

高效液相色谱法同时测定镧 [^{177}Lu] 氧奥曲肽 注射液中两种稳定剂的含量

王 勇¹, 梁 塑¹, 孔祥瑞¹, 李 英¹, 范振亚¹, 罗田伟^{1, 2, 3},
王 宁^{1, 2, 3}, 付 博¹, 马红利¹, 杨 柳^{1, *}, 李洪玉^{1, 2, 3, *}

1. 原子高科股份有限公司, 北京 102413; 2. 国家原子能机构核技术(放射性药物工程转化)研发中心, 北京 102413;
3. 中国核工业集团有限公司 放射性药物工程技术研究中心, 北京 102413

摘要: 为建立高效液相色谱法(HPLC)测定镧 [^{177}Lu] 氧奥曲肽注射液中稳定剂(龙胆酸、维生素 C)的含量, 采用十八烷基硅烷键合有机杂化硅胶填充的色谱柱(4.6 mm×250 mm×5 μm), 以 0.82 g/L 醋酸钠溶液(用冰醋酸调 pH 至 3.50)和甲醇为流动相, 串联紫外-可见分光检测器(检测波长为 295 nm)与放射性流量检测器, 柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$, 进样体积为 5 μL , 运行 20.0 min, 1.00 mL/min 进行梯度淋洗, 可有效地将龙胆酸和维生素 C 分离。龙胆酸和维生素 C 分别在 0~1.50 g/L 和 0~30.0 g/L 质量浓度范围内线性关系良好, 相关系数 r 分别为 1.000 和 0.998; 改变柱温、流速、流动相 pH 值等色谱条件时, 样品溶液中维生素 C 和龙胆酸含量的相对标准偏差均满足 $\leq 2.0\%$ 的要求; 龙胆酸的回收率满足 90%~108% 的要求, 维生素 C 回收率满足 92%~105% 的要求。该方法简便、快速、灵敏、准确, 可用于镧 [^{177}Lu] 氧奥曲肽注射液中龙胆酸和维生素 C 含量的准确测定, 为该类药物的工艺过程优化提供了指导作用。

关键词: 高效液相色谱法; 镧 [^{177}Lu] 氧奥曲肽注射液; 稳定剂; 龙胆酸; 维生素 C; 方法验证

中图分类号: TQ421.6; O657.72

文献标志码: A

文章编号: 0253-9950(2025)01-0086-07

doi: 10.7538/hhx.2025.47.01.0086

Simultaneous Determination of Two Stabilizers Content in Lutetium [^{177}Lu] Oxodotreotide Injection by High-Performance Liquid Chromatography

WANG Yong¹, LIANG Su¹, KONG Xiang-rui¹, LI Ying¹, FAN Zhen-ya¹, LUO Tian-wei^{1, 2, 3},
WANG Ning^{1, 2, 3}, FU Bo¹, MA Hong-li¹, YANG Liu^{1, *}, LI Hong-yu^{1, 2, 3, *}

1. HTA Co., Ltd., Beijing 102413, China;

2. China Atomic Energy Authority Center of Excellence on Nuclear Technology Applications for Engineering and
Industrialization of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;

3. China National Nuclear Corporation Engineering Research Center of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China

Abstract: A high-performance liquid chromatography(HPLC) was established for the determination of stabilizer(gentisic acid, vitamin C) content in lutetium [^{177}Lu] oxodotreotide injection. The liquid chromatographic parameters were finally confirmed by the optimization experiments of the

