

## ANEXO VI

### TABELA COMPARATIVA: MONOGRAFIA DE DTPA DA FARMACOPEIA ARGENTINA E PROPOSTA DE MONOGRAFIA DE 99m-Tc Pentetato (DTPA) SOLUÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

Farmacopeia Argentina 8ª edição (SODIO TECNECIO (99mTc), PENTETATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE)	Proposta Brasileira da Monografia do TECNÉCIO PENTETATO DE SÓDIO (99mTc) SOLUÇÃO INJETÁVEL	Comentários del Comitê Técnico Temático de Radiofármacos del Brasil y Uruguay
<p><b>Definición</b> - La Solución Inyectable de Pentetato de Tecnecio (99mTc) es una solución estéril y apirógena compuesta por el complejo del tecnecio 99m con dietilentriaminopentaacetato de sodio (DTPA) o de dietilentriaminopentaacetato trisódico cálcico y una sal de estaño (II). Se prepara a partir de la <i>Solución Inyectable de Pertecneciato (99mTc) de Sodio</i> y componentes estériles y apirógenos. Debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la actividad debida al tecnecio 99m con fecha y hora indicada en el rótulo. No menos del 90,0 por ciento de la actividad debe corresponder al tecnecio 99m en forma de complejo con pentetato de sodio o con pentetato trisódico cálcico. <del>La solución contiene una cantidad variable de estaño, que no debe ser mayor de 1 mg por mL.</del> Puede contener conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes y soluciones reguladoras apropiadas.</p> <p><b>Caracteres Generales</b> - Solución transparente, incolora o ligeramente amarilla.</p>	<p><b>Incluir na Monografia Mercosul:</b></p> <p>DCB: pentetato de sódio (99m Tc) Nº DCB: 09748 Nombre en latin: Technetii (<sup>99m</sup>Tc) pentetatis solutio iniectabilis Sinonímia: pentetato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>10</sub><sup>99m</sup>Tc Masa Molecular: Nombre Químico: No. CAS: 65454-61-7</p>	<p>(1) Brasil: Farmacopea Argentina – contempla sal de sódio y de cálcio, pero en el título de la monografía está sal de sódio. Brasil utiliza sal de sódio. Uruguay aclaró que en algunas preparaciones se agregan sales de calcio por lo cual pueden existir en solución complejos que contengan calcio.</p> <p>(2) Farmacopea argentina - Establece el criterio para el estaño mas no describe el ensayo para el estaño. Brasil y Uruguay sugieren retirar este requisito. Este tema fue abordado en la monografía del MDP, aguardando definición por parte de Argentina</p>
<p><b>Identificación</b> <b>A</b> - Debe responder al ensayo de <i>Identificación A</i> en <i>Solución Inyectable de Pertecneciato (99mTc) de Sodio</i>. <b>B</b> - Examinar el cromatograma obtenido en el</p>		<p>Farmacopea Americana (USP) no utiliza patrón de referencia; farmacopea europea preconiza el ensayo con dimetilglioxima para identificación, de la misma forma que la farmacopea argentina.</p>

## ANEXO VI

### TABELA COMPARATIVA: MONOGRAFIA DE DTPA DA FARMACOPEIA ARGENTINA E PROPOSTA DE MONOGRAFIA DE 99m-Tc Pentetato (DTPA) SOLUÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

