

XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH TỒN DƯ DUNG MÔI ACETONITRILE TRONG SẢN PHẨM DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ ^{18}F -FDG BẰNG SẮC KÝ KHÍ

THE VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD FOR RESIDUAL SOLVENTS (ACETONITRILE) IN RADIOPHARMACEUTICALS (^{18}F -FDG) BY GC

Trần Mạnh Thắng^{1,*}, Lê Thị Thu Hiền¹, Mai Đức Minh¹,
Đàm Thị Tâm¹, Ngô Thị Thu Thủy¹, Nguyễn Quang Anh¹, Mai Văn Vinh¹

DOI: <https://doi.org/10.57001/huih5804.102>

TÓM TẮT

Dược chất phóng xạ (DCPX) ^{18}F -FDG có thể có dung môi Acetonitrile (ACN) trong quá trình sản xuất (hàm lượng ACN dư < 0,41mg/mL). Mục đích của nghiên cứu này là xây dựng và thẩm định phương pháp phân tích tồn dư dung môi ACN trong DCPX ^{18}F -FDG. Thiết bị sắc ký khí GC7890B-Agilent chứa đầu dò ion hóa ngọn lửa (FID), cột HP-INNOWAX 19091N-133, hệ bơm mẫu tự động được sử dụng trong nghiên cứu này. Phương pháp có độ đặc hiệu tốt (thời gian lưu của mẫu và ACN chuẩn tại 3,809 phút). Tính thích hợp của hệ thống đạt (độ lệch chuẩn tương đối RSD thời gian lưu 0,019% và độ lệch chuẩn tương đối RSD diện tích pic 4,269%). Khoảng tuyến tính xây dựng trong khoảng 0,2 - 0,6mg/mL theo phương trình hồi quy tuyến tính: $y = 315,94871x - 1,21442$ và hệ số tương quan $r = 0,9983$. Phương pháp có độ lặp lại (độ lệch chuẩn tương đối RSD diện tích pic 1,37 %). Độ chính xác trung gian (độ lệch chuẩn RSD giữa 2 kiểm nghiệm viên 2,62%). Giới hạn phát hiện (LOD) là 0,0019mg/mL, giới hạn định lượng (LOQ) là 0,0063mg/mL. Phương pháp này được áp dụng xác định hàm lượng ACN dư trong DCPX ^{18}F -FDG sản xuất tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội.

Từ khóa: Thẩm định phương pháp phân tích, ^{18}F -FDG, GC7890B, Acetonitrile.

ABSTRACT

The validation of the analytical method of residual solvent by gas chromatography (GC) provides objective evidence that is suitable for its intended purpose. Acetonitrile residual solvent can be found in ^{18}F -FDG radiopharmaceuticals (less than 0.41mg/mL). This study aims to research and validate the analytical method for the determination of residual solvents (Acetonitrile) in ^{18}F -FDG radiopharmaceuticals. The Agilent GC7890B Gas Chromatograph which contains a flame ionization detector (FID), HP-INNOWAX 19091N-133 column and autosampler were used in this research. Validation characteristics are based on the Guidelines of the Ministry of Health; The specificity showed good results (retention time of sample and standard ACN is 3.809 min). The system suitability test showed good results (RSD of retention time is 0.019% and RSD of peak area is 4.269%). The linearity was investigated at five concentration levels in a range between 0.2 and 0.6mg/mL concentrations and obtained the linear regression equation $y = 315,94871x - 1,21442$ with the correlation coefficient $r = 0.998$. The method has repeatability (RSD of peak area is 1.37%). Intermediate precision (RSD between 2 analysts is 2.62%). The limit of detection (LOD) is 0.0019mg/mL, the limit of quantification (LOQ) is 0.0063mg/mL. This method is applied to determine ACN residual solvent in ^{18}F -FDG radiopharmaceuticals produced at Hanoi Irradiation Center.

Keywords: Validation of analytical method, ^{18}F -FDG, GC7890B, Acetonitrile.

