

048000055

CEAC-R

3-89

COMISION DE ENERGIA ATOMICA DE CUBA

TITULO

CONTROL FISICO QUIMICO DE CALIDAD DEL HIPURAN-¹³¹I

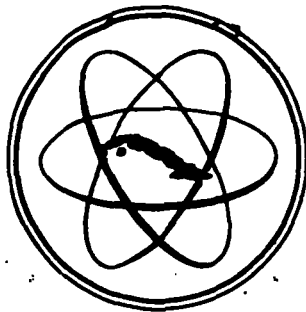
AUTORES

J. Morín Zorrilla

E. Olivé Alvarez

M. Isaac Tejera

J. Cruz Arencibia



Clasificación temática del INIS

B 13.30

Preparation of radioisotopes and radioactivity
labelled compounds.

DESCRIPTORES

Quality Control

Hippuran

Radiopharmaceuticals

Diagnostic Techniques

Aprobado por el Consejo Científico Ramal de
la Esfera Nuclear el día 25 de marzo de
1988.

CONTROL FISICO QUIMICO DE CALIDAD DEL HIPURAN-1981

J. Morin Zorrilla

E. Olivé Alvarez

M. Isaac Tejera

J. Cruz Arencibia

RESUMEN

Se comparan varios métodos para el control analítico del Hipurán-¹³¹I y se recomiendan los más convenientes para aplicar en los hospitales y en laboratorios de control especializados. Se evalúa también la calidad del Hipurán-¹³¹I producido por la firma ISOTOP (URSS). Se comprueba que el producto reúne los requisitos que establece la Farmacopea Internacional.

ABSTRACT

Some physico-chemical methods for analytical control of Hippuran-¹³¹I are compared. The most convenient to apply in hospitals and in more specialized quality control laboratories are recommended. The quality of Hippuran-¹³¹I produced by ISOTOP (USSR) is also evaluated. The product met the requirements of the International Pharmacopeia.

CONTROL FISICO-QUIMICO DE CALIDAD DEL HIPURAN¹³¹I

INTRODUCCION

El hipurán es la sal sódica del ácido α -yodo hipúrico. Se excreta casi totalmente y con rapidez por vía renal con una fracción despreciable en el ciclo enterohepático, por lo que se utiliza ampliamente para la determinación del flujo plasmático renal y, en menor medida, para la obtención de imágenes renales [1].

En nuestro país se emplea actualmente en 11 instituciones hospitalarias, habiéndose incrementado el valor de las importaciones en el quinquenio 81-85 desde 22,656 a 79,000 pesos por año. Es probable que estas cifras se incrementen aun más.

El producto se importa de la firma ISOTOP (URSS) sin someterlo a un estricto control de calidad, tomando como válidas las especificaciones del fabricante.

El objeto del presente trabajo es establecer los métodos fundamentales de control físico químico de calidad del hipurán-¹³¹I, especialmente aquellos que son aplicables en hospitales con un mínimo de recursos, y evaluar las características del producto de esa firma con el fin de determinar si reúne desde el punto de vista físico-químico,

los requisitos de calidad establecidos por la farmacopea.

DEFINICION E IMPORTANCIA DE LOS CONTROLES A REALIZAR

PUREZA RADIOQUIMICA

Es el parámetro más importante a controlar en el hipurán [2-4]. Se define como la fracción de la actividad que está presente en forma de o-yodo hipurato. Las impurezas radioquímicas pueden aparecer en el hipurán por las siguientes causas [5]:

-Producto de la reacción de marcación. Debido a esto pueden estar presentes el yoduro como residuo de la solución utilizada para marcar y en menor medida, el 2,4,6-triyodo hipurato de sodio que se forma producto de reacciones colaterales.

-Por descomposición o variación de la molécula marcada debido a la temperatura, la exposición a la luz y la descomposición radiolítica (en dependencia de la actividad específica de la solución). Una actividad específica mayor a 0.1 mCi/mg provocaría un aumento de ^{131}I entre 4-6% en 2 semanas de almacenamiento [4]. Debido a esto pueden estar presentes el yoduro y el o-yodo benzoato de sodio.

La cantidad de impurezas presentes en el hipurán es, por tanto, una función del tiempo. La impureza más importante es el yoduro libre.

El control de las impurezas radioquímicas es importante para lograr un diagnóstico certero. Se ha demostrado [6] que la presencia de un 5% de yoduro en el hipurán provoca un decremento del 49% de los valores de aclaramiento, lo que no permite diferenciar los casos normales de los patológicos.

PUREZA RADIONUCLIDICA

Es el valor, expresado en por ciento, de la radiactividad del ^{131}I en relación con la actividad total presente [7]. La actividad del ^{131}Xe (isótopo hijo del ^{131}I) no debe sobrepasar el 1% y la debida a otros radionúclidos no debe ser mayor a 0.01% [8].

