

注射用亚锡替曲膦的制备及处方设计

陈志明, 虞燕华, 吴二明 (江苏省原子医学研究所, 江苏 无锡 214063)

摘要:目的 探讨注射用亚锡替曲膦的处方。方法 以放射化学纯度为指标, 选取替曲膦用量、氯化亚锡用量、制剂 pH 值和氮气保护时间四个因素, 每个因素选取三个水平, 选用 $L_9(3^4)$ 表进行正交实验, 对注射用亚锡替曲膦的处方进行筛选。结果 四个因素中对评估指数的影响大小依次为制剂 pH 值 > 氮气保护时间 > 氯化亚锡用量 > 替曲膦用量。按照优化处方进行复核实验表明, 注射用亚锡替曲膦的放射化学纯度为 96.1%, 且制剂性质稳定, 符合 2005 年版药典要求。结论 本处方工艺稳定, 具有良好的应用前景。

关键词: 注射用亚锡替曲膦; 正交法; 放射化学纯度

中图分类号: R981.2 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)05-0427-03

Optimized Formulation of Tetrofosmin and Stannous Chloride for Injection Using Orthogonal Design

CHEN Zhi-ming, YU Yan-hua, WU Er-ming (Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the new preparation of tetrofosmin (TF) and stannous chloride for injection. **METHODS** The formulation of tetrofosmin and stannous chloride for injection was optimized using orthogonal design with radiochemical purity (RCP%). Four factors, including TF, SnCl_2 , pH and the time of N_2 protect, and three levels for each factor that may affect the formulation of kit were selected and arranged in a $L_9(3^4)$ orthogonal experimental table. **RESULTS** The four factor affected the evaluating indicator (EI%) differently. PH behaved as the maximum, followed N_2 protect time and SnCl_2 , TF behaved as the minimum. The orthogonal experiment was checked up, and the result indicated that RCP% were 96.1%. The quality of the kit stability was complied with the Ch. P. 2005. **CONCLUSION** The preparation procedure is good and reproducible.

KEY WORDS: tetrofosmin and stannous chloride for injection; orthogonal design; radiochemical purity

注射用亚锡替曲膦是一种新型的心肌灌注显像药盒^[1]。该药盒与 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 标记后制备的注射液可进行运动和静息显像, 描绘可逆性心肌缺血区域。相比目前临床常用的注射用甲氧异腈, 该药盒标记方法简单, 不需沸水浴加热, 肝脏和血液中清除迅速, 可在注射后 15 min 进行显像。该药于 1994 年在日本和欧洲全面上市。1996 年初, 获得美国 FDA

批准上市, 临床研究进一步表明其为安全有效的心肌灌注显像剂^[2]。国内市场尚无获 SFDA 批准的药盒供应。

放射化学纯度是评价一个标记化合物质量的重要指标之一^[3], 它一直被用来作为筛选药盒处方的依据。笔者在自己合成替曲膦原料的基础上研究了配体替曲膦的用量、还原剂氯化亚锡的用量、制剂 pH 值和制剂过程中充氮气时间对

作者简介: 陈志明, 男, 药师 Tel: (0510)85516244 Fax: (0510)85516244 E-mail: xingzi1020@hotmail.com

药盒制备的影响,以确定最佳条件,并确定药盒处方。

1 仪器与试剂

C-5002 型 γ 计数器(美国 Canberra company);PHS-3 精密数显酸度计(上海天达仪器有限公司);天平(赛多利斯公司)。

钼铊发生器(中国原子能院 401 所);高纯氮(华晶公司);替曲膦(TF,自制);氯化亚锡(SnCl_2 ,分析纯,上海试剂四厂);盐酸(分析纯,宜兴试剂一公司);氢氧化钠(分析纯,无锡市民丰试剂厂);磺基水杨酸钠(化学纯,上海试剂公司);葡萄糖酸钠(化学纯,上海振新化工厂)。

2 方法与结果

2.1 ^{99m}Tc -替曲膦的制备

从 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器上用生理盐水淋洗得到 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$, ^{99m}Tc 显 +7 价。亚锡离子把高铊酸盐还原为 +3 价,氧化还原方程式为:

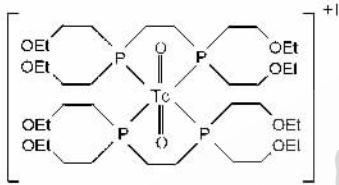
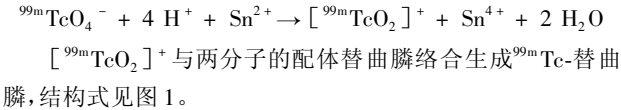