¹Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội

*Email: tmthangbk@yahoo.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 10/12/2022

Ngày chấp nhận đăng: 23/12/2022

1. MỞ ĐẦU

Theo Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 11 năm 2014 của Bộ Y tế ban hành quy định về việc đăng ký thuốc, các cơ sở sản xuất thuốc trong nước phải có Giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn “Thực hành tốt sản xuất thuốc” (viết tắt là GMP). Cơ sở sản xuất thuốc có các trách nhiệm bảo đảm thuốc đạt tiêu chuẩn chất lượng, an toàn, hiệu quả [1]. Để được phép lưu hành trên thị trường, thuốc cần được kiểm tra trước khi đưa vào sử dụng; tất cả các quy trình phân tích phải được thẩm định, kể cả các quy trình phân tích mới chưa có trong dược điển hoặc những quy trình có trong dược điển nhưng có sự thay đổi. Đối với các quy trình phân tích trong dược điển thì không cần thẩm định nhưng có thể kiểm tra lại tính phù hợp của hệ thống. Phương pháp phân tích phải được thẩm định khi: phương pháp do phòng thử nghiệm tự xây dựng mới trước khi đưa vào sử dụng thành thường quy, phương pháp này thường theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị, phương pháp theo các tạp chí, tài liệu chuyên ngành [2].

Năm 2021, dây chuyền sản xuất Dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội đã được Bộ Y tế cấp giấy chứng nhận GMP và giấy phép lưu hành vào năm 2022. DCPX ^{18}F -FDG được tổng hợp tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội theo quy trình tự động hóa do hãng Trasis cung cấp đi

theo máy; sau khi tổng hợp có thể còn lượng nhỏ dung môi ACN do không thể loại bỏ hoàn toàn trong quá trình bốc hơi hỗn hợp đẳng phí. Theo tiêu chuẩn các dược điển Anh (BP), Mỹ (USP), Châu Âu [3], Nhật, Hàn Quốc,... dung môi Acetonitrile tồn dư thuộc nhóm dung môi hạn chế sử dụng trong dược phẩm phải được loại bỏ đến mức tối đa để đạt được các yêu cầu kỹ thuật của sản phẩm [4]; do đó, hàm lượng dung môi ACN trong sản phẩm không được vượt quá 0,41mg/mL để an toàn cho người sử dụng. Trong các phương pháp phân tích hàm lượng dung môi tồn dư, sắc ký khí là phương pháp hữu ích và phổ biến nhất thường được sử dụng do có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác cao và có thể phân tích được nhiều chất cùng một lúc.

Do vậy, cần xây dựng và thẩm định phương pháp phân tích tồn dư dung môi ACN trong sản phẩm DCPX (^{18}F -FDG) bằng sắc ký khí. Theo hướng dẫn của ASEAN về thẩm định quy trình phân tích [5]; Hiệp hội Y học hạt nhân Châu Âu [6], các chỉ tiêu trong xác nhận lại giá trị sử dụng quy trình phân tích tồn dư dung môi ACN theo bảng 1 [2].

