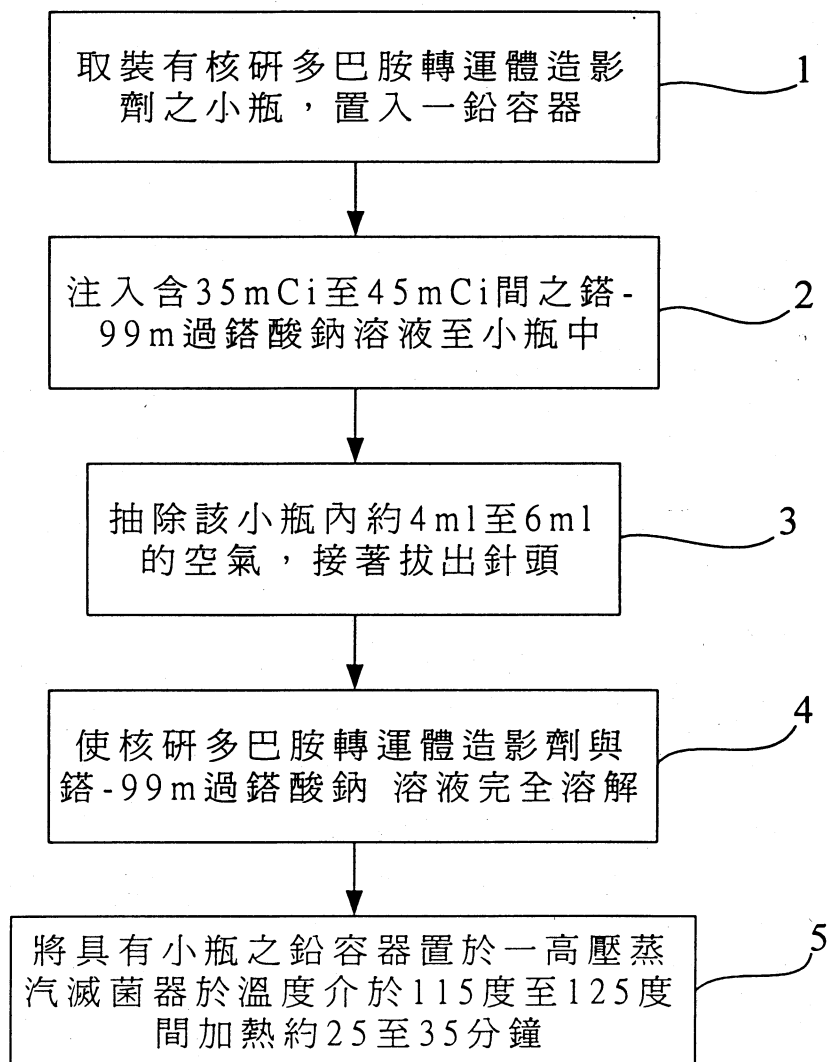
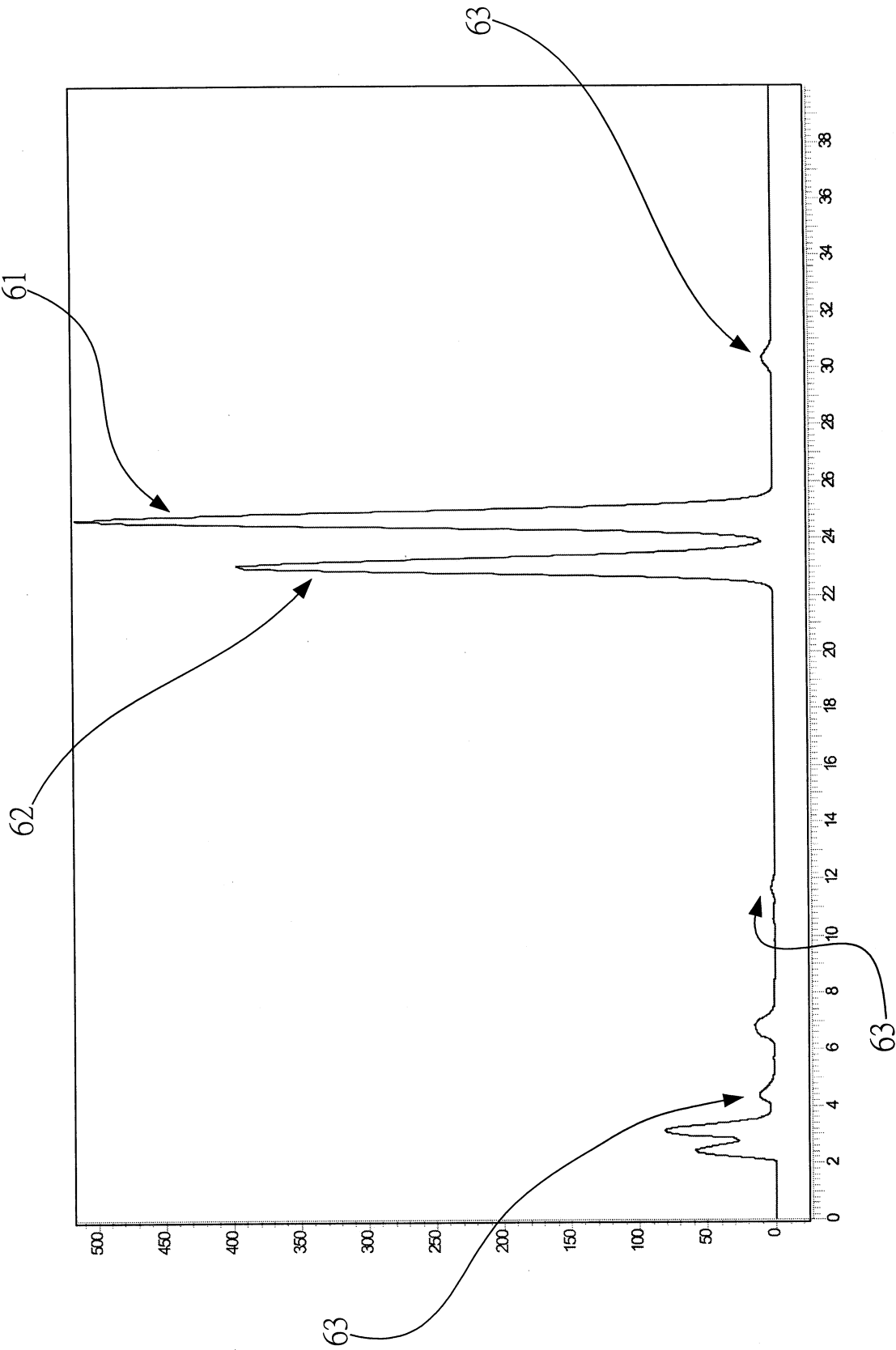