收稿日期: 2024-02-04; 修订日期: 2025-01-13

* 通信联系人: 杨 柳, 李洪玉

chromatographic column, mobile phase, elution gradient and UV wavelength. The chromatographic column(4.6 mm×250 mm×5 μm) filled with octadecylsilane bonded organic hybrid silica gel was used, and the mobile phase was 0.82 g/L sodium acetate solution(pH was adjusted to 3.50 with glacial acetic acid) and methanol(gradient elution). The detector system was ultra-violet visible spectroscopic detector(detection wavelength was 295 nm) and radioactive flow detector connected in series. The column temperature was 25 °C, the injection volume was 5 μL, the running time was 20.0 min, and the flow rate was 1.00 mL/min with gradient elution. The method can effectively separate gentisic acid and vitamin C, and the resolution meets the requirement of greater than 1.5. The linear ranges of gentisic acid and vitamin C are 0-1.50 g/L and 0-30.0 g/L, respectively. The correlation coefficient r are 1.000 and 0.998, respectively. When the chromatographic conditions of column temperature, flow rate and mobile phase pH are changed, the relative standard deviation(s_r) of vitamin C and gentisic acid in the sample solution are 1.62% and 1.16%($n=9$) respectively, meet the requirement of less than 2.0%. The s_r of the retention and content of gentisic acid in six samples are 0.10% and 0.13%, respectively. The s_r of the retention and content of vitamin C in six samples are 0.06% and 0.19%, respectively. The s_r of the retention and content of gentisic acid in twelve samples are 0.18% and 0.30%, respectively. The s_r of the retention and content of vitamin C in twelve samples are 0.10% and 1.49%, respectively. The above s_r results all meet the requirement of less than 2.0%. The rate of recovery of gentisic acid meets the requirement of 90%-108%, and the rate of recovery of vitamin C meets the requirement of 92%-105%. This method can accurately determine the contents of gentianic acid and vitamin C without diluting the sample, improving measurement accuracy and reducing radiation dose. The method has good durability, accuracy, and precision. The HPLC method is simple, rapid, sensitive, and accurate, which can be used for the accurate determination of gentisic acid and vitamin C in lutetium^[177Lu] oxodotreotide injection, and provide guidance for the optimization of the process of these drugs.

Key words: high-performance liquid chromatography; lutetium^[177Lu] oxodotreotide injection; stabilizer; gentisic acid; vitamin C; method validation

大多数放射性药物是放射性核素标记的化合物或生物活性物质, 广泛应用于临床诊断或治疗。由于放射性核素衰变发出的粒子或射线的缘故, 放射性药物或多或少地存在着自辐射分解, 导致放射性药物自身的稳定性降低, 引起自身化学结构的变化、生物活性的丧失、发生分解及在体内生物学行为改变。此外, 上述自辐射分解作用还会产生一系列活性自由基, 如 $\text{HO}\cdot$ 、 $\text{H}\cdot$ 、 $\text{O}\cdot$ 、 $\text{HO}_2\cdot$ 等, 这些自由基也会与药物分子作用而使其分解, 导致其作为诊断或治疗剂的功效降低^[1]。为了给予靶器官/组织最大的辐射剂量, 放射性治疗药物采用的放射性核素是具有高线性能量传递的 β -或 α 衰变^[2], α 或 β 粒子的电离能力强, 因此自辐射分解尤其对放射性治疗药物的稳定性有重大影响。为了保证产品的质量, 放射性药物制剂中常需添加一定量的稳定剂, 而稳定剂的种类与用量又会直接影响到药物有效期内的放射化学纯度, 是影响制剂质量的关键因素, 在工艺

研究阶段优化配方会非常重要^[3-5]。

镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液是一类多肽受体的放射性核素治疗(PRRT)药物, 适用于生长激素抑制素受体阳性的胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NETs)的治疗^[6-7]。由于镧^[177Lu]核素发射 β 射线, 自辐射分解效应更为显著, 会对镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液的稳定性产生很大的影响。镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液中添加的稳定剂是龙胆酸和维生素C, 二者是镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液的两种关键辅料, 可以消除镧^[177Lu]发出 β 射线产生的自由基, 防止药物活性成分发生自辐射分解。稳定剂摄入不过量, 是可以被人体正常分解的, 对人体没有危害, 但是一旦摄入过量, 人体无法正常分解, 就很可能引起代谢紊乱等疾病。由此可见, 采用适当的分析方法对稳定剂的含量进行测定具有重要的意义。龙胆酸在制药工业上常用作抗氧化赋形剂, 同时也是一种解热镇痛药, 测定方法较少, 主要有高效液相色谱法(HPLC)^[8-9]

