁶⁸Ga, все же существуют некоторые неясности и особенности в анализе радиохимической чистоты его препаратов [120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается значительный прогресс в области разработки и синтеза РФП на основе ⁸⁹Zr. Несмотря на многообещающие результаты, полученные при проведении клинических и доклинических исследований, имеется ряд проблем, связанных со сложностью выделения, хелатирования, синтеза конъюгатов и контроля качества полученных РФП. Использование гидроксаматных смол значительно упростило технологию получения растворов ⁸⁹Zr, позволяя эффективно очишать ⁸⁹Zr от мишенного иттрия и различных металлических примесей. однако данный метод имеет существенный недостаток – основным элюентом является щавелевая кислота. В связи с этим весьма перспективной химической формой для синтеза РФП и является цитрат циркония-89. Мы надеемся, что разработка технологии получения исходных растворов даст толчок к развитию технологии РФП ⁸⁹Zr в целом, и разработанные препараты займут свое место в клинической практике.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zeglis B.M., Lewis J.S. // Dalton Trans. 2011. Vol. 40, N 23. P. 6168–6195.
- Holland J.P., Williamson M.J., Lewis J.S. // Mol. Imaging. 2010. Vol. 9, N 1. P. 7290–2010.
- Sánchez-Crespo A., Andreo P., Larsson S.A. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2004. Vol. 31, N 1. P. 44–51.
- Conti M., Eriksson L. // EJNMMI Physics. 2016. Vol. 3, N 1. P. 8.
- Disselhorst J.A., Brom M., Laverman P. // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51, N 4. P. 610–617.
- Moses W.W. // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res., Sect. A. 2011. Vol. 648, N 1. P. 236–240.
- Laboratoire National Henri Becquerel [Электронный pecypc] URL: http://www.lnhb.fr/en/ (дата обращения: 1.02.2020).
- Grignon C., Barbet J., Bardiès M., Carlier T. // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res., Sect. A. 2007. Vol. 571, N 1–2. P. 42–145.
- 9. National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory [Электронный ресурс] URL: https://www.

nndc.bnl.gov (дата обращения: 1.02.2020).

- 10. Nayak T.K., Brechbiel M.W. // Bioconjugate Chem. 2009. Vol. 20, N 5. P. 825–841.
- Lubberink M., Van Schie A., de Jong H.W. et al. // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47, N 8. P. 1375–1381.
- 12. Börjesson P.K., Jauw Y.W., Boellaard R. et al. // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12,. N 7. P. 2133–2140.
- Börjesson P.K., Jauw Y.W., de Bree R. et al. // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50, N 11. P. 1828–1836.
- Menke-van der Houven C.W., van Oordt E.C.G., Huisman M.C. et al. // Oncotarget. 2015. Vol. 6, N 30. P. 30384.
- Pandit-Taskar N., O'Donoghue J.A., Durack J.C. et al. // Clin. Cancer Res. 2015. Vol. 21, N 23. P. 5277–5285.
- Pandit-Taskar N., O'Donoghue J.A., Beylergil V. et al. // Eur. J. Nucl. Med. 2014. Vol. 41, N 11. P. 2093–2105.
- 17. den Hollander M.W., Bensch F., Glaudemans A.W. et al. // J. Nucl. Med. 2015. Vol. 56, N 9. P. 1310–1314.
- Lamberts L.E., Menke-van der Houven C.W., ter Weele E.J. et al. // Clin. Cancer Res. 2016. Vol. 22, N 7. P. 1642–1652.
- Dijkers E.C., Kosterink J.G., Rademaker A.P. et al. // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50, N 6. P. 974–981.
- Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 87, N 5. P. 586–592.
- 21. Gebhart G., Lamberts L.E., Wimana Z. et al. // Ann. Oncol. 2015. Vol. 27, N 4. P. 619–624.
- Muylle K., Flamen P., Vugts D.J. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. Vol. 42, N 8. P. 1304–1314.
- Rizvi S.N., Visser O.J., Vosjan M.J. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2012. Vol. 39, N 3. P. 512–520.
- 24. Gaykema S.B., Brouwers A.H., Lub-de Hooge M.N. et al. // J. Nucl. Med. 2013. Vol, 54. N 7. P. 1014–1018.
- 25. Bahce I., Huisman M.C., Verwer E.E. et al. // EJNMMI Res. 2014. Vol. 4, N 1. P. 35.
- Oosting S.F., Brouwers A.H., van Es S.C. et al. // J. Nucl. Med. 2015. Vol. 56, N 1. P. 63–69.
- 27. van Asselt S.J., Oosting S.F., Brouwers A.H. et al. // J. Nucl. Med. 2014. Vol. 55, N 7. P. 1087–1092.
- Viola-Villegas N.T., Sevak K.K., Carlin S.D. et al. // Mol. Pharmaceutics. 2014. Vol. 11, N 11. P. 3965–3973.
- 29. *Vosjan M.J., Vercammen J., Kolkman J.A. et al.* // Mol. Cancer Ther. 2012. Vol. 11, N 4. P. 1017–1025.
- 30. Nagengast W.B., Lub-de Hooge M.N., Oosting S.F. et al. // Cancer Res. 2011.Vol. 71, N 1. P. 143–153.
- 31. Hoeben B.A., Kaanders J.H., Franssen G.M. et al. // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51, N 7. P. 1076–1083.
- 32. *Jacobson O., Zhu L., Niu G. et al.* // Mol. Imaging Biol. 2011. Vol. 13, N 6. P. 1224–1233.

