

FARMACOPEA REGIONAL

CTT-RADIOFARMACOS

5 MAY2014
CTT-RAD-03-03

TECNECIO (^{99m}Tc) MEDRONATO DE SOLUCION INYECTABLE

Control del Documento

I- Definiciones, acronismos, abreviaturas

No Aplica a este documento

II- Documentos de Referencia

DOC. ID	TITULO	LOCALIZACIÓN
N.A.	Monografía Tecnecio (^{99m}Tc) Medronato de- Solución Inyectable	Farmacopea Argentina VIII Ed.
N.A.	Documento Solução Injetavel de Medronato de Sodio (^{99m}Tc)	Propuesta monografía- Documento Brasil de fecha 22/03/2012

III- Historial del Documento

VERSIÓN	QUIEN	FECHA	QUE
00	CTT- Radiofarmacos	24-Mar-2012	Documento de trabajo-Tabla comparativa monografías MDP F.A. y F.B. elaborada por
01	CTT- Radiofarmacos	10- Abr- 2012	Documento de trabajo- Texto comparativo monografías MDP F.A. y F.B. elaborada por
02	CTT- Radiofarmacos	06-Mar-2013	Documento de trabajo- Puntos armonizados y pendientes de armonización
03	CTT-Radiofármacos	05-May-2014	Ajuste del CTT-RAD03-02 al formato acordado con el GE en Brasilia en Marzo 2014
04	CTT-Radiofármacos	09-Sep-2014	Eliminación de los ítems Fórmula y Masa Molecular, Especificación y ensayo de Estaño. Se reajustó al formato actualizado. Se incorpora Metodología unificada para ensayo de Biodistribución. Se elimina en el ensayo de Pureza radioquímica el texto que indicaba que se pueden usar dos métodos alternativos

TECNECIO (^{99m}Tc), MEDRONATO DE SODIO SOLUCIÓN INYECTABLE

Sinonimia: Metilendifosfonato de sodio (^{99m}Tc)
Denominación Común Internacional - DCI - XXX
Denominación Común Brasileira - DCB - medronato de sódio (^{99m}Tc)-09794
CAS [121524-79-6]

Definición - La Solución Inyectable de Medronato de sodio (Tecnecio-99m) es una solución estéril límpida e incolora compuesta por el complejo de tecnecio-99m con metilendifosfonato de sodio y una sal de estaño (II). Debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la actividad declarada de tecnecio-99m en la fecha y hora indicada en el rótulo. La actividad presente en otras formas químicas que no sean el complejo medronato de Tecnecio-99m no debe ser mayor de 10,0 por ciento de la actividad total. Puede contener conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes y soluciones reguladoras apropiadas. La solución inyectable de medronato de sodio (Tecnecio- 99m) se prepara a partir de la Solución Inyectable de Pertecnecio de Sodio (Tecnecio-99m) y componentes estériles y apirógenos.

Identificación

A - Debe responder al ensayo de Identificación A en Solución Inyectable de Pertecnecio (^{99m}Tc) de Sodio.

B - Examinar el cromatograma obtenido en el ensayo de pureza radioquímica. La distribución de la actividad contribuye a la identificación de la preparación.

C - Examinar por cromatografía en capa delgada <...> utilizando como solución de referencia una solución de ácido medrónico en cloruro de sodio de forma tal de obtener una concentración de medronato y de cloruro de sodio igual a la solución muestra. Desarrollar el cromatograma utilizando una mezcla de 2-propanol, ácido clorhídrico 1 M y metil etil cetona en relación (20:30:60 V:V:V).

Secar la placa al aire y rociar con una solución de molibdato de amonio <...>. Exponer la placa a la luz ultravioleta a 254 nm durante 10 minutos. La mancha principal en el cromatograma obtenido con

la solución muestra es similar en posición y color a la mancha en el cromatograma obtenido con la solución de referencia.

Determinación del pH <...> *1
Entre 4,0 y 8,0.

Pureza radioquímica

QUEDA PENDIENTE DE RESOLUCIÓN.

Método 1:

Fase estacionaria - Emplear una placa de fibra de vidrio (*ver <>*), recubierta con gel de sílice para cromatografía. Emplear una placa tal que, durante el desarrollo, la fase móvil migre entre 10 y 15 cm por aproximadamente 10 minutos.

Solución muestra - Emplear la Solución Inyectable de Medronato de Tecnecio (^{99m}Tc) en una concentración radiactiva apropiada

Fase móvil - Solución de 136,0 g por litro de acetato de sodio (*ver <>*)

Procedimiento - Aplicar sobre la placa entre 5 y 10 μl de la solución muestra. Desarrollar inmediatamente los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente entre 10 y 15 cm de la longitud de la placa y dejar secar. Determinar la distribución de la actividad empleando un detector apropiado. El tecnecio 99m hidrolizado y el tecnecio 99m en forma coloidal permanecen en el punto de origen. El complejo de medronato de tecnecio 99m y el ión pertecnecio (^{99m}Tc) migran con el frente del solvente.

