放射性医薬品の品質および試験法に関する研究(第1報)

¹³¹I および ¹²⁵I 製剤のペーパークロマトグラフィ

浦久保五郎, 城戸靖雅, 長谷川 明

国立衛生試験所放射線化学部

1965年7月22日 受理

¹³¹I および ¹²⁵I で標識した放射性医薬品のうち, 放射性ヨウ化ナトリウム注射液, 放射性ヨウ化ナトリウムカプセル, 放射性トリヨードサイロニン, 放射性オルトヨウ化馬尿酸ナトリウムの純度試験のために, ペーパークロマトグラフィの溶媒系について常法により実験を行なった。

それぞれ数種の溶媒を試みた結果, 放射性ヨウ化ナトリウム製剤にはエタノール:水:ベンゼン(65:35:1) およびメタノール:水(75:25)の混合液, 放射性トリヨードサイロニンには *n*-ブタノール:ジオキサン(4:1)に2*N*炭酸アンモニウム溶液を飽和したもの, 放射性オルトヨウ化馬尿酸ナトリウムには *n*-ブタノール:エタノール(4:1)に2*N*炭酸アンモニウム溶液を飽和したものをを用いて良好な結果を得た。

1. 緒 論

放射性医薬品の品質試験のうち純度試験には, 放射性医薬品が微量であること, および一般に短半減期の核種が多いために試験に迅速性を要するという2点から, ペーパークロマトグラフィによる試験が適当であると考えられる。

また薬事法に基づく放射性医薬品基準¹⁾, 米国薬局方などにもペーパークロマトグラフ法が採用されている。

著者らは, ¹³¹I および ¹²⁵I の数種の製剤についてペーパークロマトグラフィを行ない, 若干の知見を得たので報告する。

すなわち, 展開溶媒として放射性ヨウ化ナトリウム注射液および同カプセルはエタノール, 水, ベンゼン混合溶媒およびメタノール, 水の混合溶媒, 放射性トリヨードサイロニンには2*N*炭酸アンモニウム飽和の *n*-ブタノール, ジオキサン混合溶媒, 放射性オルトヨウ化馬尿酸ナトリウムには2*N*炭酸アンモニウム飽和の *n*-ブタノール, エタノール混合溶媒を用いて良好な結果を得た。

2. 実験方法および実験結果

2・1 放射能測定装置

Tracerlab社製および医理学研究所製端窓型G-M計数装置を用いた。

2・2 試料および試薬

放射性医薬品はダイナボットRI研究所製 ¹³¹I-ヨウ化ナトリウム注射液, 同カプセル, ¹³¹I-トリヨードサイロニン, ¹³¹I-ヒップランおよび第一化学薬品製 ¹³¹I-

ヨウ化ナトリウム注射液, ¹²⁵I-ヒップランを用いた。

担体は市販の試薬特級を用い, 展開溶媒は市販の試薬特級を1回蒸留して用いた。

2・3 実験方法

東洋口紙 No. 51A(20 mm×400 mm)の一端から50 mmのところにそれぞれの項に示す担体溶液1滴をつけて風乾し, 同じ点に放射性医薬品の溶液のG-M管で測定して10,000~20,000 cpmを示す量をつけて風乾した。これを上昇法により室温25度で展開したのち口紙を原点から1 cm間隔で切断し, 各口紙片を測定用試料皿に入れて放射能の強さを測定した。

2・3・1 放射性ヨウ化ナトリウム注射液およびカプセル

担体溶液としてヨウ化ナトリウム0.5 g, ヨウ素酸ナトリウム2.0 g および炭酸水素ナトリウム5.0 gを水に溶かして100 mlとした液を用い, これと ¹³¹I-ヨウ化ナトリウム注射液, または ¹³¹I-ヨウ化ナトリウムカプセル1個(1 mcを含む)を温湯(40°~60°C)に溶かして100 mlとした液を2・3にしたがって口紙に塗布した。

これをメタノール:水の種々の混合比による混合溶媒で展開し, 1%塩化パラジウムの1*N*塩酸溶液を噴霧してヨウ化パラジウムとして黒褐色に発色させたのち, 2・3にしたがって放射能の強さを計測した。その結果, これらの種々の混合比のものの比較では,それほど大きな差は見られなかったが, 75:25の混合溶媒が展開時間とスポットのまとまりの両方からみて, もっとも適当であった。また, メタノールの代わりにエタノールを用いて同様な検討を行ない, さらにテーリングを阻止する目的でこれに種々の割合でベンゼンを加えた混合溶媒をも試みた。その結果の *R_f* 値と展開

