

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1525>
УДК 615.014.425; 544.541; 615.849



Обзорная статья / Review article

Выбор и применение антиоксидантов-радиопротекторов в составе терапевтических радиофармпрепаратов (обзор)

Е. П. Павленко, А. А. Ларенков✉, Ю. А. Митрофанов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна». 123098, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

✉ Контактное лицо: Ларенков Антон А. E-mail: anton.larenkov@gmail.com

ORCID: Е. П. Павленко – <https://orcid.org/0000-0002-6638-4292>; А. А. Ларенков – <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>;
Ю. А. Митрофанов – <https://orcid.org/0000-0001-5249-8507>.

Статья поступила: 25.07.2023

Статья принята в печать: 21.09.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Применение радиофармацевтических препаратов для таргетной радионуклидной терапии (РНТ), эффективность которых была установлена в ходе клинических исследований, является безопасным и эффективным методом терапии различных патологических состояний, в том числе онкологических заболеваний. Основной особенностью терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) является использование β^- и α -излучающих радионуклидов (РН) в готовой лекарственной форме (ГЛФ). Среди радионуклидов, используемых для радионуклидной терапии, лютеций-177 на сегодняшний день является одним из наиболее популярных в клинической практике, что обусловлено его химическими и ядерно-физическими характеристиками. Список разрабатываемых РФЛП на основе лютеция-177 постоянно расширяется, а препараты Lutathera® ($[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$) и Pluvicto™ ($[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$) уже одобрены для применения в клинической практике ряда стран.

Текст. Ввиду высокой активности РН в одной дозе терапевтического РФЛП (до 8 Гбк в монодозе для ^{177}Lu) ионизирующее излучение используемых РН приводит к снижению качества РФЛП из-за радиолитической деградации векторной молекулы. Это приводит к снижению специфического накопления радиоактивности в очагах патологии, снижению терапевтического эффекта и потенциально увеличивает риск радиотоксичности для нецелевых органов и тканей. Степень и интенсивность радиолитической деградации векторной молекулы, а следовательно и срок хранения ГЛФ РФЛП, зависят от многих факторов, среди которых объемная активность радионуклида в препарате, его период полураспада и энергия испускаемых частиц являются наиболее весомыми. Для подавления эффектов радиолитической деградации в составы готовых лекарственных форм вводят различные вспомогательные вещества, проявляющие антиоксидантные (радиопротекторные) свойства. Среди используемых и исследуемых веществ наиболее популярными являются гентизиновая и аскорбиновая кислоты, а также этанол. В данной работе на примерах препаратов лютеция-177 рассмотрены преимущества и недостатки различных антиоксидантов и их комбинаций, используемых в составе терапевтических РФЛП.

Заключение. Подбор оптимального состава лекарственной формы является актуальной задачей, так как позволит обеспечить высокое качество РФЛП как на момент приготовления, так и в течение срока хранения и поставки конечному потребителю, что существенно облегчит применение и централизованную поставку терапевтических РФЛП. Показана необходимость создания унифицированного подхода к подбору антиоксидантов на стадии фармацевтической разработки радиофармпрепаратов. Для достижения этой цели весьма перспективным и доказавшим свою эффективность представляется подход, объединяющий исследования кинетики радикальных реакций с исследованиями радиационно-химических выходов продуктов радиолитической деградации в одинаковых или максимально близких условиях с последующей проверкой стабильности ГЛФ РФЛП. Напротив, эмпирический подход, подразумевающий подбор радиопротекторов на основе прямого исследования их влияния на сохранение уровня радиохимической чистоты, является неоптимальным ввиду высокой рыночной стоимости как радионуклидов, так и нерадиоактивных прекурсоров.

Ключевые слова: радиофармпрепараты, радиопротекторы, антиоксиданты, лютеций-177, ПСМА-617, радиолит

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. П. Павленко – проведение информационного и литературного поиска по объектам исследования, анализ и обработка данных и написание текста статьи. А. А. Ларенков – концептуализация исследования, внесение значимых изменений в содержание работы, окончательное утверждение рукописи. Ю. А. Митрофанов – внесение значимых изменений в содержание работы.

Финансирование. Данное исследование выполнено в рамках государственного задания и при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России (тема No. 122031100121-4, научный руководитель: А. А. Ларенков).

Для цитирования: Павленко Е. П., Ларенков А. А., Митрофанов Ю. А. Выбор и применение антиоксидантов-радиопротекторов в составе терапевтических радиофармпрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):27–39. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1525>

Selection and Use of Antioxidants-radioprotectors in the Composition of Therapeutic Radiopharmaceuticals (Review)

Ekaterina P. Pavlenko, Anton A. Larenkov✉, Iurii A. Mitrofanov

State Research Center – A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russia

✉ Corresponding author: Anton A. Larenkov. E-mail: anton.larenkov@gmail.com

© Павленко Е. П., Ларенков А. А., Митрофанов Ю. А., 2023

© Pavlenko E. P., Larenkov A. A., Mitrofanov Iu. A., 2023

ORCID: Ekaterina P. Pavlenko – <https://orcid.org/0000-0002-6638-4292>; Anton A. Larenkov – <https://orcid.org/0000-0003-4810-4346>;
Iurii A. Mitrofanov – <https://orcid.org/0000-0001-5249-8507>.

Received: 25.07.2023 Revised: 21.09.2023 Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. The use of radiopharmaceuticals for targeted radionuclide therapy (TRT), the efficacy of which was established during clinical trials, is safe and effective for various pathological conditions, including cancer. The main feature of therapeutic radiopharmaceuticals (RPs) is the use of β^- - and α -emitting radionuclides (RNs) in the finished dosage form (FD). Among the radionuclides used for radionuclide therapy, lutetium-177 is currently one of the most popular in clinical practice because of its chemical and nuclear characteristics. The list of RPs based on lutetium-177 is constantly expanding, and Lutathera® ($[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$) and Pluvicto™ ($[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$) have been approved for clinical use in several countries.

Text. Because of the high activity of RNs in a single dose of therapeutic RPs (up to 8 GBq in a monodose for ^{177}Lu), ionizing radiation of the used RNs leads to a decrease in RPs quality owing to radiolytic degradation of the vector molecule. This leads to a decreased specific accumulation of radioactivity in the foci of pathology, reduced therapeutic effect, and potentially increases the risk of radiotoxicity to non-target organs and tissues. The degree and intensity of radiolytic degradation of the vector molecule and, consequently, the shelf life of RPs depend on many factors, among which the activity concentration of the radionuclide in the preparation, its half-life, and the energy of the emitted particles are the most important. To suppress the effects of radiolysis, various excipients with antioxidant (radioprotective) properties were introduced into the compositions of the finished dosage forms. Among the substances studied, the most popular were gentisic acid, ascorbic acid, and ethanol. In this work, the advantages and disadvantages of various antioxidants and their combinations used in therapeutic RPs were considered in lutetium-177 preparations.

Conclusion. Selection of the optimal composition of the dosage form is an urgent task, as it will ensure high-quality RPs both at the time of preparation and during the shelf life and delivery to the end user, which will greatly facilitate the use and centralized supply of therapeutic RPs. The necessity of creating a unified approach for the selection of antioxidants at the pharmaceutical development stage of radiopharmaceuticals is shown. For this purpose, an approach combining studies of radical reaction kinetics with studies of radiation-chemical yields of radiolysis products under identical or maximally similar conditions with subsequent verification of the stability of RPs dosage form seems to be very promising and has proven to be effective. In contrast, the empirical approach, which implies the selection of radioprotectors based on a direct study of their influence on the preservation of the level of radiochemical purity, is suboptimal because of the high market value of both radionuclides and non-radioactive precursors.

Keywords: radiopharmaceuticals, radioprotectors, antioxidants, lutetium-177, PSMA-617, radiolysis

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ekaterina P. Pavlenko – information and literature research, analysis and processing of data, writing the text of the article. Anton A. Larenkov – conceptualization of the study, making significant corrections to the content of the work, final approval of the manuscript. Iurii A. Mitrofanov – making significant corrections to the content of the work.

Funding. This research was carried out within the framework of a state assignment and with financial support from the Federal Medical Biological Agency of Russia (topic No. 122031100121-4, scientific supervisor: Anton A. Larenkov).

For citation: Pavlenko E. P., Larenkov A. A., Mitrofanov Iu. A. Selection and use of antioxidants-radioprotectors in the composition of therapeutic radiopharmaceuticals. *Drug development & registration*. 2023;12(4):27–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1525>

ВВЕДЕНИЕ

Радионуклидная терапия (РНТ) – это метод лечения различных патологических состояний, в том числе онкологических заболеваний, с применением радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). РНТ обладает преимуществом по сравнению с существующими терапевтическими подходами (химиотерапия, лучевая терапия) [1], так как терапевтический эффект при применении РФЛП достигается за счет избирательного облучения опухолевых тканей корпускулярным ионизирующим излучением радионуклида, входящего в его состав. Это обусловлено сродством молекулярного вектора, в структуру которого инкорпорирован радионуклид, к специфичным эндогенным мишеням (главным образом клеточным рецепторам) [2]. В качестве молекулярных векторов в структуре РФЛП выступают различные лиганды к рецепторам, такие как моноклональные антитела и

их фрагменты, а также пептиды, пептидомиметики, витамины и др. [3–6].

Для таргетного воздействия на очаг патологии в составе терапевтических РФЛП используют радионуклиды с различными ядерно-физическими свойствами, в первую очередь β^- -излучатели. Этот тип излучения наиболее часто используется в радионуклидной терапии ввиду относительно высокой проникающей способности β^- -частиц (порядка 1–5 мм). Кроме того, достаточно широкая номенклатура β^- -излучающих радионуклидов надлежащего качества сегодня широко доступна и многие из них также излучают γ -кванты в диапазоне энергий, подходящих для контроля распределения препарата методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [1]. Поэтому такие β^- -излучатели, как самарий-153, лютеций-177, иттрий-90 и йод-131, се-

годня успешно используют в мировой клинической практике.

