

[¹⁸F]Florastamin 放射化学纯度 HPLC 分析方法研究

杨 柳¹, 王 勇¹, 张蕴瀚^{1, 2, 3}, 邱珊珊^{1, 2, 3}, 陈孟毅^{1, 2, 3},
王 宁^{1, 2, 3}, 宋志浩^{1, 2, 3}, 胡 骥^{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. 中核集团放射性药物工程技术研究中心, 北京 102413

摘要: 本研究旨在建立一种精准测定前列腺癌诊断用 ¹⁸F 标记前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 靶向药物 [¹⁸F]Florastamin 放射化学纯度的分析方法, 采用十八烷基键合硅胶作为填充剂的色谱柱 (φ4.6 mm×250 mm, 粒径 5 μm), 以三氟乙酸-水 (体积比 0.05 : 100) 溶液 (流动相 A) 和三氟乙酸-乙腈 (体积比 0.05 : 100) 溶液 (流动相 B) 作为流动相, 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 °C, 进样量为 20 μL, 运行 31 min, 以 1.00 mL/min 流速进行梯度洗脱, 可有效地将放射性主峰 [¹⁸F]Florastamin 与相邻的放射性化学杂质进行分离, 分离度达 1.5 以上, [¹⁸F]Florastamin 在 0.32~172.36 GBq/L 放射性活度浓度范围内线性关系良好, 相关系数 *r* 为 1.000, 检测限为 9.60×10⁻² GBq/L, 定量限为 3.20×10⁻¹ GBq/L, 耐用性和精密度良好。该方法可精准测定 [¹⁸F]Florastamin 的放射化学纯度, 为该药物质量标准建立提供有力技术支持。

关键词: ¹⁸F-PSMA 放射性药物; 前列腺癌; 放射化学纯度; 高效液相色谱法

中图分类号: TL923 文献标志码: A 文章编号: 0253-9950(2026)02-0222-09

doi: 10.7538/hhx.2026.48.02.0222

Development of HPLC Method for Determination of Radiochemical Purity of [¹⁸F]Florastamin

YANG Liu¹, WANG Yong¹, ZHANG Yunhan^{1, 2, 3}, QIU Shanshan^{1, 2, 3}, CHEN Mengyi^{1, 2, 3},
WANG Ning^{1, 2, 3}, SONG Zhihao^{1, 2, 3}, HU Ji^{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: This study aims to develop and validate a reliable analytical method for the precise determination of the radiochemical purity (RCP) of [¹⁸F]Florastamin, an ¹⁸F-labeled radiopharmaceutical targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA). Accurate RCP assessment is a critical quality control requirement to ensure the safety, diagnostic efficacy, and batch-to-batch consistency of

radiopharmaceuticals for clinical use. Therefore, establishing a robust and validated method is essential for supporting its pharmaceutical development and regulatory compliance. A reversed-phase high-performance liquid chromatography(HPLC) method was established. Separation was achieved using a chromatographic column packed with octadecylsilyl-bonded silica gel(ϕ 4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m particle size). The mobile phase consisted of trifluoroacetic acid(TFA)-water(volume ratio 0.05 : 100) solution(mobile phase A) and trifluoroacetic acid-acetonitrile(volume ratio 0.05 : 100) solution(mobile phase B), delivered via a gradient elution program. The analysis was performed under the following conditions: column temperature of 25 $^{\circ}$ C, injection volume of 20 μ L, flow rate of 1.00 mL/min, and a total runtime of 31 minutes. Detection was accomplished using a tandem system comprising a UV-Vis detector set at 220 nm and a radioactive flow detector. The method was rigorously validated according to standard protocols to evaluate its performance. The method provides excellent separation, effectively resolving the main radioactive peak corresponding to [¹⁸F]Florastamin from adjacent radiochemical impurities with a resolution exceeding 1.5. It demonstrates excellent linearity(correlation coefficient $r=1.000$) across a broad radioactivity concentration range from 0.32 to 172.36 GBq/L. The limit of detection and limit of quantification are determined to be 9.60×10^{-2} GBq/L and 3.20×10^{-1} GBq/L, respectively. All validation parameters, including precision and robustness, meet the accepted analytical requirements, and confirm the method's reliability and reproducibility. This study successfully establishes a fully validated HPLC method for the determination of RCP of [¹⁸F]Florastamin. The method is specific, linear, precise, and robust. It provides a critical and reliable technical tool for quality control, supports the establishment of official standards and ensures the consistent production of [¹⁸F]Florastamin for clinical application. This methodological framework also offers a valuable reference for the analysis of other similar ¹⁸F-labeled PSMA-targeted radiopharmaceuticals.

