






А.А. Ларенков 
Ю.А. Митрофанов 
М.Г. Рахимов 

Особенности и практические аспекты определения радиохимической чистоты рецепторспецифичных препаратов лютеция-177 на примере [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства России,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ Ларенков Антон Алексеевич; anton.larenkov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Одним из основных критериев качества радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), используемых в клинической практике, является радиохимическая чистота (РХЧ). Результаты анализа РХЧ зависят от используемой методики анализа, а также параметров детектирования, специфичных для конкретной аналитической системы. При анализе данных литературы по синтезу, фармацевтической разработке, доклиническим и клиническим исследованиям одного и того же РФЛП можно отметить существенные различия результатов определения величины РХЧ, что обуславливает актуальность тщательного выбора условий анализа и исследования их влияния на результат. **Цель работы:** сопоставление опубликованных ранее и разработанных нами методик анализа РХЧ препаратов ¹⁷⁷Lu на примере [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 для определения радиохимических примесей, а также определение параметров аналитической системы, оказывающих существенное влияние на интерпретацию полученных результатов анализа. **Материалы и методы:** в качестве модели препарата использовали образцы [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 с объемной активностью ¹⁷⁷Lu 150–4800 МБк/мл, содержащего 10–100 мкмоль/л прекурсора PSMA-617 и 30 ммоль/л натрия ацетата в качестве буферного раствора (pH 4,5). Контроль препаратов проводили методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии. **Результаты:** показано существенное влияние выбранной методики анализа на результаты оценки РХЧ [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Профиль возможных радиохимических примесей требует применения методик ВЭЖХ-анализа с высокой разрешающей способностью. **Выводы:** разработанный и применяемый нами метод является достаточно эффективным. продемонстрировано влияние параметров детектирующей системы, в частности длины проточной кюветы, ее внутреннего объема, а также средств обработки аналитического сигнала (параметры выделения пиков, сглаживания, вычитание/подавление шума) на результаты оценки РХЧ. Данный факт требует проведения процедур валидации с учетом особенностей конкретной аналитической системы, а также демонстрирует необходимость оценки межлабораторной прецизионности в рамках внедрения и верификации аналитических методик.

Ключевые слова: радиофармпрепарат; контроль качества; радиохимическая чистота; радиохимические примеси; лютеций-177; ВЭЖХ; PSMA-617

Для цитирования: Ларенков А.А., Митрофанов Ю.А., Рахимов М.Г. Особенности и практические аспекты определения радиохимической чистоты рецепторспецифичных препаратов лютеция-177 на примере [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(4):455–467. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-455-467>

A.A. Larenkov 
Yu.A. Mitrofanov 
M.G. Rakhimov 

Features and Practical Aspects of Radiochemical Purity Determination of Receptor-Specific Lu-177 Radiopharmaceuticals as Exemplified by [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Anton A. Larenkov; anton.larenkov@gmail.com

ABSTRACT

Radiochemical purity (RCP) is one of the key quality criteria for radiopharmaceuticals (RPs) used in clinical practice. The results of RCP measurements depend on the analytical technique, as well as detection parameters, which are specific to a particular analytical system. When reviewing literature data on the synthesis, pharmaceutical development, preclinical and clinical trials of the same radiopharmaceutical by different authors, one may note significant variability in the RCP values obtained. Hence, it is important to carefully select analysis parameters and study their influence on the results. **The aim of the study** was to compare previously published and self-developed procedures for RCP analysis of ¹⁷⁷Lu-RPs in terms of their efficiency in the detection and quantification of possible radiochemical impurities, as well as to determine the analytical system parameters that have a significant impact on the interpretation of the analysis results, using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 as a case study. **Materials and methods:** the study used samples of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 with a volume activity of lutetium-177 of 150–4800 MBq/mL, containing 10–100 μmol/L of the PSMA-617 precursor and 30 mmol/L of sodium acetate as a buffering solution (pH 4.5). The samples were tested by high-performance liquid chromatography (HPLC) and thin-layer chromatography in the conditions described in the literature and developed in the course of the work. **Results:** the study showed a significant influence of the chosen analytical procedure on the results of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RCP assessment. The profile of possible radiochemical impurities requires the use of high-resolution HPLC techniques. **Conclusions:** the analytical procedure developed and applied by the authors is quite effective. The results of RCP assessment are influenced by the detection system parameters, such as the length and inner diameter of the flow cell and the means of analytical signal processing (peak extraction parameters, smoothing parameters, and noise subtraction/suppression). This fact necessitates validation considering the characteristics of a particular analytical system and demonstrates the need to assess interlaboratory precision in the framework of the implementation and verification of analytical procedures.

Key words: radiopharmaceutical product; quality control; radiochemical purity; radiochemical impurities; lutetium-177; HPLC; PSMA-617

For citation: Larenkov A.A., Mitrofanov Yu.A., Rakhimov M.G. Features and practical aspects of radiochemical purity determination of receptor-specific Lu-177 radiopharmaceuticals as exemplified by [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv* = *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):455–467. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-455-467>

Введение

Применение лекарственных препаратов для таргетной радионуклидной терапии (РНТ), эффективность которых установлена в ходе клинических испытаний, в настоящее время признается безопасным, экономически и логистически конкурентоспособным методом лечения первичного рака,

а также отдаленных метастазов [1]. Большинство применяемых и разрабатываемых сегодня радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для РНТ содержат β-излучающие радионуклиды, среди которых ¹⁷⁷Lu представляется одним из наиболее перспективных благодаря его ядерно-физическим свойствам, а также

отработанным методам получения в необходимых количествах [2–4]. В мировой клинической практике одобрены для применения два РФЛП на основе ^{177}Lu : [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (оксодотреотид, Lutathera® [5]; РНТ нейроэндокринных опухолей) и [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (випивотида тетраксетан¹, Pluvicto™; РНТ метастатического кастратрезистентного рака предстательной железы). В настоящее время количество препаратов для РНТ составляет примерно одну треть от общего количества РФЛП на мировом фармацевтическом рынке. Однако ожидается, что в ближайшие годы этот сегмент рынка будет расти с двузначным годовым темпом роста из-за увеличения применения терапевтических радионуклидов при различных патологических состояниях. Разработка новых терапевтических РФЛП с ^{177}Lu активно продолжается. Основная номенклатура применяемых и разрабатываемых сегодня РФЛП на основе ^{177}Lu представлена низкомолекулярными лигандами к различным рецепторам (агонисты и антагонисты на основе разнообразных пептидов, пептидомиметиков, витаминов, небольших молекул), а также модифицированными моноклональными антителами и их фрагментами.

Используемые в клинической практике РФЛП для выпуска должны соответствовать высоким критериям качества, ключевым среди которых является радиохимическая чистота (РХЧ). Многие применяемые сегодня РФЛП не имеют ни регистрационного удостоверения², ни отдельной (частной) фармакопейной статьи в национальных и международных фармакопеях, поэтому для контроля качества и клинического применения данных РФЛП необходимо руководствоваться требованиями общих фармакопейных статей. Выбор и рутинное использование того или иного метода (методики) анализа РХЧ при контроле качества РФЛП, изготавливаемого на месте для применения непосредственно в медицинской организации, целиком и полностью остается за данной организацией. Однако выполняемые в рамках контроля качества измерения часто основаны на параметрах детектирования, специфичных для конкретной аналитической системы. При анализе данных литературы по синтезу, фармацевтической разработке, доклиническим и клиническим

исследованиям одного и того же РФЛП различных групп исследователей можно обратить внимание на существенные различия представленных результатов определения величины РХЧ. Сложность в сопоставлении результатов обусловлена в первую очередь выбором различных методов анализа. При этом даже при проведении мультицентровых клинических исследований одного РФЛП, когда различные группы используют одни и те же стандартизированные методы синтеза и анализа, но различные системы (хроматографы, хроматограмм-сканеры) и средства детектирования радиоактивности, возникают различия в определяемых уровнях РХЧ препаратов [1].