第 1 圖



第2圖

| 測定次數 | 71<br>第一鎔-99m-TRODAT-1與<br>不純物之Resolution (n=6) | 72<br>第二鎔-99m-TRODAT-1與<br>不純物之Resolution (n=6) | 合格標準            |
|------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|
| 1    | 11.523                                          | 4.654                                           | Rs > 1.0<br>為合格 |
| 2    | 12.531                                          | 4.475                                           |                 |
| 3    | 14.308                                          | 4.564                                           |                 |
| 4    | 11.100                                          | 5.023                                           |                 |
| 5    | 10.153                                          | 4.524                                           |                 |
| 6    | 9.125                                           | 4.423                                           |                 |
| 平均值  | 11.457                                          | 4.611                                           |                 |

第3圖

|             | 第一組                        | 第二組      | 第三組                      | 第四組      |
|-------------|----------------------------|----------|--------------------------|----------|
| 使用儀器        | Waters 高效能液相層析儀            |          | PerkinElmer 高效能液相層析儀     |          |
| 儀器所號        | N19602                     |          | 3101103-0177-89- 0000001 |          |
| 管柱序號        | 284105-30                  | 286138-5 | 284105-30                | 286138-5 |
| 檢驗日期        | 94.04.04                   | 94.04.11 | 94.03.21                 | 94.05.03 |
| 測定次數        | 第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間(min) |          |                          |          |
| 1           | 24.053                     | 23.690   | 22.75                    | 22.59    |
| 2           | 24.080                     | 23.817   | 22.81                    | 22.63    |
| 3           | 24.107                     | 23.833   | 22.77                    | 22.56    |
| 4           | 24.037                     | 23.857   | 22.78                    | 22.60    |
| 5           | 24.067                     | 23.787   | 22.81                    | 22.58    |
| 6           | 24.083                     | 23.807   | 22.83                    | 22.59    |
| 平均值         | 24.071                     | 23.799   | 22.792                   | 22.592   |
| 標準差         | 0.025                      | 0.058    | 0.030                    | 0.023    |
| CV % (n=6)  | 0.10%                      | 0.24%    | 0.13%                    | 0.10%    |
| 平均值         | 23.935                     |          | 22.692                   |          |
| 標準差         | 0.149                      |          | 0.108                    |          |
| CV % (n=12) | 0.62%                      |          | 0.47%                    |          |
| 平均值         | 23.313                     |          |                          |          |
| 標準差         | 0.648                      |          |                          |          |
| CV % (n=24) | 2.78%                      |          |                          |          |

第 4A 圖

|             | 第一組                        | 第二組      | 第三組                      | 第四組      |
|-------------|----------------------------|----------|--------------------------|----------|
| 使用儀器        | Waters高效能液相層析儀             |          | PerkinElmer高效能液相層析儀      |          |
| 儀器所號        | N19602                     |          | 3101103-0177-89- 0000001 |          |
| 管柱序號        | 284105-30                  | 286138-5 | 284105-30                | 286138-5 |
| 檢驗日期        | 94.04.04                   | 94.04.11 | 94.03.21                 | 94.05.03 |
| 測定次數        | Tc-99m-TRODAT-1-B滯留時間(min) |          |                          |          |
| 1           | 25.757                     | 25.487   | 24.36                    | 24.17    |
| 2           | 25.783                     | 25.510   | 24.36                    | 24.21    |
| 3           | 25.807                     | 25.537   | 24.36                    | 24.16    |
| 4           | 25.833                     | 25.560   | 24.39                    | 24.11    |
| 5           | 25.833                     | 25.583   | 24.31                    | 24.15    |
| 6           | 25.787                     | 25.513   | 24.38                    | 24.10    |
| 平均值         | 25.800                     | 25.532   | 24.360                   | 24.150   |
| 標準差         | 0.030                      | 0.035    | 0.028                    | 0.040    |
| CV % (n=6)  | 0.12%                      | 0.14%    | 0.11%                    | 0.17%    |
| 平均值         | 25.666                     |          | 24.255                   |          |
| 標準差         | 0.144                      |          | 0.115                    |          |
| CV % (n=12) | 0.56%                      |          | 0.47%                    |          |
| 平均值         | 24.960                     |          |                          |          |
| 標準差         | 0.732                      |          |                          |          |
| CV % (n=24) | 2.93%                      |          |                          |          |

