

IZOTOPY PROMIENIO- TWÓRCZE	NORMA BRANŻOWA	BN-74
	Otwarte źródła promieniotwórcze Preparat - ³²P	3422-12
	Roztwór ortofosforanu sodowego do iniekcji	Grupa katalogowa XVIII 14

1. WSTĘP

1.1. Przedmiot normy. Przedmiotem normy jest roztwór wodny ortofosforanu sodowego znaczonego fosforem-32, do iniekcji.

Ortofosforan sodowy otrzymuje się przez zobojętnienie ługiem sodowym roztworu kwasu ortofosforowego-³²P w rozcieńczonym kwasie solnym.

Fosfor-32 otrzymuje się w reakcji jądrowej

$$^{32}\text{S} (n, p)^{32}\text{P}$$

przy czym jako materiał tarczowy stosuje się siarkę elementarną.

Ortofosforan sodowy-³²P do iniekcji oznaczony jest symbolem katalogowym MP-9.

1.2. Określenia — wg PN-73/J-01003 ark. 04.

2. OZNACZENIE

ORTOFOSFORAN SODOWY-³²P, MP-9 BN-74/3422-12

3. WYMAGANIA

3.1. Wygląd zewnętrzny. Roztwór ortofosforanu sodowego-³²P powinien być bezbarwną, przezroczystą cieczą bez zawiesin i osadów.

3.2. Wymagania fizykochemiczne

Wymagania	
a) Zawartość fosforu, mg/cm ³ , nie więcej niż ¹⁾	1
b) Stężenie promieniotwórcze, mCi/cm ³	1 ÷ 20
c) Czystość radionuklidowa, %, nie mniej niż	99,0
d) Czystość chemiczna, %, nie mniej niż	99,0
e) Czystość chemiczna — zawartość poszczególnych pierwiastków, µg/cm ³ , nie więcej niż: arsenu, ołowiu, srebra, kadmu, cynku, chromu, manganu, baru, żelaza, aluminium, wapnia i boru	5
f) pH	6,0 ÷ 7,0
g) Izotoniczność	izotoniczny

¹⁾ Oznaczanie wykonuje się na życzenie odbiorcy.

3.3. Sterylność. Preparat-³²P roztwór ortofosforanu sodowego do iniekcji powinien być sterylny wg 5.2.8.

3.4. Apirogenność. Preparat powinien być przyrządzony na wodzie apirogennej wg 5.2.9. Apirogenność preparatu sprawdza się na życzenie odbiorcy.

4. PAKOWANIE, ZNAKOWANIE

Opakowanie bezpośrednie — butelki do antybiotyków wg BN-64/3422-01. Opakowanie transportowe typu A wg PN-74/J-08001.

Znakowanie opakowania bezpośredniego — wg BN-69/3422-07.

5. BADANIA

5.1. Pobieranie próbek. Z każdej partii otrzymanego produktu po dokładnym wymieszaniu należy pobrać 5 próbek o objętości do 0,5 cm³ każda. Do pobierania próbek należy użyć czystej i suchej pipety przepłukanej kilkakrotnie badanym roztworem. Cztery pobrane próbki należy przekazać do badań wg 5.2, a piątą pozostawić na okres dwóch tygodni, licząc od dnia wysyłki jako próbkę do badań rozjemczych.

5.2. Rodzaje i opis badań

5.2.1. Sprawdzanie wyglądu zewnętrznego. Badana próbka należy poddać oględzinom po upływie co najmniej 1 godz od chwili jej pobrania.

Wynik należy uznać za pozytywny wtedy, gdy po wstrząśnięciu próbka nie różni się od wyglądu wody destylowanej umieszczonej w analogicznej butelce.

5.2.2. Określanie zawartości fosforu. Zawartość fosforu w 1 cm³ badanego roztworu należy obliczyć ze stosunku ściśle określonej ilości dodanego fosforu nieaktywnego (mg) do sumarycznej objętości roztworu (cm³).