Радиохимическая чистота — основной критерий качества РФЛП — является относительной величиной, выражающей отношение активности радионуклида, который присутствует в препарате в заявленной химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате. Определение РХЧ требует эффективного разделения различных химических соединений для количественного (в относительных единицах) определения индивидуальных примесей в препарате, с которыми ассоциирована активность используемого радионуклида, и расчета процента активности, связанной с основной химической формой. При этом требование к РХЧ должно выполняться в течение всего срока годности, а для определения РХЧ, в принципе, могут быть использованы различные методы физико-химического анализа: бумажная, тонкослойная, газовая, высокоэффективная жидкостная хроматография, электрофорез и др.³ Основными методами определения РХЧ сегодня являются тонкослойная хроматография (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с радиометрическим детектированием. ТСХ является достаточно просто реализуемым методом, позволяющим быстро определить уровень радиохимической конверсии радионуклида (выход реакции синтеза), а также установить содержание непрореагировавшей (ионной/свободной) и гидролизованной (коллоидной; в случае радионуклидов-металлов) форм радионуклида. Эффективность метода ВЭЖХ в анализе РФЛП вызывает ряд дискуссий. Несмотря на практически повсеместное

¹ Novartis Pluvicto™ approved by FDA as the first targeted radioligand therapy for treatment of progressive, PSMA-positive, metastatic, castration-resistant prostate cancer. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-pluvictotm-approved-fda-first-targeted-radioligand-therapy-treatment-progressive-psma-positive-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>

² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

³ ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

использование ВЭЖХ при определении РХЧ различных РФЛП, возникают сложности, связанные с необходимостью наличия у радионуклида подходящих для детектирования γ -линий (актуально в случае α -излучателей), невозможностью определения радиохимических примесей в форме коллоидов, неоднозначностью метода в отношении ионных форм радионуклида и в целом с определением и гарантией полноты выхода активности вводимой в хроматограф пробы (введено/найденно, *recovery*). Однако только метод ВЭЖХ позволяет получить необходимую информацию по содержанию в препарате родственных радиохимических примесей, продуктов деградации векторной молекулы, соотношению возможных форм энантиомеров и диастереомеров и т. п. Как правило, для большинства РФЛП при анализе РХЧ используют комбинацию методов тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии ТСХ и ВЭЖХ.

Радиохимические примеси в РФЛП могут образовываться в результате:

- переноса радиохимических примесей из раствора радионуклида (радиоактивного предшественника) в ГЛФ РФЛП в процессе синтеза;
- последующих химических реакций, зависящих от условий проведения синтеза и параметров реакционной среды (кислотность, температура, время, вспомогательные компоненты);
- неполного препаративного разделения реакционной смеси после синтеза;
- ионизирующего излучения радионуклида (авторадиолиз);
- химических изменений в процессе хранения.

Поскольку для синтеза монодозы РФЛП [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 используют активности ^{177}Lu от 2 до 8 ГБк (как правило 6–7,4 ГБк [6–8]), а в ряде случаев проводят синтез препарата из расчета на несколько пациентов (в работе [9], например, приведена методика синтеза препарата с активностью ^{177}Lu 40,0 \pm 5,5 ГБк), то процессы радиолиза в ходе получения готовой лекарственной формы (ГЛФ) [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и ее хранения приобретают существенное влияние [10]. Сравнивая результаты исследований по стабильности ГЛФ [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 во времени (например, [9–16]), можно заметить несоответствие в величине определяемой РХЧ препарата

(и представленных первичных хроматографических данных) как на момент приготовления, так и в процессе хранения. Так, например, в работах [9] и [15] при определении стабильности [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 различие в величине РХЧ на вторые сутки хранения составляет около 30%: ~94 и ~60% соответственно в [9] и [15], притом что в работе [15] препараты готовили в аскорбатном буфере, который является радиопротектором. Существенная разница наблюдается и в детектируемом профиле, и в количестве примесей. Также можно отметить разницу в характеристиках пиков основного вещества на представленных хроматограммах (фактор асимметрии, ширина у основания и т. д.). При учете всех возможных вариаций в составе препаратов (объем, концентрация радиоактивности, количество прекурсора, природа и количество радиопротектора, температура синтеза и хранения) одним из основных и наиболее вероятных объяснений расхождения данных является именно различие в используемых методах анализа РХЧ, а также в трактовке получаемых радиохроматограмм [10].

В отношении РФЛП, для которых существуют отдельные статьи в национальных или международных фармакопеях, разработанные испытания и методики являются официально утвержденными. По согласованию с уполномоченным органом при контроле качества лекарственных средств могут использоваться альтернативные методики⁴. Альтернативные методики, включаемые в спецификации качества производителя и (или) нормативные документы по качеству, должны обеспечивать возможность принятия такого же однозначного решения о соответствии лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи, как и при использовании официальных методик. Пригодность альтернативных методик подтверждается путем проведения валидации по тем же валидационным характеристикам, что и для фармакопейных методик. В случае сомнений и разногласий следует опираться только на результаты анализа, полученные с использованием фармакопейных методик⁵. Таким образом, даже для включенных в фармакопею РФЛП допускается использовать как фармакопейные, так и альтернативные методики количественного определения действующего вещества⁶. В отношении РФЛП

⁴ ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁵ General notices. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

1.1 Общие положения. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

⁶ ОФС.1.1.0026.19 Лекарственные препараты. Утверждена Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.03.2019 № 185 «Об утверждении общей фармакопейной статьи и фармакопейной статьи».

на основе лютеция-177 и низкомолекулярных лигандов к простат-специфическому мембранному антигену (ПСА, PSMA) на сегодняшний день в рекомендациях Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) четко сформулировано лишь требование к РХЧ $\geq 98\%$, обусловленное возможным присутствием в препарате примеси свободного $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$, а измерение РХЧ должно выполняться как методом ТСХ, так и методом ВЭЖХ [6, 17]. В отсутствие фармакопейных требований к допустимой величине РХЧ, профилю примесей и их предельному содержанию установление критериев приемлемости по этому показателю качества проводится изготовителем РФЛП на основании данных литературы и собственных экспериментальных данных и становится самостоятельной задачей.

Сложности, связанные с сопоставлением результатов анализа РХЧ, полученных с использованием различных методов, характерны для многих РФЛП [18]. Зачастую анализ, выполненный каким-либо одним, даже фармакопейным методом, может указывать на высокую РХЧ препарата и пригодность его для клинического применения, тогда как анализ более точным и детально подобранным методом позволит установить, что реальная РХЧ препарата ниже допустимых пределов [19]. Таким образом, определение истинной радиохимической чистоты РФЛП становится весьма нетривиальной задачей, ставящей перед исследователем и изготовителем ряд химических, технических и нормативных сложностей и ограничений, а качество готового РФЛП полностью зависит от квалификации и компетенции персонала, задействованного как в синтезе, так и в анализе.

Цель работы — сопоставление опубликованных ранее и разработанных нами методик анализа РХЧ препаратов ^{177}Lu на примере $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ для определения радиохимических примесей, а также определение параметров аналитической системы, оказывающих существенное влияние на интерпретацию полученных результатов анализа.