Farmacopeia Argentina 8ª edição (SODIO TECNÉCIO (99mTc), PENTETATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE)	Proposta Brasileira da Monografia do TECNÍCIO PENTETATO DE SÓDIO (99mTc) SOLUÇÃO INJETÁVEL	Comentários del Comitê Técnico Temático de Radiofármacos del Brasil y Uruguay
<p>ensayo de <i>Pureza radioquímica</i>. La distribución de la actividad contribuye a la identificación de la preparación.</p> <p><b>C</b> – Colocar en un tubo de vidrio de 10 ml limpio y seco, un volumen de la Solución Inyectable de Pentetato de Tecnecio (99mTc) equivalente a 2 mg de pentetato. Diluir con agua a 1 ml, si fuera necesario. Transferir 1 ml de agua a un segundo tubo (blanco). Agregar a cada tubo 0,1 ml de una solución de 1 g por litro de sulfato de níquel, 0,5 ml de una solución de ácido acético glacial 50 % v/v y 0,75 ml de una solución de 50 g por litro de hidróxido de sodio, mezclar y comprobar que el pH no sea mayor de 5. Agregar a cada tubo 0,1 ml de una solución alcohólica de 10 g por litro de dimetilglioxima. Mezclar y dejar reposar durante 2 minutos. Ajustar a pH no menor de 12 cada tubo mediante la adición de una solución de 100 g por litro de hidróxido de sodio. Mezclar, comprobar que el pH no es inferior a 12 y dejar reposar durante 2 minutos. Calentar los tubos suavemente en un baño de agua durante 2 minutos. El tubo que contiene la solución en ensayo permanece transparente e incoloro durante toda el procedimiento. La solución correspondiente al blanco se torna de color rojo al adicionar la solución de dimetilglioxima</p>		<p>Brasil y Uruguay sugiere no incluir el ensayo de identificación (C), y adotar monografía USP.</p>

## ANEXO VI

### TABELA COMPARATIVA: MONOGRAFIA DE DTPA DA FARMACOPEIA ARGENTINA E PROPOSTA DE MONOGRAFIA DE 99m-Tc Pentetato (DTPA) SOLUÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

Farmacopeia Argentina 8ª edição (SODIO TECNÉCIO (99mTc), PENTETATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE)	Proposta Brasileira da Monografia do TECNÉCIO PENTETATO DE SÓDIO (99mTc) SOLUÇÃO INJETÁVEL	Comentários del Comitê Técnico Temático de Radiofármacos del Brasil y Uruguay
<del>y se produce un precipitado rojo al calentar el tubo en un baño de agua.</del>		
<b>Determinación del pH</b> <250> Entre 4,0 y 7,5.		Brasil concuerda con la faja propuesta por la Farmacopea Argentina. Substituir <250> por < >.
<b>Estaño</b> No debe contener más de 1 mg por mililitro.		Farmacopea Argentina no describe el ensayo. Brasil y Uruguay sugiere no incluir el ensayo en la monografía MERCOSUR.
<b>Pureza radioquímica</b> <b>A - Fase estacionaria</b> - Emplear una placa de fibra de vidrio (ver 100. <i>Cromatografía</i> ), recubierta con gel de sílice para cromatografía activada a 110 °C durante 10 minutos. Emplear una placa tal que, durante el desarrollo, la <i>Fase móvil</i> migre entre 10 y 15 cm en aproximadamente 10 minutos. <b>Solución muestra</b> - Emplear la Solución Inyectable de Pentetato de Tecnecio (99mTc). <b>Fase móvil</b> - Solución de 9,0 g por litro de cloruro de sodio. <b>Procedimiento</b> - Aplicar sobre la placa entre 5 y 10 µl de la <i>Solución muestra</i> . 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	<b>Pureza Radioquímica:</b> Proceder conforme descrito em <i>Cromatografia em papel</i> < >. A – Determinação da porcentagem de impurezas sob a forma coloidal de tecnécio <u>Fase estacionária:</u> Tira de papel cromatográfico de tamanho e espessura adequados. <u>Fase móvel:</u> Solução de cloreto de sódio 9,0 g L <sup>-1</sup> . <u>Procedimento:</u> Aplicar um volume conhecido da solução amostra de modo a se obter uma taxa de contagem de aproximadamente 20.000 contagens por minuto. Desenvolver o cromatograma por tempo suficiente até resolução da mistura. Determinar a radioatividade ao longo da fita de papel com um detector de radiação adequado. Neste sistema cromatográfico o complexo de pentetato de tecnécio 99m e o íon pertecnetato apresentam Rf 1,0, enquanto	La Farmacopea americana utiliza método de separación por electroforesis con buffer fosfato y NaCl 0,9%.  La farmacopea Europea (Argentina utiliza el mismo método) Utiliza ITLC-SG con NaCl 0,9% para TcO <sub>2</sub> y con MEC para TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup> .  Brasil y Uruguay utiliza cromatografia en papel con NaCl 0,9% para TcO <sub>2</sub> y CP con Acetona para TcO <sub>4</sub> .  Brasil y Uruguay sugiere utilizar cromatografía en papel y acetona, por ser más económico y el soporte ITLC-SG no se encuentra disponible en todos los países.  Brasil utiliza sistema micron (1 x 8, corrida de 6,5 cm), que es más rápido. El método está