De acuerdo con las diferentes farmacopeas consultadas [8-10] se acostumbra sólo a comparar el espectro del hipurán- ^{131}I con el de una solución estándar de ^{131}I , obtenido en iguales condiciones.

A nivel de laboratorio de control, sin embargo, es necesario determinar este parámetro pues la presencia de otros radionúclidos, además del ^{131}I , puede aumentar la carga radiacional que se suministra al paciente, disminuir la exactitud y alterar el resultado del diagnóstico.

PUREZA QUIMICA

Se define como el valor, expresado en por ciento, de la masa del material presente en forma de o-yodo hipurato de sodio,

con respecto a la masa total de la muestra [7]. Este parámetro, por tanto, depende de la presencia de sustancias químicas ajenas al preparado. Se controlan de modo especial los metales tóxicos, como Be, Cr, Mn, Fe, Pb, Hg, etc. Las impurezas químicas producen no sólo cambios en la farmacocinética del radiofármaco sino también pueden provocar reacciones colaterales indeseables en órganos aislados o en sistemas de órganos. Los preservativos que se añaden a los radiofármacos no se consideran impurezas químicas. El hipurán-¹³¹I puede contener alcohol benzílico como preservativo [12].

Tampoco se considera impureza química el ácido o-yodo hipúrico inactivo que se añade a la solución de hipurán-¹³¹I para lograr una determinada actividad específica, ni el NaCl que se añade para lograr la isotonicidad requerida.

En la bibliografía hay divergencia de criterios en relación al control de este parámetro. En la farmacopea de Estados Unidos [10] y en la británica [9] no se establece su control, en tanto que en la farmacopea soviética [8] y en el Compendium Medicamentorum del CAME [13] se plantea controlar la concentración total de o-yodo hipurato de sodio, con el fin de poder calcular la actividad específica del preparado. El control de la isotonicidad y de los metales pesados no se realiza a nivel de hospital sino sólo a nivel de laboratorio.

de control [3].

OTROS CONTROLES

Debido a que el hipurán-¹³¹I se aplica por vía endovenosa es necesario controlar el pH [8-10,13]. Otros parámetros que deben controlarse son la concentración radiactiva y la actividad específica [3].

pH

Se determina potenciométricamente. Su valor límite varía en las diferentes farmacopeas. La soviética [8] indica que debe ser 5.6-8.0; la de Estados Unidos [10] 7.0-8.5; la británica [9] 6.0-8.5 y la del CAME [13] 6.5-8.5.

CONCENTRACION RADIATIVA

Se define como concentración radiactiva a la relación entre la radiactividad del preparado y el volumen de solución en el cual está disuelto [3]. A partir de este parámetro, y la concentración de *o*-yodo hipurato de sodio (pureza química) se calcula la actividad específica del preparado.

Si la actividad específica es menor de 0.1 mCi/mg es poco probable que ocurran reacciones de radiólisis por lo que el producto se mantendrá estable durante su vida útil [4]. En caso contrario ocurrirán reacciones de radiólisis que disminuyen la pureza radioquímica del compuesto con los inconvenientes que se han señalado al respecto. En algunas

farmacopeas [9,13] se señala como límite superior 0.2 mCi/mg, en tanto que en la U S P [10] no se hace ningún señalamiento al respecto. Las ampulas de hipurán ^{131}I que se importan en nuestro país tienen una actividad específica menor a 0.1 mCi/mg. En general, se observa una tendencia en las firmas productoras de no fabricar productos con altas actividades específicas.

MATERIALES Y METODOS

En el transcurso del trabajo se analizaron 8 ampulas de hipurán- ^{131}I de la firma ISDTOP (URSS).

Se trabajó además con ácido o-yodo hipúrico de la firma CHEMAPOL (R.S.Ch) y ácido o-yodo hipúrico sintetizado en nuestros laboratorios, cuya pureza fue comparada con muestras del producto de las firmas CHEMAPOL y MERCK.

Las ampulas de hipurán se sometieron a los siguientes controles:

- pureza radioquímica.
- pureza química.
- pH
- concentración radiactiva.
- actividad específica.

No se controló la pureza radionuclídica ni la isotonicidad por no disponer del equipamiento adecuado.

PUREZA RADIOQUIMICA

Para la determinación de la pureza radioquímica se emplearon los métodos cromatográficos (cromatografía de papel y de capa delgada) y la electroforesis de papel, que son los métodos más utilizados. Se partió de los sistemas más empleados en la bibliografía (tabla I), haciendo hincapié en los sistemas butanol:ácido acético:agua (2:2:1) y benceno:ácido acético:agua (2:2:1) que permiten la separación del ión yoduro, el ión o-yodo hipurato (oyh) y el ión o-yodo benzoato (oyb).