- Charoenphun P., Meszaros L.K., Chuamsaamarkkee K. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. Vol. 42, N 2. P. 278–287.
- Sato N., Wu H., Asiedu K. O. et al. // Radiology. 2015. Vol. 275, N 2. P. 490–500.
- 35. Bansal A., Pandey M.K., Demirhan Y.E. et al. // EJNMMI Res. 2015. Vol. 5, N 1. P. 19.
- Heneweer C., Holland J.P., Divilov V. et al. // J. Nucl. Med. 2011.Vol. 52, N 4. P. 625–633.
- Heuveling D.A., Visser G.W., Baclayon M. et al. // J. Nucl. Med. 2011. Vol. 52, N 10. P. 1580–1584.
- Ruggiero A., Villa C.H., Holland J.P. et al. // Int. J. Nanomed. 2010.Vol. 5, P. 783–802.
- Keliher E.J., Yoo J., Nahrendorf M. et al. // Bioconjugate Chem. 2011. Vol. 22, N 12. P. 2383–2389.
- 40. Deri M.A., Zeglis B.M., Francesconi L.C., Lewis J.S. // Nucl. Med. Biol. 2013. Vol, 40. N 1. P. 3–14.
- 41. *Fischer G., Seibold U.,* Schirrmacher R. et al. // Molecules. 2013. Vol. 18, P. 6469–6490.
- Marquez-Nostra B.V., Viola N. The Radiopharmaceutical Chemistry of Zirconium-89 // Radiopharmaceutical Chemistry / Eds J. Lewis, A. Windhorst, B. Zeglis. Cham: Springer, 2019. P. 371–390.
- Bhatt N.B., Pandya D.N., Wadas T.J. // Molecules. 2018. Vol. 23, N 3. P. 638.
- Heskamp S., Raavé R., Boerman O. et al. // Bioconjugate Chem. 2017. Vol. 28, N 9. P. 2211–2223.
- Vugts D.J., Van Dongen G. // Drug Discov. Today. 2011. Vol. 8, N 2–4. P. 53–61.
- 46. Audi G., Wapstra A.H., Thibault C. // Nucl. Phys. A. 2003. Vol. 729, N 1. P. 337–676.
- 47. Saha G.B., Porile N.T., Yaffe L. // Phys. Rev. 1966. Vol. 144, N 3. P. 962–971.
- Kandil S.A., Spahn I., Scholten B. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2007. Vol. 65, N 5. P. 561–568.
- 49. Laforest R., Lapi S. E., Oyama R. et al. // Mol. Imaging Biol. 2016. Vol. 16, N 6. P. 952–959.
- Lewis V.E., Zieba K.J. // Nucl. Instrum. Meth. 1980. Vol. 174, N 1–2. P. 141–144.
- Semkova V., Bauge E., Plompen A.J.M., Smith D.L. // Nucl. Phys. A. 2010. Vol. 832, N 3–4. P. 149–169.
- Omara H.M., Hassan K.F., Kandil S.A. et al. // Radiochim. Acta. 2009. Vol. 97, N 7. P. 467–471.
- Kasbollah A., Eu P., Cowell S., Deb P. // J. Nucl. Med. Technol. 2013. Vol. 41, N 1. P. 35–41.
- 54. *Holland J.P., Sheh Y., Lewis J.S.* // Nucl. Med. Biol. 2009. Vol. 36. P. 729–739.
- 55. *Meijs W.E., Herscheid J.D.M., Haisma H.J.* // Appl. Radiat. Isot. 1994. Vol. 45, N 12. P. 1143–1147.
- Wooten A., Madrid E., Schweitzer G.D. et al. // Appl. Sci. 2013. Vol. 3, N 3. P. 593–613.