图 1 ^{99m}Tc -替曲膦的化学结构

Fig 1 Chemical structure of ^{99m}Tc -tetrofosmin

将磺基水杨酸钠、葡萄糖酸钠溶于注射用水中, SnCl_2 溶于 $1\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸后加入溶液中;通入经过滤干燥的氮气保护;称取 TF,用盐酸溶解后溶于上述溶液;用氢氧化钠调节 pH 并用注射用水定容至 1000 mL。取溶液 1 mL 分装入西林瓶中,经冻干得注射用亚锡替曲膦药盒。取新鲜淋洗的 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 注射液(740 MBq),注入注射用亚锡替曲膦药盒中,充分振摇。室温静置 15 min,得 ^{99m}Tc -替曲膦。

2.2 放射化学纯度的计算

在 ^{99m}Tc -替曲膦制备过程中,制剂中可能存在其他杂质,如:未还原的 $^{99m}\text{TcO}_4^-$,或者是发生水解的铊($^{99m}\text{TcO}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$)。以甲醇为展开剂经纸色谱, ^{99m}Tc -替曲膦的 R_f 值为 0.6~1.0, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 的 R_f 值为 0.2~0.4,发生水解的铊

[^{99m}Tc]($^{99m}\text{TcO}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$)的 R_f 值为 0(在原点不动),这样就可将 ^{99m}Tc -替曲膦与可能存在的放射化学杂质分开,采用该方法能有效控制 ^{99m}Tc -替曲膦的放射化学纯度。

放射化学纯度(RCP)(%) = [^{99m}Tc -替曲膦的放射性净计数率/放射性净计数率总和] $\times 100\%$

2.3 处方筛选

根据初步试验结果,以对替曲膦用量(A), SnCl_2 用量(B),制剂 pH(C),制剂过程中氮气保护时间(D)为 4 因素,各取 3 水平,见表 1。以放射化学纯度为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交表设计试验,见表 2。

表 1 正交实验设计的因素及水平¹⁾

Tab 1 Factors and levels of orthogonal design experiments

水平	因素			
	A/mg	B/mg	C	D/min
1	200	23	5	0
2	250	33	7	10
3	300	43	9	20

注:¹⁾为 1000 瓶用量

Note:¹⁾The volume of 1000 kits

表 2 正交实验结果

Tab 2 Results of orthogonal design experiments

列号	因素				实验结果 RCP/%
	替曲膦量 (A)	氯化亚锡 量(B)	pH 值 (C)	氮气保护 时间(D)	
1	1	1	3	2	94.3
2	2	1	1	1	93.6
3	3	1	2	3	90.6
4	1	2	2	1	92.9
5	2	2	3	3	94.8
6	3	2	1	2	89.3
7	1	3	1	3	84.7
8	2	3	2	2	88.9
9	3	3	3	1	94.8
I	271.9	278.5	267.6	281.3	
II	277.3	277.0	272.4	272.5	
III	274.7	268.4	283.9	270.1	
R	5.4	10.1	16.3	11.2	

极差分析表明,影响注射用亚锡替曲膦放射化学纯度的主要因素依次为 C>D>B>A。水平趋势图见图 2。

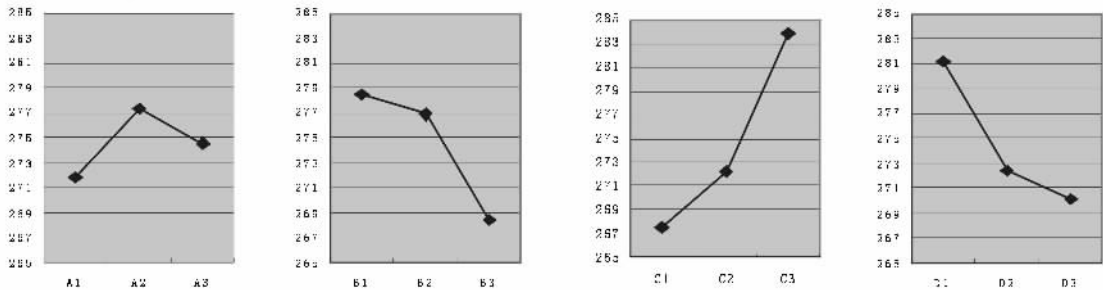


图 2 水平趋势图

Fig 2 The map of level trend

考虑到注射剂的 pH 范围 4~9,且在 pH 为 9 时的放射化学纯度已较高(接近 95%),综合考虑,优化处方选定为 A₂B₁C₃D₁。

2.4 工艺验证

按优化处方制备了 3 批样品(20050629,20050702,20050705),并测定了放射化学纯度。结果表明,3 批样品的平均放射化学纯度为 96.1%,大大超出文献报道的大于 90%,已满足临床使用要求。