Популярность ^{177}Lu при РНТ основывается на ряде его преимуществ по сравнению с другими радионуклидами. Так, например, при терапии ^{177}Lu повреждение нецелевых клеток будет значительно меньшим по сравнению с ^{90}Y , глубина проникновения β^- -частиц которого в биологическую ткань составляет 2,8–4,1 мм (таблица 1). Применение препаратов ^{177}Lu эффективно при воздействии на небольшие опухоли, а также метастатические поражения (обычно менее 3 мм в диаметре) [7]. Помимо этого, испускаемые лютецием-177 γ -кванты [$E_\gamma = 113$ (6,4 %) и 208 кэВ (11 %)] позволяют проводить эффективный мониторинг фармакокинетики радиофармпрепаратов на его основе с использованием клинических ОФЭКТ-камер [8–11], а длительный период полураспада радионуклида обеспечивает логистические преимущества для транспортировки РФЛП в лечебные учреждения. Особенно стоит подчеркнуть возможность наработки больших количеств ^{177}Lu без носителя по схеме $^{176}\text{Yb}(n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \xrightarrow{\beta^-, 1,9 \text{ ч}} ^{177}\text{Lu}$, которая позволяет изготавливать РФЛП с высокой молярной активностью [12].

Таблица 1. Физические свойства некоторых терапевтических радионуклидов

Table 1. Physical properties of some therapeutic radionuclides

Радионуклид Radionuclide	$T_{1/2}$, сутки [11] $T_{1/2}$, days [11]	Тип распада [1, 5, 13] Decay type [1, 5, 13]	Средний диапазон проникновения β^- -частиц в ткани (мм) [13–15] β^- -particle range in tissue (mm) [13–15]
^{177}Lu	6,7	$\beta^-; \gamma$	0,28–0,67
^{131}I	8,04		0,4–0,9
^{153}Sm	1,95		0,53–1,2
^{188}Re	0,708		2,43–3,8
^{90}Y	2,67	β^-	2,8–4,1

Все это привело к тому, что за последние несколько лет ^{177}Lu привлек значительное внимание исследовательских групп, занимающихся разработкой радиофармпрепаратов. Список РФЛП на основе ^{177}Lu постоянно расширяется. Некоторые из них уже прошли регистрацию и были одобрены для клинического применения или находятся на последних этапах клинических исследований. Антагонисты рецепторов соматостатина, меченные лютецием-177, эффективно применяют для РНТ нейроэндокринных опухолей (НЭО). Одним из препаратов лютеция-177 на основе антагонистов рецепторов соматостатина является [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]октреотат ([^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE или ^{177}Lu -оксодотреотид), используемый для лечения гастроэнтеропанкреатических НЭО [16]. Данные клинических исследований показали, что ста-

билизация заболевания была обнаружена у 28–46 % пациентов [16–18]. В ходе клинических исследований III фазы¹ [^{177}Lu][Lu-DOTA⁰, Tyr³]октреотат продемонстрировал свою эффективность в лечении гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. В 2017 году препарат был зарегистрирован под коммерческим именем Lutathera® (AAA, компания Novartis®) и одобрен для лечения онкологических заболеваний Европейским агентством лекарственных средств (EMA)². В январе 2018 года препарат получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), а в 2019 году – Canada Health [19].

Для терапии рака предстательной железы успешно применяют меченные ^{177}Lu низкомолекулярные ингибиторы простат-специфического мембранного антигена (PSMA). PSMA – трансмембранный белок, сверхэкспрессируемый на раковых клетках при первичном и метастатическом раке предстательной железы. На данный момент компания Advanced Accelerator Applications (дочерняя компания Novartis) разрабатывает препарат ^{177}Lu випивотида тетраксетан (PLUVICTO™, ранее известный как [^{177}Lu]Lu-PSMA-617) [20]. Разработка [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 для лечения пациентов с метастатическим раком простаты была начата в 2015 году немецким центром исследования рака «Deutsches Krebsforschungszentrum» (DKFZ) в сотрудничестве с университетской клиникой Гейдельберга [21]. По данным исследования, у пациента, получавшего 7,4 Гбк препарата, уровень PSA снизился с 38,0 до 4,6 нг/мл. В последующих клинических исследованиях 2015–2016 годов также сообщается о безопасности и эффективности препарата при снижении PSA у пациентов в среднем на 30–70 % [22–28]. Сравнительные исследования [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 и стандартных методов химиотерапии показали, что РНТ [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 характеризуется меньшей частотой проявления нежелательных побочных явлений и большей эффективностью по отношению к ингибированию экспрессии PSMA [28, 29]. Поэтому в мае 2018 года компания Novartis® начала третью фазу клинических исследований для изучения эффективности и токсичности терапии [^{177}Lu]Lu-PSMA-617³ [30, 31]. Первое одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) PLUVICTO™ получил 23 марта 2022 года для лечения

¹ Study Record | ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Treatment With 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours (NETTER-1). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01578239>. Accessed: 15.08.2023.

² Lutathera | European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>. Accessed: 15.08.2023.

³ Study Record | ClinicalTrials.gov. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer in Japan. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114746>. Accessed: 15.08.2023.

взрослых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), которые уже получали терапию таксаном¹.

Исследования препарата лютеция-177 на основе молекулы PSMA-I&T, которая также является лигандом к PSMA, показали, что [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T в большей степени накапливался в нецелевых органах [32]. Поглощенная почками доза для [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T примерно в 1,5 раза больше, чем [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, однако разница поглощенной дозы в клинических исследованиях значительно меньше, чем в доклинических [33]. В недавних исследованиях говорится о низкой степени нефротоксичности и гематотоксичности препарата [34], даже для пациентов, у которых уже отмечались нарушения функции почек, анемия и снижение количества лейкоцитов [35]. Эффективность терапии [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T, сравнимая с эффективностью [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 [36–40], послужила толчком к полноценной разработке готовой лекарственной формы (ГЛФ). В декабре 2020 года компания Point Biopharma начала третью стадию клинических испытаний препарата [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T под названием [¹⁷⁷Lu]Lu-PNT2002 [23, 41]².

Для лечения мКРРПЖ методом радиоиммунотерапии разработан препарат на основе деиммунизированного моноклонального антитела [¹⁷⁷Lu]Lu-TLX591 ([¹⁷⁷Lu]Lu-J591), с высокой специфичностью связывающегося с PSMA [42]. Исследования фазы I и фазы II показали, что при терапии [¹⁷⁷Lu]Lu-TLX591 снижение уровня PSA у пациентов составило более 45 % в среднем за два месяца [4, 43]. Опубликованы результаты последующих исследований, где была изучена токсичность препарата, а также возможность комбинирования радионуклидной терапии и химиотерапии [44, 45]. В марте 2021 года компания Telix® начала первую фазу клинических исследований для оценки безопасности и переносимости, определения фармакокинетики и биораспределения препарата, а также дозиметрии³. Сообщается, что компания в мае 2021 года уже получила одобрение HREC (Human Research Ethics Committees) и разрешение CTN (Clinical Trial Notification) от TGA (Therapeutic Goods Administration) на начало исследования фазы III препарата [¹⁷⁷Lu]Lu-TLX591⁴ (таблица 2).

¹ FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer | FDA. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>. Accessed: 15.08.2023.

² Study Record | ClinicalTrials.gov. Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647526>. Accessed: 15.08.2023.

³ Study Record | ClinicalTrials.gov. 177Lu-DOTA-TLX591 Safety, Biodistribution and Dosimetry Study (ProstACTSelect). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04786847>. Accessed: 15.08.2023.

⁴ Telix Commences Phase III Clinical Trial of Prostate Cancer Therapy – Telix Pharmaceuticals. Available at: <https://telixpharma.com/news-views/telix-commences-phase-iii-clinical-trial-of-prostate-cancer-therapy/>. Accessed: 15.08.2023.

Радиационно-химические аспекты химии терапевтических РФЛП

Поскольку в случае терапевтических радиофармацевтических препаратов активность радионуклида в одной дозе достигает от 3,7 до 7,4 ГБк [46], влияние процессов радиолитического разложения компонентов препарата под действием ионизирующего излучения становится важным (в определенной мере критическим) фактором. Под действием ионизирующего излучения в водных растворах образуется ряд активных частиц: •ОН, •Н, e_{aq}⁻, H₂O₂ – свободных радикалов [47, 48]. Свободные радикалы проявляют высокую реакционную способность по отношению к различным молекулам, в частности к молекуле-вектору в РФЛП [49]. Поскольку накопление в целевом очаге в значительной степени зависит от связывания меченой молекулы с рецептором, радиолитическая трансформация и деструкция векторной молекулы может привести к снижению или полной потере ею аффинности и, как следствие, терапевтической эффективности, а также изменению фармакокинетики с повышением риска радиотоксичности для нецелевых органов и тканей. Чтобы уменьшить радиолиз и стабилизировать препарат во время синтеза, а также в составе готовой лекарственной формы, необходимо использовать эффективный и фармацевтически приемлемый акцептор свободных радикалов – антиоксидант, он же радиопротектор.

Радиопротекторы в составе РФЛП

Этанол. Для подавления радиолиза в радиофармпрепаратах широко используют этанол [50], который зарекомендовал себя как эффективный радиопротектор [51, 52]. В исследовании [53] изучено влияние этанола на снижение радиолиза диагностического препарата [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE: без добавления радиопротекторов РХЧ образца с активностью 650 МБк/мл составила 76 % после синтеза, а при содержании этанола 10 об.% РХЧ готового препарата составила 99 %. В ряде работ представлены результаты, доказывающие влияние этанола на стабильность РХЧ широко применяемого в ПЭТ-диагностике препарата ¹⁸F-FDG [54–57]. Так, например, в работе [54] наглядно показано, что РХЧ препарата с самой высокой исследованной объемной активностью 14 ГБк/мл в отсутствие этанола в течение 10 часов снижается до 86 % и более, а в присутствии 0,3 об.% этанола – всего до 94 %.