Материалы и методы

$[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ в 0,04 М растворе HCl с объемной активностью 49,3 ГБк/мл и удельной активностью не менее 1850 ГБк/мг был получен от ГП «Радиофармацевт» (Институт ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан). Прекурсор PSMA-617 (ABX advanced biochemical compounds GmbH) был любезно предоставлен ООО «Центр молекулярных исследований».

Для приготовления препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ к навеске PSMA-617 (10–100 мкг) добавляли 0,06 М раствор натрия ацетата (фарм., PanReac), деионизованную воду и аликвоту раствора радионуклида (150–5000 МБк ^{177}Lu). Препарат выдерживали в термошейкере (Bioer mixer MB-102, BIOER Technology) при 75–95 °C в течение 10–30 мин. Конечная концентрация натрия ацетата в реакционной смеси — 0,03 моль/л, pH $4,50 \pm 0,05$.

Для ВЭЖХ-анализа препаратов использовали хроматограф Prominence LC20 (Shimadzu Europa GmbH). Радиометрическое детектирование проводили с помощью системы MiniScan (Eckert & Ziegler Eurotope GmbH) в режиме радио-ВЭЖХ. Хроматографические колонки и программы градиентного режима, использованные в работе, указаны в таблице 1. Для анализа препаратов методом ТСХ использовали сканирующую систему miniGita (Elysia-Raytest GmbH) с радиометрическим детектированием. Условия анализа ТСХ 1: неподвижная фаза — силикагель на алюминиевой подложке (Merck KGaA, кат. № 105553), элюент — смесь ацетонитрила с водой 50 об.%. В данной системе фактор удерживания (R_f) несвязанного ^{177}Lu — $0 \pm 0,05$; R_f $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ — $0,80 \pm 0,05$. Условия анализа ТСХ 2: неподвижная фаза — полоски из импрегнированного силикагелем стекловолокна ITLC-SG (Agilent), элюент — водный раствор лимонной кислоты 0,05 М. В данной системе R_f несвязанного ^{177}Lu — $0,9 \pm 0,05$; R_f $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ — $0,05 \pm 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате сравнительных экспериментов по анализу препаратов $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ различного состава методом ВЭЖХ, с учетом литературных данных по возможным радиохимическим примесям в исследуемом препарате, нами была определена достаточно быстрая и эффективная методика анализа (условия II, табл. 1, рис. 1). Используемая в процессе синтеза аналитическая активность ^{177}Lu позволяет, с одной стороны, минимизировать процессы радиолиза в образце и, как следствие, образование примесей, связанных с радиолитической деградацией векторной молекулы, с другой стороны, является достаточной для эффективного детектирования распределения (радио)химических форм ^{177}Lu в препарате с помощью выбранной методики.

Помимо основного пика (время удерживания $R_t = 7,2 \pm 0,1$ мин), соответствующего комплексу $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, на хроматограмме также присутствуют три пика радиохимических

Таблица 1. Условия проведения ВЭЖХ-анализа

Table 1. HPLC conditions

№ No.	Колонка Column	Программа градиентного режима элюирования в двухкомпонентной системе растворителей (А:В), скорость потока* Two-solvent gradient program (A:B), flow rate*
I	Chromolith® Merck RP-18e 100×4,6 мм (mm), 2 мкм (μm), 130 Å	0–1–10–15 мин (min) = 5–5–80–5 %B**, 2 мл/мин (mL/min) [16]
II	Phenomenex® Luna 150×3 мм (mm), 5 мкм (μm), 100 Å	0–5–15–20 мин (min) = 17–25–25–17 %B**, 0,75 мл/мин (mL/min) (модификация метода № 3, описанного в [19] / <i>modified method 3 from [19]</i>)
III	Phenomenex® Jupiter 250×4,6 мм (mm), 5 мкм (μm), 300 Å	0–1–25–27–29–32 мин (min) = 5–5–50–95–95–5 %B**, 1 мл/мин (mL/min) [16]
IV	Phenomenex® Jupiter 250×4,6 мм (mm), 5 мкм (μm), 300 Å	0–20–25–25,01–30 мин (min) = 15–100–100–15–15 %B**, 1 мл/мин (mL/min) [10]
V	Phenomenex® Jupiter 250×4,6 мм (mm), 5 мкм (μm), 300 Å	0–13–13,5–21 мин (min) = 15–72–15–15 %B**, 0,85 мл/мин (mL/min) (модификация метода IV [10] / <i>modified method IV from [10]</i>)
VI	Phenomenex® Jupiter 150×4,6 мм (mm), 3 мкм (μm), 300 Å	0–8–9–14–15 мин (min) = 24–24–60–60–24 %B**, 0,6 мл/мин (mL/min) ⁷
VII	Phenomenex® Luna 150×3 мм (mm), 5 мкм (μm), 100 Å	0–2–11–14–15 мин (min) = 18–18–60–60–18 %B**, 0,6 мл/мин (mL/min) (метод № 1, описанный в [19] / <i>method 1 from [19]</i>)

* «...мин = ...%В» — обозначение изменения объемной концентрации растворителя В в смеси, поступающей на колонку с заданной скоростью потока (мл/мин) в соответствии со временем, прошедшим с начала анализа.

** А — водный раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ) 0,1 об.%; В — раствор ТФУ в ацетонитриле 0,1 об.%.
*** А — водный раствор ТФУ 0,1 об.%; В — метанол.

* «...min = ...%B» — notation of the time-dependent change of solvent B concentrations in the mixture flowing through the column at the defined rate (mL/min).

** A—trifluoroacetic acid (TFA) aqueous solution, 0.1% (v/v); B—TFA in acetonitrile, 0.1% (v/v).

*** A—TFA aqueous solution, 0.1% (v/v); B—methanol.

примесей ($R_t = 7,8; 8,2$ и $8,8$ мин соответственно). Данные радиохимические примеси были идентифицированы в недавнем исследовании как продукты структурного изменения фармакофора векторной молекулы PSMA-617 — Glu-C(O)-Lys

[16]. Образующиеся примеси являются результатом спонтанной термически опосредованной конденсации фрагмента Glu-C(O)-Lys, приводящей к образованию трех различных пятичленных циклических форм.

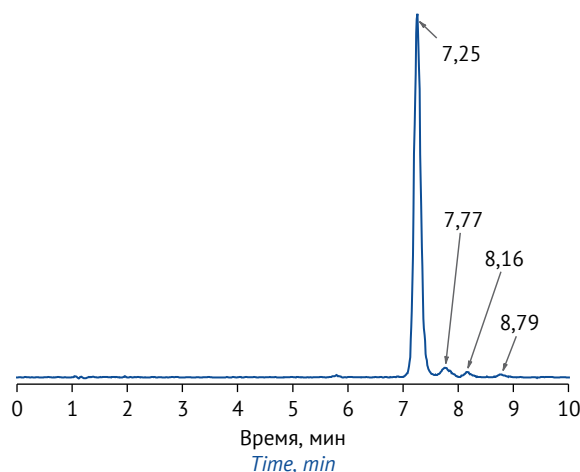


Рис. 1. Репрезентативная хроматограмма образца $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (150 МБк/мл). Условия анализа № II (согласно таблице 1) с радиометрическим детектированием

Fig. 1. A typical chromatogram of $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (150 MBq/mL), obtained by method II (see Table 1) with radio-metric detection

Результаты серийного синтеза и анализа $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ показали, что суммарное количество активности ^{177}Lu , ассоциированное с этими радиохимическими примесями, может составлять $\geq 5\%$ (в отдельных случаях 10–12%). Таким образом, РХЧ препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ снижается до уровня ниже условного принятого показателя приемлемости 95% даже при практически количественном уровне радиохимической конверсии ($\geq 99,5\%$). Авторами работы [16] в экспериментах *in vitro* на культурах клеток LNCaP было показано отсутствие аффинности этих циклических форм к рецептору ПСМА, а ВЭЖХ-анализ образцов мочи человека показал быструю экскрецию этих форм почками. Присутствие данных примесей снижает рецепторспецифичное накопление активности ^{177}Lu из РФЛП в целевых клетках-мишенях. Поэтому выбор метода анализа для контроля РХЧ следует проводить с учетом возможности идентификации этих примесей, как минимум на стадии отработки параметров

⁷ Monograph 2485 Gallium (^{68}Ga) Edotreotide Injection. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: EDQM; 2019.

