

# 中美英三国药典(现行版)放射性药品标准收载情况比较

中国药品生物制品检定所(北京,100050) 钟建国 夏振民 王思理

摘要:中美英三国药典均收载了放射性药品标准及有关附录。本文对中美英三国药典就下列三个方面比较了放射性药品标准收载情况:①放射性药品收载品种比较;②放射性药品标准的主要项目比较;③放射性药品标准有关附录比较。

关键词:美国药典 英国药典 中国药典 放射性药品

## 1 概况

美国药典第 15版(USPXV)首次收载了一种放射性药品标准,并在附录中的“General Tests, Process and Apparatus”下增补“Radioactivity”。USPXX 首次收载得 [ $^{99m}\text{Tc}$ ]放射性药品,并将“Radioactivity”改列入“Physical Tests and Determination”下,其内容也做了许多修改,使之更趋完善。英国药典 1953年版(BP1953)的 1955年增补本首次收载 4种放射性药品标准;BP1973开始收载得 [ $^{99m}\text{Tc}$ ]放射性药品,并在附录中增收“Radioactive Preparations”;BP1980将正文分类编排,因而放射性药品标准都集中在“Radio-pharmaceutical Preparations”下,并将附录“Radioactive Preparations”的内容移至“Radio-pharmaceutical Preparations”下各品种正文的前面。中国药典 1977年版首次收载了 12种放射性药品标准,同时在附录里收载“放射性药品检定法与有关规定”。中国药典 1990年版将放射性药品附录改为“放射性药品检定法”,其内容也做了较大修改。

随着科学技术进步,各国放射性药物研制开发的发展,中美英三国药典均增补和删除了一些放射性药品标准,有关放射性药品附录也得到了不断完善,但由于发展的不平衡性,各国药典收载的放射性药品存在较大差异。为了促进我国放射性药物的研制开发,为中国药典 2000年版放射性药品标准的增修订,以下就中国药典 1995年版<sup>[1]</sup>, USP

XXIII<sup>[2]</sup>和 BP1993<sup>[3]</sup>收载的放射性药品的标准及其附录作一些简要比较,供参考。

## 2 放射性药品收载品种比较

中国药典共收载 17种放射性药品标准(不含 4种注射用冻干药盒标准),其中含得 [ $^{99m}\text{Tc}$ ]放射性药品 5种,含碘 [ $^{131}\text{I}$ ]放射性药品 2种,含磷 [ $^{32}\text{P}$ ]放射性药品 3种,含镉 [ $^{113m}\text{In}$ ]放射性药品 3种,含氙 [ $^{133}\text{Xe}$ ] 镓 [ $^{67}\text{Ga}$ ] 铬 [ $^{51}\text{Cr}$ ]放射性药品各一种。

USPXXIII共收载 46种放射性药品,其中含得 [ $^{99m}\text{Tc}$ ]放射性药品 15种,含碘 ( $^{123}\text{I}$  2种,  $^{131}\text{I}$  6种,  $^{125}\text{I}$  3种)放射性药品共 11种,含正电子发射核素 ( $^{18}\text{F}$  3种,  $^{15}\text{N}$   $^{11}\text{C}$   $^{15}\text{O}$   $^{82}\text{Rb}$  各一种)放射性药品 7种,含其它放射性核素的放射性药品 13种。此外,USPXXIII第一增补本增收“Technetium Tc-99m Mefrofenin Injection”;第二增补本增收“Strontium Chloride Sr-89 Injection”,“Iobenguane I-123 Injection”,“Technetium Tc-99m Exametazime Injection”和“Technetium Tc-99m Sestamibi Injection”;第三增补本增收了“Methionine C-11 Injection”,“Sodium Acetate C-11 Injection”,“Indium In-111 Chloride Solution”,“Technetium Tc-99m Mertiatide Injection”和“Technetium Tc-99m Red Blood Cells Injection”;第六增补本增收“Raclopride C-11 Injection”和“Indium In-111 Pentetate Injection”;第七增补本增收“Mespiperone C-11 Injection”和“Ioben-

guane I-131 Injection”。

BP1993共收载放射性药品 32种。其中含钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 放射性药品 3种,含碘 ( $^{123}\text{I}$   $^{125}\text{I}$   $^{131}\text{I}$  各 2种)放射性药品 6种,含其它放射性核素的放射性药品 13种。此外, BP1995版增补本增收“ Iodinated [ $^{131}\text{I}$ ] Norcholesterol Injection”和“ Sodium Iodide [ $^{131}\text{I}$ ] Capsules for Diagnostic Use”, 1996年增补本增收“ Technetium [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Gluconate Injection”。

