

Radio-HPLC 分析方法测定 治疗用碘 ^{131}I 化钠胶囊的放射化学纯度

杨 柳, 程缤雁, 付 博, 姜 华, 李洪玉, 张 云*

原子高科股份有限公司, 北京 102413

摘要: 为建立放射性-高效液相色谱分析方法测定治疗用碘 ^{131}I 化钠胶囊放射化学纯度, 采用十八烷基硅烷键合硅胶填充的色谱柱(4.6 mm $\times$ 250 mm $\times$ 5 μm), 以 5.85 g/L 氯化钠溶液(加入 0.65 mL 正辛胺并用稀磷酸调 pH 至 7.0)-乙腈($V:V=20:1$)为流动相, 串联紫外-可见分光检测器(检测波长为 220 nm)与放射性流量检测器, 柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$, 运行 40 min, 1.5 mL/min 进行等度淋洗, 可有效地将主峰碘 ^{131}I 化物与放射性化学杂质碘 ^{131}I 酸根进行分离, 碘 ^{131}I 化物和碘 ^{131}I 酸根分别在 0.19~92.50 GBq/L 和 0.15~4.81 GBq/L 活度浓度范围内线性关系良好, 相关系数 r 分别为 0.993 和 0.997, 碘 ^{131}I 化物和碘 ^{131}I 酸根的检测限分别为 3.21×10^{-2} GBq/L 和 4.74×10^{-2} GBq/L, 定量限分别为 9.63×10^{-2} GBq/L 和 7.91×10^{-2} GBq/L, 回收率为 70.0%~125.0%, 耐用性和精密度良好。该法适用于治疗用碘 ^{131}I 化钠胶囊的放射化学纯度测定, 为制定该类药物的质量控制标准提供了技术参考。

关键词: 治疗用碘 ^{131}I 化钠胶囊; 放射化学纯度; 放射性-高效液相色谱法; 方法验证

中图分类号: TL923 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2021)05-0426-08

doi: 10.7538/hhx.2021.YX.2021031

Determination of Radiochemistry Purity in Sodium Iodide ^{131}I Capsules for Therapeutic Use by Radio-HPLC

YANG Liu, CHENG Bin-yan, FU Bo, JIANG Hua, LI Hong-yu, ZHANG Yun*

High Tech. of Atom Co., Ltd., Beijing 102413, China

Abstract: A Radio-HPLC method was established for the determination of radiochemical purity in sodium iodide ^{131}I capsules for therapeutic use, and so as to provide reference for the quality control standard of these drugs. The chromatographic column(4.6 mm $\times$ 250 mm $\times$ 5 μm) filled with octadecylsilane bonded silica gel was used, and the mobile phase was 5.85 g/L sodium chloride solution(0.65 mL *n*-octylamine was added and pH was adjusted to 7.0 with dilute phosphoric acid)-acetonitrile($V:V=20:1$). The detector system was ultra-violet visible spectroscopic detector(detection wavelength is 220 nm) and radioactive flow detector connected in series. The column temperature was 25 $^{\circ}\text{C}$, the running time was 40 min, and the flow rate was 1.5 mL/min with isocratic elution. The method can effectively separate iodide ^{131}I compounds from radioactive chemical impurities; the linear ranges of

iodide^{[131]I} and iodate^{[131]I} are 0.19-92.50 GBq/L and 0.15-4.81 GBq/L, the correlation coefficient r are 0.993 and 0.997, respectively; the detection limits of iodide^{[131]I} and iodate^{[131]I} are 3.21×10^{-2} GBq/L and 4.74×10^{-2} GBq/L, respectively, the limits of quantification are 9.63×10^{-2} GBq/L and 7.91×10^{-2} GBq/L, respectively, the recovery is 70.0%-125.0%, and the method has good durability and precision. The Radio-HPLC method is suitable, accurate and reliable for the determination of radiochemical purity in sodium iodide^{[131]I} capsules for therapeutic use.