процесса синтеза с целью минимизации их количества в готовом препарате.

Было показано, что образование побочных продуктов в основном зависит от температуры реакции, а не от pH или продолжительности инкубирования реакционной смеси в процессе синтеза препарата. В свою очередь, для таких молекул, как PSMA-617 и других DOTA-конъюгированных прекурсоров, повышенная температура необходима для инкорпорирования ^{177}Lu и достижения приемлемого уровня радиохимической конверсии. Повышение температуры реакции приводит к более полной радиохимической конверсии, однако также провоцирует сопутствующее увеличение образования циклических побочных продуктов. При этом на величину радиохимической конверсии помимо температуры способны влиять такие параметры, как pH, природа буферного агента, концентрация основных и вспомогательных веществ, а также длительность проведения синтеза. Поэтому оптимизация параметров синтеза как в аспекте достижения высокого уровня радиохимической конверсии, так и снижения образования циклических примесей представляется вполне решаемой задачей. Ключевым моментом здесь также остается наличие эффективного метода анализа РХЧ.

На рисунке 2 представлены результаты анализа методом ВЭЖХ одного и того же препарата ^{177}Lu -PSMA-617 сразу после приготовления при разных условиях анализа. Представленные данные подтверждают, что результаты анализа крайне чувствительны к выбранной методике анализа и меняются от приемлемых значений ($\geq 95\%$) до абсолютно неудовлетворительных. Высокие значения РХЧ могут быть получены лишь в тех условиях анализа, при использовании которых не наблюдается эффективного разрешения и детектирования различных радиохимических форм (включая родственные примеси), и разрешающая способность метода ВЭЖХ оказывается сопоставимой с разрешающей способностью метода ТСХ. Низкие же значения РХЧ (по сути, более близкие к реальной картине распределения радиохимических форм) являются результатами анализа препарата с использованием методик с большей разрешающей способностью.

Объем и объемная активность аликвоты препарата, вводимой в ВЭЖХ-систему, внутри каждой серии анализов были одинаковыми (с учетом длительного периода полураспада ^{177}Lu). Современные детектирующие системы позволяют проводить «сглаживание» методом

скользящего среднего («усреднение по соседству» или смежное усреднение – *adjacent averaging*). На рисунке 3 показано, что расширение диапазона, по которому проводится усреднение, приводит к слиянию неполностью разрешенных пиков примесей, и полученный пик может ошибочно интерпретироваться как асимметричный пик одного вещества. Это может привести к завышению содержания определяемого по таким данным основного компонента (завышение значения РХЧ).

Методика I (табл. 1) является одним из классических «быстрых» методов анализа препаратов. Следует обратить внимание на то, что скорость потока растворителя составляет 2 мл/мин. При малом объеме измерительной ячейки разделенные компоненты находятся в ней недостаточно долго, что приводит к уменьшению высоты пиков и снижению отношения сигнал/шум. Увеличение объема ячейки, с одной стороны,

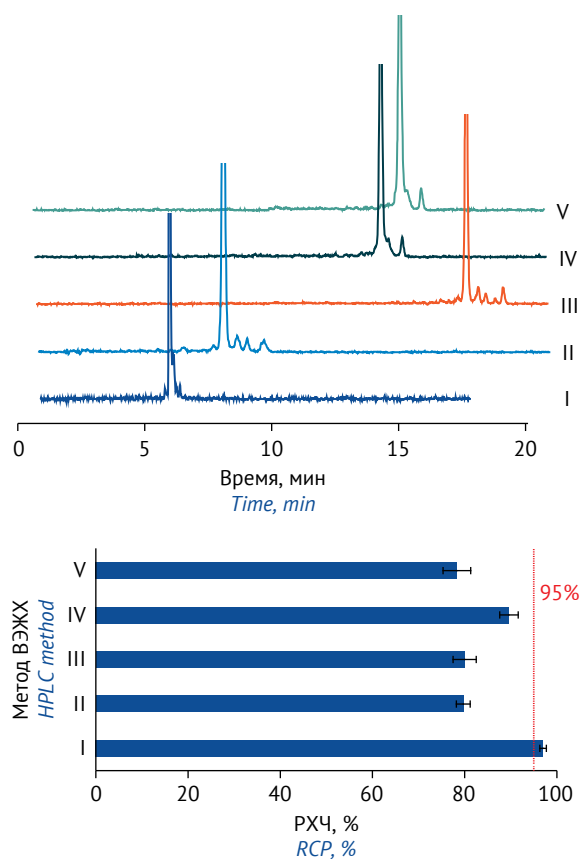


Рис. 2. Хроматограммы ^{177}Lu -PSMA-617 (условия анализа обозначены римскими цифрами и соответствуют указанному в таблице 1) и полученные значения радиохимической чистоты (РХЧ) препарата. Красной линией показан показатель приемлемости РХЧ $\geq 95\%$

Fig. 2. Chromatograms of ^{177}Lu -PSMA-617 and corresponding radiochemical purity (RCP) values (test conditions are indicated with Roman numbers and correspond to Table 1). The red line marks the RCP acceptance criterion of $\geq 95\%$

приводит к более длительному накоплению сигнала от одного компонента, а с другой — к сливанию сигналов от разных компонентов, даже если они и разрешены. На примере анализа $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (рис. 4) показано влияние объема измерительной ячейки на разрешение пиков. Увеличение объема ячейки при проведении анализа по методике I позволило выявить несвязанный ^{177}Lu (рис. 4а, пунктир, $R_t \sim 1$ мин, 3–4%), в то же время разделение пика примеси с $R_t \sim 5,2$ мин и основного пика не произошло. Данный эффект для капилляра может быть минимизирован повышением объемной активности анализируемого препарата. Аналогично, при использовании условий методики II три примесных пика слились в «хвост» основного (фактор асимметрии >3).

Таким образом, помимо собственно выбранной методики анализа РХЧ методом ВЭЖХ, не менее важными факторами являются как параметры детектирования, реализованные в конкретной ВЭЖХ-системе (тип детектора, чувствительность, объем измерительной ячейки), так и способ обработки аналитического сигнала (интегрирование площади пиков, параметры сглаживания, вычитание/подавление шума), влияющие на качество и интерпретацию полученных хроматограмм.