USPXXIII收载的放射性药品品种多,质量较高,特别是收载了 7种正电子发射放射性药品,反映了核医学高新技术的最新成果。中国药典收载的放射性药品不仅品种少(数量不及美国的一半),而且有些品种(如含铟 [ $^{113m}\text{In}$ ] 放射性药品)已不适应现代核医学,含钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 放射性药品品种也太少,部分原因是中国放射性药物研究起步晚、基础差,并受到经济条件制约,但我国目前已研制成功多种含钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 放射性药品,并在临床上广泛应用。应尽快完善这些药品标准,并在 2000年版药典中予以收载。另外,中国开始引进 PET技术,因此积极开发正电子发射放射性核素的放射性药品刻不容缓。中国药典收载了 4种制备含钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 放射性药品的原料药——注射用冻干药盒标准,这是独一无二的中国药典特色。

### 3 三国药典均收载的放射性药品标准的主要项目比较

三国药典均收载了放射性药品标准中的高钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 酸钠注射液,钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 亚甲基二膦酸盐注射液,钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 焦磷酸盐注射液,邻碘 [ $^{131}\text{I}$ ] 马尿酸钠注射液,碘 [ $^{131}\text{I}$ ] 化钠(口服液)溶液,枸橼酸镓 [ $^{67}\text{Ga}$ ] 注射液,铬 [ $^{51}\text{Cr}$ ] 酸钠注射液和磷 [ $^{32}\text{P}$ ] 酸钠注射液等 8种项目及其指标,限于篇幅,不一一列举。

中国药典存在的主要问题是含钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 注射液(高钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 酸钠注射液除外)未规定细菌内毒素检查项,且规定的细菌

内毒素检查项的注射液(包括注射用冻干药盒)的细菌内毒素限值不合理。另外,还有部分标准中放射化学纯度的测定方法不完善,不能完全分开各种放射化学杂质成份。随着即时标记放射性药物中心在中国的出现,规定含钨 [ $^{99m}\text{Tc}$ ] 放射性药品的放射性浓度标示值与实测值的误差范围十分必要。

### 4 放射性药品标准有关附录比较

#### 4.1 中国药典收载的“放射性药品检定法”

中国药典收载的“放射性药品检定法”与 1990年版收载的无重大差异,只是删除了“安全检查”项(含“无菌检查”和“细菌内毒素检查”),放射性药品应符合附录中收载的“无菌检查”和“细菌内毒素检查”有关要求。另外,“放射化学纯度测定法”中增加了“第三法”即多系统纸色谱法。

#### 4.2 USP收载的有关放射性药品附录

##### 4.2.1 “放射性 (Radiodetivity)”

USPXXIII收载的“放射性”其内容自 USPXXI 以来一直保持不变。本附录给出了药典中放射性药品正文涉及的有关定义、专门规定以及方法等。主要分为下列各部分:

##### (1) 总则

##### 基本衰变规律

简述了放射性核素衰变规律,阐明了半衰期、放射性活度等定义。

##### 几何条件

指出相对刻度源的有效性及其放射性核素测量取决于源与探测系统及环境关系的可重复性,这就必须考虑到源的几何构型。

##### 本底

介绍了本底计数率的来源,强调所有样品的放射性测量必须进行本底校正。

##### 计数统计

简述了由于放射性核素衰变的统计性质,不受干扰的放射性源在计数仪中重复测定,计数率服从正态分布。因此,应经常用  $\chi^2$  试验确定计数仪的性能和校正计数仪的操

作。指出在选择仪器及放射性源的测量条件时,应使最优  $\epsilon^2/B$  最大 ( $\epsilon$  为计数效率 = 表观计数率 / 样品衰变率;  $B$  为本底计数率)。

#### 漏计数

给出了死时间定义及死时间校正公式。

#### 刻度标准

指出所有放射性活度测量应使用经批准的适当标准源刻度测量系统。

#### 载体

给出了载体、无载体、放射性浓度和比活度等术语的具体涵义。

#### 放射化学纯度

首先给出放射化学纯度定义,然后简述了放射化学杂质可能的来源及其原因,并简介某些预防方法。介绍了放射化学纯度测定方法。

#### 放射性核纯度

给出放射性核纯度定义,指出放射性核杂质的可能来源。

#### 术语与定义

给出生产日期、测定日期、刻度日期、失效日期和有效期等术语的定义。

#### 标签

规定了标签上应标示的具体内容。

### (2)放射性核素的鉴别和测定

#### ① 仪器

##### 电离室

简介了电离室的工作原理,电离室的刻度以及活度计的刻度和使用方法。

##### 闪烁和半导体探测器

简介了闪烁仪和探测器工作原理, $\beta$ 能谱和 $\gamma$ 能谱的特点及其测定方法。指出用 $\gamma$ -能谱比较法及某些情况下用测量衰变纲图某些参数鉴别核素的注意事项。