- 57. Queern S.L., Aweda T.A., Massicano A.V.F. et al. // Nucl. Med. Biol. 2017. Vol. 50. P. 11–16.
- Dabkowski A.M., Probst K., Marshall C. // AIP Conf. Proc. 2012. Vol. 1509, N 1. P. 108–113.
- Tang Y., Shuntao L., Yang Y. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2016. Vol. 118. P. 326–330.
- Lin M., Mukhopadhyay U., Waligorski G.J., Balatoni J.A. // Appl. Radiat. Isot. 2016. Vol. 107. P. 317–322.
- Link J.M., Krohn K.A., Eary J.F. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1986. Vol. 23. P. 1297–1298.
- 62. *Link J.M., Krohn K.A., O'Hara M.J. //* Appl. Radiat. Isot. 2017. Vol. 122. P. 211–214.
- Graves S.A., Kutyreff C., Barrett K.E. et al. // Nucl. Med. Biol. 2018. Vol. 64–65. P. 1–7.
- Dejesus O.T., Nickles R.J. // Appl. Radiat. Isot. 1990. Vol. 41, N 8. P. 789–790.
- Ciarmatori A., Cicoria G., Pancaldi D. et al. // Radiochim. Acta. 2011. Vol. 99, N 10. P. 631–634.
- Walther M., Gebhardt P., Grosse-Gehling P. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2011. Vol. 69, N 6. P. 852–857.
- Scharli R.K., Price R.I., Chan S. et al. // AIP Conf. Proc. 2012. Vol. 1509, N 1. P. 101–107.
- Ellison P.A., Valdovinos H.F., Graves S.A. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2016. Vol. 118, P. 350–353.
- Zweit J., Downey S., Sharma H.L. // Appl. Radiat. Isot. 1991. Vol. 42, N 8. P. 199–201.
- Kandil S.A., Scholten B., Saleh Z.A. et al. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2007. Vol. 274, N 1. P. 45–52.
- Alnahwi A., Tremblay S., Guérin B. // Appl. Sci. 2018. Vol. 8. N 9. P. 1579.
- Verel I., Visser G.W., Boellaard R. et al. // J. Nucl. Med. 2003. Vol. 44. N 8. P. 1271–1281.
- Rowshanfarzad P., Jalilian A., Sabet M. // Nukleonika. 2005. Vol. 50, N 3. P. 97–103.
- 74. Khandaker M.U., Kim K., Lee M.W. et al. // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res., Sect. B. 2012. Vol. 271, P. 72–81.
- Uddin M.S., Khandaker M.U., Kim K.S. et al. // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res., Sect. B. 2008. Vol. 266, N 1. P. 13–20.
- 76. Levkovski V.N. Cross Sections of Medium Mass Nuclide Activation (A = 40-100) by Medium Energy Protons and Alpha Particles (E = 10-50 MeV). Moscow: Inter-Vesi, 1991.
- Sharifian M., Sadeghi M., Alirezapour B. // Appl. Radiat. Isot. 2017. Vol. 127. P. 161–165.
- Taghilo M., Kakav T., Rajabifar S., Sarabadani P. // Int. J. Phys. Sci. 2012. Vol. 7, N 9. P. 1321–1325.
- Mustafa M.G., West H.I., Jr., O'Brien H. et al. // Phys. Rev. 1988. Vol. 38, N 4. P. 1624.
- 80. Infantino A., Cicoria G., Pancaldi D. et al. // Appl.

Radiat. Isot. 2011. Vol. 69, N 8. P. 1134-1137.