Key words: sodium iodide^{[131]I} capsules for therapeutic use; radiochemistry purity; Radio-HPLC; method validation

放射性药品(radiopharmaceuticals)是指含有一种或几种放射性核素供医学诊断和治疗的药品^[1]。放射化学纯度(radiochemistry purity, 简称放化纯度)是指某一特定化学形式的放射性核素的放射性量占该核素总放射性量的比例(Y)。放化纯度作为放射性药品的关键质量控制项目,在工艺研究阶段的配方优化和注册上市后的质量控制中均起着非常重要的作用。

治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊是可用于甲状腺疾病治疗的胶囊剂型放射性药品,其放化纯度测定方法主要有纸色谱(paper chromatography, PC)法和放射性-高效液相色谱(radio-high performance liquid chromatography, Radio-HPLC)法。PC法是以纸为载体,以纸上所含水分或其他物质为固定相,用适宜的展开剂对放射性样品溶液进行展开的分配色谱法,用合适的放射性检测器测量展开后的色层纸以确定各组分的放射性分布^[2]。《美国药典》40版(USP40版)收录的碘^{[131]I}化钠胶囊放化纯度测定采用了PC法^[3],明确以尺寸为25 mm×300 mm的色层纸作为固定相、75%(体积比)甲醇作为流动相的展开条件对放射性主峰与杂质峰进行分离,但色层纸展开长度过长影响了检测效率。Radio-HPLC法是在高效液相色谱系统中检测器模块处,将放射性检测器串联于常规检测器(如紫外分光光度计、二极管阵列检测器、电化学检测器等)之后,色谱系统前端色谱柱与流动相相互作用实现各组分的分离,并流经放射性检测器进行放射性活度的测定以确定各组分的放射性分布^[4-5]。Radio-HPLC法中常规检测器可以实现“冷化合物”色谱峰的检测并与各放射性化学成分进行比对从而达到鉴别的目的。《欧洲药典》9.0版(EP9.0版)中治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊的放化纯度测定便采用了Radio-HPLC法^[6],一方面,该方法具有灵敏度好、准确

度高等优点,有利于治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊放化纯度分析过程中放射化学杂质的准确测定;另一方面,该方法将紫外分光光度计与放射性检测器有机结合,从而实现了治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊放化纯度分析过程中放射化学杂质的定性鉴别。

2021年4月,原子高科股份有限公司研制的治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊获得国家药品监督管理局批准上市。该胶囊制剂的内容物包含一定放射性活度的碘^{[131]I}、抗氧化剂A和填充剂B,抗氧化剂和填充剂的种类与EP9.0版收录的治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊不同;另外,与口服溶液剂型和注射剂型相比,胶囊剂型的放射性药品放化纯度方法学研究需考虑的影响因素较多。因此,本工作拟从胶囊的前处理方法、辅料对分析方法的影响以及放射化学杂质的研究等方面入手,建立测定治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊放化纯度的Radio-HPLC分析方法,为建立合理的放射性药品质量标准提供技术参考。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

氯化钠(分析纯)、碳酸氢钠(分析纯)、甲醇(分析纯)、磷酸(优级纯)、乙腈(色谱纯),国药集团化学试剂有限公司;正辛胺(分析纯)、碘化钾标准物质、碘酸钾标准物质,阿拉丁试剂有限公司;灭菌注射用水,石家庄四药有限公司;碘^{[131]I}化钠口服溶液,原子高科股份有限公司;十八烷基硅烷键合硅胶填充的色谱柱(4.6 mm×250 mm×5 μm),美国Agilent公司;0.45 μm滤膜,北京化大膜材料厂;砂芯抽滤装置,颇尔公司。

1260 高效液相色谱仪(包括四元泵、紫外检测器、柱温箱和自动进样器),美国Agilent公司;LB514 放射性流量检测仪,德国伯托公司;AB135 十万分之一电子分析天平,梅特勒-托利多公司;

超声波清洗仪,上海鲁硕实业有限公司;YP502N 千分之一电子天平,上海菁海仪器有限公司;CRC-55tR 活度计,美国 CAPINTEC 公司。

1.2 色谱条件

采用十八烷基硅烷键合硅胶为填料的色谱柱(4.6 mm × 250 mm × 5 μm, pH 适用范围为 2~9);以 5.85 g/L 氯化钠溶液(加入 0.65 mL 正辛胺并用稀磷酸调 pH 至 7.0)-乙腈(V:V=20:1)为流动相,经 0.45 μm 滤膜滤过后超声去除气泡后使用;放射性流量检测仪(BGO 检测池,15 μL)与紫外检测器(检测波长为 220 nm)串联,柱温为 25 °C,进样量为 20 μL,运行时间为 40 min,以 1.5 mL/min 流速进行等度洗脱。以下若无特别说明,均按照此色谱条件进行实验。