時間を Table 1 に示すが, エタノール: 水: ペンゼン = 65: 35: 1 の混合溶媒で メタノール: 水の混合溶媒と同様な良好な結果を得た。これらの結果を比較するとき, Na^{131}I 液中に不純物として共存するヨウ素酸イオンの分離についてはエタノール: 水: ペンゼンの混合溶媒のほうがメタノール: 水の混合よりも若干すぐれているようにみられた。しかし, 一方展開時間についてはメタノール: 水の混合溶媒のほうが短時間に展開できるという結果を得た。数回行なった実験の 1 例を Fig. 1 に示す。

Table 1 R_f values of NaI in various solvent mixtures

No.	Developing solvent	R_f	Developing time (hr)
1	Methanol : aq. dist. = 65 : 35	0.75	4
2	70 : 30	0.74	4
3	75 : 25	0.69	4
4	80 : 20	0.67	3
5	85 : 15	0.64	3
6	Ethanol : aq. dist. = 65 : 35	0.67	5
7	70 : 30	0.61	5
8	75 : 25	0.54	4
9	80 : 20	0.49	4
10	Ethanol : aq. dist. : Benzene = 65 : 35 : 1	0.62	6
11	65 : 35 : 1.5	0.63	6
12	65 : 35 : 2	0.64	6
13	65 : 35 : 2.5	0.65	6
14	65 : 35 : 3	0.65	6

Fig. 1

また, ^{131}I -ヨウ化ナトリウムカプセルを温湯にとかした液を展開した場合, つねに原点に若干の放射性スポットの残留がみられた。これはカプセル材質と I^- との何らかの結合体由来によるものではないかと考えられる。

I^- および共存する IO_3^- の確認には, 塩化パラジウムによる呈色のほか, つぎの方法を併用した。すなわち,

1) 風乾した口紙に 1%チオ硫酸ナトリウム水溶液を噴霧し, さらに可溶性デンプン 1g, 30%過酸化水素水 3ml および硫酸 1ml を蒸留水にとかして 100ml とした液を噴霧して I^- および IO_3^- を紫色に呈色させた。

2) 風乾した口紙を内径 3 cm のガラス管に入れ, 約 5 分間硫化水素ガスを通じて IO_3^- を還元した。これに 0.1%フルオレッセインナトリウム水溶液 および塩素水を噴霧して, I^- および IO_3^- を同時に桃色に発色させた²⁾。

3) 風乾した口紙に, ヨウ化ナトリウムの飽和水酢酸溶液をしみこませた口紙を重ねて押しつけ, 褐色のスポットとして IO_3^- を確認した。また, ヨウ素酸ナトリウムの氷酢酸飽和溶液を口紙にしみこませ, 前記と同様の操作によって, 褐色のスポットとして I^- を確認した³⁾。

2.3.2 放射性トリヨードサイロニン液

担体としてトリヨードサイロニンナトリウム 3mg を蒸留水にとかし, 塩酸々性としたのち, 水を加えて 100ml とした液を用い, これと ^{131}I -トリヨードサイロニン液とを 2:3 にしたがって口紙に塗布した。Table 2 に示す各種溶媒系で展開したのち, 風乾した口紙に 1%ニンヒドリンのエタノール溶液を噴霧し, 100℃ で 15 分間加熱してトリヨードサイロニンを紫色のスポットとして検出した。各種溶媒系による R_f 値を Table 2 に示す⁴⁾。

Table 2 R_f values of triiodothyronine in various solvent mixtures

No.	Developing solvent	R_f	Developing time (hr)
1	tert-Amyl alcohol (saturated with NH_4OH)	0.3	16
2	n-Butanol (saturated with $2\text{N}-(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$)	0.47	10
3	n-Butanol : Dioxan = 4 : 1 (saturated with $2\text{N}-(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$)	0.62	8

n-ブタノール: ジオキサン = 1: 4 の混合溶媒を 2N 炭酸アンモニウム液で飽和したものは展開時間が約 8 時間で, 3 種の溶媒のうちもっとも短く, R_f 値は 0.62 と適当な値を示した。また 2:3 にしたがって計測した放射性トリヨードサイロニンスポットは, きわめてよいまとまりを示した。その結果を Fig. 2 に示す。