Jeśli jest konieczne analityczne oznaczenie zawartości fosforu, należy zastosować dowolną me-

Zgłoszona przez Instytut Badań Jądrowych — Ośrodek Produkcji i Dystrybucji Izotopów
Ustanowiona przez Prezesa Urzędu Energii Atomowej dnia 26 lutego 1974 r. jako norma obowiązująca
w zakresie produkcji od dnia 1 stycznia 1975 r. (Dz. Norm. i Miar nr 17/1974 poz. 57)

todę zapewniającą dokładność do $\pm 5\%$, np. metodę kolorymetryczną [1].

5.2.3. Pomiar stężenia promieniotwórczego należy wykonać dowolną metodą pomiarową z dokładnością $\pm 10\%$.

5.2.4. Oznaczanie czystości radionuklidowej należy wykonać dowolnymi metodami, w których wykrywalność poszczególnych zanieczyszczeń gamma promieniotwórczych wynosi co najmniej $0,1\%$, a zanieczyszczeń beta promieniotwórczych co najmniej $0,3\%$.

5.2.5. Oznaczanie czystości radiochemicznej metodą wstępującej chromatografii bibułowej

5.2.5.1. Odczynniki

- a) Alkohol izopropylowy cz.d.a.
- b) Woda amoniakalna, 25-procentowy roztwór cz.d.a.
- c) Kwas trójchlorooctowy cz.d.a.
- d) Molibdenian amonowy cz.d.a.
- e) Kwas azotowy stężony cz.d.a.
- f) Ortofosforan jednosodowy, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, cz.d.a.
- g) Pirofosforan potasowy, $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, cz.d.a.
- h) Kwas metafosforowy, HPO_3 , cz.d.a.

5.2.5.2. Przygotowanie do oznaczania

- a) Przygotowanie roztworu nośników

Roztwór I: 0,755 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ rozpuścić w 50 cm^3 wody.

Roztwór II: 1,550 g $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ rozpuścić w 50 cm^3 wody.

Roztwór III: 0,156 g HPO_3 rozpuścić w 10 cm^3 wody; roztwór III przygotowywać bezpośrednio przed oznaczaniem (lub najwyżej 4 dni przed oznaczaniem).

Roztwór nośników przygotowywać przez zmieszanie roztworów I, II, III w stosunku objętościowym 1 : 1 : 2 bezpośrednio przed nanoszeniem na bibułę.

- b) Przygotowanie roztworu rozwijającego: do 75 cm^3 alkoholu izopropylowego dodać 25 cm^3 wody, 5 g kwasu trójchlorooctowego i $0,3 \text{ cm}^3$ 25-procentowej wody amoniakalnej (pH roztworu w granicach $1,5 \div 2,0$).

- c) Przygotowanie roztworu wywołującego

Roztwór IV: 5 g molibdenianu amonowego rozpuścić w 10 cm^3 wody.

Roztwór V: 12 cm^3 stężonego HNO_3 zmieszać z 24 cm^3 wody. Roztwór IV wprowadzić do roztworu V stale mieszając.

- d) Przygotowanie pasków bibuły: z arkusza bibuły Whatman 1 wyciąć (wzdłuż kierunku fabrycznego) paski długości 50 cm i szerokości 1,3 cm; zaznaczyć grafitowym ołówkiem linię startową w odległości około 5 cm od końca paska.

5.2.5.3. Wykonanie oznaczania

a) Rozdzielenie chromatograficzne

Na co najmniej dwa paski bibuły należy nanieść mikropipetką na miejsce startu $5 \mu\text{l}$ roztworu nośników. Następnie odczekać, aby plama wyschła (nie stosować suszenia ogrzanym powietrzem) i nanieść w to samo miejsce w boksie rękawicowym około $5 \mu\text{l}$ roztworu badanego. Mikropipetkę należy uprzednio przepłukać badanym roztworem co najmniej 3-krotnie. Roztworu tego nie należy rozcieńczać przed oznaczaniem. Paski z naniesionymi roztworami umieścić w komorze chromatograficznej, wysyczonej uprzednio przez co najmniej 24 godz parami roztworu rozwijającego, i rozwinąć chromatogram w temperaturze pokojowej w ciągu $12 \div 17$ godz.