第4B圖

102

| 標誌後原液鎔-99m-TRODAT-1之RCP百分比 | 回收率(%) |        |        |         |
|----------------------------|--------|--------|--------|---------|
|                            | 第一次分析  | 第二次分析  | 第三次分析  | 平均值     |
| 95%                        | 100.3% | 100.9% | 102.0% | 101.07% |
| 90%                        | 97.7%  | 99.7%  | 98.5%  | 98.63%  |
| 80%                        | 96.6%  | 97.7%  | 96.8%  | 97.03%  |
| 70%                        | 96.5%  | 97.3%  | 98.1%  | 97.30%  |
| 60%                        | 91.8%  | 94.5%  | 95.8%  | 94.03%  |
| 50%                        | 88.5%  | 92.4%  | 85.7%  | 88.87%  |
| CV (%)                     | 4.50%  | 3.26%  | 5.76%  | 4.51%   |
| 相關係數(r)                    | 0.999  | 1.000  | 0.997  | 0.999   |

101

第 5 圖

|     |           |                             |          |          |                                                    |          |          |
|-----|-----------|-----------------------------|----------|----------|----------------------------------------------------|----------|----------|
| 111 | DMGA pH 值 | pH=7.0                      | pH=6.5   | pH=7.5   | pH=7.0                                             | pH=6.5   | pH=7.5   |
|     | 移動相溶液組成   | ACN/DMGA=60/40              |          |          |                                                    |          |          |
|     | 分析日期      | 94.03.21                    | 94.05.09 | 94.05.09 | 94.03.21                                           | 94.05.09 | 94.05.09 |
|     | 分析儀器      | PerkinElmer 高效能液相層析儀        |          |          |                                                    |          |          |
|     | 儀器所號      | 3101103-0177-89- 0000001    |          |          |                                                    |          |          |
| 112 | 測定次數      | 第一鎔-99m-TRODAT<br>滯留時間(min) |          |          | 第一鎔-99m-TRODAT-1<br>vs 不純物之解析度<br>(Resolution, Rs) |          |          |
|     | 1         | 22.75                       | 22.53    | 23.23    | 11.523                                             | 10.524   | 11.480   |
|     | 2         | 22.81                       | 22.50    | 23.19    | 12.531                                             | 12.323   | 11.990   |
|     | 3         | 22.77                       | 22.48    | 23.24    | 14.308                                             | 11.933   | 10.745   |
|     | 平均值       | 22.78                       | 22.50    | 23.22    | 12.787                                             | 11.593   | 11.405   |
|     | 標準差       | 0.031                       | 0.025    | 0.026    | Rs>1.0為合格<br>判定：☑合格 ☐不合格                           |          |          |
|     | CV% (n=3) | 0.13%                       | 0.11%    | 0.11%    |                                                    |          |          |
|     | 平均值       | 22.83                       |          |          |                                                    |          |          |
|     | 標準差       | 0.314                       |          |          |                                                    |          |          |
|     | CV% (n=9) | 1.38%                       |          |          |                                                    |          |          |
| 113 |           |                             |          |          |                                                    |          |          |

112

113

第 6A 圖

|           |                               |          |          |                                                                                         |          |          |
|-----------|-------------------------------|----------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| DMGA pH 值 | pH=7.0                        | pH=6.5   | pH=7.5   | pH=7.0                                                                                  | pH=6.5   | pH=7.5   |
| 移動相溶液組成   | ACN/DMGA=60/40                |          |          |                                                                                         |          |          |
| 分析日期      | 94.03.21                      | 94.05.09 | 94.05.09 | 94.03.21                                                                                | 94.05.09 | 94.05.09 |
| 分析儀器      | PerkinElmer 高效能液相層析儀          |          |          |                                                                                         |          |          |
|           | 3101103-0177-89- 0000001      |          |          |                                                                                         |          |          |
| 測定次數      | 第二鎔-99m-TRODAT-1<br>滯留時間(min) |          |          | 第二鎔-99m-TRODAT-1<br>vs 不純物解析度<br>(Resolution, Rs)                                       |          |          |
| 1         | 24.36                         | 24.22    | 24.79    | 4.654                                                                                   | 2.385    | 4.802    |
| 2         | 24.36                         | 24.11    | 24.82    | 4.475                                                                                   | 5.018    | 4.734    |
| 3         | 24.36                         | 24.16    | 24.73    | 4.564                                                                                   | 4.669    | 4.386    |
| 平均值       | 24.36                         | 24.16    | 24.78%   | 4.564                                                                                   | 4.024    | 4.641    |
| 標準差       | 0.000                         | 0.055    | 0.046    | Rs > 1.0 為合格<br>判定： <input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格 |          |          |
| CV%(n=3)  | 0.00%                         | 0.23%    | 0.18%    |                                                                                         |          |          |
| 平均值       | 24.43                         |          |          |                                                                                         |          |          |
| 標準差       | 0.275                         |          |          |                                                                                         |          |          |
| CV%(n=9)  | 1.13%                         |          |          |                                                                                         |          |          |