Bảng 1. Các chỉ tiêu xác nhận lại giá trị sử dụng của phương pháp phân tích

STT	Chỉ tiêu	Cách xác định/ đánh giá	Giới hạn chấp nhận
1	Độ đặc hiệu	So sánh thời gian lưu của mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu trắng	- Sắc ký đồ dung dịch thử cho pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic mẫu chuẩn Acetonitrile. - Sắc ký đồ mẫu dung môi không có các pic tại thời gian lưu tương ứng với pic Acetonitrile. Nếu có đáp ứng pic, phải $\leq 1\%$ so với đáp ứng pic của mẫu chuẩn Acetonitrile.
2	Tính thích hợp của hệ thống	Tiêm lặp lại sắc ký mẫu chuẩn 6 lần	Độ lệch chuẩn tương đối RSD của thời gian lưu $\leq 1\%$ và độ lệch chuẩn tương đối RSD của diện tích pic Acetonitrile phải $< 10\%$
3	Độ tuyến tính	Xác định mối tương quan giữa hàm lượng và diện tích pic	Hệ số tương quan của đường tuyến tính (r) $\geq 0,995$
4	Độ lặp lại	Lặp lại trên mẫu thử 6 lần	Độ lệch chuẩn tương đối RSD diện tích pic không được lớn hơn 10%
5	Độ chính xác trung gian	Lặp lại sắc ký mẫu thử giữa 2 kiểm nghiệm viên	Độ lệch chuẩn tương đối RSD hàm lượng giữa 2 kiểm nghiệm viên không được lớn hơn 10%
6	Giới hạn phát hiện	Xác định tỷ lệ tín hiệu và độ nhiễu đường nền	LOD được chấp nhận tại nồng độ mà tại đó tín hiệu lớn gấp 3 lần nhiễu đường nền, $S/N = 3$
7	Giới hạn định lượng	Xác định tỷ lệ tín hiệu và độ nhiễu đường nền	LOQ được chấp nhận tại hàm lượng mà tại đó tín hiệu lớn gấp 10 lần nhiễu đường nền, $S/N = 10$

2. NỘI DUNG

2.1. Thiết bị và nguyên vật liệu trong nghiên cứu

2.1.1. Thiết bị

Thiết bị sắc ký khí GC7890B hãng Agilent Technologies-Mỹ, đầu dò FID (Flame Ionization Detector), cột phân tích HP-Innowax 19091N-133 và hệ bơm mẫu tự động; máy sinh khí Hidro PH200 hãng PEAK áp suất đầu ra 37psi, máy sinh khí Nito NG600A hãng PEAK áp suất đầu ra 70psi, máy nén khí, phần mềm điều khiển GC online của hãng Agilent và cân phân tích hãng Bel engineering có độ sai số $\pm 0,0003\text{g}$.

2.1.2. Hóa chất và dụng cụ

Dung dịch chuẩn Acetonitrile (45983-5mL) số lô BCBV0709, độ tinh khiết $\geq 98,0\%$ được cung cấp bởi hãng Sigma-Alrich, mẫu thử: dung dịch ^{18}F -FDG ($\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$, tên IUPAC: 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose), nước cất pha tiêm hãng Fresenius Kabi, bình định mức 100mL (Duran schott), cốc thủy tinh 50mL (Bomex), micropipet (Rainin), đầu tip phù hợp micropipet, lọ đậy V thể tích 2mL hãng Agilent.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chuẩn bị mẫu

- Từ dung dịch chuẩn Acetonitrile pha loãng nhiều lần bằng nước cất pha tiêm thành dung dịch có các nồng độ trong khoảng 0,002mg/mL; 0,01mg/mL; 0,02mg/mL; 0,1mg/mL; 0,2mg/mL; 0,3mg/mL; 0,4mg/mL; 0,5mg/mL; 0,6mg/mL.

Ký hiệu mẫu	Nồng độ (mg/mL)
Mẫu ACN0_002	0,002
Mẫu ACN0_01	0,01
Mẫu ACN0_02	0,02
Mẫu ACN0_1	0,1
Mẫu ACN0_2	0,2
Mẫu ACN0_3	0,3
Mẫu ACN0_4	0,4
Mẫu ACN0_5	0,5
Mẫu ACN0_6	0,6

- Mẫu thử: ^{18}F -FDG.

- Mẫu dung môi: nước cất pha tiêm.

2.2.2. Điều kiện sắc ký

Tất cả các mẫu phân tích được thực hiện trên thiết bị sắc ký khí GC (GC7890B hãng Agilent Technologies - Mỹ) với đầu dò detector (FID) và hệ bơm mẫu, hóa hơi tự động. Hệ thiết bị được điều khiển bởi phần mềm GC online do hãng Agilent cung cấp [7]. Cột phân tích HP-Innowax 19091N-133 hãng Agilent chiều dài 30m; đường kính 0,25mm, film 0,25 μm được sử dụng trong tách sắc ký phổ. Thể tích bơm mẫu 1 μL , khí Nitơ làm khí mang với tốc độ dòng 1mL/phút, nhiệt độ đầu dò FID 250°C, tốc độ dòng khí hydro 35mL/phút, tốc độ dòng khí 350mL/phút, tốc độ dòng khí Nitơ (N_2 make-up) 30mL/phút. Chế độ đặt buồng điều nhiệt cho cột phân tích: nhiệt độ lò 35°C và giữ ở 35°C

trong thời gian 6 phút sau đó nâng lên 110°C trong thời gian 3 phút. Chế độ post run ở 220°C thời gian 1 phút [8].