Key words: ¹⁸F-PSMA radiopharmaceuticals; prostate cancer; radiochemical purity; HPLC

在全球范围内,前列腺癌(Prostate Cancer, 简称PCa)是严重威胁男性健康的恶性肿瘤之一,最新流行病学数据揭示了其日益加重的疾病负担^[1]。《柳叶刀》2024年报告指出,2020年至2040年间,全球前列腺癌新发病例预计将从每年140万激增至290万,同期因前列腺癌死亡人数也将从37.5万攀升至近70万,增幅高达85%^[2]。面对这一严峻挑战,正电子发射断层扫描(Positron Emission Tomography, 简称PET)在提升PCa的早期精准诊断及分期能力中扮演着关键角色,其诊断效能高度依赖于显像剂的靶向性^[3-7]。近年来,以前列腺特异性膜抗原(Prostate-Specific Membrane Antigen, 简称PSMA)为靶点的显像剂因其高肿瘤特异性,已成为国际研究焦点,为PET技术在PCa的精准诊断与管理带来了革命性的契机^[8-10]。其研发进展迅速,并已成功实现临床转化,自2019年12月美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准⁶⁸Ga-PSMA-11用于PCa患者的PET成像以来^[11],相继于2021年5月和2023年5月,FDA分别批准了¹⁸F标记的PSMA显像剂Piflufolostat F18(Pyliari-

fyTM)和Flotufolostat F18 (POSLUMA[®])上市^[12-13]。值得注意的是,关于PSMA-PET诊断效能的研究持续深入开展,尤其是在与计算机断层扫描(Computed Tomography, 简称CT)、多参数磁共振成像(Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, 简称mpMRI)技术的对比及联合应用研究方面^[14-15]。最新证据^[16-17]表明,在检测原发性前列腺癌病灶方面,PSMA-PET/CT相对于mpMRI可能并不具备显著优势,但在检测转移性病灶(包括淋巴结转移及远处转移)方面,PSMA-PET/CT展现出明显的优越性,特别是¹⁸F标记的PSMA显像剂表现更为突出。基于此,有研究者^[18]提出,PSMA-PET/CT与mpMRI的联合应用,有望协同提高对原发病灶的检出灵敏度,并有助于优化临床决策,例如减少不必要的重复前列腺活检。此外,在诸如计划进行神经保留手术或局部消融治疗等特定诊疗场景中,¹⁸F-PSMA可能因其特性而在PSMA引导下的靶向融合活检中更具应用潜力^[19]。

然而,¹⁸F标记的PSMA靶向显像剂的诊断效能高度依赖其放射化学纯度(Radiochemical Purity,

简称 RCP)。放射性化学杂质是影响 RCP 的核心因素,其主要来源包括:未反应的游离 ^{18}F 离子;制备过程中生成的副产物或未完全去除的中间体;射线辐射引发活性成分分解产生的杂质;以及活性成分因化学不稳定性发生水解所形成的杂质。尽管国际领先企业如 GE 公司与 Trasis 公司已开发出 FASTlab、AllinOne 等自动化合成平台,可实现 ^{18}F -PSMA-1007 等药物的规模化生产^[20-21],但在 RCP 分析方法的筛选及杂质研究方面仍面临挑战。当前 RCP 的分析方法主要包括传统薄层色谱法(Thin Layer Chromatography, 简称 TLC)、纸色谱法(Paper Chromatography, 简称 PC)及高效液相色谱法(High Performance Liquid Chromatography, 简称 HPLC)等^[22]。其中, TLC 与 PC 两种方法适用于组分单一、活性成分结构简单的放射性药品 RCP 分析,但存在分辨率与检出限较低的局限,且对特定放射性化学杂质的定性难度较大。相比之下, HPLC 作为目前 RCP 分析的主流方法,可适用于放射性化学杂质类型复杂的放射性药品分析。不过,针对 ^{18}F 标记 PSMA 药物的特性,需对其梯度洗脱参数进行系统优化,方可实现理想的分离效率。

因此,本研究致力于建立一种基于放射性检测器串联高效液相色谱仪紫外-可见分光检测器的梯度洗脱分析方法(放射性高效液相色谱法, Radio-HPLC),并将其应用于 ^{18}F 标记 PSMA 药物 [^{18}F]Florastamin 的 RCP 测定。该方法能够实现该药物放射性主峰与多种放射性化学杂质的有效分离,既为制备工艺的优化提供实验支撑,亦为质量控制标准的制定奠定技术基础。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