##### 液体闪烁计数器

简介了液体闪烁计数器的工作原理,液体闪烁剂常用组份及各自作用。指出样品活度准确测量的注意事项。

#### ② 鉴别

首先指出可以用核素的衰变方式、半衰期及核发射的能量来鉴别核素。短半衰期放射性核素半衰期测量的注意事项。并介绍了短半衰期核素测得的计数率对测量时间的校正方法。介绍放射性核发射能量通常通过测量 $\alpha$ 和 $\beta$ 粒子最大射程和测定 $\gamma$ 能谱加以确定。提出样品稀释的有关注意事项。

#### $\beta$ 粒子发射放射性核素

质量吸收系数法——具体介绍了质量吸收系数法的操作步骤和计算方法。

其它鉴别方法——其它方法的依据是测量 $\beta$ 粒子的最大能量。

#### $\gamma$ 光子发射放射性核素

主要简述了用 $\gamma$ 能谱法鉴别 $\gamma$ 光子发射放射性核素的基本原则。

#### 放射性核杂质

主要简介了放射性药物中 $\alpha$ 粒子放射性核素杂质的检查方法。

#### (3)测定

##### $\beta$ 粒子放射性核素

简介了 $\beta$ 粒子放射性核素活度测定方法。

##### $\gamma$ 光子放射性核素

比较详细地介绍了3种 $\gamma$ 光子放射性核素活度测定方法,并给出选择最佳方法的条件。

与刻度标准直接比较法测定——简介测定方法及注意事项。

用刻度过的积分计数系统测定——比较与上法的异同,给出探测系统对给定放射性核素探测效率的测定方法和计算公式。

从刻度曲线求出活度——首先介绍了计数仪的选择原则,然后具体介绍了本法的基本步骤:①光电峰积分,②光电峰效率曲线绘制和③计算样品的活度。

### 4.2.2 “放射化学自动合成仪 (Automated Radiochemical synthesis Apparatus)”

USPXXIII收载了7种含发射正电子核素的放射性药品标准,除氯化铷 [ $^{82}\text{Rb}$ ]注射液

由 $^{82}\text{Sr}$ - $^{82}\text{Rb}$ 发生器系统制备外,其余含 $^{18}\text{F}$  $^{15}\text{O}$  $^{11}\text{C}$ 和 $^{13}\text{N}$ 等放射性药品一般由自动化装置合成。为此 US IXIII附录“总论”下又增加一章与这些放射性药品有关的附录:“放射化学自动合成仪”。

它首先总结了正电子发射放射核素标记的放射性药品的制备和质量控制的特点:

① 合成必须迅速,并且要安排保护化学师或药剂师免受过多的辐射;

② 除 $^{18}\text{F}$ 有一定程度的例外外,合成必须在使用时进行;

③ 除 $^{18}\text{F}$ 外,每批放射性药品通常只是一剂给药。

并由此说明了放射性药品生产工艺的确证对药品质量控制十分重要。说明了放射化学自动合成装置不仅最大程度减少了操作人员所受辐射暴露,而且它比现有手工操作更精确更有效。但要特别注意确证放射化学自动合成装置的方法,并对下列各条进行阐述:

放射化学品与放射性药品——说明了放射化学品与放射性药品的差异

自动化设备——简介了两种自动化装置(一般用途自动装置和特殊用途自动装置)。

自动合成装置的普通因素——指出诸如时间、温度、压力、体积和顺序等参数必须监控在一定范围内。

设备质量保证——说明了质量保证的目的和内容。

常规质量控制检验——介绍了常规质量检验方法和方式。

试剂审核——规定放射性药品合成所使用的试剂与材料应符合有关规定的要求,并且要制订试剂和材料的检验、贮存和使用方法。

仪器参数文件——指出关键性的合成参数应鉴定、监控并记录备案,并举例说明了自动合成装置几种具有代表性组件的系统确证的要素。

合成方法改变——提醒要足够重视合成

方法的微小变化可能造成的意外后果。指出如合成方法的改变造成产品不符合药典标准,则这种变化是不能接受的,必须予以纠正,并对工艺重新确证。

此外, UPSXIII第八增补本将再增收一章“Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography-Compounding”,作为 PET 放射性药品生产工艺验证及产品质量控制的指导原则<sup>[4]</sup>。