等。维生素 C 具有还原性,可增强药物的抗氧化能力,测定方法主要有滴定法^[10]、紫外分光光度法^[11-12]和高效液相色谱法^[13]等。滴定法采用氧化还原滴定,存在滴定消耗样品量大、干扰因素多和辐射剂量大等问题;紫外分光光度法测量同样存在干扰因素多和辐射剂量大等问题;高效液相色谱法作为一种成熟的分析方法,因其分离效果好、专属性强和灵敏度高等特点而被广泛应用到药物的研究中。目前对于诊断或治疗的放射性药品中添加的一个或多个稳定剂含量暂无有效测定方法,因此,本工作拟从测量的准确性、降低样品的消耗量和人员的辐射剂量等方面开发一种能同时准确测定龙胆酸和维生素 C 含量的高效液相色谱分析方法,并且无需稀释样品,保证测定的准确度并与其他类似的放射性药品中的稳定剂含量测定提供借鉴和指导作用。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

醋酸钠(优级纯)、冰醋酸(优级纯)、甲醇(色谱纯),国药集团化学试剂有限公司;龙胆酸标准物质,加拿大 TRC 公司;维生素 C 标准物质,中国食品药品检定研究院;灭菌注射用水,石家庄四药有限公司;镭^{[177]Lu} 氧奥曲肽注射液,原子高科股份有限公司;十八烷基硅烷键合有机杂化硅胶填充的色谱柱(4.6 mm×250 mm×5 μm),岛津公司; [¹⁷⁵Lu] 氧奥曲肽,纯度 98.4%,德国 ABX 公司;0.45 μm 滤膜,北京化大膜材料厂。

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;XPR/205 十万分之一电子分析天平,梅特勒-托利多公司。

1.2 色谱条件

采用十八烷基硅烷键合有机杂化硅胶为填料的色谱柱(4.6 mm×250 mm×5 μm, pH 适用范围为 1~12);以 0.82 g/L 醋酸钠溶液(用冰醋酸调 pH 至 3.50)和甲醇为流动相,经 0.45 μm 滤膜滤过后超声去除气泡后使用;放射性流量检测仪与紫外检测器(检测波长为 295 nm)串联,柱温为 25 ℃,进样量为 5 μL,运行时间为 20.0 min,以 1.00 mL/min 流速进行梯度洗脱,梯度洗脱曲线列入表 1。

1.3 溶液的制备

对照溶液(1):称取 30 mg 的龙胆酸标准物质,

表 1 梯度洗脱曲线

Table 1 Gradient elution curve

时间/min	ϕ (流动相A)/%	ϕ (流动相B)/%
0.0	95	5
5.0	80	20
8.0	80	20
9.0	95	5
13.0	95	5
13.5	10	90
17.0	10	90
17.5	95	5
20.0	95	5

置于 50 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,即得 0.6 g/L 龙胆酸标准溶液。

对照溶液(2):称取 180 mg 的维生素 C 标准物质,置于 10 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,即得 18.0 g/L 维生素 C 标准溶液。

系统适用性溶液:将对照溶液(1)和对照溶液(2)等体积混合得到系统适用性溶液。

样品溶液:取镭^{[177]Lu} 氧奥曲肽注射液适量,作为样品溶液。

模拟溶液:根据镭^{[177]Lu} 氧奥曲肽注射液的处方组成,取维生素 C、龙胆酸、pH 调节剂等制剂辅料按处方比例制备含镭^{[175]Lu} 氧奥曲肽的模拟溶液。

