

## Originales

- » **Estudio descriptivo sobre la utilización de plantas como alternativas terapéuticas.**  
Birri MA, Cabral Pérez M, Mariel Agnese A.
- » **Novel Spectrophotometric Method for Estimation of Olmesartan Medoxomil from its Tablet Dosage Form Using Hydrotropic Solubilization.**  
Shriram NB, Swapnil JD, Manish BS, Sujata MJ.
- » **Medida de adherencia al tratamiento en pacientes con hiperuricemia o gota.**  
Esquivel Prados E, García-Corpas JP.

## Revisiones

- » **Riesgos asociados a la utilización de antimicrobianos en personas mayores.**  
Fernández Urrusuno R, Corral Baena S, Montero Balosa MC, Llamas Rodríguez L, Serrano Martino C, Flores Dorado M.
- » **Mujeres notables en la Facultad de Farmacia de Granada (1850-1950).**  
Martín Martín C, López Andújar G, Cabezas López MD.

## Originales Breves

- » **Comparación de algunos métodos para el control de calidad del <sup>123</sup>I-Ioflupano**  
Ezz\_Eddin MH, Díaz Platas L, Moreno Frigols JL.

## Comparación de algunos métodos para el control de calidad del $^{123}\text{I}$ -Ioflupano

Ezz\_Eddin MH<sup>1</sup>, Díaz Platas L<sup>1</sup>, Moreno Frigols JL<sup>1,2</sup>.

1. Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

2. Departamento de Química Física. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

### Short reports Original Breve

#### Correspondence/Correspondencia:

Dr. José Luis Moreno Frigols  
Departamento de Química Física.  
Facultad de Farmacia.  
Universidad de Valencia  
Avda. Vicent Andrés Estellés, s/n  
46100 Burjassot (Valencia)  
e.mail:jose.l.moreno@uv.es

#### Competing interest / Conflicto de intereses:

Authors declared that there was no conflict of interest associated with this research work.

#### Fundings / Financiación:

The authors declare that they haven't received funding.

Received: 31.01.2013

Accepted: 12.06.2013

### RESUMEN

**Objetivos:** Se pretende establecer un método sencillo, preciso y reproducible para determinar la pureza radioquímica del  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano

**Material y Métodos:** Se utilizó la radiocromatografía con tres tipos de fases estacionarias (whatmann-17MM, Whatmann-3MM e ITLC-SG) y cinco fases móviles (Éter Dietílico, Metiletilcetona, NaCl al 0,9%, Metanol:Cloroformo(1:9), Metanol:Agua al 85%). Este procedimiento fue realizado con alícuotas de  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano (DatScan®) y  $^{123}\text{I}$ Na para estudiar el comportamiento del yoduro libre.

**Resultados:** Se descartó el whatmann-3MM por su mala separación y el ITLC-SG con Metanol:Agua por su baja reproducibilidad. Usando Metiletilcetona como fase móvil en ITLC-SG y Whatmann-17MM no se observa la fracción libre. Únicamente se observó la fracción libre en Whatmann-17MM tanto con Metanol:Cloroformo como con Éter Dietílico y en ITLC-SG con NaCl 0,9% .

**Conclusiones:** La mejor separación del  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano del  $^{123}\text{I}^-$  fue observada con: Whatmann-17MM/ Metanol:Cloroformo (1:9) (Rf de la fracción ligada =  $0,62\pm 0,03$ , Pureza Radioquímica =  $91,6\pm 2,36$ ) , ITLC-SG/NaCl 0,9% (Rf de la fracción ligada =  $0,21\pm 0,05$ , Pureza Radioquímica =  $90,19\pm 3,4$ ) y Whatmann-17MM /Éter Dietílico (Rf de la fracción ligada =  $0,62\pm 0,06$ , Pureza Radioquímica =  $92,79\pm 1,65$ ).

**Palabras clave:** Radiocromatografía, Capa fina, Rf, Pureza radioquímica. Ioflupano. Control calidad.

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to establish an easy, reproducible, and precise method to determine the radiochemical purity of  $^{123}\text{I}$ -Ioflupane.

**Material and methods:** Different systems of radiochromatography were used with three types of stationary phases (Whatmann-17MM, Whatmann-3MM and ITLC-SG) and five mobile phases (Diethylether, NaCl 0.9%, Methanol:Chloroform(1:9), Methanol:Water (85:15) and Methylethylketone). This procedure was made with samples of  $^{123}\text{I}$ -Ioflupane and  $^{123}\text{I}$ -NaI to study the behaviour of free iodide.

**Results:** Whatmann-3MM was rejected due to an unsuccessful separation and Methanol:Water (85:15) with ITLC-SG was not reproducible. Free fraction wasn't observed in Methylethylketone as mobile phase with ITLC-SG and Whatmann-17MM. Free fraction was just observed in Whatmann-17MM with Methanol:Cloroform and Diethylether and in ITLC-SG with NaCl 0.9%.