第 6B 圖

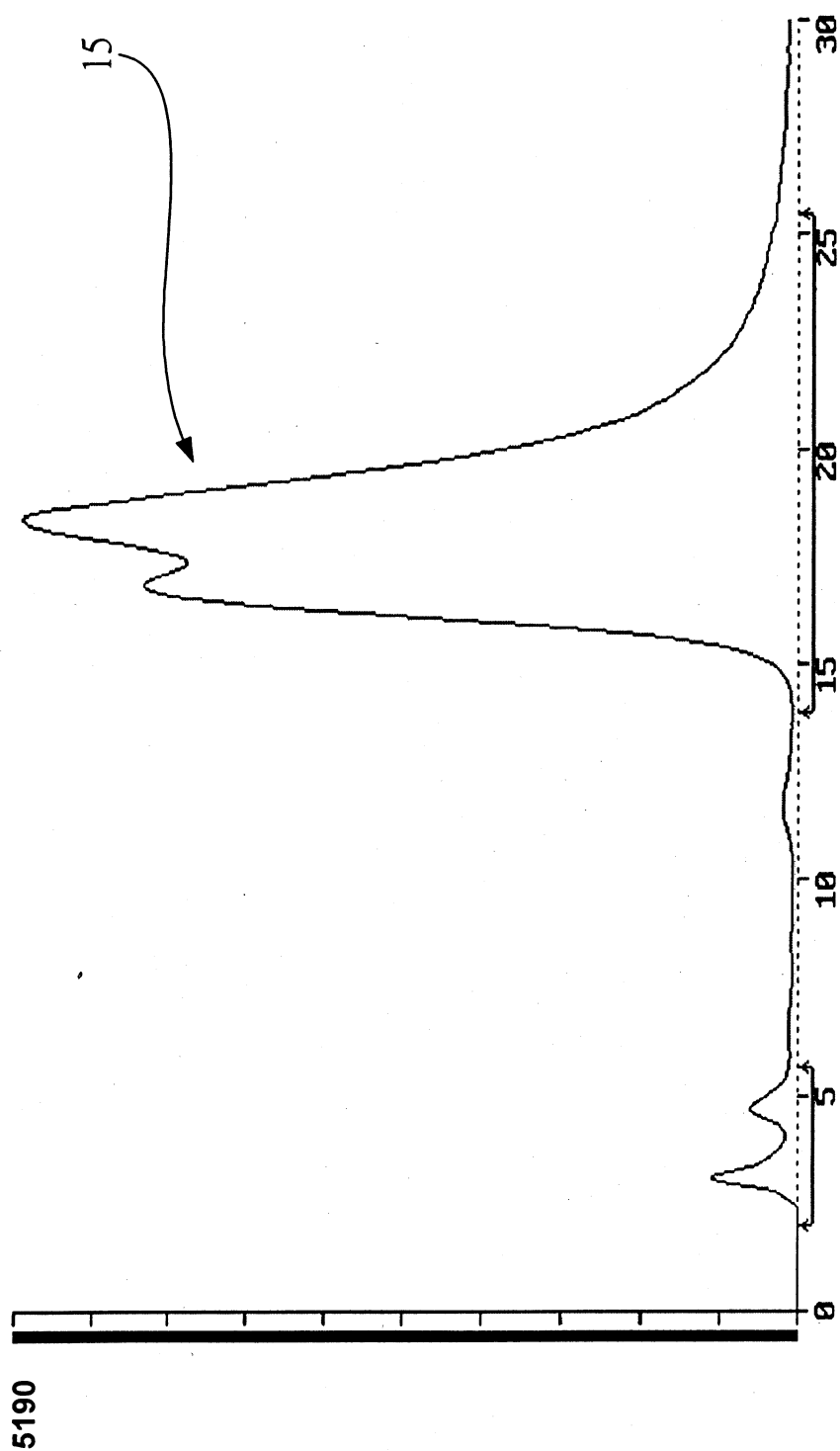


|             |                               |                    |                    |                                                                                         |                    |                    |
|-------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| ▶ 移動相溶液組成   | ACN/DM<br>GA=60/40            | ACN/DM<br>GA=63/37 | ACN/DM<br>GA=57/43 | ACN/DM<br>GA=60/40                                                                      | ACN/DMG<br>A=63/37 | ACN/DMG<br>A=57/43 |
| DMGA pH=7.0 |                               |                    |                    |                                                                                         |                    |                    |
| 分析日期        | 94.04.04                      | 94.05.09           | 94.05.09           | 94.04.04                                                                                | 94.05.09           | 94.05.09           |
| 分析儀器        | Waters 高效能液相層析儀               |                    |                    |                                                                                         |                    |                    |
| 儀器所號        | N19602                        |                    |                    |                                                                                         |                    |                    |
| 測定次數        | 第二鎔-99m-TRODAT-1<br>滯留時間(min) |                    |                    | 第二鎔-99m-TRODAT-1<br>vs 不純物解析度(Resolution, Rs)                                           |                    |                    |
| 1           | 25.757                        | 20.083             | 31.573             | 8.246                                                                                   | 6.575              | 9.761              |
| 2           | 25.783                        | 20.200             | 31.590             | 8.614                                                                                   | 6.411              | 9.751              |
| 3           | 25.807                        | 20.243             | 31.627             | 8.390                                                                                   | 6.362              | 10.467             |
| 平均值         | 25.782                        | 20.175             | 31.597             | 8.417                                                                                   | 6.449              | 9.993              |
| 標準差         | 0.025                         | 0.083              | 0.028              | Rs > 1.0 為合格<br>判定： <input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格 |                    |                    |
| CV% (n=3)   | 0.10%                         | 0.41%              | 0.09%              |                                                                                         |                    |                    |
| 平均值         | 25.851                        |                    |                    |                                                                                         |                    |                    |
| 標準差         | 4.946                         |                    |                    |                                                                                         |                    |                    |
| CV% (n=9)   | 19.13%                        |                    |                    |                                                                                         |                    |                    |