(9*S*,13*S*)/(9*R*,13*R*)/(9*S*,13*R*)/(9*R*,13*S*)-1-(1-(2-(2-(2-氟 [^{19}F] 乙氧基) 乙氧基) 乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3,11-二氧化-2,4,10,12-四氮杂十五烷-9,13,15-三羧酸([^{18}F]Florastamin 以及立体异构体 (9*R*,13*R*)、(9*S*,13*R*)、(9*R*,13*S*)(用于定性鉴别 [^{18}F]Florastamin 及异构体的对应稳定氟化学品,分别简称 Florastamin、(9*R*,13*R*)-Florastamin、(9*S*,13*R*)-Florastamin、(9*R*,13*S*)-Florastamin)、(S)-2-((S)-4-(4-(3-((1-(2-(2-(2-氟 [^{19}F] 乙氧基) 乙氧基) 乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基) 甲基) 脲基) 丁基)-2,5-二氧

代咪唑烷-1-基) 戊二酸(用于定性鉴别放射性环化杂质 1 的稳定氟化学品,简称环化杂质 1 对照品)、(S)-2-((S)-4-(2-羧乙基)-2,5-二氧化咪唑烷-1-基)-6-(3-((1-(2-(2-(2-氟 [^{19}F] 乙氧基) 乙氧基) 乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基) 甲基) 脲基) 己酸(用于定性鉴别放射性环化杂质 2 的稳定氟化学品,简称环化杂质 2 对照品)、(S)-1-((S)-1-羧基-5-(3-((1-(2-(2-(2-氟 [^{19}F] 乙氧基) 乙氧基) 乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基) 甲基) 脲基) 戊基) 氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(用于定性鉴别放射性环化杂质 3 的稳定氟化学品,简称环化杂质 3 对照品),韩国 Future Chem 公司;乙醇(色谱纯)、乙腈(色谱纯),国药集团化学试剂有限公司;三氟乙酸(分析纯),阿拉丁试剂有限公司;氯化钠注射液、灭菌注射用水,石家庄四药有限公司。

十八烷基硅烷键合硅胶填充的色谱柱($\phi 4.6\text{ mm}\times 250\text{ mm}$, 粒径 $5\text{ }\mu\text{m}$),赛默飞世尔科技公司; $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜,北京化大膜材料厂;砂芯抽滤装置,颇尔公司;1260 II 高效液相色谱仪,安捷伦公司;LB514 放射性检测器,德国伯托;XPR205/A 电子天平,精度十万分之一,梅特勒托利多公司。

1.2 色谱条件

采用十八烷基键合硅胶作为填充剂的色谱柱($\phi 4.6\text{ mm}\times 250\text{ mm}$, 粒径 $5\text{ }\mu\text{m}$),以三氟乙酸-水(体积比 0.05 : 100)溶液(流动相 A)和三氟乙酸-乙腈(体积比 0.05 : 100)溶液(流动相 B)作为流动相,经 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜滤过后超声去除气泡后使用;串联紫外-可见分光检测器(检测波长为 220 nm)与放射性检测器,柱温为 $25\text{ }^\circ\text{C}$,进样量为 $20\text{ }\mu\text{L}$,以 1.00 mL/min 流速进行梯度洗脱,梯度洗脱程序:流动相 A 与流动相 B 的体积比在 0 min 的起始比例为 88 : 12; $0\sim < 6\text{ min}$ 线性调节至 85 : 15; $6\sim < 13\text{ min}$ 等度维持; $13\sim < 16\text{ min}$ 线性过渡至 55 : 45; $16\sim < 21\text{ min}$ 快速切换至 0 : 100; $21\sim < 24\text{ min}$ 维持 A/B 体积比 0 : 100 冲洗; $24\sim < 26\text{ min}$ 线性返回初始比例 88 : 12; $26\sim < 31\text{ min}$ 平衡色谱柱。