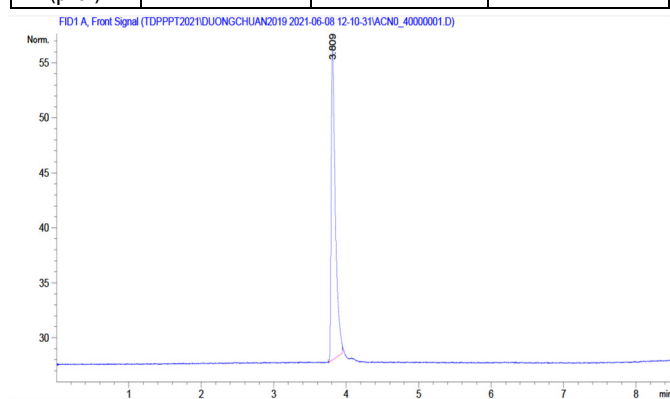
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Độ đặc hiệu

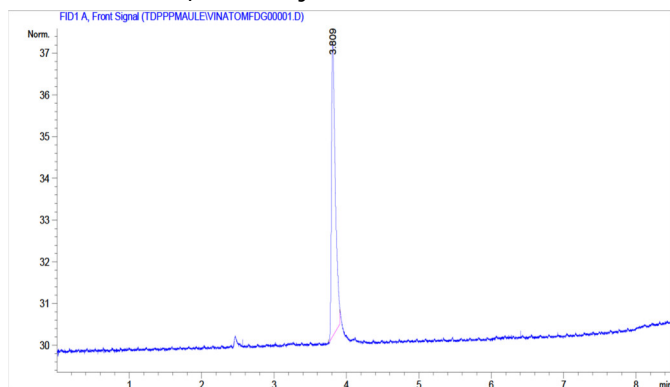
Trong nghiên cứu này, dung dịch ACN chuẩn (0,3967mg/mL), mẫu thử ^{18}F -FDG, mẫu dung môi được tiến hành sắc ký. Kết quả kiểm tra cho giá trị thời gian lưu theo bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát độ đặc hiệu

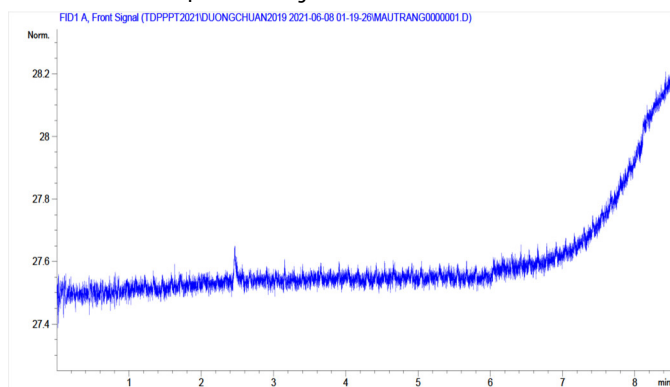
Mẫu thử	Dung dịch ACN chuẩn	Mẫu thử ^{18}F -FDG	Mẫu dung môi
Tên mẫu	ACNO_40000001	VINATOMFDG00001	MAUTRANG0000001
Thời gian lưu (phút)	3,809	3,809	-



Hình 1. Hình ảnh phổ mẫu dung môi ACNO_40000001



Hình 2. Hình ảnh phổ mẫu dung môi VINATOMFDG00001



Hình 3. Hình ảnh phổ mẫu dung môi MAUTRANG0000001

Bảng 2 cho thấy thời gian lưu của dung dịch ACN chuẩn tương ứng với thời gian lưu của mẫu thử ^{18}F -FDG ở 3,809 phút; mẫu dung môi không có pic nên không ảnh hưởng tới phép thử. Do đó, độ đặc hiệu của phương pháp phân tích đạt yêu cầu.