2 结果和讨论

2.1 色谱柱和流动相的选择

为了建立一种可同时测定龙胆酸和维生素 C 含量的高效液相色谱方法,对色谱柱和流动相进行了大量的优化实验。其中,选择多种常用的反向色谱柱,流动相为低浓度的甲醇或乙腈时,维生素 C 的保留时间太短,龙胆酸的峰型较差,存在拖尾峰和分叉峰等问题。为了抑制样品中的离子解离,保持分子状态,增强待测物的保留和优化峰型,在流动相中加入了缓冲盐进行优化,最终选择十八烷基硅烷键合有机杂化硅胶为填料的反向色谱柱,流动相为 0.82 g/L 醋酸钠溶液(冰醋酸调 pH 至 3.50)和甲醇时,维生素 C 和龙胆酸可以有效分离,分离度大于 1.5,峰型好。

2.2 紫外波长的优化

镭^{[177]Lu} 氧奥曲肽注射液中维生素 C 与龙胆酸浓度的比值在 20~40 倍左右,维生素 C 和龙胆酸浓度相差较大,起初紫外波长为 254 nm 时,对

样品直接进样得到的色谱图中维生素 C 出现平头峰, 出现这一现象是因为维生素 C 的紫外吸收过大导致信号超过记录仪的最大测量值, 龙胆酸的峰高太低, 信噪比低于 10, 无法准确定量, 测量误差大。在不稀释样品的条件下为了保证单次分析即可准确测量龙胆酸和维生素 C 的含量, 对紫外波长进行了优化。首先对龙胆酸和维生素 C 进行了全波长扫描, 结果示于图 1。由图 1 可知: 维生素 C 的最佳吸收波长(λ)在 250 nm 左右, 龙胆酸的最佳吸收波长在 320 nm 左右, 因此在 250~320 nm 的波长范围内进行了对比实验, 主要考虑降低维生素 C 的吸收和增加龙胆酸的吸收。紫外波长为 295 nm 的 HPLC 色谱图示于图 2。由图 2 结果可知: 样品直接进样得到的色谱图中龙胆酸和维生素 C 的理论塔板数、灵敏度和拖尾因子等均满足文献 [14] 中的测量要求, 因此紫外波长选为 295 nm。

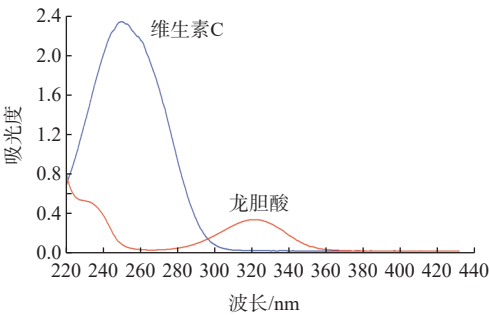


图 1 维生素 C 和龙胆酸的紫外波长扫描
Fig. 1 UV wavelength scanning of vitamin C and gentisic acid