1.3 溶液的制备

1.3.1 样品溶液

取适量 [^{18}F]Florastamin,使用乙醇-氯化钠注射液(体积比 1 : 9)混合溶液稀释至适宜放射性浓度。

1.3.2 对照品溶液

取适量 Florastamin 及其可能的杂质对照品,

加乙醇-氯化钠注射液(体积比 1 : 9)混合溶液溶解并定量稀释制成每 1 mL 溶液中含适量 Florastamin 或杂质。

2 结果和讨论

2.1 潜在的放射性化学杂质分析

2.1.1 ¹⁸F-PSMA 类药物的结构特点

¹⁸F-PSMA 放射性药物的结构单元通常包含靶向基团、连接链及放射性核素(¹⁸F)(图 1)。如图 1 所示, PSMA 其实是一种具有多种生物学功能的锌依赖性金属肽酶, 与靶向基团为“谷氨酸-脲基”结构的小分子药物具有高度亲和力^[23]。其中脲基是关键结合位点, 它能与 PSMA 活性位点的两个锌离子(Zn²⁺)形成配位键, 并与周围的氨基酸残基形成氢键网络, 实现特异性结合。谷氨酸的羧基与 PSMA 活性位点中带正电氨基酸形成离子键, 进一步稳定复合物, 尤其是 *L*-谷氨酸的特定手性中心对结合至关重要, 错误的构型会显著降低亲和力。在 Piflufolostat F18 和 ¹⁸F-PSMA-1007 等药物中, 与脲基相连的 *L*-赖氨酸在结构中主要作为连接臂, 长碳链(ϵ -氨基)提供分子柔性, 使脲基能够以最佳角度与 PSMA 结合, 同时避免空间位阻。连接臂的长度和化学性质(如芳香环或脂肪链)影响分子的极性, 本工作讨论的 [¹⁸F]Florastamin 连接臂在 *L*-赖氨酸基础上增加 1, 2, 3-三唑和两个乙氧基单元(图 2)^[24], 可使分子具有高的亲水性、良好的体内药代动力学和低的非

特异性结合, 短时间内可获得清晰的 PET 图像^[25]。放射性核素 ¹⁸F 的引入是借助亲核取代反应实现的, 亲核取代反应作为有机合成化学中的经典反应类型, 具有高度的选择性和可控性, 能够精准地将 ¹⁸F 引入目标脂肪链上的放射性标记点位。

在 ¹⁸F-PSMA 药物结构中, 谷氨酸与赖氨酸基团均呈 *L* 型, 其最终立体化学构型为 (*S*, *S*) 型。然而, PSMA 前体合成及后续转化过程产生的 (*R*, *R*)-对映异构体及 (*R*, *S*)-、(*S*, *R*)-非对映异构体可能会被标记并作为杂质引入终产品。何艳等^[26]探讨了放射性药物化学前体的药学研究技术, 除非另有论述并被批准, 有机杂质鉴定限设定为 2.0%。但鉴于此类异构体与活性药物成分具有高度结构相似性, 尤其是 (*R*, *R*)-对映异构体通过常规分析方法难以有效分离或区分, 其存在会对最终制剂的有效性产生显著影响。因此, 参考相关资料^[26]对 [¹⁸F]Florastamin 的前体化合物建立了严格的控制标准, 包括残留溶剂、有关物质、含量测定、细菌内毒素等, 尤其对相关异构体杂质进行严控, 结果表明 (*R*, *S*)-非对映异构体杂质含量低于 0.5%, 而 (*R*, *R*)-对映异构体和 (*S*, *R*)-非对映异构体杂质均未检出(低于检测限), 在源头控制了异构体杂质的引入风险。

2.1.2 放射性化学杂质产生机制

¹⁸F-PSMA 放射性药物的合成分为三个关键阶段^[25]: (1) 氟标记反应阶段, ¹⁸F-与 PSMA 前体在特定反应条件下发生亲核取代反应, 生成 ¹⁸F 标记的 PSMA 中间体。该阶段可能存在未完全反应的游离 ¹⁸F-, 其与主产物共同进入后续工艺; (2) 酸性脱保护阶段, 在高温和酸性条件下进行水解反应, 此阶段除目标脱保护反应外, 还存在辐射自分解和环状副产物形成的双重风险; (3) 纯化阶段, 通过半制备 HPLC(C18 色谱柱, 乙腈/水梯度洗脱)实现主峰与各类杂质峰的分离, 收集的主产物经 HLB 柱进行固相萃取, 最终制成制剂溶液。

辐射自分解杂质形成机制: 辐射自分解是放射性药物合成中不可忽视的关键问题^[27]。¹⁸F-PSMA 经自动化设备合成, 由于放射性活度集中、反应体系密闭, 发生辐射自分解的作用机制更为复杂。¹⁸F 衰变时释放高能 β^+ 粒子, 与溶剂分子(如水、乙腈)碰撞产生次级电离, 生成自由基(如 $\cdot\text{OH}$ 、 $\cdot\text{H}$)等, 引发链式氧化反应。可能会引发自由基攻击 ¹⁸F-PSMA 结构中的敏感位点、C-¹⁸F 键断裂致