Зачастую этанол используют совместно с другими радиопротекторами для повышения стабильности РФЛП. Например, при содержании 10 об.% этанола в смеси гентизиновой и одновременно аскорбиновой кислот (по 3,5 мМ) в составе препарата [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 с активностью 571 МБк/мл спустя 24 часа после приготовления РХЧ составляла более 95 %, тогда как без добавления этанола – 75 % [58]. Аналогичные результаты представлены

Таблица 2. Перечень зарегистрированных препаратов лютеция-177 и препаратов, находящихся на последних стадиях клинических исследований**Table 2.** List of registered drugs of lutetium-177 and drugs in the last stages of clinical trials

Название РФЛП Name of RPs	Варианты названия РФЛП Name variations RPs	Назначение Prescribing	Стадия разработки Development stage
Lutathera® [19]	[¹⁷⁷ Lu][Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]октреотат [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE ¹⁷⁷ Lu-оксодотреотид [¹⁷⁷ Lu][Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE ¹⁷⁷ Lu-oxodotreotide	ГЭП-НЭО GEP-NETs	Зарегистрирован (AAA, Novartis®) Registered (AAA, Novartis®)
Pluvicto™ ¹	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	мКРРПЖ mCRPC	Зарегистрирован (AAA, Novartis®) Registered (AAA, Novartis®)
[¹⁷⁷ Lu]Lu-PNT2002 ²	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-I&T		III фаза клинических исследований Phase III clinical trials
[¹⁷⁷ Lu]Lu-TLX591 ³	¹⁷⁷ Lu-DOTA-TLX591, ¹⁷⁷ Lu-J591	мКРРПЖ mCRPC	III фаза клинических исследований Phase III clinical trials

Примечание. ¹ Novartis Pluvicto™ approved by FDA as first targeted radioligand therapy for treatment of progressive, PSMA positive metastatic castration-resistant prostate cancer | Novartis. Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-pluvictotm-approved-fda-first-targeted-radioligand-therapy-treatment-progressive-psma-positive-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>. Accessed: 15.08.2023.

² Study Record | ClinicalTrials.gov. Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647526>. Accessed: 15.08.2023.

³ Telix Commences Phase III Clinical Trial of Prostate Cancer Therapy – Telix Pharmaceuticals. Available at: <https://telixpharma.com/news-views/telix-commences-phase-iii-clinical-trial-of-prostate-cancer-therapy/>. Accessed: 15.08.2023.

Note. ¹ Novartis Pluvicto™ approved by FDA as first targeted radioligand therapy for treatment of progressive, PSMA positive metastatic castration-resistant prostate cancer | Novartis. Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-pluvictotm-approved-fda-first-targeted-radioligand-therapy-treatment-progressive-psma-positive-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>. Accessed: 15.08.2023.

² Study Record | ClinicalTrials.gov. Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647526>. Accessed: 15.08.2023.

³ Telix Commences Phase III Clinical Trial of Prostate Cancer Therapy – Telix Pharmaceuticals. Available at: <https://telixpharma.com/news-views/telix-commences-phase-iii-clinical-trial-of-prostate-cancer-therapy/>. Accessed: 15.08.2023.

в патенте¹. Исследование стабильности препарата [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-октреотата (600 МБк/мл, 1 мМ гентиизиновой и аскорбиновой кислот) показало, что через 7 дней после приготовления РХЧ препарата при отсутствии этанола составила 75 %, а при добавлении 10 об.% этанола сохранялась на уровне >94 %.

Важно отметить, что этанол относится к органическим растворителям 3 класса токсичности (низкой токсичности). В РФ содержание остаточного этанола в инъекционных растворах регламентируется в соответствии с ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» Государственной фармакопеи XIV издания. При содержании этанола в ГЛФ выше 0,5 об.% он подлежит нормированию и должен быть определен количественно. В исследовании [54] результаты газовой хроматографии выявили содержание остаточного этанола на уровне 0,0032 об.% даже тогда, когда этанол не добавляли в качестве радиопротектора: в случае терапевтических РФЛП этанол (0,1 об.%) присутствует в составе после твердофазной очистки реакционной смеси. При добавлении 0,1 об.%

этанола его остаточный уровень достигал 0,23 об.%, что не превышает установленных норм в 0,5 об.% в соответствии с требованиями Американской фармакопеи (USP), на которую ссылаются авторы исследования. При увеличении концентрации этанола в ГЛФ необходимо подвергать препарат испытаниям в соответствии с ОФС.1.1.0008.15 Государственной фармакопеи РФ XIV издания.

Гентиизиновая кислота. Одним из наиболее часто используемых радиопротекторов в составе терапевтических радиофармпрепаратов является 2,5-дигидроксибензойная (гентиизиновая) кислота [23, 59–61]. Гентиизиновая кислота имеет две группы —ОН, которые находятся в пара-положении друг к другу, за счет чего она активно проявляет антиоксидантные свойства в большей степени, чем моногидрокси-фенольные кислоты [62]. Радиопротекторные свойства гентиизиновой кислоты наглядно показаны на примере результатов исследования *in vitro* по γ-облучению эритроцитов и клеток печени: при облучении клеток в среде, содержащей 100 мкМ гентиизиновой кислоты, наблюдается значительное подавление гемолиза и повреждение мембран митохондрий [63]. В исследовании так же подробно изучены механизмы реакций гентиизиновой кислоты со свободными радикалами и показана способность к деактивации физиологически значимых гидроксильных и пероксидных групп.

¹ Erion J.L. Use of ethanol for stabilizing a single-vial liquid formulation of a radiolabeled peptide. Patent WIPO № WO2008009444 A1. 24.01.2008. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/f7/c7/20/8d3d3ec8475e19/WO2008009444A1.pdf>. Accessed: 15.08.2023.

сидных радикалов, а также преобладание вторичных радикалов гентизиновой кислоты, имеющих восстановительную природу.

Эффективность гентизиновой кислоты для предотвращения радиолиза была продемонстрирована для различных радиофармацевтических препаратов лютеция-177, таких как [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T и [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE [40,64–66]. В работе [67] наиболее показательными являются данные, полученные при ВЭЖХ-анализе спустя 7 суток после приготовления препарата [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 с добавлением гентизиновой кислоты. Препарат был получен после очистки на колонке C_{18} : в конечном растворе содержится не более 5 об.% этанола (используемого для десорбции радиокоњуата) и 100–200 мг/мл гентизиновой кислоты (элюат с C_{18} -картриджа разбавляли физиологическим раствором, содержащим гентизиновую кислоту). Активность во всех образцах составляла 0,74 Гбк/мл. При отсутствии радиопротектора радиохимическая чистота снизилась приблизительно до 75%. При наличии 100–200 мг/мл гентизиновой кислоты наблюдалось незначительное накопление продуктов радиолиза: при высокой объемной активности (1,85 Гбк/мл) радиохимическая чистота препарата сохранялась на уровне $\geq 96\%$ спустя 7 суток после приготовления. Однако следует отметить, что данные о стабильности препарата при отсутствии радиопротектора не совпадают с данными других исследований. В работе [58] сообщается, что несоответствие результатов может быть связано с различными условиями ВЭЖХ-анализа, используемым оборудованием и интерпретацией полученных хроматограмм. В исследовании [68] в аналогичных условиях при отсутствии гентизиновой кислоты скорость падения РХЧ препаратов [^{177}Lu]Lu-DOTAGA-OncoFAP составила 10 %/сут, а РХЧ препарата, содержащего 20 мг гентизиновой кислоты, снижалась всего на 2 % через 8 суток. Кроме того, есть данные, показывающие, что гентизиновая кислота может повышать стабильность радиофармпрепаратов даже с α -излучающими радионуклидами. Так, в работе [69] было показано, что добавление 0,1 М гентизиновой кислоты увеличивает стабильность препарата [^{225}Ac]Ac-маскропа-PSMA. В то же время присутствие такого же количества аскорбиновой кислоты не стабилизировало коњуаты с ^{225}Ac и приводило к снижению устойчивости комплекса и перелигандированию радионуклида.

Несмотря на преимущества данного радиопротектора, в работе [70] сообщается об избирательном окислении метионинового остатка препарата [^{177}Lu]Lu-DOTA-H2MG11, вызванного гентизиновой кислотой. Уменьшение данного эффекта вместе с подавлением радиолиза наблюдалось при использовании смеси гентизиновой кислоты (110 мМ) и метионина (78 мМ). Также было обнаружено, что образцы препарата [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 с добавлением ген-

тизиновой кислоты в первые сутки после синтеза начали приобретать коричневую окраску [71], что, скорее всего, было связано с образованием продуктов окисления гентизиновой кислоты в результате взаимодействия со свободными радикалами в процессе радиолиза [63, 72].

Аскорбиновая кислота. Еще одним вспомогательным веществом, применяемым в составе РФЛП, является аскорбиновая кислота [73–76], которая одновременно может выполнять функцию как стабилизатора, так и буферного агента [77]. В организме человека аскорбиновая кислота является регулятором свободнорадикального гомеостаза [78]. Предотвращение свободнорадикального окисления аскорбиновая кислота реализует за счет способности акцептировать активные формы кислорода в водной фазе и восстанавливать радикалы жирорастворимых антиоксидантов [79]. Эффективность аскорбиновой кислоты в качестве радиопротектора была продемонстрирована при синтезе РФЛП на основе ^{177}Lu [80, 81]. В работе [82] показано, что 0,1 г/мл аскорбиновой кислоты в препарате [^{177}Lu]Lu-DOTA-[Pro¹,Tyr⁴]-бомбезин с активностью 600 Мбк/мл достаточно для поддержания РХЧ на приемлемом уровне ($\geq 98\%$) в течение 7 суток и при комнатной температуре. Напротив, в исследовании [83] показано, что добавления аскорбиновой кислоты в качестве единственного радиопротектора недостаточно для поддержания РХЧ $\geq 95\%$. При комнатной температуре препарат [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (1 мл, 740 Мбк/мл 0,52 М аскорбатный буфер, 10 мкг PSMA-617) не был стабилен: спустя сутки после приготовления РХЧ снизилась примерно с 98 до 80 %. Однако, когда препарат разбавляли до 10 мл 0,9%-м раствором натрия хлорида и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, РХЧ через 2 суток была выше 95 %. Таким образом, только сочетание аскорбатного буфера, разбавления препарата до объемной активности ниже 3,7 Гбк/мл и низких температур позволяет стабилизировать препарат в течение 48 часов. О неэффективной стабилизации препарата [^{177}Lu]Lu-RM1 (0,1 М ацетатный буфер, 740 Мбк/мл) аскорбиновой кислотой сообщается и в работе [84]. При добавлении 500 мкг/мл аскорбиновой кислоты РХЧ составила 65 % через 3 суток, тогда как, например, при добавлении того же количества гентизиновой кислоты стабильность препарата через тот же период времени была в 2 раза выше.