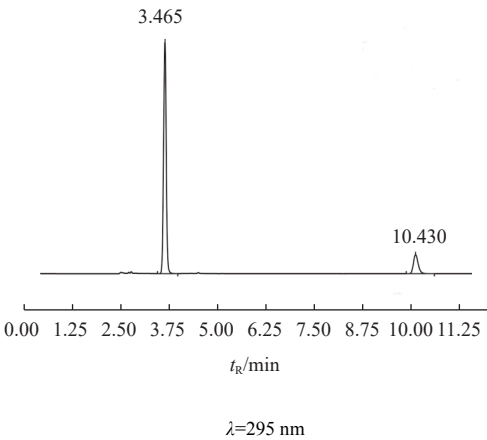


图 2 维生素 C 和龙胆酸的 HPLC 色谱图
Fig. 2 HPLC chromatogram of vitamin C and gentisic acid

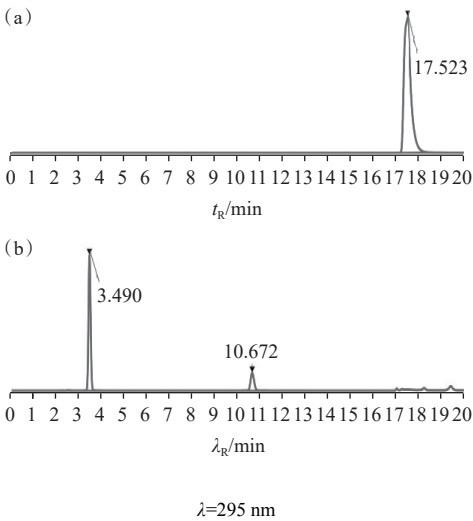
2.3 洗脱梯度的优化

采用高效液相色谱法检测时, 常用的洗脱方

式为等度洗脱。然而, 镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液中的组分复杂, 因此采用了梯度洗脱方式, 梯度洗脱曲线列入表 2。龙胆酸和维生素 C 在 12 min 内即可出峰, 但是在测量样品的过程中发现, 按照表 2 的梯度洗脱曲线测量完龙胆酸和维生素 C 后, 镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液中的放射性主成分镧^[177Lu]氧奥曲肽还需要按照流动相的初始比例冲洗 20 多分钟才能洗脱到放射性废液收集器中, 在多批次样品的连续测样过程中存在放射性主峰镧^[177Lu]氧奥曲肽在色谱柱中残留的问题, 一方面放射性主成分镧^[177Lu]氧奥曲肽的微量化学量可能会和待分析的龙胆酸或维生素 C 包裹, 干扰待分析物质的测量准确性; 另一方面辐射剂量较大, 色谱柱的使用寿命也会降低。因此对洗脱梯度进行调整, 调整后的洗脱时间为 20.0 min, 具体可见 1.2 节色谱条件下的表 1。优化后的洗脱梯度下, 镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液直接进样的结果示于图 3。由图 3 可知: 放射性主成分镧^[177Lu]

表 2 梯度洗脱曲线条件实验

Table 2 Condition experiment of gradient elution curve		
时间/min	ϕ (流动相A)/%	ϕ (流动相B)/%
0.0	95	5
5.0	80	20
8.0	80	20
9.0	95	5
12.0	95	5



(a)——放射性图谱, (b)——紫外图谱
图 3 镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液的 HPLC 色谱图
Fig. 3 HPLC chromatograms of lutetium^[177Lu] oxodotreotide injection

氧奥曲肽在 17 min 左右即可洗脱下来,不影响后续样品的分析。

2.4 方法验证实验

2.4.1 系统适用性 分别吸取流动相、镱 [^{177}Lu] 氧奥曲肽注射液中的其他辅料、对照溶液(1)、对照溶液(2)和系统适用性溶液各 5 μL , 进行色谱分析。流动相和其他辅料在龙胆酸和维生素 C 的紫外色谱峰处均无干扰;以峰面积作定量参数时,对照溶液(1)和对照溶液(2)主峰的拖尾因子 T 均小于 2;系统适用性溶液中龙胆酸和维生素 C 的分离度大于 1.5,表明该法系统适用性良好。

2.4.2 线性与范围 以一定浓度的龙胆酸和维生素 C 溶液作为线性储备液进行稀释,分别得到不同浓度的龙胆酸和维生素 C 线性溶液,按照规定的色谱条件取不同浓度的线性溶液分别进样,保存色谱图,并记录色谱图中龙胆酸和维生素 C 的峰面积。以龙胆酸峰面积对浓度进行线性回归,线性曲线示于图 4。以维生素 C 峰面积对浓度进行线性回归,线性曲线示于图 5。由图 4 可知:龙胆酸质量浓度在 0~1.50 g/L 的范围内具有良好的线性关系,线性方程为 $y=2495.729x+7.827$, 相关系数 $r=1.000$;由图 5 可知:维生素 C 质量浓度在 0~30.0 g/L 的范围内具有良好的线性关系,线性方程为 $y=388.741x+410.973$, 相关系数 $r=0.998$;均满足 $r\geq 0.990$ 的要求,表明该法线性与范围良好。