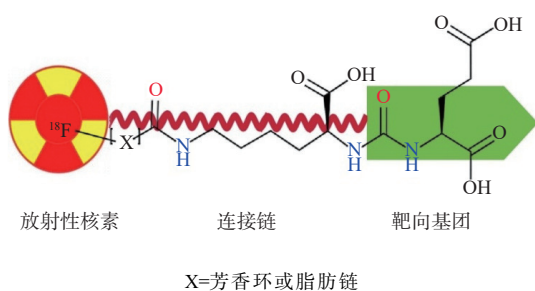


图 1 ¹⁸F-PSMA 放射性药物的典型结构

Fig. 1 Typical structure of ¹⁸F-PSMA radiopharmaceuticals

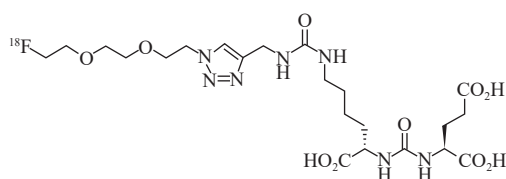
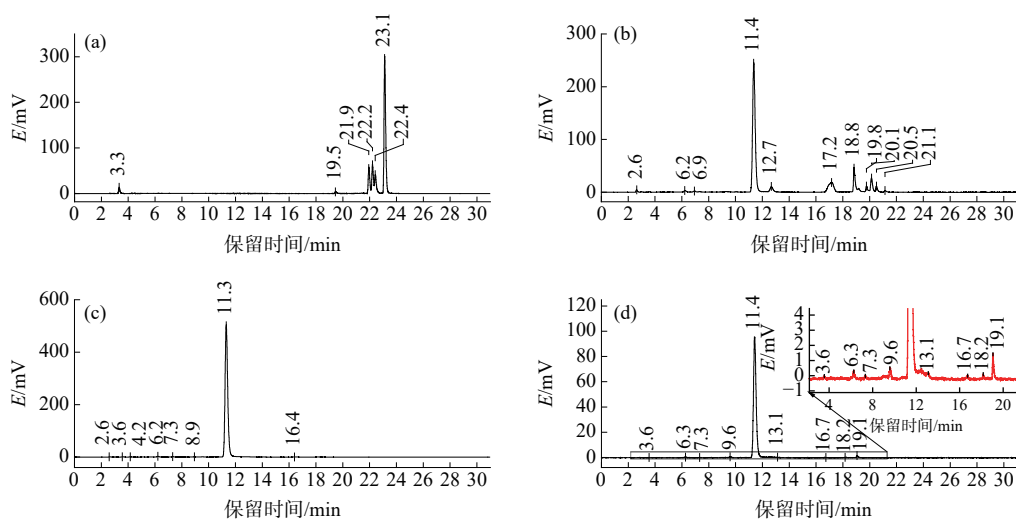


图 2 [¹⁸F]Florastamin 的结构^[24]

Fig. 2 Structure of [¹⁸F]Florastamin^[24]



(a)——亲电氟 $[^{18}\text{F}]$ 化反应过程反应液; (b)——氟 $[^{18}\text{F}]$ 标记前体脱保护过程反应液;
(c)——制备柱纯化后含氟 $[^{18}\text{F}]$ 司他明收集液; (d)—— $[^{18}\text{F}]$ Florastamin 产品。

图4 亲电氟 $[^{18}\text{F}]$ 化、脱保护以及纯化过程的反应液与 $[^{18}\text{F}]$ Florastamin 产品的放射性图谱

Fig. 4 Radiochromatograms of electrophilic $[^{18}\text{F}]$ fluorination, deprotection, purification process reaction solutions and $[^{18}\text{F}]$ Florastamin product

表2 在既定分析方法条件下亲电氟 $[^{18}\text{F}]$ 化、脱保护以及纯化过程反应液与 $[^{18}\text{F}]$ Florastamin 产品的放射性峰分析

Table 2 Electrophilic $[^{18}\text{F}]$ fluorination, deprotection, and purification process reaction solutions analyzed for radioactivity peaks in comparison with ^{18}F -PSMA products under established analytical method conditions

| 序号 | 成分名称 | 峰归属 | 峰保留时间/min |
|----|---------------------------------|---|---------------------|
| 1 | 亲电氟化过程反应液 | $[^{18}\text{F}]$ 标记的前体 | 23.1 |
| | | 辐射自分解或发生副反应产生的放射性杂质 | 3.3 |
| | | | 19.0~23.0 |
| 2 | 脱保护过程反应液 | $[^{18}\text{F}]$ Florastamin | 11.4 |
| | | $[^{18}\text{F}]$ Florastamin (<i>R, S</i>)/(<i>S, R</i>)构型 | 12.7 |
| | | 环化杂质1/环化杂质2 | 17.2 |
| | | 环化杂质3 | 18.8 |
| | | 辐射自分解或发生副反应产生的放射性杂质 | 2.0~7.0, 19.0~23.0 |
| 3 | 纯化过程收集液 | $[^{18}\text{F}]$ Florastamin | 11.3 |
| | | 辐射自分解产生的放射性杂质 | 2.0~10.0, 12.0~21.0 |
| 4 | $[^{18}\text{F}]$ Florastamin产品 | $[^{18}\text{F}]$ Florastamin | 11.4 |
| | | 辐射自分解或发生副反应产生的放射性杂质 | 2.0~10.0, 12.0~21.0 |