## ANEXO VI

### TABELA COMPARATIVA: MONOGRAFIA DE DTPA DA FARMACOPEIA ARGENTINA E PROPOSTA DE MONOGRAFIA DE 99m-Tc Pentetato (DTPA) SOLUÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

Farmacopeia Argentina 8ª edição (SODIO TECNECIO (99mTc), PENTETATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE)	Proposta Brasileira da Monografia do TECNÉCIO PENTETATO DE SÓDIO (99mTc) SOLUÇÃO INJETÁVEL	Comentários del Comitê Técnico Temático de Radiofármacos del Brasil y Uruguay
<p>detector apropiado. Las impurezas correspondientes a la forma coloidal permanecen en el origen. El complejo de pentetato de tecnécio 99m y el ión pertecneciato (99mTc) migran con un Rf cercano a 1.</p> <p><b>B</b> - Fase estacionaria y Solución muestra - Proceder según se indica en A.</p> <p><i>Fase móvil</i> - Metiletilcetona.</p> <p><i>Procedimiento</i> - Aplicar sobre la placa entre 5 y 10 µl de la <i>Solución muestra</i>. 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 ión pertecneciato (99mTc) migra con un Rf cercano a 1, el complejo de pentetato de tecnécio 99m e impurezas en estado coloidal permanecen en el origen.</p> <p>La suma de los porcentajes de actividad correspondientes a las impurezas en los cromatogramas obtenidos en los ensayos A y B no debe ser mayor de 10,0 %.</p>	<p>que a forma coloidal de tecnécio-99m apresenta Rf 0,0.</p> <p>B – Determinação da porcentagem de impurezas sob a forma íon pertecnetato.</p> <p><u>Fase estacionária:</u> Tira de papel cromatográfico de tamanho e espessura adequados.</p> <p><u>Fase móvel:</u> Acetona.</p> <p><u>Procedimento:</u> Aplicar um volume conhecido da solução amostra de modo a se obter uma taxa de contagem de aproximadamente 20.000 contagens por minuto. Desenvolver o cromatograma por tempo suficiente até resolução da mistura. Determinar a radioatividade ao longo da fita de papel com um detector de radiação adequado. Neste sistema cromatográfico o complexo de pentetato de tecnécio-99m e a forma coloidal de tecnécio 99m apresentam Rf 0,0, enquanto que o íon pertecnetato apresenta Rf 1,0.</p>	<p>siendo validado.</p>
<p><b>Esterilidad</b> Debe cumplir con los requisitos en <i>Esterilidad</i> en 1110. <i>Preparaciones radiofarmacéuticas</i></p>	<p>Debe cumplir con los requisitos en <i>Esterilidad</i> en &lt;&gt; <i>Preparaciones Radiofarmaceuticas</i>.</p>	<p>Conforme aprobado para monografia del MDP</p>
<p><b>Ensayo de endotoxinas bacterianas &lt;330&gt;</b></p>	<p>Debe contener menos de 175/V UI/ mL de la</p>	<p>Conforme aprobado para monografia del</p>