Po wyjęciu i zaznaczeniu czoła chromatogramu, paski wysuszyć i spryskać roztworem wywołującym za pomocą rozpylacza. Żółta plama ortofosforanów ($R_f = 0,67 \pm 0,04$) pojawia się natychmiast. Plamy identyfikujące ewentualne zanieczyszczenia radiochemiczne: pirofosforany ($R_f = 0,38 \pm 0,03$) i polifosforany ($R_f = 0,0 - 0,22$) pojawiają się pod wpływem promieni słonecznych lub naświetlania lampą kwarcową dopiero po około 5 min i mają początkowo zabarwienie niebieskie, które z upływem czasu lub w podwyższonej temperaturze przechodzi w żółte.

Paski ponownie dokładnie wysuszyć i okleić obustronnie przezroczystą taśmą o grubości poniżej 0,1 mm.

b) Pomiar radiochromatogramu

Oklejony radiochromatogram umieścić za ekranem ze szkła organicznego i pociąć na odcinki długości najwyżej 3 cm tak, aby każda z powstałych plam mieściła się na oddzielnym wycinku (w przypadku plam większych lub tak zwanych ogonów ta sama plama może zajmować kilka wycinków). Wycinanie należy wykonać tak, aby z obydwu stron barwnej plamy pozostawić niezabarwione kawałki bibuły o szerokości co najmniej 0,5 cm. Pocięte kawałki oznaczyć kolejno i opisać, przyporządkowując poszczególne wycinki zidentyfikowanym składnikom.

Przykład pocięcia chromatogramu i przypisania odcinków odpowiednim składnikom podano w załączniku.

Pomiar tak otrzymanych wycinków należy wykonać za pomocą licznika scyntylicyjnego z wnetkowym kryształem NaJ/Tl , stosując aluminiowe naczynko pomiarowe z osłoną ołowianą wg rys. 1 z publikacji [2]. Odcinki o długości powyżej 1,5 cm należy przed umieszczeniem w naczynku zgiąć na połowę.

5.2.5.4. Wynik. Czystość radiochemiczną preparatu określa procentowa zawartość formy ortofosforanowej. Za wynik oznaczania należy przy-

jąc średnią arytmetyczną wszystkich równoległych oznaczeń (co najmniej dwóch), których rozstęp R nie przekracza następujących wartości:

$$R \leq 0,68 \text{ dla dwóch równoległych oznaczeń,}$$

$$R \leq 0,80 \text{ dla trzech równoległych oznaczeń.}$$

Preparat należy uznać za dobry, jeśli średnia arytmetyczna obliczona dla dwóch równoległych oznaczeń wynosi co najmniej 98,6%, a dla trzech równoległych oznaczeń co najmniej 98,8%.

5.2.6. Oznaczanie czystości chemicznej należy wykonać metodą spektrograficzną z dokładnością $\pm 20\%$.

5.2.7. Pomiar pH należy wykonać z dokładnością do $\pm 0,1$ jednostki pH.

5.2.8. Badanie sterylności preparatu należy wykonać wg Farmakopei Polskiej IV t. 2, str. 75—79.

5.2.9. Próbę na obecność pirogenów należy wykonać wg Farmakopei Polskiej IV t. 2, str. 79—81.

5.2.10. Obliczanie izotoniczności preparatu należy wykonać przez obliczenie współczynnika osmotycznego (F_o) roztworu ortofosforanu sodowego- ^{32}P wg wzoru [3], uwzględniając obecność wszystkich składników roztworu

$$F_o = \frac{n \cdot G}{M}$$

w którym:

n — liczba jonów, na które dysocjuje cząsteczka,

G — ilość substancji rozpuszczonej w 100 cm³ roztworu, w gramach,

M — masa cząsteczkowa.

Wartość współczynnika osmotycznego powinna wynosić

$$0,029 \leq F_o \leq 0,032$$

Producent gwarantuje izotoniczność preparatu.