En todos los casos, antes de aplicar las muestras se aplicó 0.05 ml de una solución 0.2% en yoduro de potasio, 1.0% en bicarbonato de sodio y 1.0% en tiosulfato de sodio [10] y se dejó secar al aire.

Para el desarrollo de los cromatogramas se aplicaron como sustancias patrones yoduro de potasio, ácido o-yodo hipúrico y ácido o-yodo benzoico los que se corrieron conjuntamente con el hipurán-¹³¹I.

Las pruebas preliminares para establecer las condiciones óptimas para el desarrollo del cromatograma se desarrollaron siempre con sustancias estables.

Para la cromatografía sobre papel se utilizaron tiras de papel de 28 x 10 cm. El tiempo de desarrollo de los cromatogramas fue de 2 horas. En la tabla II se muestran las

T A B L A I

Sistemas de solventes más usados en la cromatografía del hipurán

| SOPORTE | SOLVENTE | Rf | | | Referencia |
|----------------|---------------------------------------|--------|---------|-----------|------------|
| | | I | aoyh | aoyb | |
| Papel W-1 | n-butanol:ácido acético (4:1) | 0.3 | 0.8 | - | [14] |
| | n-butanol:ácido acético:agua (12:3:5) | 0.3 | 0.8 | - | [9] |
| Papel W-3 | n-butanol:ácido acético:agua (4:1:1) | - | - | - | [15] |
| Papel W-1 | benceno:ácido acético:agua (2:2:1) | 0-0.05 | 0.5 | 0.85-0.95 | [3,16] |
| Celulosa F 254 | benceno:ácido acético:agua (2:2:1) | 0 | 0.2-0.4 | 1 | [9] |
| Silicagel 6 | ácido clorhídrico 1N | 0.98-1 | 0.25 | - | [17] |

I = yoduro aoyh=ácido orto-yodo hipúrico aoyb=ácido orto yodo benzóico

T A B L A I I

Fases estacionarias y móviles utilizadas en la cromatografía sobre papel del hipurán

| SOPORTE | SOLVENTE | RESULTADOS |
|---------|--|--|
| FN-1 | n-butanol:ácido acético:agua (4:1:1) | todas las sustancias menos el yoduro corren con el frente del solvente. |
| | n-butanol:ácido acético:agua (4:0.3:1) | idem |
| | n-butanol:ácido acético:agua (6:1:1) | idem |
| | benceno:ácido acético (1:0.5) | el yoduro se queda en el inicio y el resto corre con el frente del solvente |
| ***** | | |
| FN-2 | n-butanol:ácido acético:agua (2:1:1) | las sustancias corren con el frente del solvente |
| | benceno:ácido acético (1:0.5) | el yoduro se queda en el inicio, el resto corre con el frente del solvente |
| ***** | | |
| FN-3 | benceno:ácido acético (1:0.5) | el yodo se queda en el inicio y el resto corre con el frente del solvente |
| ***** | | |
| FN-4 | n-butanol:ácido acético:agua (4:1:1) | las sustancias corren con el frente del solvente |
| | n-butanol:ácido acético:agua (4:0.3:1) | idem |
| | benceno:ácido acético:agua (2:2:1) | con este solvente se forman dos fases, se agita 30 min se toma la fase superior y se corre con ella el cromatograma Rf aoyh=0.43 I=0-0.05 aoyb=0.95 |

T A B L A I I
(continuación)

Fases estacionarias y móviles utilizadas en la cromatografía sobre papel del hipurán

| SOPORTE | SOLVENTE | OBSERVACIONES |
|---------|--|--|
| FN-16 | n-butanol:ácido acético:agua (4:0.3:1) | las sustancias menos el yoduro corren con el frente del solvente |
| | n-butanol:ácido acético:agua (2:2:1) | solo se identifica la mancha del yoduro |
| | benceno:ácido acético (1:0.5) | el yoduro se queda en el inicio, el resto corre con el frente del solvente |

fases estacionarias y móviles que fueron ensayadas en el transcurso del trabajo.

Para la cromatografía sobre capa delgada se utilizaron placas de silicagel, placas de silufol, y placas de zeolita.

Las placas de silicagel se prepararon a partir de silicagel-8(60) MERCK. Para cada placa se tomaron 2 g de silicagel y se agitaron con 15 ml de agua, durante 20 minutos. La suspensión resultante se vertió sobre una placa de 9 x 12 cm. Se dejó secar la placa al aire durante 15-16 horas.