**Conclusions:** Maximum separation between  $^{123}\text{I}$ -Ioflupane and  $^{123}\text{I}^-$  was observed in Whatmann-17MM/Methanol:Cloroform(1:9) (Rf of bound fraction =  $0.62\pm 0.03$ , Radiochemical Purity =  $91.6\pm 2.36\%$ ), ITLC-SG/NaCl 0.9% (Rf of bound fraction =  $0.21\pm 0.05$ , Radiochemical Purity =  $90.19\pm 3.4\%$ ) and Whatmann-17MM/ Diethylether (Rf of bound fraction =  $0.62\pm 0.06$ , Radiochemical Purity =  $92.79\pm 1.65\%$ ).

**Keywords:** Radiocromatography, Thin layer, Rf, Radiochemical purity, Ioflupane, Control quality.

## INTRODUCCIÓN

El  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano (DatScan®) es un radiofármaco utilizado en imagen cerebral para la detección de la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado. Se usa para diagnóstico diferencial entre la Enfermedad de Parkinson y el Temblor Esencial.

La radiocromatografía es el método más generalizado para el control de calidad de radiofármacos por reunir las condiciones de sencillez, precisión y reproducibilidad. A. Martins et al<sup>1</sup> proponen 85% Metanol:Agua sobre W3MM para la localización del  $^{123}\text{I}$ <sup>-</sup>. Kopp<sup>2</sup> menciona un método con Cloroformo-Metanol 9:1 sobre ITLC-SG. Rankin et al<sup>3</sup> comparan los desarrollos con 0,9% NaCl sobre ITLC-SG e ITLC-SA. En conjunto, la bibliografía sobre este tema resulta escasa.

Se pretendió establecer un método sencillo, preciso y reproducible para determinar la pureza radioquímica del  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Reactivos:

- Disolución de NaCl 9 g/L. Fresenius Kabi España S.A.
- Éter Dietílico Merck pro analysi
- Metanol Merck pro analysi
- Cloroformo Merck pro analysi
- Metiletilcetona Panreac UV-IR-HPLC
- Tiras cromatográficas ITLC<sup>TM</sup>SG. Gelman Sciences
- Papel cromatográfico Wathman-3 MMCHR
- Papel cromatográfico Wathman-17 MMCHR

### Instrumentos:

- Radiocromatógrafo MiniGita BGO-V-Detector

### Programa informático:

- GITA Program

### Procedimiento Experimental:

- Radiocromatógrafo MiniGita BGO-V-Detector
- Se prepararon tiras cromatográficas de 15x2 cm.
- Se señalaron líneas de origen y final a 1.5 y 14,5 cm del extremo inferior
- Se colocó una gota del radiofármaco en la línea origen.
- Se desarrolló hasta que el frente alcanzó la línea final.
- Se secaron las tiras a temperatura ambiente y se rastrearón en el radiocromatógrafo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los Rf y pureza radioquímica calculados para el  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano con distintos sistemas radiocromatográficos se muestran en la Tabla 1.

Los resultados obtenidos con Whatmann-3 no fueron aceptables por no visualizarse la separación.

Los resultados obtenidos con Éter Dietílico-ITLC-SG no fueron reproducibles.

Los picos correspondientes al  $^{123}\text{I}$  libre se localizaron mediante radiocromatogramas de  $^{123}\text{I}$ Na con todos los sistemas. Con los sistemas 3, 5 y 9, se observan picos únicos con Rf de 0,08, 0,84 y 0,09 respectivamente como cabía esperar de acuerdo con la polaridad de las fases móviles.

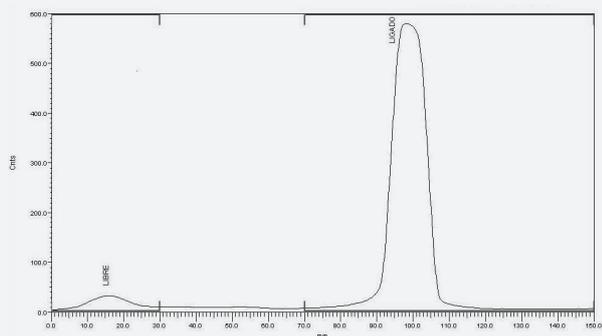
La figura 1 muestra los radiocromatogramas correspondientes al  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano con los sistemas 3, 5 y 9. En todas ellas aparecen dos picos bien diferenciados. El Rf del menor de ellos coincide apreciablemente con el del  $^{123}\text{I}$  en el mismo sistema. El otro pico debe corresponder, por tanto, al  $^{123}\text{I}$  unido al Ioflupano. Las purezas radioquímicas están en el intervalo de 90-92 %.