Кроме того, использование аскорбиновой кислоты в составе РФЛП также связано с рядом трудностей: стабильностью, окислением, изменением окраски аскорбиновой кислоты как в процессе синтеза, так и в процессе хранения препаратов [85–87], снижением радиохимической конверсии при синтезе [по сравнению с другими буферными агентами – MES (2-(N-морфолино)этансульфоновой кислотой) и ацетатом аммония] [88]. В некоторых исследованиях показано, что наличие аскорбиновой кислоты в фарма-

Таблица 3. Состав препаратов Lutathera® и Pluvicto™

Table 3. Composition of Lutathera® and Pluvicto™

Активность Radioactivity	Lutathera® ¹	Pluvicto™ ²
	7,4 ГБк (200 мКи) 7,4 GBq (200 mCi)	
Объемная активность Radioactivity concentration	370 МБк/мл 370 MBq/ml	1000 МБк/мл 1000 MBq/ml
Вспомогательные вещества Excipients	Натрия гидроксид 0,65 мг/мл Sodium hydroxide 0,65 mg/ml	
	Натрия хлорид 6,85 мг/мл Sodium chloride 6,85 mg/ml	
	Ацетат натрия 0,66 мг/мл Sodium acetate 0,66 mg/ml	Ацетат натрия 0,41 мг/мл Sodium acetate 0,41 mg/ml
	Уксусная кислота 0,48 мг/мл Acetic acid 0,48 mg/ml	Уксусная кислота 0,30 мг/мл Acetic acid 0,30 mg/ml
	Аскорбиновая кислота 2,8 мг/мл Ascorbic acid 2,8 mg/ml	Аскорбат натрия 50,0 мг/мл Sodium ascorbate 50,0 mg/ml
	Гентибиновая кислота 0,63 мг/мл Gentisic acid 0,63 mg/ml	Гентибиновая кислота 0,39 мг/мл Gentisic acid 0,39 mg/ml
	Диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПА) 0,05 мг/мл Diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) 0,05 mg/ml	Диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПА) 0,10 мг/мл Diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) 0,10 mg/ml
	Вода для инъекций до 1 мл Water for injection up to 1 ml	Вода для инъекций до 1 мл Water for injection up to 1 ml
Срок годности Shelf live	72 часа 72 hours	120 часов 120 hours

Примечание. ¹ LUTATHERA® (lutetium Lu 177 dotatate) | GEP-NET Treatment. Prescribing Information. Available at: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/lutathera.pdf. Accessed: 15.08.2023.

² PLUVICTO® PRESCRIBING INFORMATION. Available at: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/pluvicto.pdf. Accessed: 15.08.2023.; PLUVICTO® | Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan Available at: <https://www.us.pluvicto.com/>. Accessed: 15.08.2023.

Note. ¹ LUTATHERA® (lutetium Lu 177 dotatate) | GEP-NET Treatment. Prescribing Information. Available at: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/lutathera.pdf. Accessed: 15.08.2023.

² PLUVICTO® PRESCRIBING INFORMATION. Available at: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/pluvicto.pdf. Accessed: 15.08.2023.; PLUVICTO® | Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan Available at: <https://www.us.pluvicto.com/>. Accessed: 15.08.2023.

цветической композиции может затруднять анализ других компонентов в составе РФЛП [89, 90]. Сообщается также о случае, когда аскорбиновая кислота вступала в реакцию с действующим веществом препарата¹.

Смеси радиопротекторов. Для поддержания высокой РХЧ препаратов зачастую используют смеси различных антиоксидантов [32, 74, 91, 92], наиболее популярной из которых является комбинация аскорбиновой и гентибиновой кислот. В работе [93] для препарата [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T с активностью 18–31 ГБк/мл, стабилизированного смесью гентибиновой (16,8 мг) и аскорбиновой (51 мг) кислот, с конечным объемом (17–25 мл) спустя сутки после приготовления РХЧ оставляла более 97 %. Эффективность использования смеси гентибиновой и аскорбиновой кислот объясняется тем, что аскорбиновая кислота, вступая в реакцию с первичными радикалами гентибиновой кислоты (C₆H₃(OH)₃COOH, C₆H₃(OH)(O[•])COOH), восстанавливает

их, таким образом возвращая гентибиновую кислоту в реакционную смесь [63].

Именно смесь гентибиновой и аскорбиновой кислот используется в зарегистрированных сегодня препаратах на основе ¹⁷⁷Lu – Lutathera® и Pluvicto™ (таблица 3) с заявленными сроками годности 72 часа и 120 часов соответственно.

Аминокислоты и их смеси с другими соединениями. Свойством подавлять радиолиз в РФЛП обладают также различные аминокислоты. Например, использование 1 мМ раствора цистеина (0,1216 мг/мл) и гистидина (0,1552 мг/мл) способствовало поддержанию РХЧ препарата ¹⁷⁷Lu-VEGF-A165/NRP-1 на уровне >95 % в течение суток [94]. В работе [95] сообщается об эффективности ряда радиопротекторов для стабилизации меченого лютецием-177 производного гастрин-высвобождающего пептида [¹⁷⁷Lu]Lu-AMBA (0,15 мл, с активностью 555 МБк/мл, 6,6 мг/мл стабилизатора). Через 24 часа хранения исследуемые вещества располагались в следующем ряду по эффективности (РХЧ, %): аскорбиновая кислота (83,6 ± 1,1 %) > гентибиновая кислота (72,1 ± 4,6 %) = цистеин (71,6 ± 1,7 %) > метионин (55,2 ± 2,5 %) = этанол (52,5 ± 2,8 %) > триптофан (17,47 ± 2,7 %) > гли-

¹ Higashi K., Washino K. Radiation protection agents suitable for use with radiopharmaceuticals comprising reducible active ingredients. Patent Eur. № EP0832654 B1. 18.09.1997. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/78/01/27/bf2d26d56114bf/EP0832654B1.pdf>. Accessed: 15.08.2023.

цин (14,6 %) > гистидин (4,6 %); контроль – $9,1 \pm 2,3$ %. После 48 часов инкубирования результаты были следующими: аскорбиновая кислота ($75,0 \pm 1,3$ %) > цистеин ($54,3 \pm 0,9$ %) > гентизиновая кислота ($40,2 \pm 6,5$ %) > метионин ($33,5 \pm 3,2$ %) > этанол ($21,6 \pm 1,7$ %), при этом гистидин, триптофан и глицин не проявили радиопротекторные свойства. Кроме того, были исследованы стабилизирующие свойства селенорганических соединений – селен-метионина и селен-цистеина. Лучшие радиопротекторные свойства показаны образцами, содержащими селен-метионин: для препарата объемом 0,5 мл (814 МБк/мл ^{177}Lu , 24 мкг/мл АМВА, 0,04 М АсОНа (рН 4,8), 0,2 мг/мл радиопротектора и 0,8 мг/мл ЭДТА) радиохимическая чистота через 24 часа составила 72, 26 и 19 % для селен-метионина, цистеина и метионина соответственно. При использовании селен-метионина в сочетании с аскорбиновой кислотой РХЧ сохранялась на уровне 99 %. Однако при увеличении содержания селен-метионина в составе препарата (от 1 мг до 10 мг) наблюдалось существенное падение выхода реакции комплексообразования с 99 до 95 %. Следует отметить, что в данной работе авторы использовали сомнительный подход к дизайну исследования: вместо мольных соотношений использованы одинаковые численные значения различных видов концентраций для различных радиопротекторов (мг/мл, об.% – для ряда аминокислот, гентизиновой и аскорбиновой кислоты и этанола соответственно). Такой подход затрудняет сопоставление результатов работы и требует дополнительных исследований по влиянию концентрации каждого радиопротектора на стабильность препарата.

В недавно опубликованной работе [71] было проведено сравнение эффективности ряда радиопротекторов (7,4 мкМ/мл) в составе препарата [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (1 мл, 450 МБк/мл, 0,03 М АсОНа). Лучшие радиопротекторные свойства проявили цистеин, гентизиновая кислота и ванилин: цистеин (96,5 %) > гентизиновая кислота (95,9 %) > ванилин (95,4 %) > метионин (93,3 %) > аденин (91,9 %) > добезиловая кислота (90,9 %) > тимин (90,3 %) > урацил (82,5 %) > никотинамид (81,3 %) > меглюмин (67 %) > маннитол (63,3 %) > адметионин (59,6 %) спустя 72 часа хранения. На более ранних сроках (48 часов) наиболее эффективным веществом оказался цистеин ($98,6 \pm 0,7$ %, $97 \pm 0,6$ % и $96,3 \pm 1,1$ % для цистеина, гентизиновой кислоты и ванилина соответственно). Однако в процессе хранения образцов с цистеином было отмечено присутствие белого осадка цистина, образование которого было связано с радиационно-индуцированным окислением цистеина [96, 97]. Для стабилизации цистеина была добавлена димеркаптоянтарная кислота (ДМСА), и препараты, содержащие ДМСА в смеси с цистеином, показали большую защиту от радиолиза, чем цистеин и гентизиновая кислота по отдельности (через 72 ч хранения РХЧ составила $97,3 \pm 0,3$ %, $97,5 \pm 0,3$ %, $95,7 \pm 0,7$ % и $95,1 \pm 0,8$ % для ДМСА, ДМСА + цистеин (1:1), цистеина и гентизи-