2.5 稳定性考察

根据中国药典 2005 版药物稳定性试验指导原则的要求对生产的 3 批样品(20050629,20050702,20050705)进行了稳定性考察。按照药典规定药物制剂的稳定性考察包括加速试验和长期试验两部分。由于原料替曲膦在冰箱温度(6±2)℃内保存,所以此药盒长期试验在温度(6±2)℃的条件下进行,时间为 12 个月;加速试验在温度(25±2)℃,相对湿度 60%±10%(采用饱和 NaNO₂溶液)的条件下进行的,时间为 6 个月。结果表明,在药盒有效期(6 个月)内,其质量可控,性质稳定。见表 3,表 4。

表 3 加速试验实验结果

Tab 3 Results of accelerate experiment

项目 时间	批号	性状	替曲膦 含量/mg	亚锡量	RCP/%
0 月	20050629	符合规定	0.249	符合规定	96.7
	20050702	符合规定	0.251	符合规定	95.9
	20050705	符合规定	0.252	符合规定	95.7
1 月	20050629	符合规定	0.248	符合规定	96.2
	20050702	符合规定	0.249	符合规定	96.0
	20050705	符合规定	0.250	符合规定	95.8
2 月	20050629	符合规定	0.250	符合规定	95.9
	20050702	符合规定	0.250	符合规定	95.6
	20050705	符合规定	0.249	符合规定	95.0
3 月	20050629	符合规定	0.248	符合规定	95.2
	20050702	符合规定	0.247	符合规定	94.6
	20050705	符合规定	0.250	符合规定	94.9
6 月	20050629	符合规定	0.210	不符合规定	91.6
	20050702	符合规定	0.209	不符合规定	90.2
	20050705	符合规定	0.208	不符合规定	91.0

3 讨论

因配体替曲膦较容易被氧化,在空气中不稳定,因此原先考虑在制剂过程中充氮气加以保护。实验发现,制剂的放

表 4 长期试验实验结果

Tab 4 Results of long-term experiment

项目 时间	批号	性状	替曲膦 含量/mg	亚锡量	RCP/%
0 月	20050629	符合规定	0.249	符合规定	96.7
	20050702	符合规定	0.251	符合规定	95.9
	20050705	符合规定	0.252	符合规定	95.7
3 月	20050629	符合规定	0.248	符合规定	95.6
	20050702	符合规定	0.245	符合规定	95.3
	20050705	符合规定	0.250	符合规定	95.6
6 月	20050629	符合规定	0.240	符合规定	95.4
	20050702	符合规定	0.230	符合规定	95.3
	20050705	符合规定	0.236	符合规定	94.6
9 月	20050629	符合规定	0.220	符合规定	93.7
	20050702	符合规定	0.215	符合规定	93.3
	20050705	符合规定	0.219	符合规定	94.2
12 月	20050629	符合规定	0.201	符合规定	94.1
	20050702	符合规定	0.218	符合规定	92.9
	20050705	符合规定	0.214	符合规定	93.6

射化学纯度和充氮气时间成反比。可能因为在非密闭的环境下操作,通氮气没有起到赶跑溶液中的氧气或隔绝空气的作用,反而增加了溶液中替曲膦与空气的接触机会。

另外,在实验中发现溶液的 pH 越高,药盒的放射化学纯度越高。可能因为替曲膦在酸性条件下容易和盐酸等无机酸结合生成盐,极性增强,在展开剂甲醇中不易展开。而在碱性条件下,替曲膦极性较小,在展开剂甲醇中容易跑到前沿。

根据各影响因素的实验结果,确定药盒处方为:替曲膦 0.25 mg,氯化亚锡 23 μg,溶液配制的 pH 值在 9.0 左右,且不必充氮气,配制好后立即分装即可。

REFERENCES

[1] HIGLEY B, SMITH F W, SMITH T, *et al.* Technetium-99m-1,2-bis [bis (2-ethoxyethyl) phosphino] ethane: Human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent [J]. Nucl Med 1993, 34: 30-38.

[2] KELLY J D, FORSTER A M, HIGLEY B, *et al.* Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging [J]. Nucl Med, 1993, 34: 222-227.

[3] OWUNWANNE A, PATEL M, SADEK S, *et al.* The handbook of radiopharmaceuticals (放射性药物手册) [M]. Beijing: Atomic Energy Publish Company, 2000: 7-8.