

HS-GC 法测定氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液 中残留溶剂测量不确定度评定



曾兰花^{1,3}, 杨志业^{1,2,3,*}, 李火云^{1,2,3}, 韩毓之^{1,3}, 柯文羨^{1,3}, 徐万帮^{1,3}, 邓峰^{1,2,3}

¹广东省药品检验所检验技术研究室/监督检验研究室, 广东广州 510663

²国家药监局药品快速检验技术重点实验室, 广东广州 510663

³广东省药监局放射性药品质量研究与评价重点实验室, 广东广州 510663

摘要: 目的 为规范药品定量检测的数据评价方式, 精确反映药物分析结果的可靠性, 排查样品前处理、仪器检测、标准配制等环节的误差风险, 完成放射性药品氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液残留溶剂测量的不确定度。方法 依据 JJF 1059.1 测量不确定度评定规范, 通过建立氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液残留溶剂测量的不确定度数学模型, 分析测量过程, 系统分析实验过程中的不确定度来源。计算各个不确定度分量, 得到测定结果的合成不确定度和扩展不确定度。结果 样品氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液中残留溶剂丙酮、乙醇、乙腈的测定结果分别为: 0.000; 0.005867±0.000194%; 0.000535±0.000018%, 第二项为扩展不确定度 U 的值, k=2。结论 根据测定结果, 考虑不确定度影响后, 可以判定该样品残留溶剂的检验结果结论为符合规定。评定结果能够真实反映方法的测量误差水平。研究明确了关键误差控制点可为该方法的规范化应用、检测结果的科学解释及数据溯源提供重要依据, 也为考察样品中残留溶剂测量过程的影响因素提供了参考。

关键词: 放射性药品; 氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液; 残留溶剂; HS-GC; 不确定度

DOI: [10.57237/j.mrf.2026.02.002](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2026.02.002)

Evaluation of Uncertainty in the Measurement of Residual Solvents in Fluorine [¹⁸F] Deoxyglucose Injection by HS-GC

Zeng Lan-hua^{1,3}, Yang Zhi-ye^{1,2,3,*}, Li Huo-yun^{1,2,3}, Han Yu-zhi^{1,3}, Ke Wen-xian^{1,3},
Xu Wan-bang^{1,3}, Deng Feng^{1,2,3}

¹Department of Analytical Technology / Department for Supervision Testing and Researches, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China

²NMPA Key Laboratory of Rapid Drug Inspection Technology, Guangzhou 510663, China

³GMPA Key Laboratory of Quality Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals, Guangzhou 510663, China

Abstract: Objective: To standardize the data evaluation method for quantitative drug testing, accurately reflect the reliability of

基金项目: 广东省药品监督管理局科技创新项目 (2024ZDB01); 广东省药品检验所项目 (SN2024007).

*通信作者: 杨志业, yzye2004@126.com

收稿日期: 2026-03-19; 接受日期: 2026-05-29; 在线出版日期: 2026-06-08

<http://www.wjmst.net>

drug analysis results, identify error risks in sample pretreatment, instrument testing, standard preparation, and other processes, and complete the uncertainty measurement of residual solvents in radioactive drug fluorine [^{18}F] deoxyglucose injection. Method: According to the JJF 1059.1 measurement uncertainty evaluation standard, a mathematical model for measuring the uncertainty of residual solvents in fluoride [^{18}F] deoxyglucose injection was established to analyze the measurement process and systematically analyze the sources of uncertainty in the experimental process. Calculate the various uncertainty components to obtain the composite uncertainty and expanded uncertainty of the measurement results. The determination results of residual solvents acetone, ethanol, and acetonitrile in the fluoride [^{18}F] deoxyglucose injection sample were 0.000; $0.005867 \pm 0.000194\%$; $0.000535 \pm 0.000018\%$, the second term is the value of the expanded uncertainty U , $k=2$. Conclusion: Based on the measurement results and considering the influence of uncertainty, it can be concluded that the test results of residual solvents in the sample are in compliance with regulations. The evaluation results can truly reflect the measurement error level of the method. The study has identified key error control points, which can provide important basis for the standardized application of this method, scientific interpretation of detection results, and data traceability. It also provides reference for investigating the influencing factors of residual solvent measurement process in samples.