2.4.3 耐用性 考察了柱温、流速、流动相 pH 值

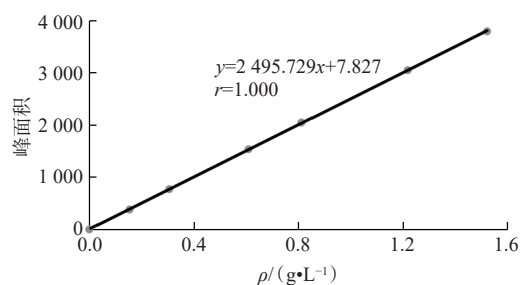


图 4 龙胆酸的线性曲线

Fig. 4 Linear curve of gentisic acid

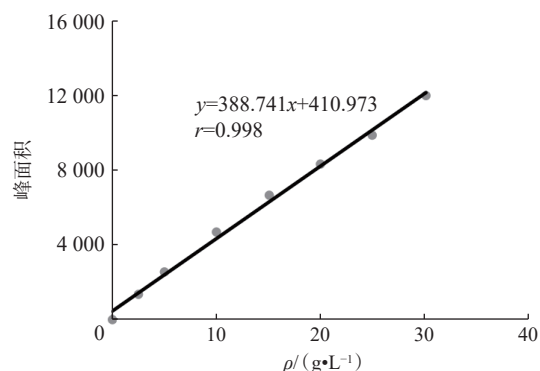


图 5 维生素 C 的线性曲线

Fig. 5 Linear curve of vitamin C

等色谱条件对测定结果的影响,龙胆酸和维生素 C 的耐用性实验结果分别列入表 3、4。由表 3、4 可知:不同的色谱条件下样品溶液中龙胆酸含量和维生素 C 含量的相对标准偏差(s_r)分别为

表 3 龙胆酸的耐用性实验结果

Table 3 Results of dutability test of gentisic acid

色谱条件	参数	样品溶液		对照溶液(1)		$\rho(\text{龙胆酸})/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$
		主峰保留时间 t_1/min	主峰峰面积 S_1	主峰保留时间 t_2/min	主峰峰面积 S_2	
柱温 ¹⁾	20 $^{\circ}\text{C}$	10.771	1460.99	10.775	1551.25	0.58
	25 $^{\circ}\text{C}$	10.048	1468.21	10.048	1617.64	0.56
	30 $^{\circ}\text{C}$	9.356	1475.25	9.361	1565.28	0.58
流速 ²⁾	0.80 mL/min	10.226	1462.31	10.224	1552.22	0.58
	1.00 mL/min	10.048	1468.21	10.048	1617.64	0.56
	1.20 mL/min	9.750	1458.50	9.750	1551.92	0.58
流动相 pH 值 ³⁾	3.30	11.576	1346.37	11.575	1441.19	0.57
	3.50	10.048	1468.21	10.048	1617.64	0.56
	3.70	8.935	1506.61	8.935	1618.09	0.57
						(1.62%)

注: 1) 流速为 1.00 mL/min, 流动相 pH=3.50;

2) 柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$, 流动相 pH=3.20;

3) 流速为 1.00 mL/min, 柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$;

4) 括号内数据为相对标准偏差(s_r)($n=9$)

1.62%(*n*=9)、1.16%(*n*=9), 以上结果均满足文献 [15] 中 *s_r*≤2.0% 的要求, 表明该法耐用性良好。

2.4.4 重复性 一名实验人员对同一批次的样品溶液连续进样 6 针, 记录色谱图。6 份样品溶液中龙胆酸主峰保留时间和浓度的 *s_r* 分别为 0.10% 和 0.13%, 维生素 C 主峰保留时间和浓度的 *s_r* 分别为 0.06% 和 0.19%, 满足 *s_r*≤2.0% 的要求^[15], 表明该法重复性良好。

2.4.5 中间精密度 两名实验人员分别对同一批次的样品溶液连续进样 6 针, 记录色谱图。2 人共 12 份样品溶液中龙胆酸主峰保留时间和浓度的 *s_r* 分别为 0.18% 和 0.30%, 维生素 C 主峰保留时间和浓度的 *s_r* 分别为 0.10% 和 1.49%, 满足 *s_r*≤2.0% 的要求^[15], 表明该法中间精密度良好。