новой кислоты соответственно). Было отмечено, что сама ДМСА оказалась эффективным радиопротектором для препаратов ^{177}Lu : РХЧ препарата [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (1 мл, 470 МБк/мл, 100 мкг PSMA) с добавлением только ДМСА (32 мкмоль) была >97 % через 72 часа после синтеза. Для образцов [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 с клинической активностью (7,4 ГБк, объем проб – 2 мл, 0,15 М АсОНа) после 6,5 часов хранения при комнатной температуре РХЧ образца со смесью цистеина (3,9 мг, 32 мкмоль) и ДМСА (2,9 мг, 16 мкмоль) была выше, чем РХЧ образца с гентизиновой кислотой (5 мг, 32 мкмоль): $96,3 \pm 0,6$ % и $93,9 \pm 0,7$ % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опубликованных данных по оптимизации состава готовых лекарственных форм РФЛП показал значительное расхождение результатов исследований их стабильности в условиях радиолиза. Различные радионуклиды, входящие в состав РФЛП, будут создавать неодинаковые дозовые нагрузки из-за различия ядерно-физических характеристик (скорость и тип распада, энергии испускаемых частиц), соответственно и векторные молекулы, имеющие разное строение, будут проявлять различную чувствительность к радиолизу. Однако сравнение результатов исследований затруднено даже для препаратов на основе одного и того же радионуклида – ^{177}Lu и одной векторной молекулы, уже применяемой в клинической практике, – PSMA-617 или DOTA-TATE. Различия между получаемыми данными могут быть обусловлены множеством факторов: разные условия синтеза препарата, его состав (природа и концентрации прекурсора, радиопротектора и буферного агента), объем реакционной смеси и температура хранения. Кроме того, возникает много вопросов относительно определения радиохимической чистоты радиофармпрепаратов. В некоторых исследованиях использовали только метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), тогда как в других использовали только методы ВЭЖХ или их комбинации. Зачастую только метода ТСХ для определения РХЧ препаратов бывает недостаточно. ТСХ является достаточно просто реализуемым методом, позволяющим быстро определить уровень радиохимической конверсии радионуклида, однако метод ВЭЖХ позволяет получить более полную информацию по содержанию в препарате родственных радиохимических примесей и продуктов деградации векторной молекулы [98]. Даже в случае использования аналогичных методов ТСХ и ВЭЖХ для определения РХЧ препаратов необходимо учитывать параметры аналитического оборудования, валидацию аналитических методик и подход к интерпретации полученных хроматограмм [98, 99].

В большинстве работ, рассмотренных в данном обзоре, используется эмпирический подход, при котором основным критерием эффективности радиопротектора является достаточная стабильность ГЛФ

РФЛП (т. е. сохранение значения РХЧ на приемлемом уровне) в течение срока хранения/годности. Кроме оценки эффективности в отношении стабилизации РФЛП, важным фактором при выборе радиопротектора является возможность его использования в инъекционных лекарственных формах, в том числе с учетом потенциальной токсичности веществ, образующихся в процессе радикальных реакций. Так, например, в препаратах, стабилизированных цистеином, образуется нерастворимый осадок цистина, при радиолитическом разложении гентизиновой кислоты образуются бензохиноны и т. д. На практике это приводит к серийной наработке и анализу во времени препаратов с использованием высокой активности радионуклидов с параллельным изменением состава РФЛП в отношении радиопротектора (его природы и концентрации в случае неудовлетворительного результата). Рыночная стоимость радионуклидов и прекурсоров обуславливает актуальность поиска альтернативных вариантов оценки радиолитической стабильности ГЛФ РФЛП и, соответственно, эффективного радиопротектора.

Одним из подходов можно считать масштабирование процесса авторадииолиза в модельных препаратах с меньшей объемной активностью и концентрациями остальных компонентов (так называемый «*downscaled samples*» по сравнению с ГЛФ) с одновременным контролем или оценкой таких параметров системы, как дозовый коэффициент ψ (Гр мл МБк⁻¹) [71]. В последних исследованиях показано, что основным параметром, характеризующим процессы радиолитического разложения в РФЛП, является величина поглощенной дозы. Причем установлены некоторые количественные закономерности, которые позволяют спрогнозировать уровень РХЧ препарата как в присутствии радиопротекторов, так и без них [58, 71, 100, 101].

Помимо этого, для выбора потенциальных антиоксидантов в ходе фармацевтической разработки РФЛП может быть использована информация о кинетике радикальных реакций в водных средах между различными молекулами и продуктами радиолитического разложения [63, 102, 103]¹. Так, например, становится очевидно, почему этанол является не столь эффективным радиопротектором по сравнению с гентизиновой и аскорбиновой кислотами: в диапазоне pH 3–7 константа скорости бимолекулярной радикальной реакции составляет $(0,7–1,7) \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ [103]. Для сравнения: в тех же условиях реакции радикала $\text{OH}^\bullet$ с аскорбиновой и гентизиновой кислотами характеризуются константами на порядок выше. Ранее нами также было показано, что опубликованные данные об удельных бимолекулярных константах скорости реакций различных радикалов с рядом радиопротекторов качественно согласуются с результатами исследования стабильности радиофармацевтического препарата лютеция-177 в присутствии этих веществ [71]. Так, наилучшие стабилизирующие свойства проявили цистеин и гентизиновая кислота (спустя 72 часа РХЧ [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 составила 96,5 и 95,9 % соответственно), имеющие константы $4,7 \times 10^{10}$ и $1,1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ соответственно (pH 7, для радикалов $\text{OH}^\bullet$) [63, 102]. Среди исследованных антиоксидантов как стабилизирующие свойства, так и величины константы скорости радикальных реакций (pH 5–9 для радикалов $\text{HO}^\bullet$) падают в следующем ряду: метионин $[(5,1–8,5) \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}] >$ тимин $[(3,1–6,4) \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}] >$ урацил $(3,1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}) >$ никотинамид $(1,4 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1})$ [102, 103]. Однако стоит отметить, что в области разработки и оптимизации состава РФЛП данные о радикальных реакциях могут быть использованы лишь на стадии первичного отбора радиопротекторов ввиду существенного различия между условиями в ГЛФ радиофармпрепарата и условиями, в которых получены те или иные константы. Помимо этого, наблюдаемая разница значений констант для одной и той же реакции в различных источниках (зачастую сохраняется лишь порядок величины) также ограничивает применение литературных данных.

Таким образом, логичным представляется подход, объединяющий исследования кинетики радикальных реакций с исследованиями радиационно-химических выходов продуктов радиолитического разложения в одинаковых или максимально близких условиях с последующей проверкой стабильности ГЛФ. Данная стратегия будет способствовать более глубокому пониманию физико-химических процессов, происходящих в препарате, и потенциально снизит стоимость фармацевтической разработки радиофармацевтических препаратов. Клиническое применение радиофармпрепаратов лютеция-177, доказанная терапевтическая эффективность и оптимальные ядерно-физические характеристики ¹⁷⁷Lu являются основанием для расширения клинического применения ¹⁷⁷Lu-РФЛП. Крайне привлекательным представляется централизованное производство и поставка терапевтических РФЛП в лечебные учреждения (в том числе по принципу ядерной аптеки), что подразумевает необходимость обеспечения их высокого качества как на момент приготовления, так и в течение срока хранения и поставки конечному потребителю. Поэтому задача выбора оптимального состава лекарственной формы с обеспечением стабильности РФЛП является крайне актуальной.

Таким образом, логичным представляется подход, объединяющий исследования кинетики радикальных реакций с исследованиями радиационно-химических выходов продуктов радиолитического разложения в одинаковых или максимально близких условиях с последующей проверкой стабильности ГЛФ. Данная стратегия будет способствовать более глубокому пониманию физико-химических процессов, происходящих в препарате, и потенциально снизит стоимость фармацевтической разработки радиофармацевтических препаратов. Клиническое применение радиофармпрепаратов лютеция-177, доказанная терапевтическая эффективность и оптимальные ядерно-физические характеристики ¹⁷⁷Lu являются основанием для расширения клинического применения ¹⁷⁷Lu-РФЛП. Крайне привлекательным представляется централизованное производство и поставка терапевтических РФЛП в лечебные учреждения (в том числе по принципу ядерной аптеки), что подразумевает необходимость обеспечения их высокого качества как на момент приготовления, так и в течение срока хранения и поставки конечному потребителю. Поэтому задача выбора оптимального состава лекарственной формы с обеспечением стабильности РФЛП является крайне актуальной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

¹ Higashi K., Washino K. Radiation protection agents suitable for use with radiopharmaceuticals comprising reducible active ingredients. Patent Eur. № EP0832654 B1. 18.09.1997. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/78/01/27/bf2d26d56114bf/EP0832654B1.pdf>. Accessed: 15.08.2023

1. Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical Therapy in Cancer: Clinical Advances and Challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(9):589–608. DOI: 10.1038/s41573-020-0073-9.
2. Volkert W.A., Hoffman T.J. Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chemical Reviews*. 1999;99(9):2269–2292. DOI: 10.1021/cr9804386.