Al igual que en la cromatografía de papel se realizó un estudio previo de los sistemas de solventes más adecuados para las distintas fases estacionarias. En la tabla III se resumen los resultados del mismo.

Los trabajos de electroforesis en papel se realizaron con papel FN-2. Se empleó solución buffer de fosfato 0.1 M (pH = 7.1).

Para la determinación de los R_f se realizó la detección de las manchas en los cromatogramas y electroforetogramas por medio de :-

-revelado en cámara de yodo.

-luz ultravioleta.

-radioexplorador (BERTHOLD serie LB 2723(RFA))

T A B L A I I I

Fases estacionarias y móviles utilizadas en la cromatografía sobre capa delgada del hipurán-1-131

| SOPORTE | SOLVENTE | RESULTADOS |
|-------------------------|---|---|
| Silicagel G(60)MERCK | cloroformo:acetato de etilo:ácido acético (1:2:0.5) | Rf aoyh=0.68 Rf aoyb=0.92 Rf I =0 |
| | cloroformo:acetato de etilo:ácido acético (1:2:0.3) | Rf aoyh=0.65 Rf aoyb=0.90 Rf I =0.08 |
| | cloroformo:acetato de etilo:ácido acético (1:2:0.2) | Rf aoyh=0.54 Rf aoyb=0.82 Rf I =0.04 |
| | | buena reproducibilidad tiempo de corrida 15 min |
| ***** | | |
| Silufol | n-butanol:ácido acético:agua (4:1:1) | solo se observa la mancha del yoduro en el punto de aplicación |
| | cloroformo:acetato de etilo (1:2) | Rf aoyh=0.45 Rf aoyb=0.86 Rf I =0 |
| ***** | | |
| Zeolita | cloroformo:acetato de etilo (1:2) | no hay corrimiento |
| | cloroformo:acetato de etilo:ácido acético (1:2:0.2) | Rf aoyh=0.56 Rf aoyb=0.95 Rf I =0.05 |

-autorradiografía.

-corte de tiras y medición de estas en un radiómetro.

Para la autorradiografía se utilizaron placas ORWO HS-11 de 24 x 30 cm (RDA) Los tiempos de exposición fueron entre 16 y 24 horas. Como revelador se utilizó una solución con la siguiente composición: 59 g de carbonato de sodio, 90 g de sulfito de sodio, 5 g de bromuro de potasio, 2 g de metol y 8 g de hidroquinona en 1 litro de agua.

Como fijador se empleó la solución siguiente: 250 g de hiposulfito de sodio, 55 g de sulfito de sodio y de 3 a 4 gotas de ácido sulfúrico en 1 litro de agua.

El proceso de revelado y fijación se realizó a 20°C. Las placas se midieron posteriormente en un microdensitómetro modelo MD-100 (RDA).

El corte en tiras con medición posterior en un radiómetro se utilizó para las determinaciones cuantitativas. Se empleó un radiómetro monocanal RM-3 (CUBA) previamente calibrado para la energía de 364 Kev del ¹³¹I. Los resultados de estos experimentos se elaboraron con el programa "PUREZA" confeccionado en lenguaje BASIC para la minicomputadora M-60.

PUREZA QUIMICA

Los análisis de pureza química se realizaron con el producto estable sintetizado en nuestros laboratorios y con el

compuesto marcado. Se utilizaron los siguientes métodos para determinar la concentración de ácido o-yodo hipúrico en las muestras:

- valoración potenciométrica.
- determinación polarográfica.
- determinación espectrofotométrica.

La valoración potenciométrica se realizó con solución de NaOH 0.001 M en régimen diferencial utilizando un electrodo de vidrio indicador y uno de calomel como referencia.

Se empleó un titulador automático Radiometer modelo RTS/822 con graficador incorporado.

La determinación polarográfica se realizó por reducción del potencial de -1.3 voltios en solución 0.2 N de NaOH o KOH en presencia de gelatina [13].

La determinación espectrofotométrica se realizó a 235 nm según recomienda la farmacopea soviética [8].

pH

El pH se determinó potenciométricamente en un medidor de acidez de la firma METHROM (Suiza) empleando electrodo de vidrio combinado.

CONCENTRACION RADIATIVA

La concentración radiactiva se determinó en un curímetro ALOKA (JAPON) con calibración interna para el ¹³¹I.

ACTIVIDAD ESPECIFICA

Se calculó a partir de las mediciones de la concentración radiactiva y la concentración de o-yodo hipurato de sodio presente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

-Pureza radioquímica.

Después de ensayados todos los sistemas que se muestran en la tabla II se escogió para los controles rutinarios por cromatografía sobre papel el papel FN-4 como fase estacionaria y como fase móvil el benceno:ácido acético:agua (2:2:1) por ser esta la combinación más efectiva. Este resultado coincide con los reportados en [3] donde se expresa que este sistema es el mejor para la cromatografía del hipurán-¹³¹I. Los valores que se obtienen de los R_f coinciden con los de [3] para el mismo sistema.