2.3.3 オルトヨウ化馬尿酸ナトリウム注射液

担体としてオルトヨウ化馬尿酸ナトリウムの 1% 水溶液を用い, これと ^{131}I -オルトヨウ化馬尿酸ナトリウムの注射液とを 2:3 にしたがって口紙に塗布し, 各種

Solvent : *n*-butanol : dioxan = 4 : 1

(Saturated with $2N\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{CO}_3$)

Fig. 2

溶媒系で展開した。展開し風乾したロ紙に0.04%プロムクレゾールグリーン (BCG) のエタノール溶液を噴霧し、橙色のスポットとし、または、0.1% ニンヒドリンのエタノール溶液を噴霧したのち、100℃で15分間加熱し、紫色のスポットとしてオルトヨウ化馬尿酸（またはその塩）を検出した。3種の溶媒による展開時間および R_f 値をTable 3に示す。

Table 3 R_f values of *o*-Iodohippuric acid in various solvent mixtures

No.	Developing solvent	R_f	Developing time (hr)
1	<i>n</i> -Butanol : 1 <i>N</i> -Acetic acid = 1 : 1 (upper layer)	0.95	8
2	<i>n</i> -Butanol : Benzene = 10 : 1 (saturated with $2N\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{CO}_3$)	0.17	6
3	<i>n</i> -Butanol : Ethanol = 4 : 1 (saturated with $2N\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{CO}_3$)	0.45	5

n-ブタノール : エタノール = 4 : 1 混合溶媒を $2N$ 炭酸アンモニウム溶液で飽和したものでは展開時間が4~5時間で、3種の溶媒のうちもっとも短く、 R_f 値は0.4と良好な結果を得た。また2・3にしたがって測定した放射性スポットをFig. 3に示す。

Solvent : *n*-butanol : ethanol = 4 : 1

(Saturated with $2N\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{CO}_3$)

Fig. 3

3. 結 語

^{131}I および ^{125}I について、放射性医薬品の純度試験に適した展開溶媒を検索した結果、 ^{131}I -ヨウ化ナトリウム注射液およびカプセルはエタノール : 水 : ベンゼン = 65 : 35 : 1 およびメタノール : 水 = 75 : 25, ^{131}I -トリヨードサイロニンは $2N$ 炭酸アンモニウム溶液飽和の *n*-ブタノール : ジオキサソ = 4 : 1, ^{131}I または ^{125}I -オルトヨウ化馬尿酸ナトリウム注射液は $2N$ 炭酸アンモニウム溶液飽和 *n*-ブタノール : エタノールの各溶媒系を用いて迅速でしかも分離もよいという好結果を得た。

文 献

- 1) 放射性医薬品基準, 昭和34年8月22日厚生省告示第245号, 昭和36年5月20日改正, 昭和37年1月12日改正, 昭和38年5月9日改正
- 2) 長沢, 亀谷 : 衛生試験所報告, **78**, 1 (1960)
- 3) *British Pharmacopoeia*, 752 (1963)
- 4) E. Lederer and M. Lederer: "Chromatography", p.408 (1957)

Abstract

Studies on the Quality and Test Method of Radiopharmaceuticals. (I) Paper Chromatography of Preparations labeled with ^{131}I and ^{125}I

Goro URAKUBO, Yasumasa KIDO and Akira HASEGAWA

National Institute of Hygienic Sciences

Ordinary paper chromatographic methods for the purity test were studied on some kinds of radiopharmaceuticals labeled with ^{131}I and ^{125}I , using various kinds of developing solvents. Among these solvents tested, the followings were regarded as the most suitable for purity

test;

*for sodium radio-iodide: ethanol:water:benzene (65:35:1) and methanol:water (75:25),
for radioactive triiodothyronine: n-butanol:dioxane (4:1) saturated with 2N-ammonium
carbonate,*

*for radioactive sodium o-iodohippurate: n-butanol:ethanol (4:1) saturated with 2N-
ammonium carbonate.*