3. Tagawa S.T., Akhtar N.H., Nikolopoulou A., Kaur G., Robinson B., Kahn R., Vallabhajosula S., Goldsmith S.J., Nanus D.M., Bander N.H. Bone Marrow Recovery and Subsequent Chemotherapy Following Radiolabeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2013;3. DOI: 10.3389/fonc.2013.00214.
4. Bander N.H., Milowsky M.I., Nanus D.M., Kostakoglu L., Vallabhajosula S., Goldsmith S.J. Phase I Trial of 177 Lutetium-Labeled J591, a Monoclonal Antibody to Prostate-Specific Membrane Antigen, in Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4591–4601. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.160.
5. Reynolds T.S., Bandari R.P., Jiang Z., Smith C.J. Lutetium-177 Labeled Bombesin Peptides for Radionuclide Therapy. *Current Radiopharmaceuticals*. 2015;9(1):33–43. DOI: 10.2174/1874471008666150313112922.
6. Stanisewska M., Iking J., Lückert K., Hadaschik B., Herrmann K., Ferdinandus J., Fendler W.P. Drug and Molecular Radiotherapy Combinations for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Nuclear Medicine and Biology*. 2021;96–97:101–111. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2021.03.009.
7. Dash A., Pillai M.R.A., Knapp F.F. Production of 177Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;49(2):85–107. DOI: 10.1007/s13139-014-0315-z.
8. Das T., Banerjee S. Theranostic Applications of Lutetium-177 in Radionuclide Therapy. *Curr. Radiopharm*. 2016;994–101.
9. Shinto A.S., Shibu D., Kamaleshwaran K.K., Das T., Chakraborty S., Banerjee S., Thirumalaisamy P., Das P., Veersekhar G. 177Lu-EDTMP for Treatment of Bone Pain in Patients with Disseminated Skeletal Metastases. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2014;42(1):55–61. DOI: 10.2967/jnmt.113.132266.
10. Solá G.A.R., Argüelles M.G., Bottazzini D.L., Furnari J.C., Parada I.G., Rojo A., Ruiz H.V. Lutetium-177-EDTMP for Bone Pain Palliation. Preparation, Biodistribution and Pre-Clinical Studies. *Radiochimica Acta*. 2000;88(3–4):157–161. DOI: 10.1524/ract.2000.88.3-4.157.
11. Banerjee S., Pillai M.R.A., Knapp F.F. (Russ). Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry, and Practical Applications. *Chemical Reviews*. 2015;115(8):2934–2974. DOI: 10.1021/cr500171e.
12. Kuznetsov R.A., Bobrovskaya K.S., Svetukhin V.V., Fomin A.N., Zhukov A.V. Production of Lutetium-177: Process Aspects. *Radiochemistry*. 2019;61(4):381–395. DOI: 10.1134/S1066362219040015.
13. Cremonesi M., Ferrari M., Bodei L., Tosi G., Paganelli G. Dosimetry in Peptide Radionuclide Receptor Therapy: A Review. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(9):1467–1475.
14. Wessels B.W., Meares C.F. Physical and Chemical Properties of Radionuclide Therapy. *Seminars in Radiation Oncology*. 2000;10(2):115–122. DOI: 10.1016/S1053-4296(00)80048-X.
15. Perkins A.C. In Vivo Molecular Targeted Radiotherapy. *Biomed. Imaging Interv. J.* 2005;1(2):e9. DOI: 10.2349/bij.1.2.e9.
16. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L.R., van Eijck C.H., van Essen M., Kooij P.P., Feelders R.A., van Aken M.O., Krenning E.P. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2124–2130. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2553.
17. Sabet A., Haslerud T., Pape U.-F., Sabet A., Ahmadzadehfah H., Grünwald F., Guhlke S., Biersack H.-J., Ezziddin S. Outcome and Toxicity of Salvage Therapy with 177Lu-Octreotate in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014;41(2):205–210. DOI: 10.1007/s00259-013-2547-z.
18. Van Essen M., Krenning E.P., Kam B.L.R., de Herder W.W., Feelders R.A., Kwekkeboom D.J. Salvage Therapy with 177 Lu-Octreotate in Patients with Bronchial and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(3):383–390. DOI: 10.2967/jnumed.109.068957.
19. Hennrich U., Kopka K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharmaceuticals*. 2019;12(3):114. DOI: 10.3390/ph12030114.
20. Keam S.J. Lutetium Lu-177 Vipivotide Tetraxetan: First Approval. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2022;26(4):467–475. DOI: 10.1007/s40291-022-00594-2.
21. Kratochwil C., Giesel F.L., Eder M., Afshar-Oromieh A., Benešová M., Mier W., Kopka K., Haberkorn U. [177Lu]Lutetium-Labeled PSMA Ligand-Induced Remission in a Patient with Metastatic Prostate Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(6):987–988. DOI: 10.1007/s00259-014-2978-1.
22. Ahmadzadehfah H., Eppard E., Kürpig S., Fimmers R., Yordanova A., Schlenkhoff C.D., Gärtner F., Rogenhofer S., Essler M. Therapeutic Response and Side Effects of Repeated Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of Castrate-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *Oncotarget*. 2016;7(11):12477–12488. DOI: 10.18632/oncotarget.7245.
23. Baum R.P., Kulkarni H.R., Schuchardt C., Singh A., Wirtz M., Wies-salla S., Schottelius M., Mueller D., Klette I., Wester H.-J. 177 Lu-La-beled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(7):1006–1013. DOI: 10.2967/jnumed.115.168443.
24. Ahmadzadehfah H., Rahbar K., Kürpig S., Bögemann M., Claesener M., Eppard E., Gärtner F., Rogenhofer S., Schäfers M., Essler M. Early Side Effects and First Results of Radioligand Therapy with 177Lu-DKFZ-617 PSMA of Castrate-Resistant Metastatic Prostate Cancer: A Two-Centre Study. *EJNMMI Research*. 2015;5(1):114. DOI: 10.1186/s13550-015-0114-2.
25. Kratochwil C., Giesel F.L., Stefanova M., Benešová M., Bronzel M., Afshar-Oromieh A., Mier W., Eder M., Kopka K., Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(8):1170–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.
26. Rahbar K., Bode A., Weckesser M., Avramovic N., Claesener M., Stegger L., Bögemann M. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(7):522–528. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001240.
27. Rahbar K., Ahmadzadehfah H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Schmidt M., Drzezga A., Bartenstein P., Pfestroff A., Luster M., Lützen U., Marx M., Prasad V., Brenner W., Heinzel A., Mottaghy F.M., Ruf J., Meyer P.T., Heuschkel M., Eveslage M., Bögemann M., Fendler W.P., Krause B.J. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(1):85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
28. Hofman M.S., Violet J., Hicks R.J., Ferdinandus J., Thang S.P., Akhurst T., Iravani A., Kong G., Ravi Kumar A., Murphy D.G., Eu P., Jackson P., Scalzo M., Williams S.G., Sandhu S. [177Lu]-PSMA-617 Radionuclide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (LuPSMA Trial): A Single-Centre, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):825–833. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
29. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., Iravani A., Joshua A.M., Goh J.C., Pattison D.A., Tan T.H., Kirkwood I.D., Ng S., Francis R.J., Gedye C., Rutherford N.K., Weickhardt A., Scott A.M., Lee S.-T., Kwan E.M., Azad A.A., Ramdave S., Redfern A.D., MacDonald W., Guminski A., Hsiao E., Chua W., Lin P., Zhang A.Y., McJannett M.M., Stockler M.R., Violet J.A., Williams S.G., Martin A.J., Davis I.D., Azad A.A., Chua W., Davis I.D., Dhantravan N., Emmett L., Ford K., Hofman M.S., Francis R.J., Gedye C., Goh J.C., Guminski A., Hsiao E., Iravani A., Joshua A.M., Kirkwood I.D., Langford A., Lawrence N., Lee S.-T., Lin P., Martin A.J., McDonald W., McJannett M.M., Ng S., Pattison D.A., Ramdave S., Rana N., Redfern A.D., Rutherford N.K., Sandhu S., Scott A.M., Stockler M.R., Subramaniam S., Tan T.H., Violet J.A., Weickhardt A., Williams S.G., Yip S., Zhang A.Y. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus Cabazitaxel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (TheraP): A Randomised, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet*. 2021;397(10276):797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.