141

142

第6D圖



第7圖  
(習用)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：95111331

※ 申請日期：95.7.30.

※IPC 分類：G01N 30/02 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文) ID：02717206

行政院原子能委員會-核能研究所

代表人：(中文/英文) 林立夫

住居所或營業所地址：(中文/英文)

桃園縣龍潭鄉佳安村文化路 1000 號

國 籍：(中文/英文) 中華民國

## 三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 曾玉琴 ID：H221609101

2. 葉雲漢 ID：K120712270

3. 吳美智 ID：F221598987

4. 沈立漢 ID：H100954369

國 籍：(中文/英文)

1. 中華民國

2. 中華民國

3. 中華民國

4. 中華民國

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☐ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，尤指一種可利用容易取得及品質穩定之 C-18 管柱進行高效能液相層析法，對鎔-99m-TRODAT-1 進行放射化學純度分析。

### 【先前技術】

按，目前鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度檢驗係參照 Dr. Kung 所開發之方法，利用高效能液相層析儀分離鎔-99m-TRODAT-1 及其他鎔-99m 放射性不純物，據以計算鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度。其分析條件如下：分離管柱係利用 Hamilton PRP-1；移動相溶液係為乙腈與 5mM DMGA(pH=7)混合，而其混合比率為 80：20；該移動相溶液之流速為 1mL/min；檢測器為 Radiodetector；注入 3  $\mu$ l 之樣品。

利用上述分析方法之層析圖，如第 7 圖所示，依據文獻報導鎔-99m-TRODAT-1 具有兩種光學異構物，因此該層析圖係出現一鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 15，其係為一雙波峰，但這兩種異構物皆能與多巴胺轉運體結合且  $K_i$  值差距不大，均可作為造影成分，故無需再予以分離。

但 Dr. Kung 開發之分析方法有以下之缺點(1)於

鎔-99m-TRODAT-1 層析峰拖尾現象甚為嚴重，可能仍有不純物未被分離出來。(2)鎔-99m-TRODAT-1 與不純物的解析度不佳，其解析度為 1~1.5。(3)PRP-1 管柱不易購得且品質不穩定，影響製藥後之例行品管分析。故，上述習用之放射化學純度分析方法並無法符合實際使用時之所需。

### 【發明內容】

本發明之主要目的係在於，可利用容易取得及品質穩定之 C-18 管柱進行鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析。

為達上述之目的，本發明係為一種鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，係先調配一鎔-99m-TRODAT-1 溶液為樣品，再利用高效能液相層析法進行該樣品的放射化學純度分析，而該高效能液相層析法係先利用一高壓泵依一定流速將一乙腈與 pH 值為 7.0 之 5mM DMGA 混合液為移動相溶液送入一 C-18 管柱，接著利用一注射器將一定量樣品注入該 C-18 管柱內，再利用該移動相溶液流洗該 C-18 管柱，使樣品產生分離，按順序從該 C-18 管柱流出，進入一偵測器並製成層析圖；其中，而該偵測器為一輻射偵檢器，該 C-18 層析柱係可使用 Waters Nova-Pack C-18(60Å, 4  $\mu$  M, 3.9×150mm)或 Gemini C-18 逆相管柱

(110Å, 5  $\mu$  M, 250×4.6mm)。

### 【實施方式】

本發明係為一種鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，係先調配一鎔-99m-TRODAT-1 溶液為樣品，再利用高效能液相層析法進行該樣品的放射化學純度分析，而該高效能液相層析法係先利用一高壓泵依一定流速將一移動相溶液送入一層析柱，接著利用一注射器將一定量樣品注入該層析柱內，再利用該移動相溶液流洗該層析柱，使樣品產生分離，按順序從該層析柱流出，進入一偵測器並製成層析圖。

而本發明特徵在於：以乙腈與 pH 值為 7.0 之 5mM DMGA 混合液為移動相溶液，並以介於 0.5 至 1.5ml/min 間之流速送入該層析柱，該層析柱係使用 C-18 層析柱，並注入介於 0.5 至 1.5  $\mu$ l 間之樣品至該層析柱內，而該偵測器為一輻射偵檢器。其中，該 C-18 層析柱係可使用 Waters Nova-Pack C-18(60Å, 4  $\mu$  M, 3.9×150mm)或 Gemini C-18 逆相管柱(110Å, 5  $\mu$  M, 250×4.6mm)。