#### 4.3 BP1993 载的“放射性药物制剂”

BP1993 载的“放射性药物制剂”是在 BP1988 基础上修订而成。简介了放射性药品有关基础和术语,反映了欧洲药典对放射性药物制剂的一般要求。主要包含下列内容:

##### 定义

给出放射性药物制剂的定义。

##### 术语

介绍了核素、同位素、放射性同位素、半衰期、放射性活度、放射性源、密闭源、非密闭源、比活度、放射性浓度、载体、放射性核纯度、放射化学纯度、化学纯度等术语及其含义,并介绍了有关基础知识。

##### 放射性核素鉴别

指出可用半衰期或辐射的性质和能量来鉴别放射性核素。

##### 半衰期测量

简述了半衰期测量所用源的制备及活度大小选择原则,以及半衰期测量方法和测量过程中须注意的事项,并要求测得的半衰期值与正文中规定值相差不大于 5%。此外还阐述了放射性核素衰变规律。

##### 辐射的性质和能量测定

主要介绍了下列 2 种方法:

(1) 衰减曲线法——简述了衰减曲线绘制方法及测量的注意事项,并给出“质量衰减系数”的计算公式。鉴别标准是样品的衰减系数与相同核素的标准制剂在相同条件下所测得的质量衰减系数相差不大于 10%。

(2) $\gamma$ 能谱法——简述了 $\gamma$ 能谱法原理, $\gamma$ 能谱的特点及影响因素。另外还陈述了要对探测器进行刻度的理由及其方法

#### 放射性活度测量

列出了用绝对测量法测定放射性核素活度的条件。介绍了相对测量法所使用的仪器,并要根据仪器制备样品源与相应的标准源。强调了严格控制几何条件的重要性。指出放射性活度测量必须进行本底校正,并给出校正方法。

#### 放射性含量

强调标示放射性含量必须同时标明测定日期和时间

#### 放射性核纯度

指出放射性药物制剂除要符合正文中有关规定外,生产者必须详细检查核纯度,特别是检查短寿命放射性核素中长寿命放射性核素杂质。

#### 放射化学纯度

指出放射化学纯度测定过程中应注意的问题

#### 比活度

指出通常可通过放射性浓度和化学浓度计算得到

#### 热原

指出某些放射性制剂应符合热原检验要求。但由于放射性核素半衰期短或为避免放射性造成体温升高,要等到发货后并衰变一段时间才进行热原检验,并根据热原检验结果建立产品质量控制。并提及在某些情况下可用细菌内毒素试验检查热原

#### 无菌

指出放射性药物制剂应符合无菌检查要求。但由于放射性药物制剂的特点,发货前一般无法得到检验结果,事后检验构成产品质量控制。

#### 保护剂

对放射性药物制剂不强制添加防腐剂。

#### 贮存

指出贮存应注意的事项。

#### 标签

规定标签上应标明的内容

美、英两国药典收录的放射性药品附录,主要介绍了放射性药品标准有关基础知识和专门技术,对放射性药品提出一般要求,给出放射性药品质量控制和检验的一些指导原则,提示放射性药品检验过程中应注意的事项,而对放射性药品标准中各项具体检验操作描述得较少。中国药典收录的“放射性药品检定法”对放射性药品某些项目的测定方法(如质量吸收系数法、颗粒细度测定法、放射性浓度测量法等)进行了具体描述,可操作性强。但对放射性药品有关基础知识介绍不够,过于简单;测定方法单一,适用范围窄;检验过程中应注意事项强调不够,指导作用不够强。具体存在下述问题:

(1)“放射性浓度”和“放射化学纯度”定义不确切。

(2)“质量吸收系数法”中用于计算的两种不同的吸收片厚度值的选择方法可能不妥。

(3)“放射性核纯度测定法”在某些情况下(如可能存在 $\alpha$ - $\beta$ 发射放射性核素杂质)仅用 $\gamma$ 能谱仪法可能不够。

(4)“放射化学纯度测定法”里仅包括上行纸色谱法(“一法”和“三法”)和电泳法可能不够,目前已有部标准采用薄层色谱法测定放射化学纯度。

另外,某些放射性测量需要进行死时间校正。最好在药典中给出死时间校正方法。

#### 参 考 文 献

- 1 中国药典(1995年版),化学工业出版社,北京,1995
- 2 USPXXIII, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. MD; 1994
- 3 BP1993, HM SO, London, 1993
- 4 US Pharmacopoeial Forum, 1998, 24(2): 5972~5978

(收稿日期:1998-06-20)