En los radiocromatogramas obtenidos con los restantes sistemas la pureza radioquímica es muy próxima al 100 %. Este resultado debe considerarse como aparente, ya que

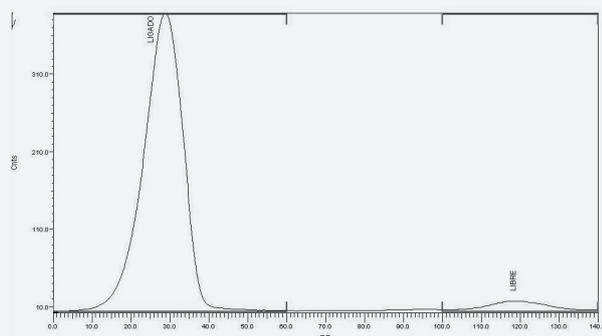
Tabla 1 . Rf y pureza radioquímica calculados para distintos sistemas radiocromatográficos

Sistema	Fase Móvil	Fase Estacionaria	Rf $^{123}\text{I}$ Libre $\pm$ SD	Rf $^{123}\text{I}$ Ligado $\pm$ SD	Pureza Radioquímica $\pm$ SD
1	Metiletilcetona	ITLC-SG	No aparece	0,65 $\pm$ 0,08	99,47 $\pm$ 1,60
2	Metiletilcetona	Whatmann-17	No aparece	0,56 $\pm$ 0,06	98,53 $\pm$ 1,84
3	Metanol-Cloroformo 1:9	Whatmann-17	0,07 $\pm$ 0,03	0,62 $\pm$ 0,03	91,6 $\pm$ 2,36
4	Metanol-Cloroformo 1:9	ITLC-SG	No aparece	0,64 $\pm$ 0,07	91,11 $\pm$ 8,60
5	NaCl 0,9%	ITLC-SG	0,67 $\pm$ 0,09	0,21 $\pm$ 0,05	90,19 $\pm$ 3,40
6	NaCl 0,9%	Whatmann-17	No aparece	0,45 $\pm$ 0,08	97,58 $\pm$ 3,80
7	Metanol-H <sub>2</sub> O 85:15	ITLC-SG	No Reproducible	0,42 $\pm$ 0,04	96,82 $\pm$ 0,04
8	Metanol-H <sub>2</sub> O 85:15	Whatmann-17	No aparece	0,46 $\pm$ 0,07	96,82 $\pm$ 6,35
9	Éter Dietílico	Whatmann-17	0,09 $\pm$ 0,03	0,62 $\pm$ 0,06	92,79 $\pm$ 1,65

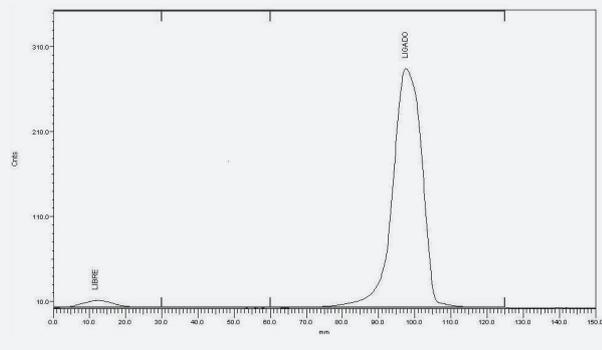
**Figura 1a. Radiocromatograma de  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano. Fase móvil: Metanol-Cloroformo 1:9. Fase estacionaria: Papel Whatmann -17**



**Figura 1b. Radiocromatograma de  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano. Fase móvil: Disolución NaCl 0.9%. Fase estacionaria: ITLC-SG**



**Figura 1c. Radiocromatograma de  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano. Fase móvil: Éter Dietílico. Fase estacionaria: Papel Whatmann -17**



las fracciones libre y ligada no se separan, y por tanto en realidad corresponde a la suma de ambas.

## CONCLUSIÓN

Se ha estudiado la separación cromatográfica de  $^{123}\text{I}$  libre y ligado en el radiofármaco  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano, ensayándose un total de 11 posibles sistemas cromatográficos:

- Los sistemas que utilizan papel Whatmann-3 dan resultados inaceptables con todas las fases móviles.
- El Metanol-Agua 85:15 dio resultados no reproducibles con ITLC-SG para el  $^{123}\text{I}$  libre.

- Los sistemas cuyas fases móviles eran Metiletilcetona y Metanol- $\text{H}_2\text{O}$  no separaron el  $^{123}\text{I}$  libre del ligado.
- Los mejores resultados se han obtenido con Metanol-Cloroformo 1:9/Whatmann-17, NaCl 0.9%/ITLC-SG y Éter Dietílico/Whatmann-17.
- Estos sistemas pueden considerarse útiles para un adecuado control de calidad del radiofármaco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martins P, Silva J, Ramos M, Oliveira I, Felgueiras C, Herrerias R et al. Radiochemical stability of radiopharmaceutical preparations. En: Associação Brasileira de Energia Nuclear. Ponencias de 2011 International Nuclear Atlantic Conference; 24-28 octubre 2011; Belo Horizonte, Brazil; 2011.
2. Kopp S. Monographs. Radiopharmaceuticals: Supplementary information. Working document QAS/08.264/Rev.1. Geneva 27, Switzerland; 2008.
3. Rankin A, Zimmer M, Riehle L, Spies S. Rapid miniaturized chromatography system for I-123 Ioflupane. J Nucl Med. 2012; 53 Supl 1: 2729.