步骤中放射性化学组成呈现动态变化特征。理论上纯化工艺可实现所有已知及潜在放射性杂质的有效清除,通过 Radio-HPLC 检测显示,在纯化过程收集液($t_{\text{R}}=11.3$ min)以及产品($t_{\text{R}}=11.4$ min)的放射性色谱图中主峰保留时间以外的特征区域,并未检测到非对映异构体(*R, S*)/(*S, R*)、前体标记物及环化杂质1—3等的放射性信号。在2.0~10.0 min及12.0~21.0 min的保留时间范围内,检测到新的放射性化学杂质峰。基于实验流

程分析,推测此类杂质可能源于放射性药物的辐射自分解,其发生阶段始于半制备高效液相色谱系统分离纯化的组分进入 HLB 柱,止于无水乙醇洗脱操作之前。尽管 2.1.2 节已对辐射自分解杂质的产生机理进行初步探讨,但由于含量水平较低(纳克级别),采用色谱或色谱-质谱联用等分析手段进行结构鉴定仍存在显著技术挑战。根据产品的色谱分析结果,个别杂质的峰面积占比处于 0.5%~1.0% 区间,其余杂质的均不超过 0.5%;

总杂质范围为 2.0%~4.0%。综合来看,上述放射性化学杂质对产品 RCP 的影响处于可控水平(RCP 拟定的合格限度为 $\geq 90\%$ ^[29])。另外,通过 Radio-HPLC 验证表明,放射性主峰与相邻杂质峰的分离度(R_s)均 ≥ 1.5 ,满足 ICH Q6A 关于色谱峰有效分离($R_s \geq 1.5$)的技术要求^[30]。

此外,同步开展以固定相为硅胶 G 薄层板、展开剂为乙腈-水(体积比 70:30)的薄层色谱法对产品的测试,在色谱图的原点处未检测到 $^{18}\text{F}^-$ 峰。这一结果表明,制备工艺中采用半制备柱纯化的方式,可有效控制未完全反应的 ^{18}F 引入到药物中的风险,也解决了使用 C18 柱分析游离 ^{18}F 时存在的局限性^[29,31]。故在 Radio-HPLC 分析方法的优化以及专属性实验中, ^{18}F 不作为研究对象展开探讨。

2.3 分析方法验证

2.3.1 检测限(LOD)与定量限(LOQ)

根据 ICH Q6A 对分析方法验证的要求,HPLC 法属于能显示基线噪声的分析方法,可直接采用信噪比法确定检测限与定量限,检测限的信噪比应 ≥ 3 ,定量限的信噪比应 ≥ 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 ^{18}F Florastamin 的活度浓度,即为检测限或定量限。

已知 ^{18}F Florastamin 活度浓度 $C=9.00 \times 10^{-1}$ GBq/L 的样品溶液放射性主峰的信噪比为 89.5,推算出检测限与定量限适宜的 ^{18}F Florastamin 活度浓度,实际配制的溶液 ^{18}F Florastamin 活度浓度检测限与定量限分别为 9.60×10^{-2} GBq/L 和 3.20×10^{-1} GBq/L。对其进行色谱分析,记录信噪比,结果列入表 3、4。

表 3 ^{18}F Florastamin 检测限实验结果

Table 3 Results of ^{18}F Florastamin detection limit

| $C/(\text{GBq}\cdot\text{L}^{-1})$ | 主峰峰面积 S_0' | 校正后的主峰峰面积 S_0' | 信噪比 | 平均信噪比 |
|------------------------------------|--------------|------------------|------|-------|
| 9.60×10^{-2} | 8.88 | 8.88 | 8.20 | 8.60 |
| | 6.90 | 8.39 | 8.20 | |
| | 7.17 | 10.60 | 9.40 | |

注:峰面积进行衰变校正,计算公式为 $S_0' = S_0 \times e^{-\frac{\ln 2 \times t}{T_{1/2}}}$ ^[26], t' 为检测时间。

2.3.2 ^{18}F Florastamin 线性及浓度测量范围

线性范围的下限设定为定量限水平,上限则

表 4 定量限实验结果

Table 4 Results of quantization limit

| $C/(\text{GBq}\cdot\text{L}^{-1})$ | 主峰峰面积 S_0' | 校正后的主峰峰面积 S_0' | 信噪比 | 平均信噪比 |
|------------------------------------|--------------|------------------|-------|-------|
| 3.20×10^{-1} | 32.22 | 32.22 | 28.79 | 29.28 |
| | 26.29 | 31.97 | 28.11 | |
| | 20.35 | 30.10 | 27.85 | |
| | 19.18 | 34.50 | 32.29 | |
| | 15.86 | 34.69 | 30.00 | |
| | 13.87 | 36.90 | 28.61 | |

