

FARMACOPEA MERCOSUR

CTT-RADIOFARMACOS

06 MAR 2013
CTT-RAD-03-02

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

Control del Documento

I- Definiciones, acronismos, abreviaturas

MDP: metilendifosfonato

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 Brasil
01	CTT- Radiofarmacos	10- Abr- 2012	Documento de trabajo- Texto comparativo monografías MDP F.A. y F.B. elaborada por Brasil
02	CTT- Radiofarmacos	06-Mar-2013	Documento de trabajo- Puntos armonizados y pendientes de armonización

ANEXO III

CTT-RAD03-02

06-03-2013

Página 2 de 5

<p style="text-align: center;">TECNECIO (^{99m}Tc), MEDRONATO DE sodio SOLUCIÓN INYECTABLE</p>	<p style="text-align: center;">OBSERVACIONES</p>
<p>DCB: medronato de sodio (^{99m}Tc) N° DCB: 09794 Nombre en latin: Technetii (^{99m}Tc) medronati solutio iniectionis Sinonimia: Metilendifosfonato de sodio (^{99m}Tc) Fórmula Molecular: Masa Molecular: Nombre Químico: Metilendifosfonato de sodio – ^{99m}Tc No. CAS: [121524-79-6]</p>	<p>Con respecto a la fórmula molecular acordamos citarla si esta se conoce, pero si no es así poner la fórmula tentativa (XXX)n Con respecto a la masa molecular acordamos citarla si se conoce pero en caso contrario si no es así no se pone nada.</p>
<p>Definición La Solución Inyectable de Medronato de sodio Tecnecio 99m es una solución estéril 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. La solución contiene una cantidad de estaño (Sn) que no debe ser mayor de 3 mg por mL. Puede contener conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes y soluciones reguladoras apropiadas. La solución inyectable de medronato de tecnecio (^{99m}Tc) se prepara a partir de la Solución Inyectable de Pertecnecio (^{99m}Tc) de Sodio y componentes estériles y apirógenos.</p>	<p>Con respecto a la concentración de estaño considerar la observación en el ítem correspondiente</p>
<p>Caracteres Generales Solución límpida e incolora.</p>	
<p>CONSERVACIÓN, EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO Proceder según se indica en <i>Almacenamiento en <></i> Preparaciones Radiofarmacéuticas</p>	
<p>ENSAYOS 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</p>	<p>En referencia al punto C acordamos incorporar esta metodología de trabajo cuando se logre acceder a estándares de referencia adecuados. Actualmente no se dispone de ellos y se elevará la solicitud al SQR</p>

ANEXO III

CTT-RAD03-02

06-03-2013

Página 3 de 5

<p>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.</p>	
<p>Pureza radioquímica Se podrá utilizar indistintamente cualquiera de los métodos (1 o 2) descritos a continuación. Método 1: A - Fase estacionaria - Emplear una placa de fibra de vidrio (<i>ver <></i>), 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 (99mTc) en una concentración radiactiva apropiada Fase móvil - Solución de 136,0 g por litro de acetato de sodio (<i>ver <></i>) 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 pertecneciato (99mTc) 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 pertecneciato (99mTc) 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 (<i>ver <></i>)</p>	<p>El grupo de trabajo considera que ambas técnicas son equivalentes. De acuerdo a lo conversado con el GE se nos indicó la posibilidad de incluir metodologías alternativas en virtud de fluctuación de la disponibilidad de los insumos en nuestra región. La decisión final dependerá del GE en cuanto al formato de las monografías.</p>

ANEXO III

CTT-RAD03-02

06-03-2013

Página 4 de 5

<p>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 pertecneciato (^{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.</p> <p>B -Fase estacionaria: utilizar una tira de papel cromatográfico.</p> <p>Fase móvil: Metanol y agua (85:15) (<>)</p> <p>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 pertecneciato (^{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.</p> <p>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 %.</p>	
<p>Determinación del pH <...> Entre 4,0 y 8,0</p>	<p>Garantizar que en capítulo general que describe el ensayo de pH se contemple el uso de tiras para la medición de pH.</p>
<p>Biodistribución Distribución Biológica: 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. Sacrificar los animales 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 <i>Preparaciones Radiofarmacéuticas</i>. 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. 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.</p>	<p>Brasil y Uruguay acuerdan con la técnica de biodistribución adjunta. Argentina no se opone pero realizará estudios de validación en su país para poder aprobarla debido a exigencias legales internas. Brasil y Uruguay proveerán a la Argentina juegos de reactivos de medronato de sodio para completar el estudio. Los datos obtenidos serán informados a todos los países involucrados.</p>
<p>Esterilidad Debe cumplir con los requisitos en <i>Esterilidad en <> Preparaciones Radiofarmacéuticas</i>.</p>	
<p>Ensayo de endotoxinas bacterianas Debe contener menos de 175/V UI/ mL de la inyección, en donde V es la dosis máxima recomendada en mL a la fecha de vencimiento.</p>	

ANEXO III

CTT-RAD03-02

06-03-2013

Página 5 de 5

Estaño No debe contener más de 3 mg por mililitro.	Se va a consultar a los respectivos países y a la farmacopea Europea la factibilidad y necesidad de realizar este estudio.
RADIOACTIVIDAD Medir la actividad de la Solución Inyectable de Medronato de Tecnecio (^{99m}Tc) empleando un activímetro debidamente calibrado. (<i>ver <...> Preparaciones Radiofarmacéuticas</i>)	
ROTULADO Proceder según se indica en Rotulado (<i>ver <...>. Preparaciones radiofarmacéuticas</i>)	