Keywords: Radioactive Drugs; Fluorine [^{18}F] Deoxyglucose Injection; Residual Solvents; HS-GC; Uncertainty

1 前言

放射性药物在肿瘤、心血管及神经系统等疾病的诊治过程中应用广泛,放射性药物研发是核医学事业发展的主要内容,是中国制造 2025 和战略性新兴产业的重点领域,也是健康中国建设的重要保障[1]。氟 [^{18}F]脱氧葡萄糖注射液(18F-FDG)可以准确反映体内器官/组织的葡萄糖代谢水平,静脉注射 18F-FDG 后,大多数恶性肿瘤病灶会表现为对 18F-FDG 的高摄取,可应用 18F-FDG PET/CT 显像早期发现全身恶性肿瘤病灶,并对肿瘤进行临床分期、疗效判断、评估预后等,指导临床治疗决策,此外,18F-FDG 也用于心血管和脑部疾病的核医学检查。18F-FDG 使得氟 [^{18}F]在核药市场有重要地位。本研究依据《测量不确定度的评定与表示》(JJF 1059.1—2012[S]) [2] 中的程序方法与规范要求,对《中国药典》2020 年版二部中 18F-FDG 的乙腈、乙醇、丙酮有机残留溶剂含量的测量不确定度进行评定分析[3-8]。乙腈、乙醇、丙酮为有毒、有刺激性、麻醉性的溶剂,在 18F-FDG 的生产过程中引入,且 18F-FDG 是 PET/MR 及 PET-CT 显像的主要显像剂[9]。是肿瘤临床检查与分期中的首选药物。《中国药典》2020 年版二部对 18F-FDG 中乙腈、乙醇、丙酮残留溶剂做了相应的杂质控制,对 18F-FDG 中乙腈、乙醇、丙酮含量准确地评定非常必要。

测量不确定度是判定测量结果准确程度的重要依据,当报告物理量的测量结果时,对测量结果的质量给出定量的说明,以评价结果的可靠程度。如果无这样的说明,测量结果之间不能进行比较,测量结果也不

能与标准或规范中给出的参考值进行比较。所以需要 一个便于实现、容易理解和公认的方法来表征测量结果的质量[6]。评定 18F-FDG 中乙腈、乙醇、丙酮的测量不确定度有助于提升检测结果的可靠程度。

2 材料和方法

2.1 仪器和实验条件

气相色谱仪品牌型号:变色龙 Trace1300; FID 性能:定量重复性指标: 1.7%。移液枪赛多利斯 Proline 手动移液器 Z3716。水中丙酮、乙醇、乙腈混合溶液标准物质对照品:纯度:丙酮: 5.0mg/mL,扩展不确定度 ($k=2$); 乙醇: 5.0mg/mL,扩展不确定度 ($k=2$); 乙腈: 0.4mg/mL,扩展不确定度 ($k=3$)。

2.2 实验方法

2.2.1 标准溶液的配制

精密量取水中丙酮、乙醇、乙腈混合溶液标准物质 1ml,置顶空瓶中,密封。

2.2.2 样品溶液的配制

取本品适量,精密量取 1ml 置顶空瓶中,密封。

取供试品溶液与对照品溶液,分别顶空进样,记录色谱图。

2.2.3 气相色谱条件

色谱柱：以硝基对苯二酸改性的聚乙二醇（或极性相近）为固定相的毛细管柱；柱温：70℃；进样口温度：200℃；检测器温度：250℃；顶空瓶温度：85℃；平衡时间为 10 分钟；进样体积 500μl。采用气相色谱外标法检验。

3 结果分析

按照《中国药典》2020 年版四部“0861 残留溶剂测定法 系统适用性试验”项的要求，对 照品溶液重复进样 6 次，测定结果见表 1：

表 1 对照品溶液重复进样峰面积

序号	1	2	3	4	5	6	
W 对照品/ml			1ml				
A 对照品/Hz.s	35.545	35.836	34.664	35.45	33.178	33.614	S= 1.1 （贝塞 尔法）
A 对照品/Hz.s			34.715				RSD=3.2%

本次测量，RDS=3.2%，按贝塞尔公式计算，符合要求（规定 RSD≤10%）。供试品按上述测定步骤，平行操作 2 份，测定结果见表 2：

表 2 供试品测定数据

序号	1	2	平均值/%
C 丙酮/%	0	0	C 丙酮=0.000
C 乙醇/%	0.005995	0.005739	C 乙醇=0.005867
C 乙腈/%	0.000547	0.000523	C 乙腈=0.000535