3.2. Tính thích hợp của hệ thống

Tính độ lệch chuẩn tương đối RSD của thời gian lưu và độ lệch chuẩn tương đối RSD của diện tích pic theo công thức:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (1)$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2)$$

$$RSD(\%) = \frac{SD}{\bar{x}} \cdot 100 \quad (3)$$

Trong đó: $\bar{x}$: giá trị trung bình;

x_i : kết quả của lần đo thứ i ;

n : tổng số lần đo;

SD : độ lệch chuẩn;

RSD : độ lệch chuẩn tương đối (%)

Trong nghiên cứu này, dung dịch Acetonitrile chuẩn ở cùng nồng độ 0,3967mg/mL được đo 06 lần. Kết quả phân tích cho giá trị thời gian lưu và diện tích pic tại bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát tính thích hợp của hệ thống

STT	Tên mẫu	Acetonitrile	
		Thời gian lưu (phút)	Diện tích pic (pA*s)
1	ACNO_40000001	3,809	111,8291
2	ACNO_40000002	3,81	127,6410
3	ACNO_40000003	3,808	121,4116
4	ACNO_40000004	3,809	119,6951
5	ACNO_40000005	3,808	119,6093
6	ACNO_40000006	3,809	118,0739
TB		3,809	119,71
RSD (%)		0,0198	4,2691

Từ bảng 3 cho thấy độ lệch chuẩn tương đối RSD của thời gian lưu là 0,0198 < 1% và độ lệch chuẩn tương đối RSD của diện tích pic là 4,2691% < 10%. Như vậy tính thích hợp của hệ thống của phương pháp phân tích đạt yêu cầu.

3.3. Độ tuyến tính

Do mẫu cần phân tích có giới hạn đo tại nồng độ 0,4mg/mL; do đó trong nghiên cứu này nhóm nghiên cứu chuẩn bị dãy nồng độ dung dịch chuẩn Acetonitrile ở các nồng độ 0,2mg/mL; 0,3mg/mL; 0,4mg/mL; 0,5mg/mL; 0,6mg/mL.

Tiến hành pha mẫu thu được dung dịch ở các nồng độ thực tế 0,19210mg/mL; 0,28371mg/mL; 0,39502mg/mL; 0,50935mg/mL; 0,56848mg/mL. Tiến hành sắc ký các mẫu vừa pha (mỗi mẫu đo 3 lần) thu được các giá trị để xây

dựng đường chuẩn. Ta có khoảng khảo sát đường biểu diễn là một phương trình:

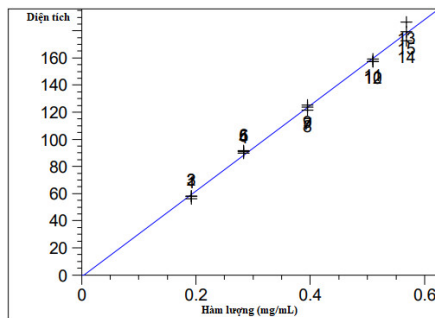
$$y = ax + b \quad (4)$$

Trong đó: a: Giá trị độ dốc (slope);

b: Giá trị hệ số chặn (intercept)

và hệ số hồi quy tương quan tuyến tính:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (5)$$



Hệ số tương quan:

0,9983

Phương trình:

$$y = mx + b$$

m: 315,94871

b: -1,21442

x: hàm lượng

y: diện tích

Hình 4. Đường tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic tương tự

Với kết quả hệ số tương quan thu được $r = 0,9983$ ($\geq 0,995$), độ tuyến tính của phương pháp đạt yêu cầu.

3.4. Độ lặp lại

Tiến hành sắc ký lần lượt các mẫu thử ^{18}F -FDG (với 06 mẫu thử độc lập). Tính độ lệch chuẩn tương đối RSD theo công thức 3.