## ANEXO VI

### TABELA COMPARATIVA: MONOGRAFIA DE DTPA DA FARMACOPEIA ARGENTINA E PROPOSTA DE MONOGRAFIA DE 99m-Tc Pentetato (DTPA) SOLUÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

Farmacopeia Argentina 8ª edição (SODIO TECNECIO (99mTc), PENTETATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE)	Proposta Brasileira da Monografia do TECNÍCIO PENTETATO DE SÓDIO (99mTc) SOLUÇÃO INJETÁVEL	Comentários del Comitê Técnico Temático de Radiofármacos del Brasil y Uruguay
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	inyección, en donde V es la dosis máxima recomendada en mL a la fecha de vencimiento.	MDP
<b>RADIOACTIVIDAD</b> Medir la actividad de la Solución Inyectable de Pentetato de Tecnecio (99mTc) empleando un activímetro debidamente calibrado (ver 1110. <i>Preparaciones radiofarmacéuticas</i> ).	Medir la actividad de la Solución Inyectable de Medronato de Tecnecio (99mTc) empleando un activímetro debidamente calibrado. (ver <...> <i>Preparaciones Radiofarmacéuticas</i> )	Conforme aprobado para monografía del MDP
<b>ROTULADO</b> Proceder según se indica en Rotulado en 1110. <i>Preparaciones radiofarmacéuticas</i> .	Proceder según se indica en Rotulado (ver <...>. <i>Preparaciones radiofarmacéuticas</i> )	Conforme aprobado para monografía del MDP
	<b>Distribuição Biológica:</b> Administrar intravenosamente, um volume máximo de 0,2 mL, na veia caudal ou safena de três ratos (150 – 250 g), equivalente a não mais que 0,05 g de pentetato de sódio. Medir a atividade na seringa antes e depois da administração. Aguardar uma hora depois da administração, estimular os animais a urinar e então sacrificar os animais. Retirar cuidadosamente rins, fígado, pata, coluna e a cauda (se a administração for por via caudal). Determinar a porcentagem de radioatividade em cada órgão conforme a formula (A/B) x 100, onde A é a radioatividade do órgão e B é a radioatividade total, que equivale à diferença entre as duas medidas da seringa, menos a atividade da cauda.	Farmacopea Argentina y Europea no presentan ensayo biológico, a pesar de estar previsto este ensayo en la USP. Sin embargo, diferente de lo descrito y realizado en el IPEN.  <u>USP</u> : después de 24 horas la radioactividad retenida en el animal no es mayor que 5,0% de la actividad inyectada. El ensayo es realizado en ratón.  <u>OMS</u> : tres ratas, sacrificar 2h después de la inyección. La actividad en orina y vejiga juntas es mayor que 85% de la cantidad inyectada. Menos de 1% de la cantidad inyectada se encuentra en el hígado.

## ANEXO VI

### TABELA COMPARATIVA: MONOGRAFIA DE DTPA DA FARMACOPEIA ARGENTINA E PROPOSTA DE MONOGRAFIA DE 99m-Tc Pentetato (DTPA) SOLUÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

Farmacopeia Argentina 8ª edição (SODIO TECNECIO (99mTc), PENTETATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE)	Proposta Brasileira da Monografia do TECNÍCIO PENTETATO DE SÓDIO (99mTc) SOLUÇÃO INJETÁVEL	Comentários del Comitê Técnico Temático de Radiofármacos del Brasil y Uruguay
	Deve-se encontrar não menos que 65% de radioatividade na soma das atividades encontradas nos rins + bexiga, e menos que do que 1% no fígado, em não menos que dois de três animais.	El método descrito por el Brasil no es farmacopeico. podría testar el método de la OMS. Brasil pregunta sobre la ausencia del ensayo biológico en la monografía de la farmacopea argentina. Se sustituye por ensayo de identificación?  Brasil y Uruguay van a comparar el ensayo de Brasil con el que tiene el Manual Arca.