正常检验时，取两个平行样进行测定，以平均值作为 C 丙酮、C 乙醇、C 乙腈的测量值。

3.1 测量模型和不确定度来源分析

3.1.1 测量模型

本例采用气相色谱外标法以峰面积计算氟[18F]脱氧葡萄糖注射液中丙酮、乙醇、乙腈的相对含量并评定测量不确定度。按照规定的限度要求，测定结果为相对含量百分比 C 丙酮、C 乙醇、C 乙腈，考虑测量重复性影响不可忽略，设考虑重复性后氟[18F]脱氧葡萄糖注射液中丙酮、乙醇、乙腈的相对含量为 C 丙酮、C 乙醇、C 乙腈，测量重复性影响量为 Γ，则有：

C'_{rel} = C_{rel} + \Gamma \tag{1}

其中：

C_{rel} = \left(\frac{P_{对照品}}{P_{供试品}} \frac{A_{对照品}}{A_{供试品}} \right) \times 100\% \tag{2}

式(1)、式(2)中：

C'_{rel} ——考虑重复性后组分的相对含量，%；

- C_{rel}——组分的相对含量，%；
- \Gamma ——测量重复性影响量（其值视为零，不确定度非零），%；
- P_{对照品}——对照品溶液的浓度，mg/ml；
- A_{对照品}——对照品溶液的峰面积，Hz·s；
- P_{供试品}——供试品溶液的浓度，mg/ml；
- A_{供试品}——供试品溶液的峰面积，Hz·s；
- 以式(1)作为评定不确定度的主测量模型。

3.1.2 不确定度来源分析

不确定度来源用因果图表示，见图 1 和图 2。图中主要不确定度来源的符号含义与测量模型式(1)、式(2)相同。

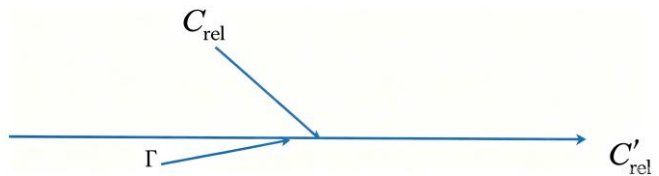


图 1 考虑重复性后相对含量 C'_{rel} 的不确定度来源因果图

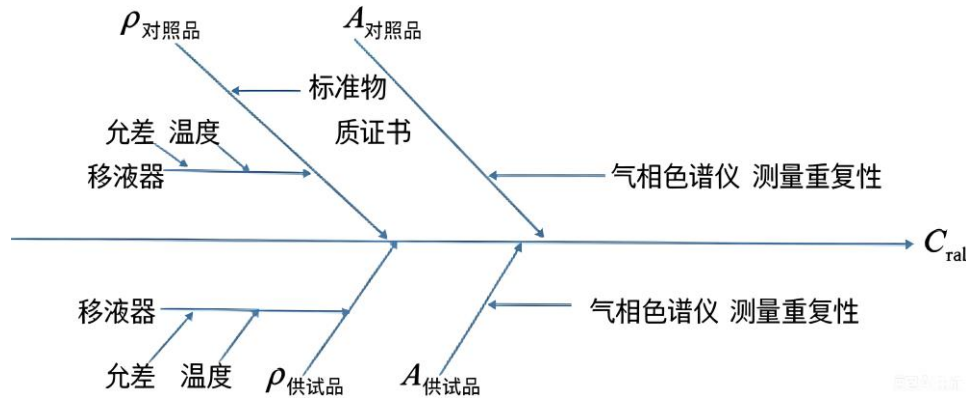


图 2 C_{rel} 的不确定度来源因果图

3.2 合成标准不确定度表达式

式(1)是不相关量线性模型, 由不确定度传播律得:

$$U_c(C_{rel}) = \sqrt{u^2(C_{rel}) + u^2(\Gamma)} \quad (3)$$

式中:

$U_c(C_{rel})$ 考虑重复性后组分相对含量的合成标准

不确定度, %;

$U(C_{rel})$ 组分含量的标准不确定度, %;