1.3 溶液的制备

1.3.1 对照溶液 分别取碘化钾 26.22 mg 和碘酸钾 24.50 mg,分别置于 1 L 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,得到碘化钾和碘酸钾的储备液;再精密量取碘化钾和碘酸钾的储备液各 1 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,即得含碘化物 2.0 mg/L 的对照溶液 1 和含碘酸根 2.0 mg/L 的碘酸钾溶液,二者等体积混合得到对照溶液 2。

1.3.2 载体溶液 取碘化钾 1 g、碘酸钾 2 g 与碳酸氢钠 10 g,加 1 000 mL 水溶解制成。

1.3.3 样品溶液 取 1 粒治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊,将内容物溶解于 10 mL 水中,超声助溶,静置后,取上层清液,用载体溶液稀释一倍,作为样品溶液。

1.3.4 阴性对照溶液 按照治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊的处方工艺组成,取抗氧化剂 A、填充剂 B 等制剂辅料按处方比例制备不含碘^{[131]I}化钠溶液的胶囊,按 1.3.3 节方法制备阴性对照溶液。

1.4 判定标准

在样品溶液的放射性色谱图中,应满足以下两点:(1)碘^{[131]I}化钠的放化纯度按放射性峰面积归一化法计算应不得低于 95%;(2)放射性主峰的保留时间与对照溶液 1 中碘化物峰的保留时间相差不超过 10%。

2 结果和讨论

2.1 辅料对分析方法运行时间的影响

以流动相作为空白参考,进样色谱系统进行分析,考察对照溶液 1、抗氧化剂 A 溶液和填充剂 B 溶液的主峰保留时间,以确定适宜的方法运行时

间。碘化物的色谱峰近似于对称形正态分布,填充剂 B 在该条件下无紫外吸收,而抗氧化剂 A 的色谱峰拖尾严重,运行时间为 40 min 才能保证出峰完全以至于不会影响下一针的样品分析;对比主峰保留时间,抗氧化剂 A 和填充剂 B 在碘化物色谱峰位置处无干扰,即不会影响放射性主峰碘^{[131]I}化物的鉴别。

2.2 样品溶液制备方法的优化

在治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊的制备工艺过程中,碘^{[131]I}药液滴加步骤使胶囊中的填充剂结块,块状物的形成导致内容物溶解效率较低,严重影响了方法的回收率。通过模拟实验发现,在进行样品放化纯度测定前处理过程中,若对胶囊内容物只是简单的加水溶解,不进行任何辅助操作,回收率仅能达到 25%左右;而采用超声助溶后回收率可提高至 70%以上。

2.3 样品氧化降解实验条件的优化

在研究分析方法的专属性时,需要考察分析方法是否能够有效地将主峰与潜在的杂质峰进行分离。如果治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊中抗氧化剂量不足,可能会发生因外部氧化作用而引起碘^{[131]I}的降解。该实验采用常见的强氧化剂包括浓硝酸、浓硫酸、双氧水、次氯酸钠、高氯酸、氯酸钾等对治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊进行了强降解实验。以碘离子和碘^{[131]I}离子为反应物,分别与一定浓度的浓硝酸、次氯酸钠、高氯酸和双氧水进行反应,待反应完毕经稀释制成测试溶液进样分析,放射性流量检测仪未检测到信号,推测可能是碘离子和碘^{[131]I}离子只被氧化到单质碘(单质碘^{[131]I}),而单质碘(单质碘^{[131]I})在反应过程中已挥发,所以无法检测到。当使用氯酸钾-浓硫酸作为氧化剂体系时:反应之初,溶液体系变为红棕色,随着反应的进行,出现大量的黑色固体,反应至一定时间后,红棕色以及黑色固体消失,反应溶液变得澄清,经稀释制成测试溶液进样分析,可观察到原碘^{[131]I}化物处放射性峰消失,同时产生与碘酸根保留时间一致的放射性峰。通过该降解实验得到的放射性峰为碘^{[131]I}酸根。

2.4 方法验证实验

2.4.1 系统适用性 吸取流动相、水、对照溶液 1、对照溶液 2 和阴性对照溶液各 20 μL,进行色谱分析。图谱中 5.2 min 左右的紫外色谱峰为流动相和水色谱图中固有峰位,通过对照溶液 1 和溶液 2 的紫外色谱峰情况确定了碘化物和碘酸根