Образование радиохимических примесей циклизации фармакофора PSMA-617 (и других родственных молекул) обусловлено свойствами самой молекулы прекурсора, может происходить при синтезе с различными радионуклидами-металлами независимо от используемого количества радиоактивности. Однако общим фактором образования радиохимических примесей всех терапевтических РФЛП с ^{177}Lu (независимо от природы молекулы-прекурсора) является радиолит. Как было сказано выше, для

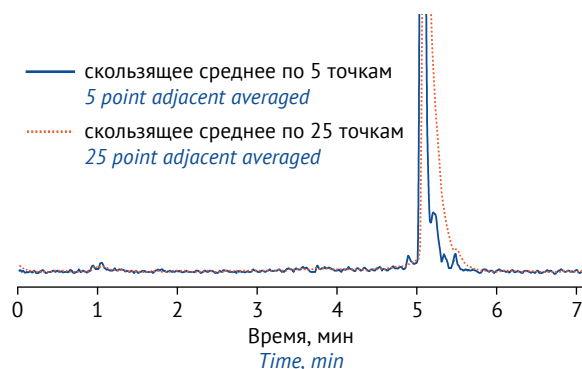


Рис. 3. Влияние настроек сглаживания сигналов радиометрического детектора на разрешение пиков

Fig. 3. The influence of radio-signal smoothing on the resulting peak resolution

приготовления одной дозы $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ используют, как правило, до 8 ГБк ^{177}Lu [6–8], и для поддержания РХЧ препарата в условиях высоких дозовых нагрузок, создаваемых используемым радионуклидом, в составе ГЛФ необходимо использовать различные антиоксиданты/радиопротекторы. Рассмотрение конкретных антиоксидантов, применяемых в синтезе $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ и других РФЛП на основе ^{177}Lu , выходит за рамки настоящей статьи, однако оценка их эффективности и, как следствие, правильности выбора ГЛФ, основана также на определении РХЧ во времени. При этом примеси, образующиеся в процессе радиолитической деградации векторной молекулы, достоверно не могут быть определены методом ТСХ, и метод ВЭЖХ в данном случае становится практически безальтернативным.

На рисунке 5 представлена хроматограмма препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (объемная активность ^{177}Lu — 4,8 ГБк) на момент окончания синтеза, проведенного без использования каких-либо радиопротекторов. Помимо пика, соответствующего целевой форме $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, а также уже описанных выше трех пиков примесей, образующихся из-за циклизации векторной молекулы, на хроматограмме можно

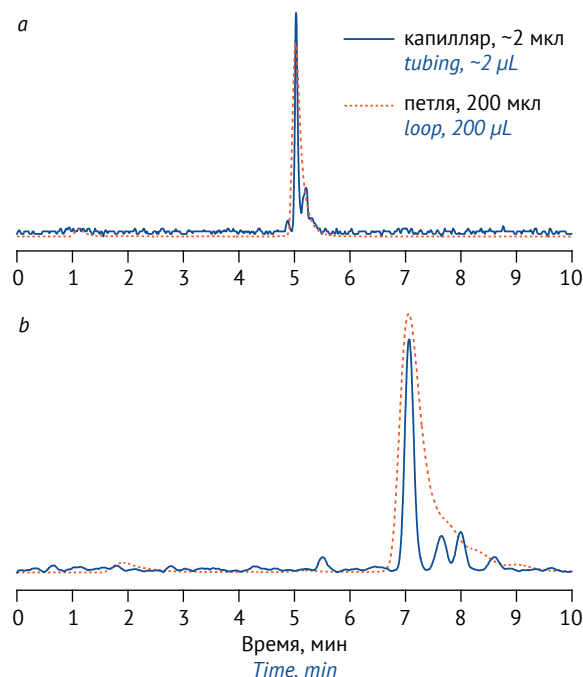


Рис. 4. Влияние конфигурации измерительной ячейки на разрешающую способность методик (а — условия анализа I, б — условия анализа II в соответствии с данными таблицы 1)

Fig. 4. The influence of flow-cell parameters (volume) on the resolution of methods (a — test conditions I, b — test conditions II as described in Table 1)

идентифицировать как минимум еще 10 примесных радиохимических форм, образующихся в процессе радиолитической деградации молекулы РФЛП. Суммарно практически половина всей активности ^{177}Lu в препарате (46%) ассоциирована с химическими формами, отличными от основной рецепторспецифичной молекулы. Таким образом, использование радиопротекторов в составе РФЛП с ^{177}Lu , а также эффективный аналитический контроль образования продуктов радиолитической деградации векторной молекулы является крайне важной задачей.

Данная проблема описана в ряде исследований и касается не только терапевтических РФЛП. Так, например, в работе L. Ми и соавт. [19] представлены результаты определения РХЧ препарата ^{68}Ga –DOTATOC методом ВЭЖХ при различных условиях анализа, позволяющих оценить примеси радиолитической деградации молекулярного вектора (рис. 6).

На рисунке 7 представлены результаты анализа препарата ^{177}Lu –PSMA-617, приготовленного в отсутствие радиопротекторов; объемная активность препарата составляла 460 МБк/мл, концентрация прекурсора – 100 мкмоль/л. Анализ препарата проводили различными методами

на следующие сутки после приготовления с целью получения данных о распределении примесей, образующихся вследствие авторадииолиза. Полученные результаты анализа позволяют продемонстрировать, что корректность определения радиолитических примесей в РФЛП на основе ^{177}Lu зависит от выбранной методики. Неверный выбор условий анализа может привести, в частности, к неправильному определению срока годности ГЛФ.

В аспекте оптимизации процесса выпуска РФЛП логичным представляется сокращение продолжительности анализа препарата. Это позволяет провести серию последовательных анализов одного препарата для более достоверной оценки РХЧ и содержания радиохимических примесей (с учетом всей условности понятия «внутрилабораторная прецизионность» применительно к анализу методом ВЭЖХ на одном приборе в условиях достаточно быстро меняющихся во времени характеристик высокоактивных РФЛП). При этом желательно сохранение или улучшение характеристик методики анализа и получаемых хроматограмм (разрешение, отношение сигнал/шум, эффективность, линейность и т. д.)⁸. Условия анализа, описанные

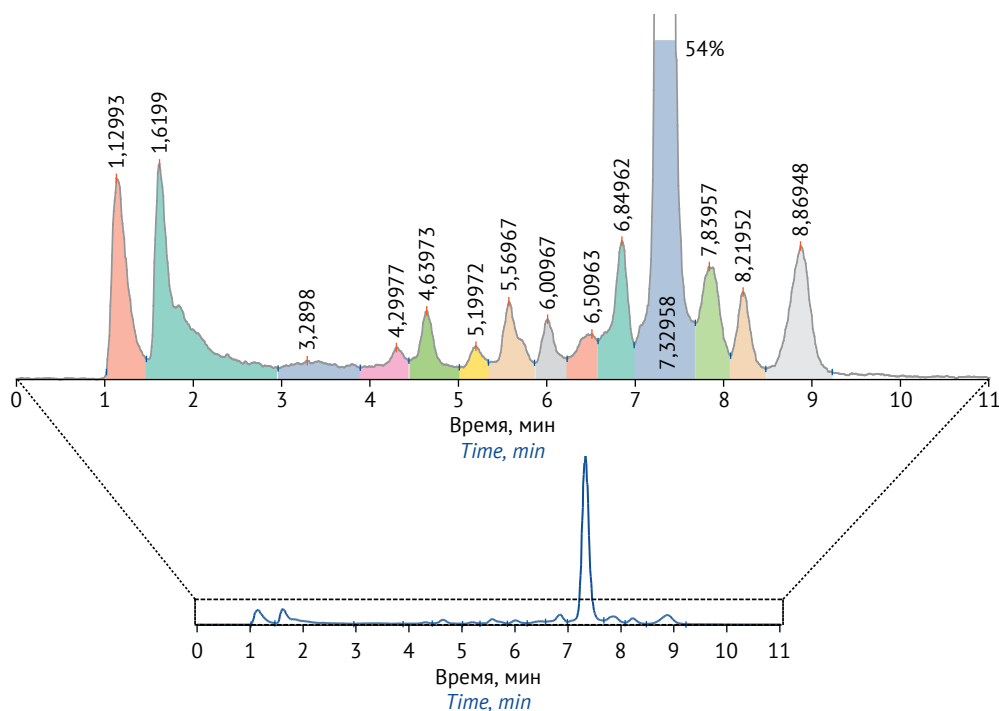


Рис. 5. Хроматограмма препарата ^{177}Lu –PSMA-617 на момент приготовления без использования радиопротекторов. Начальная активность препарата 4,8 ГБк/мл, концентрация прекурсора PSMA-617 – 100 мкмоль/л (100 мкг/мл), условия анализа № II (согласно таблице 1) с радиометрическим детектированием