根据放射性检测器在最优参数条件下的最大响应活度浓度,确定为 1.80×10^2 GBq/L。在此区间范围内,采用氯化钠注射液-乙醇(体积比 9:1)混合溶液作为稀释介质,对样品溶液进行梯度稀释,得到一系列不同活度浓度水平的线性溶液。每个浓度点平行测定 2 次,记录相应的峰面积并计算其平均值,以 ^{18}F Florastamin 活度浓度(GBq/L)为自变量、峰面积为因变量进行线性回归分析。实验结果表明, ^{18}F Florastamin 活度浓度在 0.32~172.36 GBq/L 范围内具有良好的线性关系,线性回归方程为 $y=85.61x+210.90$,线性相关系数 $r=1.000$ 。

2.3.3 耐用性

在分析方法的测定条件有较小变动时,采用 HPLC 法测定 RCP 应准确可靠。本实验主要考察了流动相柱温(20、25、30 °C)、流速(0.8、1.0、1.2 mL/min)及不同批次色谱柱对 RCP 测定的影响程度,结果列于表 5。表 5 结果表明:在其它条件不变的情况下,单一色谱条件发生较小变动,

表 5 耐用性实验结果

Table 5 Results of durability test

| 序号 | 色谱条件 | 对照溶液 | ^{18}F -PSMA 样品溶液 | |
|----|------------------------|--------------------------|----------------------------|-------|
| | | 保留时间 t_1/min | 保留时间 t_2/min | RCP/% |
| 1 | 柱温 20 °C | 11.7 | 12.2 | 96.86 |
| 2 | 柱温 25 °C | 11.4 | 11.6 | 96.76 |
| 3 | 柱温 30 °C | 11.3 | 11.5 | 96.82 |
| 4 | 流速 0.8 mL/min | 11.7 | 12.0 | 96.83 |
| 5 | 流速 1.0 mL/min | 11.4 | 11.6 | 96.76 |
| 6 | 流速 1.2 mL/min | 11.0 | 11.3 | 97.00 |
| 7 | 色谱柱(批号: HX91102959) | 11.2 | 11.5 | 96.57 |
| 8 | 色谱柱(批号: HX15666156) | 11.4 | 11.6 | 96.76 |

[¹⁸F]Florastamin 样品溶液中放射性主峰与对照溶液紫外主峰保留时间 t_2 和 t_1 的相对标准偏差 (s_r) 分别为 1.94% 和 2.34%; RCP 为 96.57%~96.86%, s_r 为 0.12%, 满足 $s_r \leq 2.00\%$ 的要求^[32]。说明该法耐用性良好。

2.3.4 精密度

两名分析人员对同一批次 [¹⁸F]Florastamin 产品进行分析。

重复性是对同一实验人员制备 6 份某一活度浓度样品溶液的测量结果进行评价。计算得到 RCP 和保留时间的平均值分别为 96.50% ($n=6$) 和 11.40 min ($n=6$), s_r 分别为 0.20% 和 0.34%, 满足 $\leq 2.00\%$ 的要求^[32], 证明该方法具有良好的重复性。

中间精密度是对两名分析人员分别制备 6 份同一活度浓度的样品溶液的测量结果进行评价。计算得到 RCP 和保留时间平均值分别为 96.48% ($n=12$) 和 11.39 min ($n=12$), s_r 分别为 0.20% 和 0.34%, 满足 $\leq 2.00\%$ 的要求^[32], 证明该方法具有良好的中间精密度。

3 结 论

建立了 [¹⁸F]Florastamin 的 RCP 高效液相色谱测定方法, 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, 可用于该类放射性药物 RCP 的质量控制, 并为类似结构 ¹⁸F 标记 PSMA 的 RCP 方法建立、验证以及放射性化学杂质研究提供了参考。

参考文献:

- [1] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16.
- [2] James N D, Tannock I, N'Dow J, et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases[J]. *Lancet*, 2024, 403(10437): 1683-1722.
- [3] 谢强. 前列腺癌靶向放射性核素显像剂的研究进展[J]. *西南医科大学学报*, 2024, 47(2): 117-122, 135.
- [4] 张华北, 方煜. 中国放射性药物的研发进展及展望[J]. *核化学与放射化学*, 2025, 47(4): 456-482.
- [5] 周旭, 崔孟超, 沈浪涛. 靶向前列腺特异膜抗原的放射性诊断药物的研究现状和进展[J]. *核化学与放射化学*, 2022, 44(4): 421-433.
- [6] 鄢敏, 秦志星, 茹慧宾, 等. ¹⁸F-标记的前列腺特异性膜抗原 JK-PSMA-7 的制备及初步 PET/CT 显像[J]. *同位素*, 2023,

36(1): 62-68.