的紫外色谱峰位置,阴性对照溶液在碘化物、碘酸根紫外色谱峰处均无干扰,因此对碘^{[131]I}化物、碘^{[131]I}酸根放射性峰的鉴别无影响,对照溶液 2 中碘化物和碘酸根紫外色谱峰的分度大于 1.5。

2.4.2 专属性 对碘^{[131]I}化物溶液进行氧化降解制备得到碘^{[131]I}酸根溶液,对比碘^{[131]I}化物主峰与潜在的降解杂质碘^{[131]I}酸根峰的保留时间,并计算二者的分离度,考察分析方法对治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊的放化纯度准确、可靠测定的能力。测试溶液的制备方法如下:

(1) 未破坏样品分析:取 1 粒治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊内容物于 10 mL 西林瓶中,超声助溶,静置后,取上层清液,作为碘^{[131]I}化物溶液;用载体溶液稀释一倍,作为测试溶液 1;

(2) 氧化降解实验样品分析:取一定浓度碘化钾溶液于 10 mL 反应瓶中,滴入适量碘^{[131]I}化物溶液,再依次加入与碘化钾溶液等体积的 9 mol/L 浓硫酸以及氯酸钾溶液,密封,温水浴反应一定时间,待反应体系变澄清,即表示碘^{[131]I}化物的氧化降解反应完成。随即取 0.2 mL 反应液,测得其活度浓度为 47.36 GBq/L,加入 0.8 mL 灭菌注射用水稀释淬灭反应,得到活度浓度为 9.62 GBq/L 的溶液,取适量再与等体积载体溶液混合均匀,作为测试溶液 2;并将测试溶液 1 与 2 按一定比例混合,得到同时含碘^{[131]I}化物和氧化降解产物的测试溶液 3。

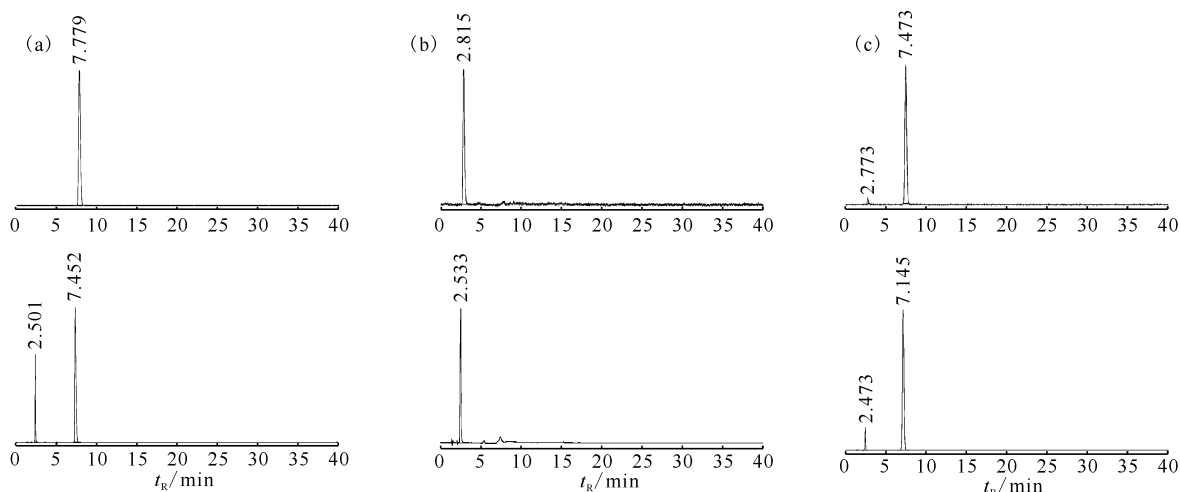
对测试溶液 1、2、3 进行色谱分析,结果示于

图 1。从测试溶液 1 和 2 的放射性图谱可知,碘^{[131]I}化物和氧化降解产物的放射性峰保留时间分别为 7.779 min 和 2.815 min。从测试溶液 3 的放射性图谱可知,降解产物放射性峰与主峰碘^{[131]I}化物能够实现完全分离,分离度为 31.58,远远满足分离度不小于 1.5 的要求^[7]。根据反应可能的原理推测降解产物为碘^{[131]I}酸根离子^[8-9],与对照溶液 1 和 2 对比,碘化物和碘酸根紫外外峰分别与碘^{[131]I}化物和碘^{[131]I}酸根放射性峰一一对应。以上实验表明,在氧化条件下产生的降解产物碘^{[131]I}酸根对放射性主成分碘^{[131]I}化物测定无干扰,说明所建立的 HPLC 法测定治疗用碘^{[131]I}化钠胶囊的放化纯度专属性良好。

