

超高压液相色谱-质谱联用法测定¹⁸F标记显像剂中 氨基聚醚（K222）的残留

孙啸涛¹, 甘红梅¹, 乔晋萍¹, 刘亚静¹, 朱霖¹, 钟建国²

(1. 北京师范大学化学学院, 放射性药物教育部重点实验室 北京 100875;

2. 中国药品生物制品检定所, 北京 100810)

Determination of Residual Kryptofix 2.2.2 Levels in [¹⁸F]-Labeled Radiopharmaceuticals by Ultra-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry

SUN Xiao-tao¹, GAN Hong-mei, QIAO Jin-ping¹, LIU Ya-jing¹, ZHU Lin¹, ZHONG Jian-guo²

(1. Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, College of Chemistry,

Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

2. National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100810, China)

Abstract: An Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric(UPLC-MS/MS) method was developed and validated for the determination of residual Kryptofix 2.2.2(K222) in [¹⁸F]-labeled radiopharmaceuticals. The chromatographic analysis was performed on a ACQUITY UPLC BEH C₁₈ column (50 mm×2.1 mm×1.7 μm) by a gradient elution, with the run time of about 3 min. The electrospray in positive mode (ESI+) was used as ionization source of UPLC-MS/MS, and the analysis was performed in the multiple reaction monitoring (MRM) mode. The calibration curve at the spiked concentrations of 2-500 μg·L⁻¹ for K222 shows good linearity. The intra-day and inter-day errors are not more than ±5%. The accuracy is good, with the deviations between the nominal concentration and calculated concentration of K222 being 80%-120%. The results indicate that the method is rapid, sensitive and reliable for the determination of residual K222 levels in [¹⁸F]-labeled radiopharmaceuticals.

Key words: [¹⁸F]-labeled radiopharmaceuticals; Kryptofix 2.2.2(K222); UPLC-MS/MS

中图分类号: O 657.63

文献标识码: A

文章编号: 1004-2997 (2009) 增刊-0208-02

正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 是一种无创的核医学诊断技术, 临床上最常用的 PET 药物是¹⁸F ($T_{1/2}=110$ min) 标记的显像剂, 这类 PET 显像剂的合成通常是¹⁸F在氨基聚醚 K222 的催化下发生亲核氟化反应。K222 有毒性, 在合成完成后采用 C₁₈ 固相萃取或离子交换树脂法去除, 但仍然会有部分残留。因此, 药品中 K222 含量检测是临床使用¹⁸F 标记显像剂前必须测定的质控指标^[1-3]。

目前, K222 含量测定方法有核磁共振 (NMR)、红外光谱法 (IR)、元素分析法、气相色谱法 (GC)、薄层层析 (TLC)、紫外分光光度法、液相色谱-质谱联用法 (LC-MS/MS) 等^[2-3]。这些方

作者简介: 孙啸涛 (1985~), 男 (汉族), 山西人, 硕士研究生。E-mail: sunxiaotao111@gmail.com

通信作者: 乔晋萍 (1971~), 女 (汉族), 山西人, 讲师。E-mail: qiaojp920@gmail.com

法有的灵敏度不高,重现性差,有的手工操作繁琐、误差大,有的取样量大、分析时间长。对于放射性药品来说,放射性核素的半衰期短,每次生产量仅10 mL左右,如果分析使用的样品量大、操作时间长,会带来实验室污染,工作人员受到的辐射剂量大,还会直接导致高活度药品的损失,减少检测病人的数目。本研究采用超高压液相色谱-串联质谱法,建立了3 min内快速检测 ^{18}F 标记显像剂中K222残留量的分析方法,该法快速、灵敏、高效、样品用量少、精密度好、能满足放射性药品的质控需要。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Acquity Ultra Performance LC 超高压液相色谱仪:美国 Waters 公司产品,配有二元高压梯度泵,自动进样器; Quattro Micro 串联四极杆质谱仪:美国 Waters 公司产品。

氨基聚醚 4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8,8,8]廿六碳烷(K222,纯度>99.5%,不含结晶水):比利时 Acros Organics 公司产品,直接用于实验;内标利血平(纯度>99.8%):Sigma 公司产品;乙腈、醋酸铵为色谱纯;水为超纯水。

1.2 样品处理

用流动相配制K222的系列标准溶液,浓度范围为2~500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。合成出的 ^{18}F 标记显像剂经衰变后,用流动相稀释,作为待测样品。

1.3 仪器测量

1.3.1 色谱条件 ACQUITY UPLC BEH C_{18} 色谱柱(50 mm \times 2.1 mm \times 1.7 μm);进样量 5 μL ;流速 0.3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;流动相为乙腈-醋酸铵(30 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)体系,梯度洗脱。

1.3.2 质谱条件 电喷雾电离源,正离子模式检测,毛细管电压 3 kV,离子源温度 110 $^{\circ}\text{C}$,脱溶剂温度 300 $^{\circ}\text{C}$,脱溶剂气流量 350 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$,扫描方式为 MRM,用于监测的离子为 m/z 377.0 \rightarrow 69.4 和 377.0 \rightarrow 114.0 (K222), m/z 609.2 \rightarrow 195.2 (利血平,内标),锥孔电压分别为 35 V 和 50 V。

2 结果与讨论

在选定的分析条件下,K222和内标分离良好,保留时间合适,分析时间仅3 min,线性范围2~500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,典型的回归方程为 $Y=0.1925X-2.2024$, $R^2=0.9954$ 。对低、中、高3个浓度的样品进行5样本分析,连续3天,日内和日间相对标准偏差均小于 $\pm 5\%$,相对误差在 $\pm 20\%$ 之内,精密度和准确度满足质控要求。用所建立的分析方法成功地分析了几批本实验室合成的 ^{18}F 标记显像剂中K222的残留量。

经考察流动相组成对K222色谱和质谱行为的影响,确定用30 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的醋酸铵溶液梯度洗脱。用与K222结构相似的化合物作内标时,在系统中残留严重,因此采用利血平作内标。

3 小结

本研究建立了超高压液相色谱-串联质谱法检测 ^{18}F 标记显像剂中K222残留量的分析方法,该法快速、灵敏高、样品用量少,能满足放射性药品的质控需要。

参考文献:

- [1] 唐小兰,唐刚华,廖文杰. ^{18}F 标记显像剂中氨基聚醚(K222)简单快速检测方法研究[J]. 核技术, 2008, 31(11): 846-849.
- [2] MA Y, HUANG B X, CHANNING M A, et al. Quantification of Kryptofix 2.2.2 in 2-[^{18}F]FDG and other radiopharmaceuticals by LC/MS/MS[J]. Nucl Med Biol, 2002, 29(1): 125-129.
- [3] G 斯托克林, V W 派克. 正电子发射断层现象用放射性药物-制备、质量控制及代谢物分析[M]. 北京: 原子能出版社, 1997: 5.