



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE
PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO
HYNIC-Bombesina-Sn**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

NATALIA ISABEL RUBIO CARRASCO

Q.F.B. CONCEPCIÓN BERENICE CROSBY CASTREJÓN

DIRECTOR INTERNO

Q.F.B. BLANCA ELÍ OCAMPO GARCÍA

DIRECTOR EXTERNO



TOLUCA, MÉXICO

JULIO 2008



*El presente trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares
en el Departamento de Materiales Radiactivos de la Gerencia de Aplicaciones
Nucleares en la Salud bajo la dirección de la
Q.F.B. Blanca Elí Ocampo García.*



AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares por el apoyo brindado para la realización de este proyecto.

A la Q.F.B. Blanca Elí Ocampo García por su enseñanza, paciencia y entusiasmo.

A la Q.F.B. Concepción Berenice Crosby Castrejón por su apoyo y enseñanza.

A la Dra. Guillermina Ferro Flores por su sabiduría y dedicación.

A Myrna y Noé por su apoyo incondicional durante el desarrollo de mi trabajo.

Al personal del Departamento de Materiales Radiactivos por el apoyo brindando y su grata compañía durante mi estancia en el Instituto.

Muchas Gracias.



DEDICATORIAS

A Lalo, mi corazón, la luz y esencia de mi vida...

A Bety, Fede y Nael por su apoyo, cariño y entrega...

A mis seres queridos que no están más conmigo, donde quiera que estén...

Luis, Abuelo, Diego, César...

A mi brother Dan y mis sisters Vane y Lore... los quiero mucho...

A Fam. Carrasco Vázquez por los momentos mágicos y su cariño...

los quiero bien mucho...

A mis amigas y amigos queridísimos por su invaluable amistad, enseñanza, compañía y excelentes momentos juntos...

Yaz, Kris, Myrna, Beto, Naye, Enna, Anita, Miriam, Lore, Stefa, Marianita, Horacio...

A Noé Cruz por ser mi mejor amigo, mi ángel y cómplice...

A mi grupo 93...



CONTENIDO

	Página
Índice general.....	i
Índice de figuras.....	iii
Índice de tablas.....	iv
Lista de abreviaturas.....	v
1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Marco teórico.....	4
<i>Generalidades.....</i>	<i>4</i>
3.1 Aseguramiento de la calidad.....	4
3.1.1 Principios básicos de aseguramiento de la calidad.....	4
3.2 Buenas prácticas de manufactura (BPM).....	4
3.2.1 Buenas prácticas de manufactura en radiofarmacia industrial...	4
3.3 Validación de procesos.....	5
3.3.1 Estudios de validación.....	5
3.3.2 Tipos de validación.....	6
3.3.3 Política de validación.....	6
3.3.4 Planeación de la validación.....	7
3.3.5 Documentación de la validación.....	7
3.3.6 Validación de equipos y sistemas críticos.....	8
3.3.7 Mantenimiento del estado validado.....	10
3.3.8 Revalidación.....	10
3.3.9 Vigencia de la validación.....	10
3.4 Radiofármacos.....	10
3.4.1 Definición.....	11
3.4.2 Clasificación de los radiofármacos.....	12
3.4.3 Radiofármacos de diagnóstico.....	13
3.4.4 Radiofármacos y química del tecnecio.....	24
<i>Antecedentes.....</i>	<i>27</i>
3.5 Radiofármacos de ^{99m} Tc en Oncología.....	27
3.6 Receptores de péptidos reguladores.....	28
3.7 Péptidos análogos de bombesina / péptido liberador de gastrina.....	28
3.8 Bombesinas y bombesinas radiomarcadas.....	28
3.9 Péptidos marcados con tecnecio-99m para la obtención de imágenes de blancos moleculares.....	30
3.9.1 Radiofármaco ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-[Lys ³]-Bombesina.....	30
3.9.1.1 Biocinética y dosimetría en humanos.....	31
3.9.2 Núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	32
<i>Situación actual de los radiofármacos en medicina nuclear.....</i>	<i>33</i>
4. Objetivos.....	35
5. Hipótesis.....	36