2.4.3 线性及浓度测量范围 以一定浓度的碘^{[131]I}化物溶液和碘^{[131]I}酸根溶液作为线性储备液进行稀释,分别得到一系列不同放射性浓度水平的溶液,考察主峰峰面积与放射性浓度成比例关系的能力,并确定分析方法的测量范围。

(1) 碘^{[131]I}化物

线性母液:取一批次碘^{[131]I}化钠口服溶液配制得到活度浓度为 1 502.20 GBq/L 的线性母液 200.0 μ L。线性储备液:量取线性母液 150.0 μ L 于色谱用进样瓶内,加灭菌注射用水稀释至 0.6 mL,得碘^{[131]I}化物活度浓度约为 384.80 GBq/L 的线性储备液。线性溶液:分别量取线性储备液 5.0、8.0、40.0、100.0、100.0、100.0 μ L 于色谱用进样瓶中,经稀释后得到一系列碘^{[131]I}化物溶液,其活度



上图是放射性图谱,下图是紫外图谱

(a)——测试溶液 1,(b)——测试溶液 2,(c)——测试溶液 3

图 1 专属性实验 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram of specificity test

浓度为 0.37、1.85、9.25、46.25、92.50、185.00 GBq/L, 该系列溶液分别与等体积载体溶液混合, 即得到碘^{[131]I}化物活度浓度为 0.19、0.92、4.62、23.12、46.25、92.50 GBq/L 的线性溶液。对这些样品进行色谱分析, 每个溶液重复测定 2 次, 记录每个线性点的峰面积, 计算其平均值, 以碘^{[131]I}化物活度浓度对峰面积进行线性回归, 线性曲线示于图 2。由图 2 可知: 碘^{[131]I}化物活度浓度在 0.19~92.50 GBq/L 范围内具有良好的线性关系, 线性回归方程为 $y=161.90x+466.32$, 线性相关系数 $r^2=0.985$ 。

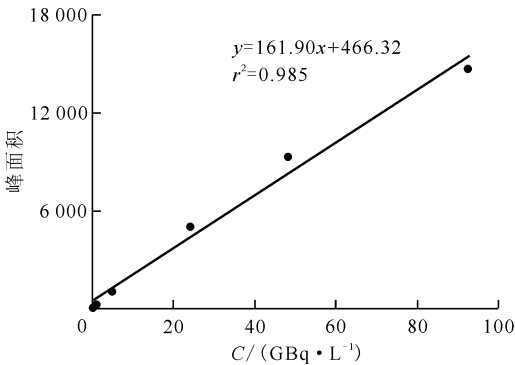


图 2 碘^{[131]I}化物的线性曲线
Fig. 2 Linear curve of iodide^{[131]I}

(2) 碘^{[131]I}酸根

线性母液: 氧化降解实验制备得到 47.36 GBq/L 碘^{[131]I}酸根溶液。线性储备液: 量取线性母液 200.0 μL 于色谱用进样瓶内, 加灭菌注射用水稀释至 1.0 mL, 得碘^{[131]I}酸根活度浓度为 9.62 GBq/L 的线性储备液。线性溶液: 由线性储备液逐级稀释 1 倍分别得到一系列溶液, 溶液活度浓度分别为 9.62、4.81、2.40、1.20、0.60、0.30 GBq/L, 该系列溶液分别与等体积载体溶液混合, 即得到碘^{[131]I}酸根化合物活度浓度为 4.81、2.40、1.20、0.60、0.30、0.15 GBq/L 的线性溶液。对溶液进行色谱分析, 每种溶液重复测定 2 次, 记录每个线性点的峰面积, 计算其平均值, 以碘^{[131]I}酸根活度浓度对峰面积进行线性回归, 线性曲线示于图 3。由图 3 可知: 碘^{[131]I}酸根活度浓度在 0.15~4.81 GBq/L 具有良好的线性关系, 线性回归方程为 $y=188.70x-39.97$, 线性相关系数 $r^2=0.994$ 。