Se detectó que el solvente debe prepararse momentos antes de utilizarlo y emplearlo sólo para el desarrollo de un cromatograma, de lo contrario no se obtienen valores reproducibles.

Se observó que el revelado con luz ultravioleta y con el radioexplorador no son efectivos para la cromatografía cuantitativa pues su sensibilidad es baja. El corte del cromatograma en tiras y la autorradiografía, en cambio,

resultaron ser métodos sensibles. Por su rapidez y comodidad se empleó el corte en tiras con posterior medición en el radiómetro.

En la tabla IV se muestra, a modo de ejemplo, el control periódico realizado a un ampula durante 20 días, con el fin de conocer si la fecha de vencimiento que indica el fabricante es o no adecuada.

Las figuras 1,2 y 3 correspondientes a los experimentos 1,6 y 11 respectivamente, muestran gráficamente los resultados. Como se ve, a medida que transcurre el tiempo disminuye el por ciento de hipurán en la muestra aumentando el por ciento de yoduro. El por ciento de ácido o-yodo benzóico se mantiene prácticamente constante. Los datos del pasaporte de esta ampula se dieron para el 28-3-86 con fecha de vencimiento 10-4-86. Como se aprecia el por ciento de yoduro para la fecha de vencimiento es inferior al 2 % que señala la farmacopea, e incluso casi un mes después de la fecha del pasaporte se mantiene por debajo de este límite.

Estudios realizados por otros autores [4] demuestran que la cantidad de yoduro que se produce en las muestras de hipurán-¹³¹I depende de la actividad específica de estas. Se señala en dicho trabajo que actividades específicas del orden de 0.1 mCi/mg o menores no influyen prácticamente en la estabilidad de las soluciones. La actividad específica de las

T A B L A I V

Control periódico de la pureza radioquímica de un ampula de hipuran-I-131

| Experimento No. | Fecha | % yoduro-I-131 | % hipurán-I-131 | % ac. o-yodo benzóico-I-131 |
|-----------------|---------|----------------|-----------------|-----------------------------|
| 1 | 3-4-86 | 0.7 | 98.7 | 0.2 |
| 2 | 4-4-86 | 0.7 | 96.0 | 0.2 |
| 3 | 7-4-86 | 0.5 | 98.5 | 0.2 |
| 4 | 10-4-86 | 0.4 | 98.1 | 0.4 |
| 5 | 11-4-86 | 0.8 | 97.8 | 0.3 |
| 6 | 14-4-86 | 0.9 | 97.8 | 0.4 |
| 7 | 16-4-86 | 0.8 | 97.2 | 0.3 |
| 8 | 17-4-86 | 1.2 | 97.2 | 0.4 |
| 9 | 18-4-86 | 1.0 | 97.7 | 0.3 |
| 10 | 22-4-86 | 1.0 | 97.4 | 0.2 |
| 11 | 23-4-86 | 1.1 | 97.2 | 0.3 |