30. Irvani A., Violet J., Azad A., Hofman M.S. Lutetium-177 Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Theranostics: Practical Nuances and Intricacies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2020;23(1):38–52. DOI: 10.1038/s41391-019-0174-x.
31. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(12):1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
32. Ruigrok E.A.M., van Vliet N., Dalm S.U., de Blois E., van Gent D.C., Haecck J., de Ridder C., Stuurman D., Konijnenberg M.W., van Weerden W.M., de Jong M., Nonnekens J. Extensive Preclinical Evaluation of Lutetium-177-Labeled PSMA-Specific Tracers for Prostate Cancer Radionuclide Therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021;48(5):1339–1350. DOI: 10.1007/s00259-020-05057-6.
33. Uijen M.J.M., Privé B.M., van Herpen C.M.L., Westdorp H., van Gemert W.A., de Bakker M., Gotthardt M., Konijnenberg M.W., Peters S.M.B., Nagarajah J. Kidney Absorbed Radiation Doses for [177Lu]Lu-PSMA-617 and [177Lu]Lu-PSMA-I&T Determined by 3D Clinical Dosimetry. *Nuclear Medicine Communications*. 2023;44(4):270–275. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001658.
34. Demirkol M.O., Esen B., Sen M., Ucar B., Kurtuldu S., Mandel N.M., Baybek S., Falay O., Tilki D., Esen T. MP11-07 radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-psma-I&T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: oncological outcomes and toxicity profile. *Journal of Urology*. 2023;209(Supplement 4):125–126. DOI: 10.1097/JU.0000000000003226.07.
35. Hartrampf P.E., Weinzierl F.-X., Serfling S.E., Pomper M.G., Rowe S.P., Higuchi T., Seitz A.K., Kübler H., Buck A.K., Werner R.A. Hematotoxicity and Nephrotoxicity in Prostate Cancer Patients Undergoing Radioligand Therapy with [177Lu]Lu-PSMA-I&T. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):647. DOI: 10.3390/cancers14030647.
36. Heck M.M., Retz M., D'Alessandria C., Rauscher I., Scheidhauer K., Maurer T., Storz E., Janssen F., Schottelius M., Wester H.-J., Gschwend J.E., Schwaiger M., Tauber R., Eiber M. Systemic Radioligand Therapy with 177Lu-Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2016;196(2):382–391. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2969.
37. Heck M.M., Tauber R., Schwaiger S., Retz M., D'Alessandria C., Maurer T., Gafita A., Wester H.-J., Gschwend J.E., Weber W.A., Schwaiger M., Knorr K., Eiber M. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*. 2019;75(6):920–926. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.016.
38. Kesavan M., Turner J.H., Meyrick D., Yeo S., Cardaci G., Lenzo N.P. Salvage Radiopeptide Therapy of Advanced Cast-rate-Resistant Prostate Cancer with Lutetium-177-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen: Efficacy and Safety in Routine Practice. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2018;33(7):274–281. DOI: 10.1089/cbr.2017.2403.
39. Heck M., Schwaiger S., Knorr K., Retz M., Maurer T., Janssen F., D'Alessandria C., Wester H.-J., Gschwend J., Schwaiger M., Tauber R., Eiber M. PD14-01 Clinical Experience with Lutetium 177-Labeled PSMA-I&T for Radioligand Therapy in 100 Consecutive Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2018;199(4S):e304. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.787.
40. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J., Baum R.P., Yildiz A., Beykan S., Kulkarni H.R., Lassmann M., Klette I., Eiber M., Schwaiger M., Wester H.-J. 68 Ga- and 177 Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(8):1169–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.
41. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J., Baum R.P., Yildiz A., Beykan S., Kulkarni H.R., Lassmann M., Klette I., Eiber M., Schwaiger M., Wester H.-J. 68 Ga- and 177 Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(8):1169–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.
42. Bander N. Targeted Systemic Therapy of Prostate Cancer with a Monoclonal Antibody to Prostate-Specific Membrane Antigen. *Seminars in Oncology*. 2003;30(5):667–676. DOI: 10.1016/S0093-7754(03)00358-0.
43. Tagawa S.T., Milowsky M.I., Morris M., Vallabhajosula S., Christos P., Akhtar N.H., Osborne J., Goldsmith S.J., Larson S., Taskar N.P., Scher H.I., Bander N.H., Nanus D.M. Phase II Study of Lutetium-177-Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(18):5182–5191. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0231.
44. Tagawa S.T., Vallabhajosula S., Christos P.J., Jhanwar Y.S., Batra J.S., Lam L., Osborne J., Beltran H., Molina A.M., Goldsmith S.J., Bander N.H., Nanus D.M. Phase 1/2 Study of Fractionated Dose Lutetium-177-Labeled Anti-Prostate-specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 (177Lu-J591) for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Cancer*. 2019;125(15):2561–2569. DOI: 10.1002/cncr.32072.
45. Batra J.S., Niaz M.J., Whang Y.E., Sheikh A., Thomas C., Christos P., Vallabhajosula S., Jhanwar Y.S., Molina A.M., Nanus D.M., Osborne J.R., Bander N.H., Tagawa S.T. Phase I Trial of Docetaxel plus Lutetium-177-Labeled Anti-Prostate-specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 (177Lu-J591) for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020;38(11):848.e9–848.e16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.028.
46. Van Nuland M., Ververs T.F., Lam M.G.E.H. Dosing Therapeutic Radiopharmaceuticals in Obese Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):818. DOI: 10.3390/ijms23020818.
47. Ma J., Wang F., Mostafavi M. Ultrafast Chemistry of Water Radical Cation, H₂O⁺, in Aqueous Solutions. *Molecules*. 2018;23(2):244. DOI: 10.3390/molecules23020244.
48. Schwarz H.A. Free Radicals Generated by Radiolysis of Aqueous Solutions. *Journal of Chemical Education*. 1981;58(2):101. DOI: 10.1021/ed058p101.
49. Jay-Gerin J.-P., Ferradini C. A New Estimate of the Radical Yield at Early Times in the Radiolysis of Liquid Water. *Chemical Physics Letters*. 2000;317(3–5):388–391. DOI: 10.1016/S0009-2614(99)01397-4.
50. Serdons K., Verbruggen A., Bormans G. The Presence of Ethanol in Radiopharmaceutical Injections. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(12):2071–2071. DOI: 10.2967/JNUMED.108.057026.
51. Evans E.A. Control of Self-Irradiation Decomposition of Tritium-Labelled Compounds at High Specific Activity. *Nature*. 1966;209(5019):169–171. DOI: 10.1038/209169a0.
52. Miller G.G., Raleigh J.A. Action of Some Hydroxyl Radical Scavengers on Radiation-Induced Haemolysis. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine* 1983;43(4):411–419. DOI: 10.1080/09553008314550471.
53. Mu L., Hesselmann R., Oezdemir U., Bertschi L., Blanc A., Dragic M., Löffler D., Smuda C., Johayem A., Schibli R. Identification, Characterization and Suppression of Side-Products Formed during the Synthesis of High Dose 68Ga-DOTA-TATE. *Applied Radiation and Isotopes*. 2013;76:63–69. DOI: 10.1016/j.apradiso.2012.07.022.
54. Kim S., Han E. Changes in the Radiochemical Purity of [18F]FDG Radiopharmaceutical According to the Amount of Ethanol Added. *International Journal of Radiation Research*. 2020;18(3):593–598. DOI: 10.18869/acadpub.ijrr.18.3.593.
55. Walters L.R., Martin K.J., Jacobson M.S., Hung J.C., Mosman E.A. Stability Evaluation of 18F-FDG at High Radioactive Concentrations. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2012;40(1):52–56. DOI: 10.2967/jnmt.111.097287.
56. Jacobson M.S., Dankwart H.R., Mahoney D.W. Radiolysis of 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose ([18F]FDG) and the Role of Ethanol and Radioactive Concentration. *Applied Radiation and Isotopes*. 2009;67(6):990–995. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.01.005.
57. Dantas N.M., Nascimento J.E., Santos-Magalhães N.S., Oliveira M.L. Radiolysis of 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose ([18F]FDG) and the Role of Ethanol, Radioactive Concentration and Temperature of Storage. *Applied Radiation and Isotopes*. 2013;72:158–162. DOI: 10.1016/j.apradiso.2012.10.017.