2.4.4 检测限 (LOD) 与定量限 (LOQ) 根据《中华人民共和国药典四部: 9101 分析方法验证

指导原则》^[10], HPLC 可以直接采用信噪比 (S/N) 法确定检测限与定量限, 检测限的 S/N 应 ≥ 3 , 定量限的 S/N 应 ≥ 10 。根据已知低浓度溶液测出的信噪比, 计算出能被可靠检测或者被可靠定量的碘^{[131]I}化物溶液或者碘^{[131]I}酸根溶液的活度浓度, 即为二者的检测限或定量限。

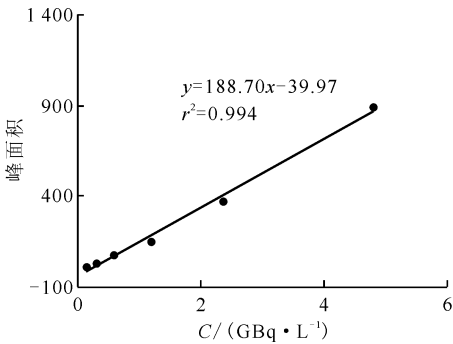


图 3 碘^{[131]I}酸根的线性曲线
Fig. 3 Linear curve of iodate^{[131]I}

(1) 碘^{[131]I}化物

根据 0.19 GBq/L 线性溶液放射性主峰的 S/N 为 34.35, 推算出定量限与检测限适宜的活度浓度, 分别为 9.63×10^{-2} GBq/L 和 3.21×10^{-2} GBq/L。对其进行色谱分析, 重复测定 3 次, 记录 S/N, 结果列入表 1 和 2。

表 1 碘^{[131]I}化物的检测限实验结果
Table 1 Results of detection limit of iodide^{[131]I}

C/(GBq · L ⁻¹)	主峰峰面积	信噪比	平均信噪比
3.21×10^{-2}	6.98	5.38	5.39
	7.10	5.34	
	7.44	5.45	

表 2 碘^{[131]I}化物的定量限实验结果
Table 2 Results of quantization limit of iodide^{[131]I}

C/(GBq · L ⁻¹)	主峰峰面积	信噪比	平均信噪比
9.63×10^{-2}	20.82	15.05	14.86
	21.90	14.87	
	20.10	14.66	

(2) 碘^{[131]I}酸根

根据 0.15 GBq/L 线性溶液放射性主峰的 S/N 为 28.51, 推算出定量限与检测限适宜的活度浓度, 分别为 7.91×10^{-2} GBq/L 和 $4.74 \times$

10⁻² GBq/L, 对其进行色谱分析, 重复测定 3 次, 记录 S/N, 结果列入表 3 和 4。

表 3 碘^{[131]I}酸根的检测限实验结果

Table 3 Results of detection limit test of iodate^{[131]I}

C/(GBq · L ⁻¹)	主峰峰面积	信噪比	平均信噪比
4.74 × 10 ⁻²	7.38	8.39	8.27
	7.81	8.36	
	8.52	8.05	

表 4 碘^{[131]I}酸根的定量限实验结果

Table 4 Results of quantization limit test of iodate^{[131]I}

C/(GBq · L ⁻¹)	主峰峰面积	信噪比	平均信噪比
7.91 × 10 ⁻²	14.25	15.62	15.45
	15.40	14.85	
	15.91	15.87	

2.4.5 准确度 根据碘^{[131]I}化钠胶囊的处方组成, 取不含碘^{[131]I}的空白辅料(抗氧剂 A + 填充剂 B)于 10 mL 西林瓶中, 将 50 μL 活度为 129.50 MBq 碘^{[131]I}溶液均匀滴在空白辅料上, 即制备得到模拟胶囊内容物, 放置 10 min, 使碘^{[131]I}化物充分吸附, 之后参照 1.3.3 节的方法制备成碘^{[131]I}化物活度浓度为 6.48 GBq/L(C_{理论})的样品溶液, 按照上述过程平行制备 6 份样品溶液, 对其进行色谱分析, 记录碘^{[131]I}化物放射性主峰峰面积, 代入线性回归方程 $y = 161.90x + 466.32$, 计算得到碘^{[131]I}化物活度浓度测定值(C_{det}), 结果列入表 5。由表 5 可知: 回收率在 70.06%~75.31%, 平均值为 71.96%, 相对标准偏差(s_r)为 3.38%。通过式(1)可计算出模拟胶