請參閱『第 1 圖』所示，係本發明鎔-99m-TRODAT-1 溶液之調配流程圖。如圖所示：調配鎔-99m-TRODAT-1 溶液係至少包含下列步驟：

步驟 1：取一裝有核研多巴胺轉運體造影劑之小

瓶，置入一鉛容器；

步驟 2：使用一注射針筒注入一含 35mCi 至 45mCi 間之鎔-99m 過鎔酸鈉溶液至置於鉛容器之小瓶中，其中，該鎔-99m 過鎔酸鈉溶液係可以 0.85% 至 0.95% 氯化鈉注射液稀釋；

步驟 3：拔出該注射針筒時，須先抽除該小瓶內約 4ml 至 6ml 的空氣；

步驟 4：上下旋轉搖動該鉛容器約 5 至 15 秒鐘，使該小瓶內之核研多巴胺轉運體造影劑與鎔-99m 過鎔酸鈉溶液完全溶解；以及

步驟 5：將具有小瓶之鉛容器置於一高壓蒸汽滅菌器於溫度介於 115 度至 125 度間加熱約 25 至 35 分鐘，之後直到冷卻至室溫即可取樣分析。

請參考下列之實施例：

〔實施例〕利用 Gemini C-18 逆相管柱進行分析

本實施例係利用 Gemini C-18 逆相管柱(110Å, 5  $\mu$  M, 250mm×4.6mm)為層析柱進行鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析，其分析過程係為先調配一鎔-99m-TRODAT-1 溶液為樣品，再利用高效能液相層析法對該樣品進行放射化學純度分析，該高效能液相層析法係先利用一高壓泵依 1ml/min 之流速將以乙腈與 5mM



DMGA 混合液為移動相溶液送入該 Gemini C-18 逆相管柱，接著利用一注射器將  $1\mu\text{l}$  之樣品注入該 Gemini C-18 逆相管柱內，再利用該移動相溶液流洗該 Gemini C-18 逆相管柱，使樣品成份產生分離，按順序從該 Gemini C-18 逆相管柱流出，進入一輻射偵測器，將分離出之成份依各成份之濃度變化轉化成電子信號，經放大後製成層析圖，其中，該移動相溶液係為乙腈與 5mM DMGA 之混合比率為 60/40。

請參閱『第 2 圖』所示，係為本發明實施例之層析圖。如圖所示：係主要包括一第一鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 61、一第二鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 62 及至少一不純物層析峰 63，由此可知經本發明之分析方法分析後，鎔-99m-TRODAT-1 可完全分離為第一鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 61 及第二鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 62，故可知鎔-99m-TRODAT-1 為兩種立體異構物構成，此兩種異構物皆能與多巴胺轉運體結合，均可作為造影成分。另可知鎔-99m-TRODAT-1 與不純物分離結果相當好，第一鎔-99m-TRODAT-1 與不純物之解析度 (resolution,  $R_s$ ) 為 11.548；而第二鎔-99m-TRODAT-1 與不純物之解析度為 4.854，大於理想值 (解析度  $>1$ )。至於波峰對稱性方面，第一鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 61 與第二鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 62 之拖尾系數分別為 1.213 與 1.043，均符合

理想值的標準(0.9~1.3)。

請參閱『第 3 圖』所示，係本發明進行專一性確效試驗結果圖。如圖所示：本發明之分析方法係需經確效試驗，分析專一性、精密度(可重覆性、中間精密度)、線性與準確度、耐變性等確效指標來驗證本發明之分析方法是否適用於鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度之檢驗分析，確保得到正確實驗數據，達到合格標準；上述之實施例之分析結果經確效試驗，其專一性測試結果(如第 3 圖所示)：第一鎔-99m-TRODAT-1 與不純物的解析度 71 平均值為 11.457，第二鎔-99m-TRODAT-1 與不純物的解析度 72 平均值為 4.611，依據所求出解析度之數據判定專一性測試合格，並確定鎔-99m-TRODAT-1 層析峰不受不純物層析峰之干擾影響。

請參閱『第 4A 及 4B 圖』所示，係本發明第一鎔-99m-TRODAT-1 進行精密度確效試驗結果圖及本發明第二鎔-99m-TRODAT-1 進行精密度確效試驗結果圖。如圖所示：其精密度測試結果(如第 4 圖所示)：精密度測試係測試本發明之分析方法之鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間之可重複性精密度及中間精密度，其中，可重複性精密度中，第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 81 分別為 24.071 分、23.799 分、22.792 分、22.592 分，第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值

82 分別為 0.10%、0.24%、0.13%、0.10%，而第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 91 分別為 25.800 分、25.532 分、24.360 分、24.150 分，第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值 92 分別為 0.12%、0.14%、0.11%、0.17%，均符合合格標準( $CV \leq 2\%$ )。

而中間精密度分為兩層次，(1)使用相同分析儀器、不同日、由不同測試人員進行測試，有兩組分析結果，每組各具有 12 次分析數據，第一組使用 Waters 高效能液相層析儀器測定第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 831 為 23.935 分，第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值的 CV 值 841 為 0.62%，第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 931 為 25.666 分，第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值 941 為 0.56%；第二組係使用 PerkinElmer 高效能液相層析儀器測定第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 832 為 22.692 分，第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值 842 為 0.47%，第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 932 為 24.255 分，第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值 942 為 0.47%，符合合格標準( $CV \leq 2\%$ )。