$U(\Gamma)$ 供试品测量重复性的标准不确定度, %

测量模型式(2)中, $A_{对照品}$ 和 $A_{供试品}$ 有共同的不确定度来源。气相色谱仪的测量重复性界限, 但是本例认为其测量重复性界限的影响的主要成分属于随机影响量, 故可以忽略其相关性[JJF1135-2005 也是忽略其相关性, 见 JJF 1135-2005 中式(13)]。故:

$$U_\Gamma(C_{rel}) = U_\Gamma^2(P_{对照品}) + U_\Gamma^2(P_{供试品}) + U_\Gamma^2(A_{对照品}) + U_\Gamma^2(A_{供试品}) \quad (4)$$

式中:

$U_\Gamma(C_{rel})$ 组分含量的相对标准不确定度, 无量纲;

$U_\Gamma^2(P_{对照品})$ 对照品溶液浓度的相对方差, 无量纲;

$U_\Gamma^2(P_{供试品})$ 供试品溶液浓度的相对方差, 无量纲;

$U_\Gamma^2(A_{对照品})$ 对照品溶液峰面积的相对方差, 无量纲;

$U_\Gamma^2(A_{供试品})$ 供试品溶液峰面积的相对方差, 无量纲。

$$3\%; K=2, \text{ 则 } U_\Gamma(C_{乙醇}) = \frac{3\%}{2} = 1.5 \times 10^{-2} \quad (5)$$

根据可调移液器检定证书给出的 1000 μ l 容量测量结果的相对扩展不确定度为:

$$0.2\%; K=2, \text{ 则 } U_{rel} = \frac{0.2\%}{2} = 1 \times 10^{-3} \quad (6)$$

由此得出:

$$U_\Gamma^2(P_{对照品}) = 1 \times 10^{-2} + 1 \times 10^{-2} + 1.5 \times 10^{-2} + 1 \times 10^{-3} = 3.6 \times 10^{-2} \quad (7)$$

3.3 标准不确定度分量的评定

3.3.1 评定含量的标准不确定度 $U(C_{rel})$

(i) 评定对照品溶液浓度的相对方差 $U_\Gamma^2(P_{对照品})$

由图 2 可知, 对照品溶液浓度 $P_{对照品}$ 由对照品标准物质证书及 100 μ l~1000 μ l 可调移液器引入, 其关系为线性叠加。

由对照品标准物质证书引入的不确定度, 根据标准物质证书上的相对扩展不确定度为:

$$2\%; K=2, \text{ 则 } U_\Gamma(C_{丙酮}) = \frac{2\%}{2} = 1 \times 10^{-2}$$

$$2\%; K=2, \text{ 则 } U_\Gamma(C_{乙醇}) = \frac{2\%}{2} = 1 \times 10^{-2}$$

(ii) 评定供试品溶液浓度的相对方差 $U_\Gamma^2(P_{供试品})$

根据可调移液器检定证书给出的 1000 μ l 容量测量结果的相对扩展不确定度为:

$$0.2\%; K=2, \text{ 则 } U_{rel} = \frac{0.2\%}{2} = 1 \times 10^{-3} \quad (8)$$

(iii) 评定对照品峰面积 $A_{对照品}$ 的相对方差 $U_\Gamma^2(A_{对照品})$

气相色谱仪没有“最大允差”技术指标, 本例评定 $U(A_{对照品})$ 采用 A 类评定, 对照品溶液连续进样 6 次, 峰面积测定结果见表 1。由于测量数 $n=6$, 采用极

差法求单次测量标准差 $s(A_{i \text{ 对照品}})$:

$$s(A_{i \text{ 对照品}}) = \frac{R}{C} \quad (9)$$

式中:

$s(A_{i \text{ 对照品}})$ ——对照品溶液峰面积单次测量的标准差, Hz·s;

R ——峰面积最大值和最小值之差, Hz·s;