表 5 准确度实验结果

Table 5 Results of accuracy test

序号	C _{det} / (GBq · L ⁻¹)	回收率 / %	平均回收率 / %	s _r / %
1	4.57	70.52	71.96	3.38
2	4.54	70.06		
3	4.59	70.83		
4	4.55	70.21		
5	4.88	75.31		
6	4.85	74.85		

注: C_{理论值} = 6.48 GBq/L

囊内容物中碘化学含量(w)为 40 μg/kg, 满足待测成分含量对应的回收率(70%~125%)和重复性(s_r = 15%, n = 6)的要求^[10]。

$$w = \frac{A_{理论}}{am} \times 10^{12}$$

(1)

式中: A_{理论}, 碘^{[131]I}的理论加入活度, MBq; a, 碘^{[131]I}的比活度, MBq/kg; m, 模拟胶囊内容物质量, g。

2.4.6 耐用性 主要考察了 HPLC 法色谱条件如色谱柱温度、流速、流动相 pH 值对测定结果的影响。本实验所用对照溶液 1 和对照溶液 2 按照 1.3.1 节的方法进行制备, 待分析样品溶液参照 2.4.2 节中测试溶液 3 的制备方法。对这两种溶液进行色谱分析, 结果列入表 6。由表 6 可知: 对照溶液 2 中碘化物与碘酸根分离度(d)在 7.37~12.88; 待分析样品碘^{[131]I}化钠放射性主峰的保留时间(t_{R2})与对照溶液 1 中碘化物峰的保留时间(t_{R1})的相对误差为 0.44%~2.00%; 待分析样品溶液中碘^{[131]I}化钠的放化纯度按放射性峰面积归一化法计算均在 97.0% 左右, s_r = 0.10% (n = 12)。以上结果均满足文献[10]中 d ≥ 1.5、t_{R2} 和 t_{R1} 相对误差小于 10%、放化纯度 ≥ 95% 和 s_r ≤ 2% (n = 6)的要求。

2.4.7 重复性 一名实验人员参照 2.4.2 节测试溶液 3 的方法, 制备某一活度浓度水平的 6 份样品溶液, 活度浓度应在碘^{[131]I}化物溶液的线性范围内(0.19~92.50 GBq/L)。对 6 份样品溶液进行色谱分析, 并对溶液中碘^{[131]I}化钠的放化纯度按放射性峰面积归一化法计算得到其平均值为 97.12%, s_r = 0.31% (n = 6), 满足 s_r ≤ 1% (n = 6)的要求^[10], 表明该法重复性良好。

2.4.8 中间精密度 两名实验人员按照测试溶液 3 的方法各制备同一活度浓度水平的 6 份样品溶液, 活度浓度应在碘^{[131]I}化物溶液的线性范围内。对 12 份样品溶液进行色谱分析, 并计算样品溶液中碘^{[131]I}化钠的放化纯度, 得到放化纯度平均值为 97.13%, s_r = 0.32% (n = 12), 满足 s_r ≤ 2% (n = 6)的要求^[10], 表明该法中间精密度良好。

2.5 最小进样量的确定

放射性流量检测仪对同一核素的检测效率不会随其化学形态不同而改变, 在对碘^{[131]I}离子和碘^{[131]I}酸根均进行检测限与定量限的实验时, 检测限分别为 3.21 × 10⁻² GBq/L 和 4.74 ×

表 6 耐用性实验结果
Table 6 Results of durability test

色谱条件		对照溶液 2	对照溶液 1	待分析样品溶液		t_{R2} 与 t_{R1} 的
		碘化物与碘酸根的分离度 d	t_{R1}/min	t_{R2}/min	放化纯度/%	相对误差/%
温度 ¹⁾ /℃	20	8.64	8.65	8.48	97.04	1.97
	25	7.37	7.94	7.86	96.99	1.01
	30	7.43	7.17	7.10	96.98	0.98
流速 ²⁾ /(mL·min ⁻¹)	1.3	12.88	8.98	8.80	96.92	2.00
	1.5	7.37	7.94	7.86	96.99	1.01
	1.7	11.23	6.82	6.79	97.01	0.44
流动相 pH 值 ³⁾	6.9	7.40	7.65	7.60	96.76	0.65
	7.0	7.37	7.94	7.86	96.99	1.01
	7.5	8.92	8.02	8.14	96.96	1.50
色谱柱 ⁴⁾	USUXA27556	7.37	7.94	7.86	96.99	1.01
	USUXA28051	7.69	7.70	7.65	96.74	0.65
0.10 ⁵⁾						