Fig. 5. Radio-HPLC of freshly prepared ^{177}Lu –PSMA-617 with the initial activity of 4.8 GBq/mL and 100 $\mu\text{mol/L}$ (100 $\mu\text{g/mL}$) PSMA-617, obtained with method II as described in Table 1; no radioprotective agents added

⁸ ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

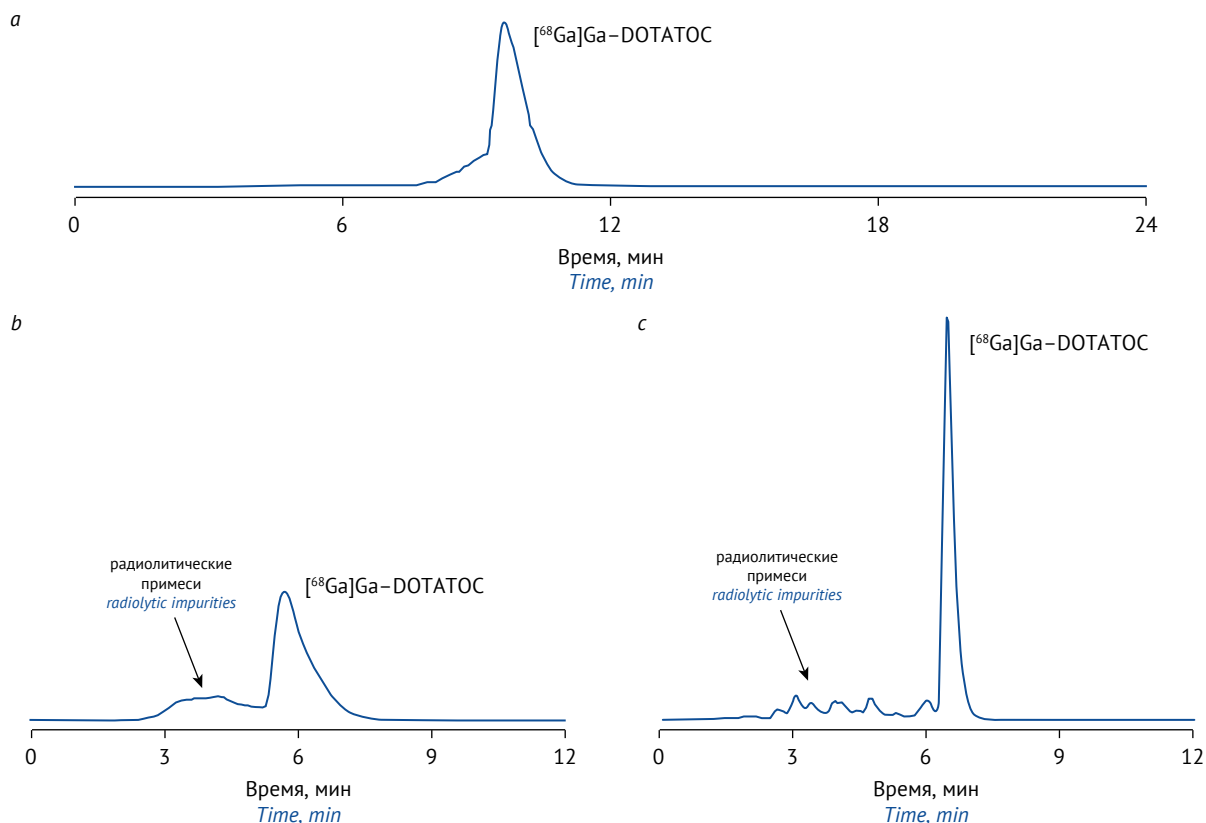


Рис. 6. Радио-ВЭЖХ-хроматограммы препарата $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$ с начальной активностью 1,3 ГБк, полученные при различных условиях анализа: а – согласно требованиям Европейской фармакопеи⁹, б и с – разработанные Л. Му с соавт. [19]

Fig. 6. Radio-HPLC of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$ with an initial activity of 1.3 GBq, obtained in three different conditions: method a is from the European Pharmacopoeia⁹; methods b and c are by L. Mu et al. [19]

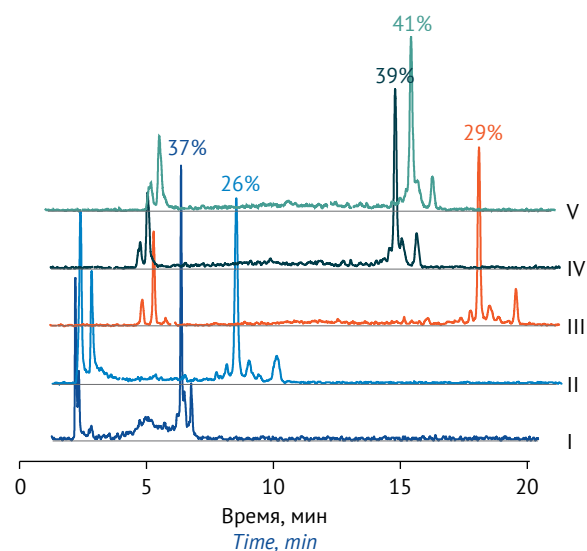


Рис. 7. Хроматограммы образца $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, подвергшегося существенному авторадииолузу (условия анализа обозначены римскими цифрами и соответствуют указанным в таблице 1)

Fig. 7. Chromatograms of autoradiolytically degraded $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ (test conditions are indicated with Roman numbers and correspond to Table 1)

в литературе и позволяющие эффективно разделить различные радиохимические примеси в ^{177}Lu -РФЛП (например, III и IV), требуют достаточно продолжительного времени хроматографирования, чтобы получаемые с их помощью результаты не считаться параллельными в условиях постоянно растущей поглощенной дозы терапевтических РФЛП с клиническими активностями радионуклида.

На рисунке 7 показано, что при продолжительном анализе (методики III–V) выход радиохимических примесей, являющихся продуктами радиолитического распада, происходит равномерно между основными формами ^{177}Lu (свободный радионуклид и основной радиокоњугат). При низком отношении сигнал/шум возможно ошибочное завышение значения РХЧ препарата, а разрешение пиков, скорее всего, не будет соответствовать установленным фармакопейным требованиям. Так, например, при использовании методик III и V площадь под средней частью хроматограммы составляет 28% от всей площади хроматограммы (базовая линия выведена на уровень шума до первого пика).

⁹ Monograph 01/2013:2482 Gallium (^{68}Ga) Edotreotide Injection. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2013.

