

采用均匀设计法优选双半胱乙酯药盒处方

虞燕华*, 陈志明, 吴二明, 汪洋, 黄荷云

(江苏省原子医学研究所, 卫生部核医学重点实验室, 江苏省分子核医学重点实验室, 无锡 214063)

摘要 通过均匀设计法优化双半胱乙酯(ECD)药盒的处方。以ECD药盒中A瓶的pH、B瓶的氯化亚锡含量为考察因素,以药盒与 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 标记后得到配合物的放射化学纯度为考察指标,通过效应值曲面图确定优化处方,最后进行验证。试验优化得到回归方程 $y=0.567+0.103x_1+9.68e^{-4}x_2-9.86e^{-4}x_1^3-5.48e^{-8}x_2^3$ 。结合效应值曲面可知,当A瓶的pH为6.4、氯化亚锡含量为65 μg 时,试验结果最佳。验证结果表明,理论预测值与实测值接近,优化处方后的产品明显优于现行产品。实验结果表明,采用均匀设计法得到的结果,可以对ECD药盒的处方进行优化。

关键词 双半胱乙酯药盒;均匀设计;放射化学纯度

中图分类号 R944 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2011)03-0230-03

Formulation optimization of L, L-ethyl cysteinate dimer (ECD) kit by uniform design

YU Yan-hua*, CHEN Zhi-ming, WU Er-ming, WANG Yang, HUANG He-yun

Key Laboratory of Nuclear Medicine, Ministry of Health, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

Abstract The aim of the study was to optimize the formulation of L, L-ethyl cysteinate dimer (ECD) kit by uniform design. In the experimental design, the pH of A vial and the SnCl_2 content of B vial were selected as the independent variables, and the radiochemical purity of the ^{99m}Tc complex was selected as the dependent variables. Response surface method was utilized for the selection of optimal formulation. The results showed that the relationship between dependent and independent variables was best fitted to the regression equation: $y=0.567+0.103x_1+9.68e^{-4}x_2-9.86e^{-4}x_1^3-5.48e^{-8}x_2^3$. In the best formulation predicted, the pH of A vial was 6 and the SnCl_2 content of B vial was 65 μg . The predicted values were close to the experimental values. The optimized formulation showed higher radiochemical purity compared with the marketed kit. Therefore, uniform design is applicable for the formulation optimization of ECD kit.

Key words ECD kit; uniform design; radiochemical purity

This study was supported by the Public Welfare Research Fund of Jiangsu Provincial Department of Science and Technology (No. BM2006711)

脑灌注显像剂双半胱乙酯配套药盒(ECD药盒)是国家一类新药,该药盒与 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 标记后,形成中性脂溶性配合物。该配合物能穿透血-脑脊液屏障,在脑内有固定的分布,脑摄取高,滞留时间长,适合进行脑血流灌注显像和脑部疾患的诊断^[1]。

药盒的处方直接影响到标记产物的质量。本文以放射化学纯度为指标,对药盒处方进行了均匀设计优选。此前未见相关研究报道。日常生产监测表明,药盒中A瓶pH及B瓶氯化亚锡含量对标记物的质量有很大影响,所以试验选用这两个考察因素,设置多水平进行试验,以期优选出最佳处方。

* 收稿日期 2011-03-29 * 通讯作者 Tel/Fax:0510-85516244 E-mail:yyh19@yahoo.cn

基金项目 江苏省科技厅公益研究基金资助项目(No. BM2006711)

1 材料

1.1 试剂

盐酸双半胱乙酯(ECD),葡庚糖酸钠(GH)(江苏省原子医学研究所江原制药厂);其余试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

钼铈发生器(原子高科股份有限公司);C-5002型 γ 计数器(美国Camberra公司);SG2酸度计(瑞士梅特勒公司);BS224S电子天平(德国赛多利斯公司);7753032冷冻干燥机(美国Labconco公司)

2 方法与结果

2.1 药盒的制备

双半胱乙酯药盒由A和B两瓶组成。A瓶:称取尿素和盐酸双半胱乙酯适量,溶于注射用水,分别用氢氧化钠调节pH至3,4,5,6,7,8,9。B瓶:取适量尿素、葡庚糖酸钠,用注射用水溶解。准确称取氯化亚锡50 mg,用上述溶液溶解,并完全转移至50 mL的量瓶中,定容。取标准液分别加入到尿素、葡庚糖酸钠混合溶液中,得到氯化亚锡的含量分别为每瓶10,40,70,100,130,160,190 μg 的样品。将配制好的溶液按每瓶1 mL分装,置于冷冻干燥机内冻干。先将样品冷却至 $-30\text{ }^\circ\text{C}$,开启真空泵。当真空度达到要求,将样品升温至 $-10\text{ }^\circ\text{C}$,维持12 h。再将样品温度升至 $20\text{ }^\circ\text{C}$,维持5 h。制备得到药盒。

2.2 放射化学纯度的测定方法

2.2.1 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD的制备 从 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器上用生理盐水淋洗得到 $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 显正7价。将 $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 加入B瓶,经过氯化亚锡的还原,得到标记物 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH。将 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH加入A瓶,和ECD之间发生配体交换反应制备得到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD(图1)。

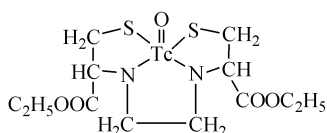
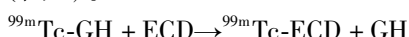


Figure 1 Synthesis and chemical structure of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD

2.2.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD放射化学纯度的计算 取 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD适量,点于聚酰胺-6薄膜一端,以甲醇-二氯