注:1) 流速:1.5 mL/min,流动相 pH=7.0,色谱柱:USUXA27556;
2) 25 ℃,流动相 pH=7.0,色谱柱:USUXA27556;
3) 25 ℃,流速:1.5 mL/min,色谱柱:USUXA27556;
4) 25 ℃,流速:1.5 mL/min,流动相 pH=7.0;
5) 放化纯度的 s_r

10⁻² GBq/L,对应的 S/N 分别为 5.39 和 8.27,二者活度浓度与 S/N 的比例关系分别为 0.16 和 0.16,实验结果与理论一致。放射性化学杂质碘 [¹³¹I]酸根的检测限(LOD)为 4.74×10⁻² GBq/L 和百分比(Y')应小于 5%(治疗用碘 [¹³¹I]化钠胶囊放化纯度应不小于 95%),最小进样量活度($A_{\min}$)由式(2)计算为 1.90×10⁻² MBq,可确保放射性化学杂质百分比不小于 5%时能被检测到。

$$A_{\min} = \text{LOD} \times 0.02/0.05 \tag{2}$$

式中:0.02 为进样体积,mL;0.05 为杂质碘 [¹³¹I]酸根放射性量不应超过总放射性量的百分比。

2.6 不同活度浓度进样量下放化纯度的测定

取 1 粒胶囊内容物溶解于 10 mL 水中,超声助溶,然后静置,取上层清液,备用。加入一定量碘 [¹³¹I]酸根溶液,混匀,得到活度浓度为 103.60 GBq/L 的溶液,取适量与载体溶液混合后活度浓度为 51.80 GBq/L,依次稀释获得 10.36、5.18、3.45、1.15 GBq/L 的溶液,以上溶液均按测试方法进行分析,进样量为 20.0 μL,按放射性活度计算进样量分别为 1.04、0.21、

0.10、6.90×10⁻²、2.30×10⁻² MBq。测得样品放化纯度均约在 95.0%~95.5%,平均值为 95.31%, s_r =0.20%(n =5)。结果表明:在满足最小进样量和活度浓度线性范围的前提下,不同进样量对样品放化纯度检测结果没有影响。

3 结 论

建立了治疗用碘 [¹³¹I]化钠胶囊放化纯度的 Radio-HPLC 测定方法,该法具有较强的专属性、较高的准确度和良好的重复性与中间精密度,可用于治疗用碘 [¹³¹I]化钠胶囊放化纯度的质量控制,并为其它种类的放射性药品放化纯度 Radio-HPLC 测定方法的建立以及方法学验证提供参考。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典四部:1401 放射性药品检定法[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:197-203.
[2] 中国食品药品检定研究院. 中国药品检验标准操作规范[M]. 北京:中国医药科技出版社,2019:167-168.

- [3] The United States Pharmacopieial Convention. US pharmacopeia: sodium iodide I-131 capsules[M]. USP40-NF35. US: The United States Pharmacopieial Convention, 2017: 4640.
- [4] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European pharmacopoeia[M]. EP10.0. London: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, 2020: 884-887.
- [5] The United States Pharmacopieial Convention. United States pharmacopeia/national formulary[M]. USP40-NF35. Washington: United States Pharmacopeia Origination Press, 2017: 2177-2190.
- [6] European Directorate for the Quality Control of Medicines. European pharmacopoeia: sodium iodide (¹³¹I) capsules for therapeutic use[M]. EP9.0 Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2016: 1171-1172.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典四部:0512 高效液相色谱法[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:61-65.
- [8] 罗学忠. 放射性碘化中碘离子氧化过程的跟踪监测[J]. 原子能科学技术, 1986, 20(3): 320-324.
- [9] 刘铁良, 裴瑞杰, 郭利兵. 氯酸钾和碘离子的反应研究[J]. 河南科技, 2004, 22(4): 464-465.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典四部: 9101 分析方法验证指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 480-483.