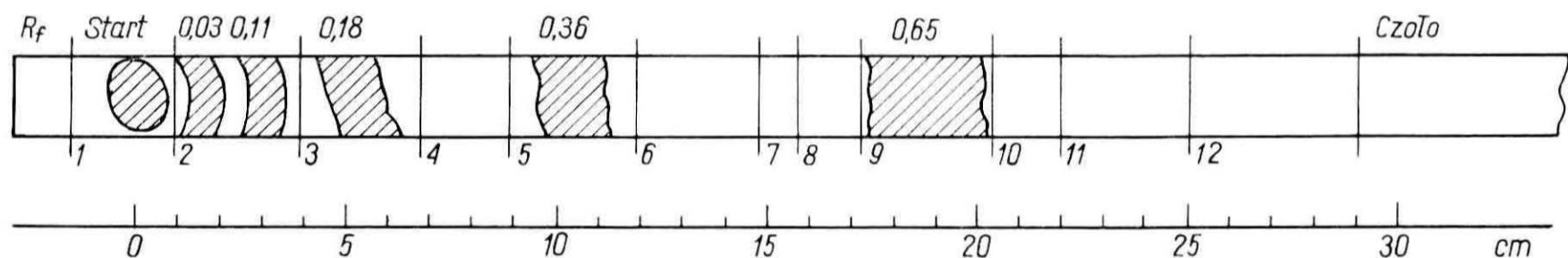
5.3. Świadczenie źródła. Do preparatu należy dołączyć świadectwo źródła wg BN-69/3422-07.

K O N I E C

Informacje dodatkowe

Z A Ł A C Z N I K

PRZYKŁAD POCIĘCIA RADIOCHROMATOGRAMU ORAZ IDENTYFIKACJI I OBLICZENIA ZAWARTOŚCI POSZCZEGÓLNYCH SKŁADNIKÓW



BN-74/3422-12-Z

Nr kolejny odcinka radiochromatogramu	R_f	Składnik	N_c imp/min	$N_c - N_t$ imp/min	Zawartość procentowa %
1	0,00	polifosforany	3,140	2,450	$\frac{2450 + 410 + 45}{350 \cdot 002} \cdot 100 = 0,83$
2	0,03	polifosforany	1,100	410	
3	0,11	polifosforany	735	45	
4	—	—	717	27	$\frac{810 \cdot 100}{350 \cdot 002} = 0,23$
5	0,18	pirofosforany	1,500	810	
6	—	—	720	30	$\frac{14710 + 311870 + 19440}{350 \cdot 002} \cdot 100 = 98,86$
7	—	—	900	210	
8	—	ortofosforany (odcinek styka się z plamą)	15,400	14,710	
9	0,36	ortofosforany	312560	311870	$\frac{14710 + 311870 + 19440}{350 \cdot 002} \cdot 100 = 98,86$
10	—	ortofosforany (odcinek styka się z plamą)	20130	19440	
11	—	—	685	—	350,002
12	—	—	685	—	

N_c — liczba impulsów otrzymana z pomiaru odcinka.

N_t — liczba impulsów tła; $N_t = 690$.

INFORMACJE DODATKOWE

1. Instytucja opracowująca normę Instytut Badań Jądrowych — Ośrodek Produkcji i Dystrybucji Izotopów.

2. Normy i dokumenty związane

PN-73/J-01003 ark. 04 Technika jądrowa. Nazwy i określenia. Źródła promieniotwórcze

PN-74/J-08001 Źródła promieniotwórcze. Opakowania transportowe

BN-64/3422-01 Otwarte źródła promieniowania. Opakowanie bezpośrednie i znakowanie emiterów promieniowania beta i gamma

BN-69/3422-07 Otwarte źródła promieniowania. Znako-

wanie i świadectwo źródła
Farmakopea Polska IV t. 2 (1970).

3. Zalecenia międzynarodowe

RWPG PC 3506-72 Радиоактивные препараты. Раствор натрия фосфата, меченого фосфором-32, для инъекции

4. Wykaz literatury

1. Marczenko Z.: Kolorymetryczne oznaczanie pierwiastków. Warszawa: WNT 1968

2. Radoszewski T., Zalenay K.: *Nukleonika* 11, 659 (1966)

3. Krówczyński L.: Technologia postaci leków. Warszawa: PZWL 1969, str. 244

5. Autorzy projektu normy

Dr E. Rakowska, mgr J. Lisewska — Instytut Badań Jądrowych — Ośrodek Produkcji i Dystrybucji Izotopów.