甲烷-水(80:15:5)为展开剂,经展开, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD的 R_f 约为0.9^[2]。放射化学纯度(RCP,%)= $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD的放射性净计数率/放射性净计数率总和 $\times 100$ 。

2.3 均匀设计优选处方

根据预试验结果,确定A瓶的pH、B瓶的氯化亚锡含量2个考察因素,每个因素选7个水平。因素及水平见表1。

Table 1 Independent variables and their levels of formulation of L,L-ethyl cysteinat dimer (ECD) kit

Variable	Level						
	1	2	3	4	5	6	7
X_1	3	4	5	6	7	8	9
X_2	10	40	70	100	130	160	190

X_1 : pH; X_2 : SnCl_2 content (μg)

采用 $U_7(7^6)$ 均匀设计表及使用表,选用第1,3列^[3]。根据均匀设计表安排试验,试验方案与结果见表2。

Table 2 Uniform design and experimental radiochemical purity of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ complex

No.	X_1	X_2	Radiochemical purity
1	3	70	0.886
2	4	160	0.885
3	5	40	0.972
4	6	130	0.943
5	7	10	0.976
6	8	100	0.953
7	9	190	0.567

采用均匀设计软件3.0对试验进行全回归分析。回归方程为 $y = 0.567 + 0.103x_1 + 9.68e^{-4}x_2 - 9.86e^{-4}x_1^3 - 5.48e^{-8}x_2^3$,显著水平0.10, $F_t = 13.47$, $F(0.10, 4, 2) = 9.243$, $F_t > F(0.10, 4, 2)$,回归方程显著。其中, y 代表 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD的放射化学纯度, x_1 为A瓶的pH, x_2 为B瓶的氯化亚锡含量。效应值曲面见图1。

2.4 验证试验

选取最佳条件A瓶的pH为6.4、B瓶氯化亚锡含量为65 μg ,制备3批次的ECD药盒,标记后测定放射化学纯度,平均值为98.8%。

3 讨论

标记物质量的重要指标是放射化学纯度,通常采用该指标优化处方^[4]。影响标记物的放射化学纯度的因素较少,处方优化通常需要对这些因素进行多水平考查。采用正交试验,需要的试验次数较

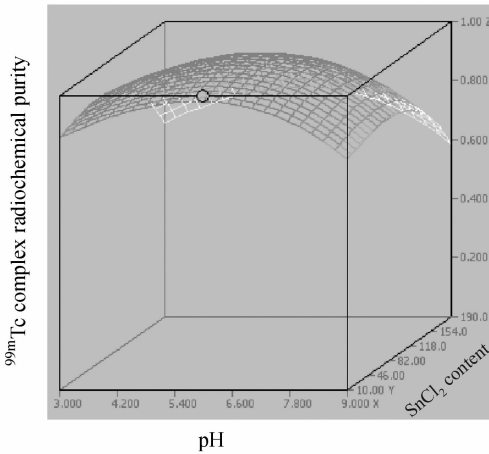


Figure 2 Response surfaces showing the pH of A vial and the SnCl_2 content of B vial on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ complex radiochemical purity by the regression equation

多。标记过程使用同位素,会造成辐射损伤,因此,本文采用均匀设计方法,减少试验次数,在优选处

方的同时,使试验人员受到的辐射最小化。

结合试验优化结果以及效应值曲面可知:优化制备的 ECD 药盒放射化学纯度平均值为 98.8%,大大优于现行处方制备药盒的放射化学纯度(91.2%),试验结果与预测结果一致。

参考文献

- [1] 国毓智(Guo YZ),方平(Fang P),匡琴芳(Kuang QF),等. 脑灌注显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD 的制备、动物实验及初步临床应用[J]. 中华核医学杂志(*Chin J Nucl Med*),1989,9(4):213-216.
- [2] 中华人民共和国卫生部药品审评委员会. WS-386(X-332)-97 锝[$^{99\text{m}}\text{Tc}$]双半胱乙酯注射液[S]. 北京,1997.
- [3] 方开泰(Fang KT),马长兴(Ma CX). 正交与均匀试验设计[M]. 北京:科学出版社,2001:83.
- [4] 温瓦尼 A,彼特 M,萨德克 S,等. 放射性药物手册[M]. 夏振民(Xia ZM),等,译. 北京:原子能出版社,2000:7-8.

· 会 讯 ·

中国国际临床肿瘤药学大会

为促进临床肿瘤药学的发展,中国药学会与首都医科大学肿瘤医学院将于2011年10月29-30日在北京国际会议中心举办首届中国国际临床肿瘤药学大会,大会将与“第六届亚洲药物流行病学大会暨2011中国药学会药物流行病学专业委员会学术年会”同期召开,主题是“肿瘤临床与用药安全”。大会旨在为国内外肿瘤科技工作者搭建一个共同抗癌的互动平台,规范肿瘤治疗方法和提高用药安全,推动我国肿瘤防治事业的发展,提高人民健康水平。

联系方式

首都医科大学肿瘤医学院

地址:北京市海淀区羊坊店首都医科大学附属北京世纪坛医院教育处

电话:010-63926350,63926335

传真:010-63926338

E-mail: zlxhbs@126.com

联系人:孙政春、张雯雯、李文斌

中国药学会国际交流部

地址:北京市朝阳区建外 SOHO 9 号楼 1802 室

电话:010-58699280 转 815,010-58699271

传真:010-58699272 邮编:100022

E-mail: acpe@cpa.org.cn

联系人:孙建学、张子烨、刘春光