C ——极差系数, 无量纲。

n=6 时, 查 JJF 1059.1—2012 表 1, 极差系数 C=2.53, 将测得数据(见表 1)代入式(9), 使用 6 次测量峰面积的平均值为 $A_{\text{对照品}}$, 得:

$$s(A_{i \text{ 对照品}}) = \frac{35.84 \text{ Hz} \cdot \text{s} - 33.18 \text{ Hz} \cdot \text{s}}{2.53} = 1.05 \text{ Hz} \cdot \text{s}$$

$$s(A_{\text{对照品}}) = u(\bar{A}_{i \text{ 对照品}}) = \frac{1.05 \text{ Hz} \cdot \text{s}}{\sqrt{6}} = 0.43 \text{ Hz} \cdot \text{s}$$

$$U_F^2(A_{\text{供试品}}) = \frac{0.43^2}{34.72^2} = 1.534 \times 10^{-4} \quad (10)$$

(iv) 评定供试品峰面积 $A_{\text{供试品}}$ 的相对方差 $U_F^2(A_{\text{供试品}})$

气相色谱仪没有“最大允差”技术指标, 不确定度主要来源于测量重复性[10, 11], 每个供试品溶液(每个平行样)进样 2 次, 取峰面积平均值为 $A_{\text{供试品}}$ 。依据经验, 测量供试品的重复性相对标准差与测量对照品的重复性相对标准差数值接近, 即精密度接近, 考虑 $A_{\text{对照品}}$ 取 6 次测量平均值, $A_{\text{供试品}}$ 取 2 次测量平均值, 所以本例取:

$$U_F^2(A_{\text{供试品}}) = [u_{(C_{\text{rel}})}^{(A_{\text{对照品}})} - 6/2]^2 = 1.534 \times 10^{-4} \times (6/2) = 4.602 \times 10^{-4} \quad (11)$$

(v) 评定 U

$$\begin{aligned} U_F(C_{\text{rel}}) &= \sqrt{U_F^2(P_{\text{对照品}}) + U_F^2(P_{\text{供试品}}) + U_F^2(P_{\text{对照品}}) + U_F^2(P_{\text{供试品}})} \\ &= \sqrt{3.6 \times 10^{-2} + 1 \times 10^{-3} + 1.534 \times 10^{-4} + 4.602 \times 10^{-4}} \\ &= \sqrt{3.76 \times 10^{-2}} = 1.94 \times 10^{-1} \\ U(C_{\text{rel}}) &= U_F(C_{\text{rel}}) \times C_{\text{rel}} \end{aligned} \quad (12)$$

将表 2 数据代入式(12), 得丙酮、乙醇、乙腈含量测定结果的标准不确定度分别为 0; 0.00194%; 0.000194%。

3.3.2 评定丙酮、乙醇、乙腈残留溶剂含量重复性标准不确定度 $u(r)$

正常检验时, 只做 2 份平行样, 以平均值作为测量值, 为对重复性标准不确定度做预评估, 另取样品平行操作 6 份, 数据见表 3:

表 3 供试品重复性测定数据

序号	1	2	3	4	5	6	
Ci 丙酮 / %	0.0000	0.0000	0.00002	0.00002	0.0000	0.0000	(S 丙酮 = 0.000000 91%)
$\bar{C}$ 丙酮 / %	215	215	0.00003		215	215	贝塞尔法
序号	1	2	3	4	5	6	
Ci 乙醇 / %	0.08337	0.08743	0.08859	0.08918	0.08838	0.08972	(S 乙醇 = 0.09616 138%)
$\bar{C}$ 乙醇 / %			0.08778				贝塞尔法
序号	1	2	3	4	5	6	
Ci 乙腈 / %	0.00015	0.00014	0.00014	0.00014	0.00014	0.00015	(S 乙腈 = 0.000131659%)
$\bar{C}$ 乙腈 / %			0.00015				贝塞尔法

由贝塞尔公式计算平均值和实验标准差, 结果如上表, 计算相对标准差 RSD 为 0.042163; 1.095488; 0.930180。因为测量条件不变, 故可以认为 RSD 不变,

将其代入式(13)。

$$U(r) = \frac{C_{\text{rel}} \times RSD}{\sqrt{2}} \quad (13)$$

得丙酮、乙醇、乙腈含量重复性标准不确定度分别为 0；0.007747%；0.000658%。

4 测量不确定度结果

把式(12)、(13)结果代入式(3)，得出考虑重复性影响后丙酮、乙醇、乙腈的相对标准不确定度为 0；0.00009687%；0.00000852%。

取置信水平 $P=95\%$ ，包含因子 $k=2$ ，丙酮、乙醇、乙腈含量测定结果的相对扩展不确定度按照 $U_{rel} = k \times$

urel 计算，分别为 0；0.00019374%；0.0000174%。

本次被检样品氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液中残留溶剂丙酮、乙醇、乙腈的测定结果分别为：0.000；0.005867±0.000194%；0.000535±0.000018%，第二项为扩展不确定度 U 的值， $k=2$ 。