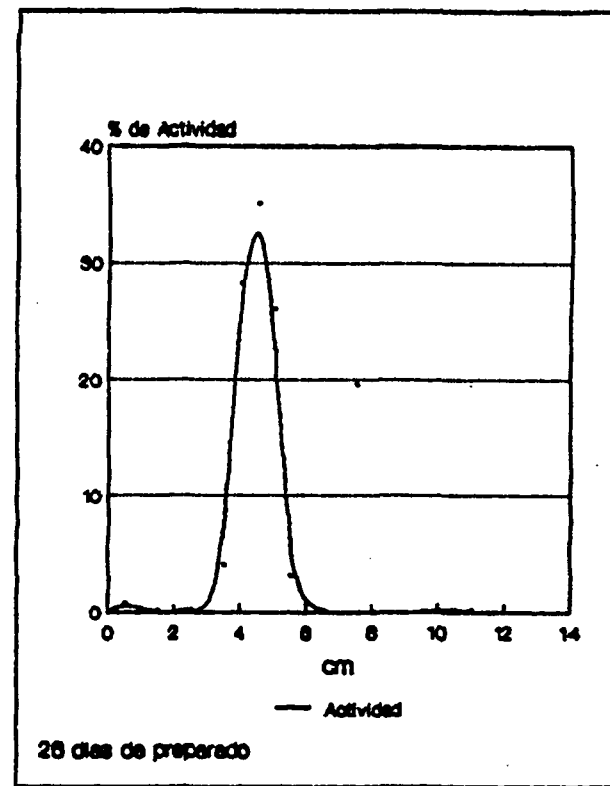
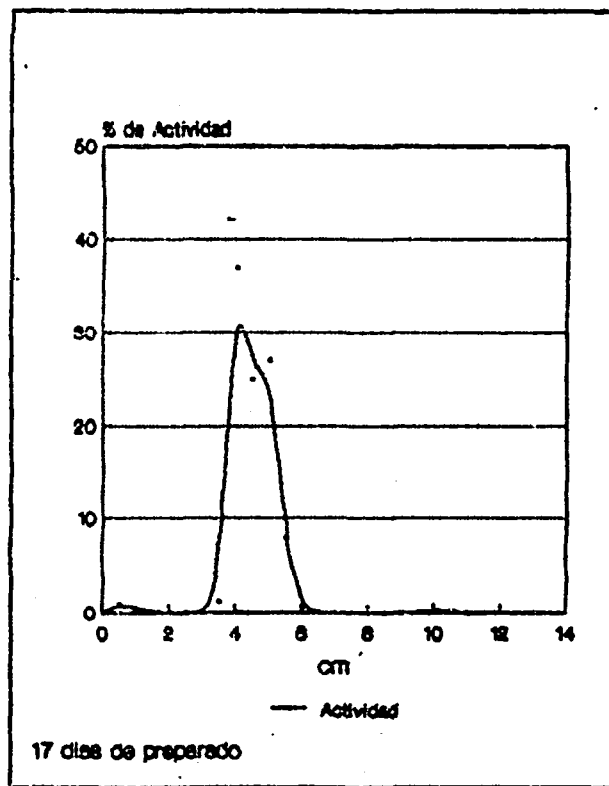
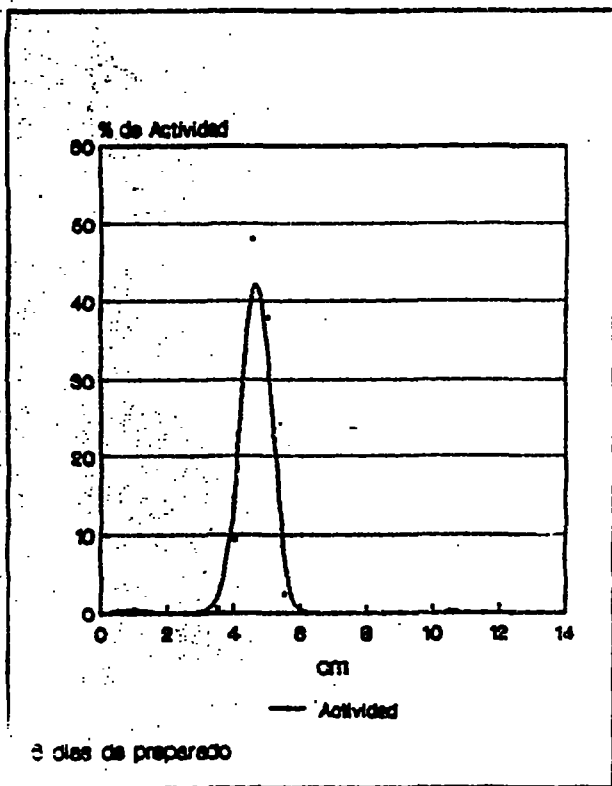


Fig. 1,2,3.

Variación de la pureza radioquímica de un ampula de Hipurán-¹³¹I durante el periodo de vida útil.

Ámpulas ensayadas no sobrepasó este límite. El ámpula que se tomó para el experimento que se muestra en la tabla IV tenía una actividad específica de 0.06 mCi/mg, lo que explica el bajo contenido de yoduro.

Otro factor importante en la estabilidad del hipurán-¹³¹I es la presencia de alcohol bencílico, el cual tiene un efecto protector contra la radiólisis. Cifka J. [16] muestra que el por ciento de yoduro inorgánico en la solución de hipurán-¹³¹I depende de la concentración de alcohol bencílico. Cuando la concentración de alcohol bencílico alcanza el 1 %, la concentración de yoduro se mantiene por debajo del 2 %. En las ámpulas estudiadas la concentración de alcohol bencílico osciló entre 0.94 y 0.97 %.

Por tanto, la acción conjunta de ambos factores (actividad específica menor de 0.1 mCi/mg y concentración de alcohol bencílico de aproximadamente 1 %) protegen al hipurán de los efectos radiolíticos, manteniéndose la concentración de yoduro por debajo del 2 % aún después de la fecha de vencimiento del producto.

El control de pureza radioquímica por cromatografía sobre capa delgada puede efectuarse indistintamente con soportes de silicagel, zeolita y silufol. En los dos primeros casos el solvente que brindó mejores resultados fue cloroformo:acetato

de etilo:ácido acético (1:2:0.2) y en el caso de las placas de silufol los mejores resultados se obtuvieron con el sistema cloroformo:acetato de etilo (1:2).