Методики I и II являются хорошей альтернативой по продолжительности анализа, которая сокращена примерно вдвое. Дополнительным преимуществом методики II является возможность собрать радиолитические примеси в относительно узкий пик в начале хроматограммы, который хорошо разрешен с пиком радиокоъюгата. Асимметричность пика примесей связана с различием структур продуктов радиолиза, а следовательно, и их липофильности. При использовании методики I пик радиолитических примесей более сформирован (по сравнению с тем же пиком, который может быть получен при использовании методик III–V), однако он все так же слишком близок к основному пику (рис. 7).

Таким образом, было бы необъективным рекомендовать какую-то одну конкретную методику для проведения анализа РХЧ $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ и других ^{177}Lu -РФЛП методом ВЭЖХ. Как было отмечено, выбор методики анализа и ее использование в контроле качества РФЛП, изготавливаемых на месте, остается за конкретной организацией. Однако при этом критически важно учитывать описанные выше особенности анализа РХЧ, наглядно продемонстрированные на примере $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, с учетом конкретных параметров ВЭЖХ-системы, имеющейся в лаборатории (доступные хроматографические колонки, параметры детектора и измерительной ячейки, программное обеспечение), для обеспечения высокого качества изготавливаемых РФЛП по показателю радиохимической чистоты.

Следует также обратить внимание на особенности определения примеси свободного (несвязанного) $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$ из-за неоднозначности результатов анализа, получаемых методом

ВЭЖХ в отношении ионных форм радионуклида (показана возможность необратимой сорбции данных форм на хроматографических колонках, искажающей результат анализа). Если в случае РФЛП на основе ^{68}Ga о данном эффекте было сообщено лишь относительно недавно [20, 21], то в случае РФЛП с ^{177}Lu предостережения высказывались практически с самого начала их разработки и применения ВЭЖХ-методик анализа [13, 22–24].

В данной работе нами была определена корреляция между результатами ТСХ и ВЭЖХ-анализа содержания свободного ^{177}Lu в препарате $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$. Для этого непосредственно перед анализом к свежеприготовленному препарату добавляли аликвоту раствора $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$, pH $4,50 \pm 0,05$. При этом учитывали разбавление $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, моделируя таким образом препарат с низким уровнем радиохимической конверсии радионуклида. На рисунке 8 показано, что в диапазоне 0–30% несвязанный ^{177}Lu представлен на хроматограмме (условия анализа II) в виде узкого пика. При высокой корреляции между результатами ТСХ- и ВЭЖХ-анализа ($R^2 \geq 0,998$) показано, что $23 \pm 3\%$ свободного ^{177}Lu неспецифически сорбируется на колонке, о чем свидетельствует значение углового коэффициента уравнения линейной регрессии.

Таким образом, адекватный анализ содержания свободного $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$ в ^{177}Lu -РФЛП с помощью метода ВЭЖХ весьма проблематичен. Одним из возможных решений данной проблемы может быть добавление хелатирующего агента (например, диэтилентриаминпентауксусной кислоты) в состав ГЛФ [24] или проведение пробоподготовки перед анализом по такому же принципу.

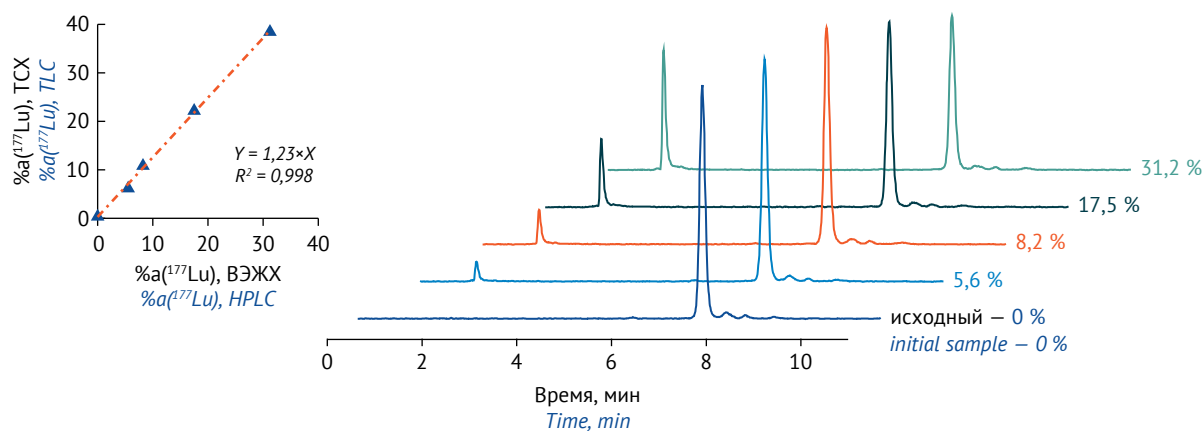


Рис. 8. Результаты анализа образцов $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ методом ВЭЖХ (условия анализа II по таблице 1) с различным содержанием несвязанного ^{177}Lu (ось z) и корреляция между результатами ТСХ- и ВЭЖХ-анализа (%a — активность, %)

Fig. 8. Results for $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ samples containing various amounts of unbound $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}^{3+}$ (z-axis), obtained with method II as described in Table 1; and the HPLC–TLC correlation (%a — activity, %)

Закключение

Выбор эффективного метода (методики) определения радиохимической чистоты РФЛП, позволяющего получать достоверные результаты анализа, является залогом высокого качества выпускаемого препарата. В случае рецепторспецифических препаратов на основе ^{177}Lu и других радионуклидов металлов комбинирование различных методов (ТСХ и ВЭЖХ) просто необходимо ввиду особенностей и природы возможных радиохимических примесей. Выбор какого-либо одного метода анализа является заведомым искажением результатов анализа. Критически важно учитывать описанные на примере [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 особенности анализа РХЧ при выборе методики анализа, чтобы иметь возможность достоверно идентифицировать возможные специфические радиохимические примеси. Важными параметрами, которые могут повлиять на обнаружение радиоактивности при проточном детектировании в условиях ВЭЖХ-анализа и поэтому должны быть валидированы и стандартизированы (даже при внедрении уже опробованной ранее и описанной в литературе и (или) утвержденной согласно