按《中国药典》2020 年版二部检验，氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液中残留溶剂丙酮、乙醇、乙腈分别不得超过 0.5%、0.5%、0.041%，根据测定结果，考虑不确定度影响后，可以判定该样品此项检验结果，结论为符合规定。不确定度一览表见表 4。

表 4 不确定度一览表

不确定度分量	符号	结果
对照品溶液浓度的相对方差	$U_r^2 (\rho_{\text{对照品}})$	3.6×10^{-2}
供试品溶液浓度的相对方差	$U_r^2 (\rho_{\text{供试品}})$	1×10^{-3}
对照品峰面积的相对方差	$U_r^2 (A_{\text{对照品}})$	1.534×10^{-4}
供试品峰面积的相对方差	$U_r^2 (A_{\text{供试品}})$	4.602×10^{-4}
含量重复性标准不确定度	U_r^2	见 4.2

5 结论

本实验首次对放射性药品检验的不确定度工作进行尝试，根据《中华人民共和国国家计量技术规范 JJF 1135-2005 化学分析测量不确定度评定》、《中华人民共和国国家计量技术规范 JJF 1059-1999 测量不确定度评定与表示》，采取分析测量原理、建立数学模型、确定不确定度来源、计算不确定度分量、合成标准不确定度等步骤，对氟（^{18F}）脱氧葡萄糖注射液残留溶剂的不确定度进行评定，结论为符合规定。方法符合测量不确定度评定与表示准则，可根据评定结果注意影响因素，改进实验方法，提高检测的质量。

参考文献

- [1] Notice on Issuing the Plan for Promoting the Research and Application of Radiopharmaceuticals (Guo Wei Ke Jiao Fa (2023) No. 8).
- [2] General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. Evaluation and Expression of Uncertainty in Measurement: JJF1059.1—2012 [S]. Beijing: China Standards Press, 2012.
- [3] Li Yungang, Zhang Xiaojun, Liu Jian, et al. Gas

Chromatography Measurement of Organic Solvent Residues in Positron Radiopharmaceuticals and Analysis of Causes [J]. Isotopes (同位素), 2013, 26(3): 152-157.
<https://doi.org/10.7538/tws.2013.26.03.0152>

- [4] China National Accreditation Service for Conformity Assessment. Guide for Uncertainty Evaluation in Chemical Analysis: CNAS-GL006:2019 [S]. Beijing: China Metrology Press, 2019.
- [5] China National Accreditation Service for Conformity Assessment. Requirements for Measurement Uncertainty: CNAS-CL01-G003:2021 [S]. Beijing: China Metrology Press, 2021.
- [6] General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China, Standardization Administration of China. Evaluation and Expression of Uncertainty in Measurement: GB/T 27418-2017 [S]. Beijing: China Standards Press, 2018.
- [7] Certification and Accreditation Administration of the People's Republic of China. Guide for Uncertainty Evaluation in Chemical Analysis: RB/T 030—2020 [S]. Beijing: China Standards Press, 2021.
- [8] General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. Evaluation of Uncertainty in Chemical Analysis: JJF 1135-2005 [S]. Beijing: China Metrology Press, 2005.
- [9] Li Jianguo, Qin Xiujun, Hu Bo, et al. Research Status and Prospect of Radiopharmaceuticals [J]. Chinese Journal of Drug Evaluation (中国药物警戒), 2019, 16(1): 27-31.
<https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.2019.01.008>

[10] Wang jiaqin, Wang qi, Zhang dongjie, et al. Uncertainty evaluation on the determination of norvancomycin in human cerebrospinal fluid by UPLC-MS/MS [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2023, 20(12): 1346-1350. <https://doi.org/10.19875/j.cnki.cjph.2023.12.015>

[11] Wang jiaqin, Wang qi, Shi weizhong, et al. Uncertainty evaluation for the determination of 6PM in Beagle dog plasma by UPLC-MS/MS [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2023, 20(12): 1321-1325. <https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20230593>