Kết quả khảo sát độ lặp lại hàm lượng của mẫu thử ^{18}F -FDG được tính toán dựa trên đường tuyến tính đã xây dựng. Kết quả được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát độ lặp lại

STT	Tên mẫu	Diện tích pic ACN (pA*s)	Thời gian lưu (phút)	Hàm lượng ACN (mg/mL)
1	VINATOMFDGMINH1	27,42664	3,807	0,09065
2	VINATOMFDGMINH2	27,65779	3,808	0,09138
3	VINATOMFDGMINH3	26,65734	3,807	0,08822
4	VINATOMFDGMINH4	27,32186	3,808	0,09032
5	VINATOMFDGMINH5	27,43970	3,809	0,09069
6	VINATOMFDGMINH6	26,92780	3,807	0,08907
Trung bình		27,23852	3,808	0,09006
SD		0,37	0,001	0,001
RSD (%)		1,37	0,02	1,31

Từ bảng 4 cho thấy, độ lệch chuẩn tương đối RSD của diện tích pic đạt 1,37% ($< 10\%$), độ lặp lại của phương pháp phân tích đạt yêu cầu.

3.5. Độ chính xác trung gian

Tiến hành như quy trình thẩm định độ lặp lại nhưng bởi 2 kiểm nghiệm viên. Độ lệch chuẩn tương đối RSD được tính theo công thức 3.

Bảng 5. Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian

STT	Mẫu thử ^{18}F -FDG Thử nghiệm viên 01 (lấy từ kết quả đo độ lặp lại)			Mẫu thử ^{18}F -FDG Thử nghiệm viên 02		
	Diện tích pic Acetonitrile (pA*s)	Thời gian lưu (phút)	Hàm lượng Acetonitrile trong mẫu (mg/mL)	Diện tích pic Acetonitrile (pA*s)	Thời gian lưu (phút)	Hàm lượng Acetonitrile trong mẫu (mg/mL)
1	27,42664	3,807	0,09065	29,46063	3,809	0,09709
2	27,65779	3,808	0,09138	28,04529	3,807	0,09261
3	26,65734	3,807	0,08822	27,25804	3,806	0,09012
4	27,32186	3,808	0,09032	26,66406	3,806	0,08824
5	27,43970	3,809	0,09069	27,36032	3,807	0,09044
6	26,92780	3,807	0,08907	27,95400	3,807	0,09232
TB	27,23852	3,808	0,09006	27,79039	3,807	0,09180
SD	0,37227	0,001	0,001	0,96108	0,0011	0,0030
RSD (%)	1,37	0,02	1,308	3,46	0,03	3,31
Cả hai kiểm nghiệm viên có RSD (%) = 2,62						

Từ bảng 5 cho thấy độ lệch chuẩn tương đối RSD của hàm lượng ACN trong mẫu đo được giữa 2 kiểm nghiệm viên là $2,62\% < 10\%$, do đó phương pháp phân tích có độ chính xác trung gian đạt yêu cầu.

3.6. Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ)

Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch Acetonitrile chuẩn ở các nồng độ (0,002mg/mL; 0,01mg/mL; 0,02mg/mL). Xác định giá trị S/N theo công thức:

$$S/N = \frac{H}{h/2} \quad (6)$$

Trong đó: H: chiều cao tín hiệu của chất phân tích

h/2: chiều cao nhiễu đường nền.

LOD là nồng độ mà tại đó tín hiệu lớn gấp 3 lần nhiễu đường nền, $S/N = 3$.

LOQ là nồng độ mà tại đó tín hiệu lớn gấp 10 lần nhiễu đường nền, $S/N = 10$.

Chuẩn bị mẫu:

Từ dung dịch Acetonitrile chuẩn có nồng độ thực tế 0,19210mg/mL được chuẩn bị trong phần xác định khoảng tuyến tính, pha loãng nhiều lần theo như sau:

Thể tích pha loãng (mL)	1	5	10
Bình định mức (mL)	100	100	100
Nồng độ sau pha loãng (mg/mL)	0,002	0,01	0,02

Sau đó tiến hành sắc ký 3 lần, xác định S/N.