2.4.6 准确度 按 1.3 节溶液的制备中模拟溶液

的配制要求平行制备 6 份溶液, 对其进行色谱分析, 记录色谱图, 将模拟溶液中龙胆酸和维生素 C 的峰面积, 分别代入线性回归方程 *y*=2495.729*x*+7.827 和 *y*=388.741*x*+410.973 计算模拟溶液中龙胆酸和维生素 C 的实际含量, 并与理论值作比较, 计算回收率。龙胆酸和维生素 C 的准确度结果分别列入表 5、6。由表 5、6 可知: 龙胆酸回收率满足 90%~108% 的要求^[15], 维生素 C 回收率满足 92%~105% 的要求^[15]。

2.5 样品中稳定剂含量的测定

分别对 3 批次镧^[177Lu]氧奥曲肽注射液中的龙胆酸和维生素 C 含量进行测定, 龙胆酸和维生素 C 标准物质精密称定, 按 1.3 节方法制备样品溶液和对照溶液, 按照 1.2 节色谱条件进行测定, 记录峰面积, 按外标法计算含量, 通过样品溶液中

表 4 维生素 C 的耐用性实验结果

Table 4 Results of durability test of vitamin C

色谱条件	参数	样品溶液		对照溶液(2)		$\rho(\text{维生素C})/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$
		主峰保留时间 t_1/min	主峰峰面积 S_1	主峰保留时间 t_2/min	主峰峰面积 S_2	
柱温 ¹⁾	20 ℃	3.555	7604.09	3.556	7747.19	17.81
	25 ℃	3.482	7558.47	3.469	7785.83	17.62
	30 ℃	3.368	7404.41	3.375	7639.90	17.59
流速 ²⁾	0.80 mL/min	3.952	7901.08	3.955	8107.97	17.69
	1.00 mL/min	3.482	7558.47	3.469	7785.83	17.62
	1.20 mL/min	3.021	6940.23	3.023	7148.52	17.62
流动相pH值 ³⁾	3.30	3.269	3652.13	3.267	3874.74	17.11
	3.50	3.482	7558.47	3.469	7785.83	17.62
	3.70	3.362	10 717.00	3.365	10924.94	17.80
						(1.16%)

注: 1)流速为1.00 mL/min,流动相pH=3.50;
2)柱温为25 ℃, 流动相pH=3.20;
3)流速为1.00 mL/min, 柱温为25 ℃;
4)括号内数据为相对标准偏差(*s_r*)(*n*=9)

表 5 龙胆酸的准确度实验结果

Table 5 Results of accuracy test of gentisic acid

序号	龙胆酸峰面积	质量浓度测定值/ ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	质量浓度理论值/ ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	回收率/%
1	1650.44	0.66	0.67	98.20
2	1646.74	0.66		98.00
3	1759.20	0.70		104.70
4	1698.20	0.68		101.10
5	1643.58	0.66		97.80
6	1649.94	0.66		98.20
				(99.70)

注: 括号内数据为平均值

表 6 维生素 C 的准确度实验结果

Table 6 Results of accuracy test of vitamin C

序号	维生素C峰面积	质量浓度测定值/ ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	质量浓度理论值/ ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	回收率/%
1	8192.17	20.41	20.57	99.22
2	8181.21	20.38		99.08
3	8623.76	21.56		104.81
4	8375.62	20.90		101.60
5	8162.75	20.33		98.83
6	8180.98	20.38		99.08
				(100.44)

注: 括号内数据为平均值

龙胆酸和维生素 C 的含量与生产中的理论投料量比值得到回收率,结果列入表 7。由表 7 可知:

样品中龙胆酸和维生素 C 的回收率高,均在 96% 以上,证明该检测方法的准确性好。

表 7 样品中稳定剂含量的实验结果

Table 7 Results of stabilizer content in samples

批次	$\rho(\text{龙胆酸})/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	$\rho(\text{维生素C})/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	龙胆酸回收率/%	维生素C回收率/%
1	0.577	17.80	96.17	98.89
2	0.581	17.80	96.83	98.89
3	0.576	17.70	96.00	98.33

注: 龙胆酸和维生素C的理论投料量分别为0.6、18.0g/L

2.6 方法的优势和前景

本研究在中国药典和文献资料现有的滴定法、紫外分光光度法和高效液相色谱法的基础上进行了探索,通过筛选色谱柱和流动相、优化检测波长和洗脱梯度等关键色谱参数,建立了一种可准确测定龙胆酸和维生素 C 含量的高效液相色谱法,并参照分析方法验证指导原则,对本法系统适用性、线性与范围、耐用性、精密度、准确度和样品含量进行评价,证明该方法准确可靠。与其他检测方法相比,具有专属性好、准确度高、消耗样品量小、避免其他辅料的干扰和辐射剂量低等优势。一般的放射性药物制剂中均会添加一定量的稳定剂,比如常见的龙胆酸或维生素 C 等,因此在类似的放射性药物制剂中可借鉴该检测方法的开发思路进行优化。

3 结 论

建立了一种可同时测量镱 [^{177}Lu] 氧奥曲肽注射液中稳定剂龙胆酸和维生素 C 含量的高效液相色谱分析方法,并且无需稀释样品,具有较高的准确性和效率。经过验证,该法具有较好的专属性、耐用性、精密度和准确度,可用于镱 [^{177}Lu] 氧奥曲肽注射液中龙胆酸和维生素 C 含量的质量控制,并对处方工艺的优化起到了重要的指导作用。

参考文献:

- [1] 王吉欣,卢玉楷.放射性药物学[M].北京:原子能出版社,1999:6-7.
- [2] 温瓦尼.放射性药物手册[M].《放射性药物手册》编译组,译.北京:原子能出版社,2000:21-22.
- [3] Liu S, Edwards D S. Stabilization of ^{90}Y -labeled DOTA-biomolecule conjugates using gentisic acid and ascorbic acid[J]. *Bioconjugate Chem*, 2001, 12(4): 554-558.
- [4] 奇科•D,巴尔巴托•D,德帕罗•F,等.稳定的、浓缩的放射性核素络合物溶液:C.11258487.A[P].2021-03-30.
- [5] Breeman W A P, Sze Chan H, de Zanger R M S, et al. Overview of development and formulation of ^{177}Lu -DOTA-TATE for PRRT[J]. *Curr Radiopharm*, 2015, 9(1): 8-18.
- [6] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135.
- [7] Maus S, de Blois E, Ament S J, et al. Aspects on radiolabeling of ^{177}Lu -DOTA-TATE: after C18 purification re-addition of ascorbic acid is required to maintain radiochemical purity[J]. *Int J Diagn Imag*, 2014, 1(1): 5.
- [8] Amick E N, Mason W D. Determination of aspirin, salicylic acid, salicylic acid, and gentisic acid in human plasma and urine by high pressure liquid chromatography[J]. *Anal Lett*, 1979, 12(6): 629-640.
- [9] 孙剑奇,吴海龙.交替三线法结合高效液相色谱法同时测定水杨酸与龙胆酸[J].*分析测试学报*,2007, 26(5):686-689,693.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典二部:2020年版[M].北京:中国医药科技出版社,2020:1480-1481.
- [11] 吕长淮.紫外分光光度法测定维生素 C 片的含量[J].*安徽医药*,2003,7(2):146.
- [12] 王少敏.紫外分光光度法测定维生素 C 片中维生素 C 含量[J].*天津药学*,2007,19(5):21-22.
- [13] 王蕊,姜丽,袁航,等.高效液相色谱法测定维生素 C 片的含量[J].*黑龙江医药*,2010,23(6):876-877.
- [14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典四部:052 高效液相色谱法[M].北京:中国医药科技出版社,2020:61-65.
- [15] 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.