(2)使用不同分析儀器、不同日、由不同測試人員進行測試，共具有 24 次分析數據，第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 85 為 23.313 分，

第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值 86 為 2.78%，第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 95 為 24.960 分，第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值 96 為 2.93%，符合合格標準( $CV \leq 5\%$ )，第二鎔-99m-TRODAT-1 的測試結果與第一鎔-99m-TRODAT-1 近似。依據精密度測試結果顯示：本分析方法測定標的物鎔-99m-TRODAT-1 之滯留時間之精密度符合規格。

請參閱『第 5 圖』所示，係本發明進行線性與準確度確效試驗結果圖。如圖所示：本發明鎔-99m-TRODAT-1 之 RCP 實測值與理論值相關性極高，經三次分析之相關係數分別為 0.999、1.000、0.997，平均值為 0.999，而準確度測試結果顯示鎔-99m-TRODAT-1 之 RCP 實測值係為每個測量濃度(量)101 的回收率 102 數據分布範圍為 85.7%至 102.0%間，均符合合格標準(回收率介於 85%至 115%)。三次準確度測試回收率 102 的平均值為 96.16%，其 CV 值為 4.51%。依據線性與準確度測試數據判定本分析方法之線性與準確度確效試驗符合要求。

請參閱『第 6A、6B、6C 及第 6D 圖』所示，係本發明進行耐變性確效試驗之第一結果圖、本發明進行耐變性確效試驗之第二結果圖、本發明進行耐變性確效試驗之第三結果圖及本發明進行耐變性確效試驗之

第四結果圖。如圖所示：於第 6A 圖及第 6B 圖係分別為第一銻-99m-TRODAT-1 及第二銻-99m-TRODAT-1 進行耐變性測試，係改變該移動相溶液中 5mM DMGA 之 pH 值 111、121 變動範圍為  $\text{pH}=7.0\pm0.5$ ，而其耐變性測試結果顯示：當移動相溶液中 5mM DMGA 之 pH 值 111、121 變動範圍為  $\text{pH}=7.0\pm0.5$  時，第一及第二銻-99m-TRODAT-1 之滯留時間 112、122 與解析度 113、123 分析結果不受其 pH 變異影響。

該第 6C 圖及第 6D 圖係為第一銻-99m-TRODAT-1 及第二銻-99m-TRODAT-1 進行耐變性測試，係改變該移動相溶液中乙腈與 5mM DMGA 之混合比率 131、141，以混合比率 131、141 分別為 60/40、63/37 及 57/43 進行測試，其結果顯示第一及第二銻-99m-TRODAT-1 的滯留時間 132、142 皆在 18.971 至 31.597 分間，故符合合格標準。

綜上所述，本發明銻-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法可有效改善習用之種種缺點，經過確效試驗確認適合使用於銻-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析，並使用容易取得及品質穩定之 C-18 管柱進行分析，進而使本發明之產生能更進步、更實用、更符合使用者之所須，確已符合發明專利申請之要件，爰依法提出專利申請。

惟以上所述者，僅為本發明之較佳實施例而已，  
當不能以此限定本發明實施之範圍；故，凡依本發明  
申請專利範圍及發明說明書內容所作之簡單的等效變  
化與修飾，皆應仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【圖式簡單說明】

第 1 圖，係本發明鎔-99m-TRODAT-1 溶液之調配流程圖。

第 2 圖，係本發明實施例之層析圖。

第 3 圖，係本發明進行專一性確效試驗結果圖。

第 4A 圖，係本發明第一鎔-99m-TRODAT-1 進行精密度確效試驗結果圖。

第 4B 圖，係本發明第二鎔-99m-TRODAT-1 進行精密度確效試驗結果圖。

第 5 圖，係本發明進行線性與準確度確效試驗結果圖。

第 6A 圖，係本發明進行耐變性確效試驗之第一結果圖。

第 6B 圖，係本發明進行耐變性確效試驗之第二結果圖。

第 6C 圖，係本發明進行耐變性確效試驗之第三結果圖。

第 6D 圖，係本發明進行耐變性確效試驗之第四結果圖。

第 7 圖，係為習知之層析圖。

【主要元件符號說明】

第一鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 61

第二鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 62

不純物層析峰 63

第一鎔-99m-TRODAT-1 與不純物的解析度 71

第二鎔-99m-TRODAT-1 與不純物的解析度 72

第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 81、831、832、85

第一鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值 82、841、

842、86

第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的平均值 91、931、  
932、95

第二鎔-99m-TRODAT-1 滯留時間的 CV 值 92、941、  
942、96

測量濃度 101

回收率 102

DMGA 之 pH 值 111、121

第一鎔-99m-TRODAT-1 之滯留時間 112

第一鎔-99m-TRODAT-1 之解析度 113

第二鎔-99m-TRODAT-1 之滯留時間 122

第二鎔-99m-TRODAT-1 之解析度 123

混合比率 131、141

第一鎔-99m-TRODAT-1 的滯留時間 132

第二鎔-99m-TRODAT-1 的滯留時間 142

鎔-99m-TRODAT-1 層析峰 15



## 五、中文發明摘要：

一種鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，首先調配鎔-99m-TRODAT-1 溶液為樣品，再利用高效能液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)進行該樣品的放射化學純度分析，而高效能液相層析法的操作過程是先利用高壓泵依一定流速將乙腈與 pH 值為 7.0 之 5mM DMGA 混合液為移動相溶液送入 C-18 管柱，接著利用注射器將一定量樣品注入該 C-18 管柱內，再利用該移動相溶液流洗該 C-18 管柱，使樣品產生分離，按順序從該 C-18 管柱流出，進入偵測器並製成層析圖；本發明為利用容易取得及品質穩定之 C-18 管柱進行鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，達到降低分析成本。