LOD là nồng độ mà tại đó tín hiệu lớn gấp 3 lần nhiễu đường nền, $S/N = 3$ và LOQ là nồng độ mà tại đó tín hiệu lớn gấp 10 lần nhiễu đường nền, $S/N = 10$. Do vậy, nồng độ phát hiện của phương pháp: 0,0019mg/mL và nồng độ định lượng là: 0,0063mg/mL.

Bảng 6. Kết quả khảo sát giới hạn phát hiện

STT	Tên mẫu	H [6]	h/2 [6]	S/N	LOQ ($\mu\text{g/mL}$)	LOD ($\mu\text{g/mL}$)
1	LOD000001	15	5	3	6,3	1,9
2	LOD000002	17	5	3,4		
3	LOD000003	20	5	4		

4. KẾT LUẬN

Phương pháp phân tích xác định lượng tồn dư dung môi Acetonitrile trong sản phẩm dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG sản xuất tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội đã được xây dựng và thẩm định phương pháp phân tích thành công. Quá trình tiến hành thẩm định phương pháp phân tích được tuân thủ theo các hướng dẫn của thông tư của Bộ Y tế và các tài liệu liên quan về phân tích đánh giá tồn dư dung môi Acetonitrile trong dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG. Phương pháp phân tích cho thấy có độ đặc hiệu, tính thích hợp của hệ thống, độ lặp lại, độ chính xác trung gian, độ tuyến tính của phương pháp đạt yêu cầu và có sự tương quan tuyến tính rõ rệt với phương trình hồi quy: $y = 315,94871x - 1,21442$ và $r = 0,9983$. Giới hạn phát hiện (LOD) = 0,0019mg/mL, giới hạn định lượng (LOQ) = 0,0063 mg/mL. Phương pháp phân tích này đã thể hiện sự chính xác cao, hoàn toàn đáng tin cậy và đang được áp dụng trong thực tế kiểm tra chất lượng dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội.

[10]. NSW International Laboratory Accreditation Cooperation, Australia, 2005. *Guidelines for the selection and use of reference materials*.

[11]. AOAC Official Methods of Analysis, 2016. *Appendix F: guidelines for standard method performance requirements*. AOAC International Gaithersburg, MD,

[12]. Official Journal of the European Communities, 2002. *Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results*.

AUTHORS INFORMATION

Tran Manh Thang, Le Thi Thu Hien, Mai Duc Minh, Dam Thi Tam, Ngo Thi Thu Thuy, Nguyen Quang Anh, Mai Van Vinh
Hanoi Irradiation Center

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Ministry of Health, 2014. *Circular No. 44/2014/TT-BYT dated November 25, 2014 on registration of drugs*.
- [2]. Tran Cao Son, 2010. *Tham dinh phuong phap trong phan tich hoa hoc va vi sinh vat*. Science and Technics Publishing House, Hanoi.
- [3]. Herbert Bishop Keller, Eugene Isaacson, 1966. *Analysis of numerical methods*. Courier Corporation.
- [4]. Pharmacopoeia of Vietnam, 2018. *Xac dinh dung moi ton du*. Vietnamese Pharmacopoeia V.
- [5]. Ministry of Health, 2014. *Huong dan cua ASEAN ve tham dinh quy trinh phan tich*.
- [6]. Nic Gillings, et al., 2020. *EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals*. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 5, 1-29.
- [7]. Agilent Technologies, 2007-2013. *Agilent 7890 Series Gas Chromatograph Advanced Operation Manual*. Agilent Technologies 246.
- [8]. Michael A Channing, et al., 2001. *Analysis of residual solvents in 2-[^{18}F]FDG by GC*. Nucl Med Biol. 28(4), 469-471.
- [9]. Tran Manh Thang, Le Thi Thu Hien, Mai Duc Minh, Dam Thi Tam, 2021. *Construct calibration curve for determining acetonitrile by gas chromatograph*. Journal of Science and Technology, Hanoi University of Industry, Vol. 57, No. 5, 141-144.