B - Fase estacionaria y Solución muestra - Proceder según se indica en A.

Fase móvil - Metiletilcetona.

Procedimiento - Aplicar sobre la placa entre 5 y 10 μl de la Solución muestra y secar rápidamente. Desarrollar inmediatamente los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente entre 10 y 15 cm de la longitud de la placa y dejar secar al aire. Determinar la distribución de la actividad empleando un detector apropiado. El ión pertecnecio (^{99m}Tc) migra con el frente del solvente. El complejo de medronato de tecnecio 99m y el tecnecio 99m en forma coloidal quedan retenidos en el punto de origen. El porcentaje de actividad correspondiente a la suma de los porcentajes de actividad de las impurezas en los cromatogramas obtenidos en los ensayos A y B,

no debe ser mayor de 10,0 %.

Método 2

A- Fase estacionaria: utilizar una tira de papel cromatográfico.

Fase móvil: solución de cloruro de sodio 0,9 g/L (*ver <>*)

Procedimiento: Aplicar sobre la placa entre 5 y 10 µl de la solución muestra y secar rápidamente. Desarrollar inmediatamente los cromatogramas por un período de tiempo adecuado que permita la separación de las especies y dejar secar al aire. Determinar la distribución de la actividad empleando un detector apropiado. El ión pertechnetato (^{99m}Tc) y el complejo de medronato de tecnecio 99m migran con el frente del solvente. El tecnecio 99m en forma coloidal queda retenido en el punto de origen.

B -Fase estacionaria: utilizar una tira de papel cromatográfico.

Fase móvil: Metanol y agua (85:15) (<>)

Procedimiento: Aplicar sobre la placa entre 5 y 10 µl de la solución muestra y secar rápidamente. Desarrollar inmediatamente los cromatogramas por un período de tiempo adecuado que permita la separación de las especies y dejar secar al aire. Determinar la distribución de la actividad empleando un detector apropiado. El ión pertechnetato (^{99m}Tc) migra con el frente del solvente. El complejo de medronato de tecnecio 99m y el tecnecio 99m en forma coloidal quedan retenidos en el punto de origen.

El porcentaje de actividad correspondiente a la suma de los porcentajes de actividad de las impurezas en los cromatogramas obtenidos en los ensayos A y B no debe ser mayor de 10,0 %.

Biodistribución

Administrar por vía intravenosa, un volumen máximo de 0,2 mL, en la vena caudal o safena de 3 ratas (150-250 g), equivalente a no más de 0,05 mg de medronato de sodio. Medir la actividad de la jeringa antes y después de la administración. Determinar el porcentaje de radioactividad en cada órgano conforme a la fórmula: $(A/B) \times 100$, donde A es la radioactividad del órgano y B la radioactividad total, que equivale a la diferencia entre las dos medidas de la jeringa, menos la actividad de la cola. Para ello, los animales serán sacrificados a la hora o a las dos horas post inyección según las siguientes consideraciones:

a) Determinación a la primera hora: sacrificar los animales a una hora post inyección y retirar cuidadosamente un fémur, el hígado, los riñones y la cola si la administración fuera por la vena caudal de acuerdo a <...> *Preparaciones Radiofarmacéuticas*. Debe encontrarse no menos que 1,0% de radioactividad en fémur y no más de 5% en hígado o riñones en no menos de 2 de los 3 animales.

b) Determinación a las dos horas: Sacrificar los animales dos horas después de la inyección. Extirpar cuidadosamente un fémur, el hígado y muestras de sangre. Pesar la sangre. Extirpar la cola si se ha empleado la vena caudal para la inyección.

Medir la actividad de dichos órganos mediante un instrumento apropiado según se indica Biodistribución en <....>. *Preparaciones radiofarmacéuticas*.

Calcular la actividad por unidad de masa en la sangre y corregirla multiplicando por el factor $m/200$ siendo m el peso corporal de la rata, expresada en gramos. En no menos de dos de las tres ratas, la actividad en el fémur no debe ser menor de 1,5 % y no más de 1,0 % se debe encontrar en el hígado. La actividad en la sangre, efectuada la corrección, no debe ser mayor de 0,05 %.

Esterilidad

Debe cumplir con los requisitos en *Esterilidad* en <...> *Preparaciones radiofarmacéuticas*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <...>

Debe contener menos de $175/V$ UI/ml de la inyección, en donde V es la dosis máxima recomendada por mL a la fecha de vencimiento.

Radioactividad

Medir la actividad de la Solución Inyectable de Medronato de Tecnecio (^{99m}Tc) empleando un activímetro debidamente calibrado. (*ver <...> Preparaciones Radiofarmaceuticas*)

Acondicionamiento y Almacenamiento

Proceder según se indica en Almacenamiento en <...> Preparaciones radiofarmacéuticas. Mantener a temperatura ambiente.

Rotulado

Proceder según se indica en *Rotulado* en <...> *Preparaciones radiofarmacéuticas*.