## 六、英文發明摘要：

# 十、申請專利範圍：

1. 一種鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，係先調配一鎔-99m-TRODAT-1 溶液為樣品，再利用高效能液相層析法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 進行分析，該高效能液相層析法係先利一高壓泵依一定流速將一移動相溶液送入一層析柱，接著利用一注射器將一定量樣品注入該層析柱內，再利用該移動相溶液流洗該層析柱，使樣品產生分離，按順序從該層析柱流出，進入一偵測器並製成層析圖；

其特徵在於：以乙腈(acetonitrile)與 pH 值為接近 7 之約 5mM DMGA(3,3-dimethylglutaric acid)混合液為移動相溶液，並以介於 0.5 至 1.5ml/min 間之流速送入該層析柱，而該層析柱係使用 C-18 管柱，並注入介於 0.5 至 1.5 $\mu$ l 間之樣品至該 C-18 管柱內，而該偵測器為一輻射偵檢器，其中，ACN( acetonitrile, 乙腈) /DMGA(dimethyl glutaric acid, 3,3 二甲基戊二酸)比率為 57/43-63/37(體積百分比)。

2. 依申請專利範圍第 1 項所述之鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，其中，該 C-18 管柱係可為 Waters Nova-Pack C-18(60Å, 4  $\mu$  M, 3.9  $\times$  150mm) 或 Gemini C-18 逆相管柱(110Å, 5  $\mu$  M, 250 $\times$ 4.6mm)。

3. 依申請專利範圍第 1 項所述之鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，其中，該樣品之調配步驟係至少包括下列步驟：

(1)取一裝有核研多巴胺轉運體造影劑之小瓶，置入一鉛容器；

(2)使用一注射針筒注入一含 35mCi 至 45mCi 間之鎔-99m 過鎔酸鈉溶液至置於鉛容器之小瓶中；

(3)拔出該注射針筒時，須先抽除該小瓶內 4ml 至 6ml 的空氣；

(4)上下旋轉搖動該鉛容器 5 至 15 秒鐘，使該小瓶內之核研多巴胺轉運體造影劑與鎔-99m 過鎔酸鈉溶液完全溶解；以及

(5)將具有小瓶之鉛容器置於一高壓蒸汽滅菌器於溫度介於攝氏 115 度至 125 度間加熱 25 至 35 分鐘，之後直到冷卻至室溫即可取樣分析。

4. 依申請專利範圍第 3 項所述之鎔-99m-TRODAT-1 放射化學純度分析方法，其中，該鎔-99m 過鎔酸鈉溶液係可以 0.85%至 0.95%氯化鈉注射液稀釋。

|          |                               |                |                |                                                                                           |                |                |
|----------|-------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 移動相溶液組成  | ACN/DMGA=60/40                | ACN/DMGA=63/37 | ACN/DMGA=57/43 | ACN/DMGA=60/40                                                                            | ACN/DMGA=63/37 | ACN/DMGA=57/43 |
|          | DMGA pH=7.0                   |                |                |                                                                                           |                |                |
| 分析日期     | 94.04.04                      | 94.05.09       | 94.05.09       | 94.04.04                                                                                  | 94.05.09       | 94.05.09       |
| 分析儀器     | Waters 高效能液相層析儀               |                |                |                                                                                           |                |                |
| 儀器所號     | N19602                        |                |                |                                                                                           |                |                |
| 測定次數     | 第一銻-99m-TRODAT-1<br>滯留時間(min) |                |                | 第一銻-99m-TRODAT-1-A<br>vs 不純物解析度(Resolution, Rs)                                           |                |                |
| 1        | 24.053                        | 18.883         | 29.273         | 19.727                                                                                    | 14.412         | 26.581         |
| 2        | 24.080                        | 19.003         | 29.300         | 24.316                                                                                    | 16.146         | 25.435         |
| 3        | 24.107                        | 19.027         | 29.327         | 21.467                                                                                    | 18.764         | 31.108         |
| 平均值      | 24.080                        | 18.971         | 29.300         | 21.837                                                                                    | 16.441         | 27.708         |
| 標準差      | 0.027                         | 0.077          | 0.027          | 判定： <input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格<br><br>Rs>1.0 為合格 |                |                |
| CV%(n=3) | 0.11%                         | 0.41%          | 0.09%          |                                                                                           |                |                |
| 平均值      | 24.117                        |                |                |                                                                                           |                |                |
| 標準差      | 4.473                         |                |                |                                                                                           |                |                |
| CV%(n=9) | 18.55%                        |                |                |                                                                                           |                |                |

第6C圖

p9 1 24

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第( 1 )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**