- [7] 穆博帅, 徐洋, 刘志博. 靶向 PSMA 放射性小分子药物研究进展[J]. *同位素*, 2021, 34(6): 565-580.
- [8] Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, et al. PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 4254.
- [9] 莫奕文, 李汝平, 樊卫. PSMA 分子靶向探针在前列腺癌诊疗中的应用及研究进展[J]. *肿瘤影像学*, 2023, 32(3): 205-212.
- [10] 谢佳, 周雨萱, 蔡舒玥, 等. 用于前列腺癌诊疗的 PSMA 靶向放射性小分子探针研究进展[J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2025, 45(1): 105-110.
- [11] US Food and Drug Administration. Drug trials snapshot: Ga-68 PSMA-11[R]. US: US Food and Drug Administration, 2019.
- [12] US Food and Drug Administration. Drug trials snapshots: PYLARIFY[R]. US: US Food and Drug Administration, 2021.
- [13] US Food and Drug Administration. Drug trials snapshot: POSLUMA[R]. US: US Food and Drug Administration, 2023.
- [14] Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer H P, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2014, 41(5): 887-897.
- [15] Hope T A, Afshar-Oromieh A, Eiber M, et al. Imaging prostate cancer with prostate-specific membrane antigen PET/CT and PET/MRI: current and future applications[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211(2): 286-294.
- [16] 朱斌, 刘畅, 许晓平, 等. ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 和 mpMRI 在前列腺癌原发灶检测及病灶腺体内定位的对比研究[J]. *肿瘤影像学*, 2023, 32(3): 226-236.
- [17] Yang B, Dong H, Zhang S, et al. PSMA PET vs. mpMRI for lymph node metastasis of prostate cancer: a systematic review and head-to-head comparative meta-analysis[J]. *Academic Radiology*, 2025, 32(5): 2797-2814.
- [18] 汪静, 黄钢, 薛蔚. 前列腺癌 PSMAPET 显像临床应用中国专家共识: 2025 版[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2025, 45(6): 364-371.
- [19] Aksenov A V, Bader P, Bodenbach M, et al. ⁶⁸Ga and ¹⁸F-PSMA PET/CT for primary diagnosis before radical prostatectomy: which radiopharmaceutical for which indication[J]. *Eur Urol*, 2023, 83: S157.
- [20] Katsifis A, Le V, Stark D, et al. Optimisation and automation of [¹⁸F]PSMA-1007 production, a next generation PET ligand for prostate carcinoma, using a GE FASTlab 2[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59: 670-675.

- [21] Giesel F L, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(4): 678-688.
- [22] 张云,杨柳,姜华.放射性药品的放化纯度分析方法概述[J].*同位素*,2021,34(3):221-229.
- [23] Mesters J R, Barinka C, Li W, et al. Structure of glutamate carboxypeptidase II: a drug target in neuronal damage and prostate cancer[J]. *EMBO J*, 2006, 25(6): 1375-1384.
- [24] Lee B S, Chu S Y, Jung W J, et al. ¹⁸F-labeled 1, 2, 3-triazole-linked Glu-urea-Lys-based PSMA ligands have good pharmacokinetic properties for positron emission tomography imaging of prostate cancer[J]. *Prostate*, 2020, 80(16): 1383-1393.
- [25] Lee I, Lim I, Byun B H, et al. A microdose clinical trial to evaluate [¹⁸F]Florastamin as a positron emission tomography imaging agent in patients with prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1): 95-102.
- [26] 何艳,白玉,王少戎,等.放射性药物化学前体的药学研究技术要求探讨[J].*中国现代应用药学*,2021,38(24):3188-3191.
- [27] Alsharif S, Alanazi M, Alharthi F, et al. Review about radiopharmaceuticals: preparation, radioactivity, and applications[J]. *Int J App Pharm*, 2020,12(3): 8-15.
- [28] Baldwin J E. Rules for ring closure[J]. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1976(18): 734.
- [29] European Directorate for the Quality Control of Medicines & Healthcare. European pharmacopoeia: PSMA-1007 (¹⁸F) injection[M]. EP10.5. Strasbourg: European Directorate for the Quality Control of Medicines & Healthcare, 2021: 5725-5727.
- [30] 人用药品注册技术要求国际协调会.ICH三方协调指导原则:Q6A:质量标准:新原料药和新药制剂的检测方法和认可限度:化学物质[S].瑞士日内瓦:人用药品注册技术要求国际协调理事会.1999-10-06.
- [31] Ory D, van den Brande J, de Groot T, et al. Retention of [¹⁸F]fluoride on reversed phase HPLC columns[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 111: 209-214.
- [32] 范振亚,范富有,马军红,等.放射性药品的放射化学纯度测定:高效液相色谱法:T/CIRA 62—2024[S].北京:中国标准出版社, 2024.