La detección de las manchas se realizó por radioexplorador y por autoradiografía.

La figura 4a es la imagen de una placa de silicagel obtenida en el radioexplorador y la figura 4b nos muestra la autorradiografía realizada a la misma placa. Como se observa, en la figura 4a sólo se detecta la mancha correspondiente al hipurán en tanto que la autorradiografía detecta las tres manchas, correspondientes al yoduro, el hipurán y el ácido o-yodo benzóico, lo que demuestra la alta sensibilidad del método autorradiográfico en comparación con el radioexplorador.

La figura 5 es la representación gráfica de una placa revelada por autorradiografía y medida con el microdensitómetro.

Los resultados de la electroforesis se corresponden con los reportados en la farmacopea soviética [8]. La figura 6 es la representación gráfica de un electroforetograma cortado en tiras y medido posteriormente en el radiómetro. Como se observa, se definen sólo los picos del hipurán-¹³¹I y del yoduro-131. El método no permite determinar la presencia del o-yodo benzoato, pero sirve como análisis de rutina para

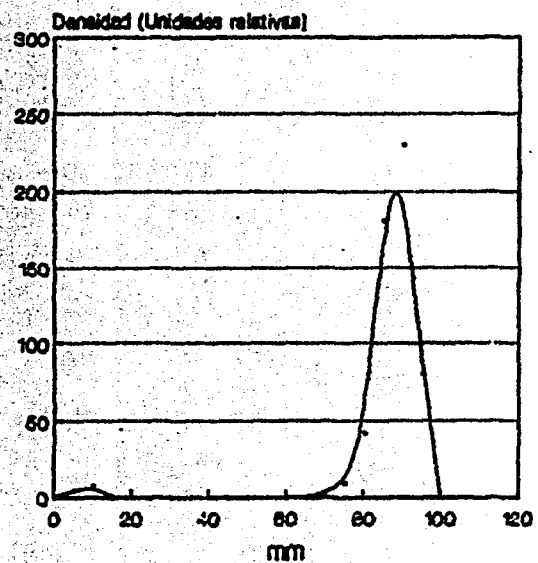


a

b

Fig. 4 Imágenes de un cromatograma sobre capa delgada empleando como soporte silicagel y como solvente Cloroformo:Acetato de Etilo:Acido Acético (1:2:0.2)
a.- Revelada con el radioexplorador
b.- Revelada con autorradiografía

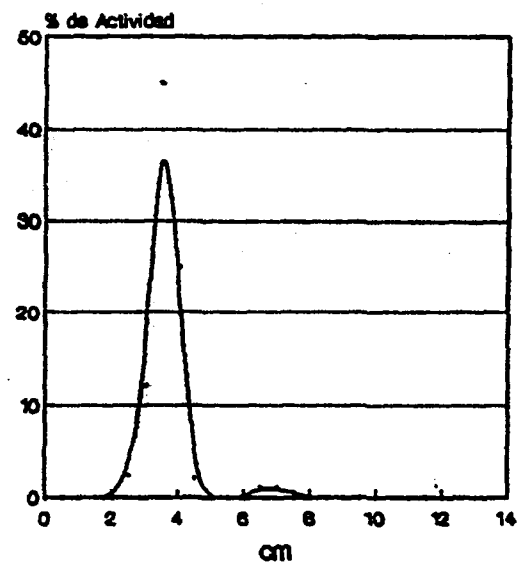
Figura 5



— Densidad

Determinación de pureza radioquímica por densitometría

Figura 6



— % de Actividad

Determinación de pureza radioquímica por electroforesis de papel

lograr una rápida información sobre la impureza principal. Como método de rutina, a nivel de hospital, recomendamos la cromatografía de papel utilizando papel FN-4 como fase estacionaria y como fase móvil el sistema benceno:ácido acético:agua (2:2:1). Después de desarrollado el cromatograma se corta en tiras y se mide en un radiómetro. Como segunda opción recomendamos la electroforesis en papel.

La cromatografía sobre capa delgada con medición densitométrica posterior la recomendamos para el nivel de laboratorio de control por su alta sensibilidad.

-Pureza química

Los ensayos de pureza química se orientaron a la determinación de la concentración de o-yodo hipurato de sodio en las muestras.

Los ensayos de valoración potenciométrica y de polarografía arrojaron los valores señalados en los pasaportes de las ampulas. Los análisis realizados con el producto estable mostraron que el ácido o-yodo hipúrico tiene comportamiento de estándar primario.