58. De Zanger R. M. S., Chan H. S., Breeman W. A. P., de Blois E. Maintaining Radiochemical Purity of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-PSMA-617 for PRRT by Reducing Radiolysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2019;321(1):285–291. DOI: 10.1007/s10967-019-06573-y.
59. Vats K., Satpati D., Division R., Atomic B. A Formulation of Lu-DOTA-TATE Dose for Administration in Cancer Patients. *BARC Newsl*. 2021;(August):1–4.
60. Roohi S., Rizvi S. K., Naqvi S. A. R. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Indigenously Developed Freeze Dried Cold Kit and Biological Response in In-Vitro and In-Vivo Models. *Dose-Response*. 2021;19(1):155932582199014. DOI: 10.1177/1559325821990147.
61. Choy C. J., Ling X., Geruntho J. J., Beyer S. K., Latoche J. D., Langton-Webster B., Anderson C. J., Berkman C. E. 177 Lu-Labeled Phosphoramidate-Based PSMA Inhibitors: The Effect of an Albumin Binder on Biodistribution and Therapeutic Efficacy in Prostate Tumor-Bearing Mice. *Theranostics*. 2017;7(7):1928–1939. DOI: 10.7150/thno.18719.
62. Exner M., Hermann M., Hofbauer R., Kapiotis S., Speiser W., Held I., Seelos C., Gmeiner B. M. K. The Salicylate Metabolite Gentisic Acid, but Not the Parent Drug, Inhibits Glucose Autoxidation-Mediated Atherogenic Modification of Low Density Lipoprotein. *FEBS Letters*. 2000;470(1):47–50. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01289-8.
63. Joshi R., Gangabaghirathi R., Venu S., Adhikari S., Mukherjee T. Antioxidant Activity and Free Radical Scavenging Reactions of Gentisic Acid: In-Vitro and Pulse Radiolysis Studies. *Free Radical Research*. 2012;46(1):11–20. DOI: 10.3109/10715762.2011.633518.
64. Fendler W. P., Reinhardt S., Ilhan H., Delker A., Böning G., Gildehaus F. J., Stief C., Bartenstein P., Gratzke C., Lehner S., Rominger A. Preliminary Experience with Dosimetry, Response and Patient Reported Outcome after 177Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncotarget*. 2017;8(2):3581–3590. DOI: 10.18632/oncotarget.12240.
65. Mathur A., Prashant V., Sakhare N., Chakraborty S., Vimalnath K. V., Mohan R. K., Arjun C., Karkhanis B., Seshan R., Basu S., Korde A., Banerjee S., Dash A., Sachdev S. S. Bulk Scale Formulation of Therapeutic Doses of Clinical Grade Ready-to-Use 177 Lu-DOTA-TATE: The Intricate Radiochemistry Aspects. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2017;32(7):266–273. DOI: 10.1089/cbr.2017.2208.
66. Guleria M., Amirdhanayagam J., Sarma H. D., Rallapeta R. P., Krishnamohan V. S., Nimmagadda A., Ravi P., Patri S., Kalawat T., Das T. Preparation of 177Lu-PSMA-617 in Hospital Radiopharmacy: Convenient Formulation of a Clinical Dose Using a Single-Vial Freeze-Dried PSMA-617 Kit Developed In-House. *BioMed Research International*. 2021;2021:1–12. DOI: 10.1155/2021/1555712.
67. Chakraborty S., Vimalnath K. V., Chakravarty R., Sarma H. D., Dash A. Multidose Formulation of Ready-to-Use 177Lu-PSMA-617 in a Centralized Radiopharmacy Set-Up. *Applied Radiation and Isotopes*. 2018;139:91–97. DOI: 10.1016/j.apradiso.2018.04.033.
68. Bartoli F., Elsinga P., Nazari L. R., Zana A., Galbiati A., Millul J., Migliorini F., Cazzamalli S., Neri D., Slart R. H. J. A., Erba P. A. Automated Radiosynthesis, Preliminary In Vitro/In Vivo Characterization of OncoFAP-Based Radiopharmaceuticals for Cancer Imaging and Therapy. *Pharmaceuticals*. 2022;15(8):958. DOI: 10.3390/ph15080958.
69. Reissig F., Bauer D., Zarschler K., Novy Z., Bendova K., Ludik M. C., Kopka K., Pietzsch H. J., Petrik M., Mamat C. Towards Targeted Alpha Therapy with Actinium-225: Chelators for Mild Condition Radiolabeling and Targeting Psma—a Proof of Concept Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1974. DOI: 10.3390/cancers13081974.
70. Trindade V., Balter H. Oxidant and Antioxidant Effects of Gentisic Acid in a ¹⁷⁷Lu-Labelled Methionine-Containing Minigastrin Analogue. *Current Radiopharmaceuticals*. 2020;13(2):107–119. DOI: 10.2174/1874471012666190916112904.
71. Larenkov A., Mitrofanov I., Pavlenko E., Rakhimov M. Radiolysis-Associated Decrease in Radiochemical Purity of 177Lu-Radiopharmaceuticals and Comparison of the Effectiveness of Selected Quenchers against This Process. *Molecules*. 2023;28(4):1884. DOI: 10.3390/molecules28041884.
72. Hosokawa S., Shukuya K., Sogabe K., Ejima Y., Morinishi T., Hirakawa E., Ohsaki H., Shimomura T., Tokuhara Y. Novel Absorbance Peak of Gentisic Acid Following the Oxidation Reaction. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232263. DOI: 10.1371/journal.pone.0232263.
73. Das T., Guleria M., Parab A., Kale C., Shah H., Sarma H. D., Lele V. R., Banerjee S. Clinical Translation of 177Lu-Labeled PSMA-617: Initial Experience in Prostate Cancer Patients. *Nuclear Medicine and Biology*. 2016;43(5):296–302. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2016.02.002.
74. Privé B. M., Janssen M. J. R., van Oort I. M., Muselaers C. H. J., Jonker M. A., de Groot M., Mehra N., Verzijlbergen J. F., Scheenen T. W. J., Zámečník P., Barentsz J. O., Gotthardt M., Noordzij W., Vogel W. V., Bergman A. M., van der Poel H. G., Vis A. N., Oprea-Lager D. E., Gerritsen W. R., Witjes J. A., Nagarajah J. Lutetium-177-PSMA-I&T as Metastases Directed Therapy in Oligometastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer, a Randomized Controlled Trial. *BMC Cancer*. 2020;20(1):884. DOI: 10.1186/s12885-020-07386-z.
75. Aslani A., Snowden G. M., Bailey D. L., Schembri G. P., Bailey E. A., Pavlakis N., Roach P. J. Lutetium-177 DOTATATE Production with an Automated Radiopharmaceutical Synthesis System. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2015;3(2):107–115. DOI: 10.7508/aojnmb.2015.02.006.
76. Koumariou E., Mikołajczak R., Pawlak D., Zikos X., Bouziotis P., Garnuszek P., Karczmarczyk U., Maurin M., Archimandritis S. C. Comparative Study on DOTA-Derivatized Bombesin Analog Labeled with ⁹⁰Y and ¹⁷⁷Lu: In Vitro and in Vivo Evaluation. *Nuclear Medicine and Biology*. 2009;36(6):591–603. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.03.006.
77. Liu S., Ellars C. E., Edwards D. S. Ascorbic Acid: Useful as a Buffer Agent and Radiolytic Stabilizer for Metalloradiopharmaceuticals. *Bioconjugate Chemistry*. 2003;14(5):1052–1056. DOI: 10.1021/bc034109i.
78. Iqbal K., Khan A., Ali M. M., Khattak K. Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health – A Review. *Pakistan J. Nutr.* 2004;3(1):5–13.
79. Njus D., Kelley P. M., Tu Y., Schlegel H. B. Ascorbic Acid: The Chemistry Underlying Its Antioxidant Properties. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;159:37–43. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013.
80. Mukherjee A., Lohar S., Dash A., Sarma H. D., Samuel G., Korde A. Single Vial Kit Formulation of DOTATATE for Preparation of ¹⁷⁷Lu-Labeled Therapeutic Radiopharmaceutical at Hospital Radiopharmacy. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2015;58(4):166–172. DOI: 10.1002/jlcr.3267.
81. Nanabala R., Sasikumar A., Joy A., Pillai M. Preparation of [¹⁷⁷Lu] PSMA-617 Using Carrier Added (CA) ¹⁷⁷Lu for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy*. 2016;7(5). DOI: 10.4172/2155-9619.1000306.
82. Jowanaridhi B., Sriwariang W. Radiolabeling Efficiency and Stability Study on Lutetium-177 Labeled Bombesin Peptide. *Journal of Physics: Conference Series*. 2019;1380(1):012020. DOI: 10.1088/1742-6596/1380/1/012020.
83. Wiecezorek Villas Boas C. A., Pereira Dias L. A., Nakamura Matsuda M. M., Bortoleti de Araújo E. Stability in the Production and Transport of ¹⁷⁷Lu Labelled PSMA. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*. 2021;9(1). DOI: 10.15392/bjrs.v9i1.1619.
84. Ghosh A., Woolum K., Kothandaraman S., Tweedle M. F., Kumar K. Stability Evaluation and Stabilization of a Gastrin-Releasing Peptide Receptor (GRPR) Targeting Imaging Pharmaceutical. *Molecules*. 2019;24(16):2878. DOI: 10.3390/molecules24162878.
85. Golubitskii G. B., Budko E. V., Basova E. M., Kostarnoi A. V., Ivanov V. M. Stability of Ascorbic Acid in Aqueous and Aqueous-Organic Solutions for Quantitative Determination. *Journal of Analytical Chemistry*. 2007;62(8):742–747. DOI: 10.1134/S1061934807080096/METRICS.
86. Herbig A.-L., Renard C. M. G. C. Factors That Impact the Stability of Vitamin C at Intermediate Temperatures in a Food Matrix. *Food Chemistry*. 2017;220:444–451. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.10.012.
87. Yin X., Chen K., Cheng H., Chen X., Feng S., Song Y., Liang L. Chemical Stability of Ascorbic Acid Integrated into Commercial Products: A Review on Bioactivity and Delivery Technology. *Antioxidants*. 2022;11(1):153. DOI: 10.3390/ANTIOX11010153.
88. Martin S., Tönnemann R., Hierlmeier I., Maus S., Rosar F., Ruf J., Holland J. P., Ezziddin S., Bartholomä M. D. Identification, Characterization, and Suppression of Side Products Formed during the Synthesis of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;64(8):4960–4971. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00045.

89. Scott P. J. H., Kilbourn M. R. Determination of Residual Kryptofix 2.2.2 Levels in [18F]-Labeled Radiopharmaceuticals for Human Use. *Applied Radiation and Isotopes*. 2007;65(12):1359–1362. DOI: 10.1016/j.apradiso.2007.04.020.
90. Mock B. H., Winkle W., Vavrek M. T. A Color Spot Test for the Detection of Kryptofix 2.2.2 in [18F]FDG Preparations. *Nuclear Medicine and Biology*. 1997;24(2):193–195. DOI: 10.1016/S0969-8051(96)00212-0.
91. Breeman W. A. P. Practical Aspects of Labeling DTPA-and DOTA-Peptides with ⁹⁰Y, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁸Ga for Peptide-Receptor Scintigraphy and Peptide-Receptor Radionuclide Therapy in Preclinical and Clinical Applications. In: *University of New Mexico Health Sciences Center, College of Pharmacy*. 2012. Vol. 16. P. 1–34.
92. De Blois E., Chan H. S., de Zanger R., Konijnenberg M., Breeman W. A. P. Application of Single-Vial Ready-for-Use Formulation of ¹¹¹In- or ¹⁷⁷Lu-Labelled Somatostatin Analogs. *Applied Radiation and Isotopes*. 2014;85:28–33. DOI: 10.1016/j.apradiso.2013.10.023.
93. Di Iorio V., Boschi S., Cuni C., Monti M., Severi S., Paganelli G., Masini C. Production and Quality Control of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T: Development of an Investigational Medicinal Product Dossier for Clinical Trials. *Molecules*. 2022;27(13):4143. DOI: 10.3390/molecules27134143.
94. Masłowska K., Witkowska E., Tymecka D., Halik P. K., Misicka A., Gniazdowska E. Synthesis, Physicochemical and Biological Study of Gallium-68-and Lutetium-177-Labeled VEGF-A165/NRP-1 Complex Inhibitors Based on Peptide A7R and Branched Peptidomimetic. *Pharmaceutics*. 2022;14(1):100. DOI: 10.3390/pharmaceutics14010100.
95. Chen J., Linder K. E., Cagnolini A., Metcalfe E., Raju N., Tweedle M. F., Swenson R. E. Synthesis, Stabilization and Formulation of [¹⁷⁷Lu]Lu-AMBA, a Systemic Radiotherapeutic Agent for Gastrin Releasing Peptide Receptor Positive Tumors. *Applied Radiation and Isotopes*. 2008;66(4):497–505. DOI: 10.1016/j.apradiso.2007.11.007.
96. Yamagata S., Iwama T. Determination of a Small Quantity of Cystine in the Presence of a Large Amount of Cysteine. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1999;63(8):1503–1505. DOI: 10.1271/BBB.63.1503.
97. Dewey D. L., Beecher J. Interconversion of Cystine and Cysteine Induced by X-Rays. *Nature*. 1965;206(4991):1369–1370. DOI: 10.1038/2061369a0.
98. Larenkov A. A., Mitrofanov Y. 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. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):455–467. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-4-455-467.
99. De Blois E., de Zanger R. M. S., Chan H. S., Konijnenberg M., Breeman W. A. P. Radiochemical and Analytical Aspects of Inter-Institutional Quality Control Measurements on Radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2019;4(1):3. DOI: 10.1186/s41181-018-0052-1.
100. De Blois E., Sze Chan H., Konijnenberg M., de Zanger R., Breeman W. A. P. Effectiveness of Quenchers to Reduce Radiolysis of ¹¹¹In- or ¹⁷⁷Lu-Labelled Methionine-Containing Regulatory Peptides. Maintaining Radiochemical Purity as Measured by HPLC. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2013;12(23):2677–2685. DOI: 10.2174/1568026611212230005.
101. Mitrofanov Y. A., Bubenshchikov V. B., Belousov A. V., Lunev A. S., Larenkov A. A. Evaluation of the Applicability of External X-Ray Radiation to Simulate the Autoradiolysis Processes in Therapeutic Radiopharmaceuticals (Exemplified by [¹⁵³Sm]Sm-PSMA-617 and [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617). *High Energy Chemistry*. 2023;57(1):18–27. DOI: 10.1134/S0018143923010095.
102. Buxton G. V., Greenstock C. L., Helman W. P., Ross A. B. Critical Review of Rate Constants for Reactions of Hydrated Electrons, Hydrogen Atoms and Hydroxyl Radicals (·OH/·O– in Aqueous Solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. 1988;17(2):513–886. DOI: 10.1063/1.555805.
103. Anbar M., Neta P. A Compilation of Specific Bimolecular Rate Constants for the Reactions of Hydrated Electrons, Hydrogen Atoms and Hydroxyl Radicals with Inorganic and Organic Compounds in Aqueous Solution. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. 1967;18(7):493–523. DOI: 10.1016/0020-708X(67)90115-9.