- Uddin M. S., Baba M., Hagiwara M. et al. // Radiochim. Acta. 2007. Vol. 95, N. 4. P. 187–192.
- Manenti S., Haddad F., Groppi F. // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res., Sect. B. 2019. Vol. 458. P. 57–60.
- 83. Lebeda O., Štursa J., Ráliš, J. // Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res., Sect. B. 2015. Vol. 360. P. 118–128.
- Shannon R. D. // Acta Crystallogr., Sect. A. 1976. Vol. 32, N 5. P. 751–767.
- Соловкин А.С., Цветкова З.Н. // Успехи химии. 1962. Т. 31, N 11. С. 1394–1416.
- Ekberg C., Källvenius G., Albinsson Y., Brown P. L. // J. Solution Chem. 2004. Vol. 33, N 1. P. 47–79.
- Mayer A., Bradshaw G. // Analyst. 1952. Vol. 77, N 918. P. 476–483.
- Benedict J.T., Schumb W.C., Coryell C.D. // J. Am. Chem. Soc. 1954. Vol. 76, N. 8. P. 2036–2040.
- Aja S.U., Wood S.A., Williams-Jones A.E. // Appl. Geochem. 1995. Vol. 10, N 6. P. 603–620.
- Ryabchikov D.I., Marov I.N., Ermakov A.N., Belyaeva V.K. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1964. Vol. 26, N 6. P. 965–980.
- Thomas A.W., Owens H.S. // J. Am. Chem. Soc. 1935. Vol. 57, N 10. P. 1825–1828.
- Larenkov A., Bubenschikov V., Makichyan A. et al. // Molecules. 2019. Vol. 24, N 8. P. 1534. doi: 10.3390/ molecules24081534.
- Kobayashi T., Sasaki T., Takagi I., Moriyama H. // J. Nucl. Sci. Technol. 2009. Vol. 46, N 2. P. 142–148.
- 94. Bunney L.R., Ballou N.E., Pascual J., Foti S. // Anal. Chem. 1959. Vol. 31, N 3. P. 324–326.
- 95. Wish L. // Anal. Chem. 1959. Vol. 31, N 3. P. 326-330.
- Coleman G.H. The Radiochemistry of Plutonium, National Academy of Sciences, National Research Council, 1965.
- Nelson F., Murase T., Kraus K.A. // J. Chromatogr. 1964. Vol. 13. P. 503–535.
- Das S.S., Chattopadhyay S., Barua L. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2017. Vol. 313, N 3. P. 1–5.
- 99. *Ivanov P. I., Jerome S. M., Bozhikov G. A. et al.* // Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 90. P. 261-264.
- 100. Dutta B., Maiti M., Lahiri S. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2009. Vol. 281, N 3. P. 663.
- 101. Mathev V.J., Khopkar S.M. // Chem. Anal. 1997. Vol. 42, N 5. P. 651–658.
- Lahiri S., Mukhopadhyay B., Das N.R. // Appl. Radiat. Isot. 1997. Vol. 48, N 7. P. 883–886.
- 103. Lahiri S., Mukhopadhyay B., Das N.R. // J. Radioanal.

Nucl. Chem. 1997. Vol. 218, N 2. P. 229–231.

- 104. Baroncelli F., Grossi G. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1965. Vol. 27, N. 5. P. 1085–1092.
- 105. Guérard F., Lee Y.S., Tripier R. et al. // Chem. Commun. 2013. Vol. 49, N 10. P. 1002–1004.
- 106. O'Hara M.J., Murray N.J., Carter J.C. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2018. Vol 132. P. 85–94.
- 107. O'Hara M.J., Murray N.J., Carter J.C. et al. // J. Chromatogr. A. 2018. Vol. 1567. P. 37–46.
- 108. O'Hara M.J., Murray N.J., Carter J.C., Morrison S.S.// J. Chromatogr. A. 2018. Vol. 1545. P. 48–58.
- 109. ZR Resin: Product sheet. Triskem International. P. 2-4.
- 110. TrisKem International, posters and presentations [Электронный pecypc] URL: https://www.triskeminternational.com/posters-and-presentations.php (дата обращения: 1.02.2020).
- Pandya D.N., Bhatt N., Yuan H. et al. // Chem. Sci. 2017. Vol. 8. P. 2309–2314.
- 112. Pandey M.K., Bansal A., Engelbrecht H.P. et al. // Nucl. Med. Biol. 2016. Vol. 43, N 1. P. 97–100.
- 113. Baur B., Andreolli E., Al-Momani E. et al. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2014. Vol. 299, N 3. P. 1715–1721.
- 114. Severin G.W., Jorgensen J.T., Wiehr S. et al. // Nucl. Med. Biol. 2015. Vol. 42, N 4. P. 360–368.
- 115. Schmuckler G. // Talanta. 1965. Vol. 1, N 3. P. 281–290.
- 116. El-Sweify F.H., Shabana R., Abdel-Rahman N., Aly H.F. // Radiochim. Acta. 1985. Vol. 38, N 4. P. 211–214.
- El-Sweify F. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1997.
 Vol. 222, N 1–2. P. 55–59.
- 118. Pandey M. K., Engelbrecht H. P., Byrne J. F. et al. // Nucl. Med. Biol. 2014. Vol. 41, N 4. P. 309–316.
- Abou D.S., Ku T., Smith-Jones P.M. // Nucl. Med. Biol. 2011. Vol. 38, N 5. P. 675–681.
- 120. Ларенков А.А., Марук А.Я., Кодина Г.Е. // Радиохимия. 2018. Т. 60, № 6. С. 535–542.