Las mediciones espectrofotométricas se realizaron a 235 nm partiendo del método establecido en la farmacopea soviética [8]. La curva de calibración se obtuvo partiendo de una solución de o-yodo hipurato de sodio de 10 mg/ml realizando

las diluciones necesarias para lograr valores adecuados de la densidad óptica. La ecuación de calibración utilizada es:
 $D. \text{ óptica} = 0.0425 [\text{concentración}] - 0.088$

Se intentó utilizar la fórmula de cálculo que se recomienda en la farmacopea soviética [8], pero no se obtuvieron resultados reproducibles.

En todas las ampulas analizadas la concentración de I^{131} -yodo hipurato que se determinó coincidió con los datos consignados en el pasaporte.

No fue posible realizar determinaciones de metales pesados al producto radiactivo por no disponer de suficientes cantidades. No obstante, a nivel de hospital esta prueba no se realiza ya que se acostumbra a hacerla sólo a nivel de laboratorio de control, y especialmente por los productores en el ácido I^{131} -hipúrico de partida.

CONCLUSIONES

1. Se pusieron a punto los métodos fundamentales de control físico químico del hipurán- ^{131}I que establecen las diferentes farmacopeas, lo que permite recomendar los métodos adecuados para el futuro registro nacional de radiofármacos.
2. Se comprobó que el hipurán- ^{131}I de la firma ISOTOP (URSS) tiene una alta calidad y que los datos que consignan sus pasaportes son confiables.

BIBLIOGRAFIA

- [1]. Rao Chervu L., Donald Blaufux M. "Renal radiopharmaceuticals-an update". Seminars in Nuclear Medicine. Vol XII, No 3, (julio) 1982, P.224-240
- [2]. "Manual de Control de Calidad de radiofármacos". Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear (ALASBIMN).Montevideo,1986.p 85
- [3]. Feige F."Quality Control (chemical and radiochemical purity) of radiopharmaceuticals", ZfK-556, May 1985, p. 47-53.
- [4]. Galatzeanu I., Cook G.B. "Self-decomposition of some ¹³¹I-labelled radiopharmaceuticals".-IAEA-PL-336/12 p.131-152. En STI/PUB/253 OIEA,1970.
- [5]. Radioisotope production and quality control. Tech. Report Series No 128 (1971) p.861-866
- [6]. Bianchi G; Hegesippe E.,Meozzi A., Rosa U.,Sosi S., Minerva Nucl Vol 9 (1965) 152 (tomado de [4])
- [7]. Cohen R; "Purity criteria and general specifications of radiopharmaceuticals" IAEA-PL-336/1 p. 1-30. En STI/PUB/253, OIEA,1970
- [8]. Farmacopea Soviética. Ed. 10 "Sodium orto-yodo hippurate solution labelled with iodine-131 for injections". p. 578-580

- [9]. Farmacopea Britanica (BP) Edición VII, "Sodium iodohippurate (^{131}I) injection", 1980 p. 895
- [10]. Farmacopea de Estados Unidos (USP), Edición XXI "Iodohippurate sodium ^{131}I injection", 1985 p. 547-548
- [11]. Lyass F.M. (redactor) Radionuklidnaya diagnostika, M.: Meditsina, 1983 p. 84.
- [12]. Gens J. "Radiopharmaceuticals". ZfK-556, May 1985 p. 28-36
- [13]. Propuesta de monografía del Hipurán- ^{131}I elaborada por la delegación de Polonia. Materiales CAME, 1981
- [14]. Kim Y.S. "Quality Control and Chemical Analysis of radiopharmaceuticals at a small research centre " IAEA-PL-336/7, p. 83-97. En STI/PUB/253, OIEA, 1970
- [15]. Casas Medina F., Rebollo Carrido D.V., del Val Cob M. "Degradation of ^{131}I -Hippuran, ^{131}I -Lipiodol, ^{131}I -Rose Bengal and ^{198}Au -Colloidal gold". IAEA-PL-336/14, p. 181-187. En STI/PUB/253, OIEA, 1970
- [16]. Cifka J. "Radiochemical purity and stability of some radiopharmaceuticals".- IAEA-PL-336/13 p. 153-180. En STI/PUB/253, OIEA, 1970
- [17]. Alvarez J., de Salas G.N.B., Rabán P., Mitta A.E.A. "Determinación de radioyoduro inorgánico, en compuestos marcados con radioyoduro, utilizando la cromatografía de capa delgada.- CNEA-264, 1970

Agradecimiento

Agradecemos al Departamento de Medicina Nuclear del Instituto de Nefrología la donación de las ampulas de Hipurán-¹³¹I que se emplearon en el presente trabajo.

Impreso en el Centro de Información de la
Energía Nuclear.
La Habana, Cuba, diciembre 1989.