нормативному документу методики), являются скорость счета и эффективность детектора, разность выходов для γ -квантов различных энергий (кэВ), время отклика детектора, частота дискретизации аппаратного/программного обеспечения, собственный шум, расстояние между детектором и потоком (проводящей магистралью), длина проточной кюветы, ее внутренний диаметр и объем, а также средства обработки аналитического сигнала (параметры: выделение пиков, сглаживание, вычитание/подавление шума), влияющие на качество и интерпретацию полученных хроматограмм. Чтобы иметь возможность сравнивать результаты анализа РХЧ, полученные в различных учреждениях (например, при мультицентровых клинических исследованиях), необходимо проводить сравнение параметров используемого аналитического оборудования. Таким образом, межлабораторная прецизионность (воспроизводимость) аналитической методики становится важным валидационным параметром, оценку которого рекомендуется проводить с использованием одного и того же образца РФЛП, что в случае препаратов ^{177}Lu представляется вполне реализуемым.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dolgin E. Radioactive drugs emerge from the shadows to storm the market. *Nat Biotechnol.* 2018;36(12):1125–7. <https://doi.org/10.1038/nbt1218-1125>
- Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(9):589–608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>
- Herrero Álvarez N, Bauer D, Hernández-Gil J, Lewis JS. Recent advances in radiometals for combined imaging and therapy in cancer. *ChemMedChem.* 2021;16(19):2909–41. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100135>
- Banerjee S, Pillai MRA, Russ Knapp FF. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chem Rev.* 2015;115(8):2934–74. <https://doi.org/10.1021/cr500171e>
- Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: the first FDA- and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *Pharmaceuticals.* 2019;12(3):114. <https://doi.org/10.3390/ph12030114>
- Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2536–44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
- Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hofman MS. Prostate-specific membrane antigen theranostics: therapy with lutetium-177. *Curr Opin Urol.* 2018;28(2):197–204. <https://doi.org/10.1097/mou.0000000000000486>
- Emmett L, Willows K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium ^{177}Lu PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):52–60. <https://doi.org/10.1002/jmrs.227>
- Chakraborty S, Vimalnath KV, Chakravarty R, Sarma HD, Dash A. Multidose formulation of ready-to-use ^{177}Lu -PSMA-617 in a centralized radiopharmacy set-up. *Appl Radiat Isot.* 2018;139:91–7. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.04.033>
- de Zanger RMS, Chan HS, Breeman WAP, de Blois E. Maintaining radiochemical purity of [^{177}Lu]Lu-DOTA-PSMA-617 for PRRT by reducing radiolysis. *J Radioanal Nucl Chem.* 2019;321:285–91. <https://doi.org/10.1007/s10967-019-06573-y>
- de Blois E, Chan HS, Konijnenberg M, de Zanger R, Breeman WAP. Effectiveness of quenchers to reduce radiolysis of (111)In- or (177)Lu-labelled methionine-containing regulatory peptides. Maintaining radiochemical purity as measured by HPLC. *Curr Top Med Chem.* 2013;12(23):2677–85. <https://doi.org/10.2174/1568026611212230005>
- de Blois E, Chan HS, de Zanger R, Konijnenberg M, Breeman WAP. Application of single-vial ready-for-use formulation of ^{111}In - or ^{177}Lu -labelled somatostatin analogs. *Appl Radiat Isot.* 2014;85:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.10.023>
- Mathur A, Prashant V, Sakhare N, Chakraborty S, Vimalnath KV, Mohan RK, et al. Bulk scale formulation of therapeutic doses of clinical grade ready-to-use ^{177}Lu -DOTA-TATE: the intricate radiochemistry aspects. *Cancer Biother Radiopharm.* 2017;32(7):266–73. <https://doi.org/10.1089/cbr.2017.2208>
- Chakraborty S, Chakravarty R, Shetty P, Vimalnath KV, Sen IB, Dash A. Prospects of medium specific activity (177)Lu in targeted therapy of prostate cancer using (177)Lu-labeled PSMA inhibitor. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2016;59(9):364–71. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3414>
- Wieczorek Villas Boas CA, Pereira Dias LA, Nakamura Matsuda MM, Bortoleti de Araújo E. Stability in the production and transport of ^{177}Lu labelled PSMA. *Brazilian J Radiat Sci.* 2021;9(1):1–12. <https://doi.org/10.15392/bjrs.v9i1.1619>

16. Martin S, Tönnemann R, Hierlmeier I, Maus S, Rosar F, Ruf J, et al. Identification, characterization, and suppression of side products formed during the synthesis of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. *J Med Chem*. 2021;64(8):4960–71. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00045>
17. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800–16. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>
18. Кодина ГЕ, Малышева АО, Ларенков АА, Брускин АБ. Присутствие возможных примесей в радиофармацевтических лекарственных препаратах и методы их определения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(3):244–62. [Kodina GE, Malysheva AO, Larenkov AA, Bruskin AB. Possible impurities in radiopharmaceuticals and corresponding test methods. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulaturnye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):244–62 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-244-262>
19. Mu L, Hesselmann R, Oezdemir U, Bertschi L, Blanc A, Dragic M, et al. Identification, characterization and suppression of side-products formed during the synthesis of high dose ^{68}Ga -DOTA-TATE. *Appl Radiat Isot*. 2013;76:63–9. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.07.022>
20. Larenkov AA, Maruk AY, Kodina GE. Intricacies of the determination of the radiochemical purity of ^{68}Ga preparations: possibility of sorption of ionic ^{68}Ga species on reversed-phase columns. *Radiochemistry*. 2018;60:625–33. <https://doi.org/10.1134/S1066362218060103>
21. Maruk AY, Larenkov A.A. Determination of ionic ^{68}Ga impurity in radiopharmaceuticals: major revision of radio-HPLC methods. *J Radioanal Nucl Chem*. 2020;323:189–95. <https://doi.org/10.1007/s10967-019-06964-1>
22. Liu S, Edwards DS. Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radiopharmaceuticals. *Bioconjug Chem*. 2001;12(1):7–34. <https://doi.org/10.1021/bc000070v>
23. Breeman WAP. *Practical aspects of labeling DTPA- and DOTA-peptides with ^{90}Y , ^{111}In , ^{177}Lu , ^{68}Ga for peptide-receptor scintigraphy and peptide-receptor radionuclide therapy in preclinical and clinical applications*. University of New Mexico Health Sciences Center, College of Pharmacy; 2012. https://pharmacyce.unm.edu/program_information/freelessonfiles/vol16lesson5.pdf
24. Breeman WAP, Chan SH, de Zanger RMS, Kojinberg MK, de Blois E. Overview of development and formulation of ^{177}Lu -DOTA-TATE for PRRT. *Curr Radiopharm*. 2016;9(1):8–18. <https://doi.org/10.2174/1874471008666150313111131>

Вклад авторов. А.А. Ларенков – разработка дизайна исследования, концептуализация и руководство исследованием, анализ и обобщение данных литературы, анализ и систематизация экспериментальных данных, оформление, редактирование и переработка рукописи; Ю.А. Митрофанов – проведение инструментальных исследований, анализ и систематизация экспериментальных данных, проведение сравнительного анализа, оформление рукописи, работа с графическим материалом; М.Г. Рахимов – синтез препаратов, проведение инструментальных исследований, анализ и систематизация экспериментальных данных.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИОКТР № 122031100121-4, руководитель – Ларенков А.А.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Anton A. Larenkov – elaboration of the study design, conceptualisation and management of the study, analysis and consolidation of literature data, analysis and systematisation of experimental data, formatting, editing and revision of the manuscript; Yurii A. Mitrofanov – execution of experiments, analysis and systematisation of experimental data, comparative analysis, formatting of the manuscript, work with graphic material; Marat G. Rakhimov – synthesis of the preparations; execution of experiments, analysis and systematisation of experimental data.

Acknowledgements. The research reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project and supported by the Federal Medical Biological Agency of Russia (R&D public accounting No. 122031100121-4, supervisor: A. Larenkov).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ларенков Антон Алексеевич, канд. хим. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>
anton.larenkov@gmail.com

Митрофанов Юрий Алексеевич.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5249-8507>
mitrofanoff.yura@yandex.ru

Рахимов Марат Галиевич.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7521-5976>
marat.rakhimov89@gmail.com

Статья поступила 10.10.2022
После доработки 28.10.2022
Принята к печати 21.11.2022

Anton A. Larenkov, Cand. Sci. (Chem.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>
anton.larenkov@gmail.com

Yurii A. Mitrofanov.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5249-8507>
mitrofanoff.yura@yandex.ru

Marat G. Rakhimov.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7521-5976>
marat.rakhimov89@gmail.com

Article was received 10 October 2022
Revised 28 October 2022
Accepted for publication 21 November 2022