6. Justificación.....	37
7. Metodología.....	38
7.1 Materiales, equipos e instrumentos, materias primas y reactivos.....	38
7.2 Diagrama de flujo.....	41
7.3 Procedimiento.....	42
8. Resultados.....	55
8.1 Elaboración, revisión y aprobación de la orden de producción de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	55
8.2 Elaboración, revisión y aprobación del protocolo de validación del proceso de producción de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	58
8.3 Elaboración, revisión y aprobación del protocolo de estabilidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	58
8.4 Fabricación de tres lotes de validación de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	73
8.5 Control de calidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	82
8.6 Liberación de los lotes de validación de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	85
8.7 Inicio del estudio de estabilidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	89
8.8 Elaboración, revisión y aprobación de proyectos de marbete de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	89
8.9 Informe del estudio de estabilidad a largo plazo de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	93
8.10 Informe de la validación del proceso de producción de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.....	113
8.11 Preparación del expediente legal para la solicitud del registro sanitario.....	133
9. Discusión de resultados.....	135
10. Conclusiones.....	141
11. Referencias bibliográficas.....	143
12. Anexos.....	147
13. Glosario.....	150



ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Representación esquemática de un radiofármaco de primera generación, ^{99m}Tc -Coloide de azufre.....	11
Figura 2. Representación esquemática de un radiofármaco de segunda generación, Tc-d,l-HM-PAO.....	12
Figura 3. Representación esquemática de un radiofármaco de tercera generación ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-[Lys ³]-Bombesina.....	12
Figura 4. Imagen gammagráfica que muestra la acumulación de ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-[Lys ³]-Bombesina en tumores malignos de mama.....	15
Figura 5. Cromatógrafo de Líquidos de Alta Eficiencia (HPLC).....	19
Figura 6. Fisión nuclear del uranio (^{235}U).....	25
Figura 7. Generador de ^{99}Mo / ^{99m}Tc producido en el ININ.....	26
Figura 8. Diagrama del generador ^{99}Mo / ^{99m}Tc	26
Figura 9. ^{99m}Tc -(EDDA) ₂ HYNIC-BBN (E= 105 Kcal/mol).....	31



ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Relación de la polaridad entre las fases estacionaria y móvil en cromatografía de fase reversa.....	21
Tabla 2. Formulación del núcleo-equipos HYNIC-Bombesina-Sn.....	32
Tabla 3. Identificación de los lotes de validación.....	46
Tabla 4. Interpretación de resultados de la prueba de esterilidad (MGA 0831).....	48
Tabla 5. Interpretación de resultados de la prueba de determinación de endotoxinas bacterianas (MGA. 316).....	49
Tabla 6. Determinación de impurezas presentes en el radiofármaco ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina.....	51
Tabla 7. Resultados de las pruebas de control de calidad de los lotes de validación.....	85
Tabla 8. Resultados de las pruebas de estabilidad de los lotes de validación...	138
Tabla 9. Resultados obtenidos de los tres lotes de validación al inicio y término del estudio de estabilidad.....	139
Tabla 10. Comparación de los criterios de aceptación vs resultados obtenidos de la formulación liofilizada.....	139
Tabla 11. Comparación de los criterios de aceptación vs resultados obtenidos del complejo ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina.....	140



LISTA DE ABREVIATURAS

°C:	Grados celsius.
^{99m}Tc:	Tecnecio-99 metaestable.
^{99m}TcO₄:	Ion pertecneciato 99 metaestable.
BN:	Bombesina.
BPM:	Buenas Prácticas de Manuactura.
COFEPRIS:	Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios.
TC:	Tomografía computarizada.
EDDA:	Ácido etilendiaminodiacético.
EU:	Unidades de endotoxina.
Getec:	Generador de tecnecio.
GRP:	Péptido Liberador de Gastrina.
GRP-r:	Receptor del Péptido Liberador de Gastrina.
HPLC:	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia.
HYNIC:	Ácido hidrazinicotínico.
HYNIC-Bombesina-Sn:	Núcleo-equipos de HYNIC-[Lys ³]-Bombesina.
k:	Coefficiente de partición o reparto.
keV:	Kiloelectronvolts.
L.A.L. :	Lisado de amebocitos de <i>Limulus polyphemus</i> .
Lys³:	Lisina en la posición 3 de la cadena peptídica.
MBq:	Megabequerel.
mCi:	milicurie.
MGA:	Método General de Análisis.
mL:	mililitro.
mSv:	milisieverts.
NA:	No aplica.
Na₂H₃PO₄:	Fosfato de sodio monobásico dihidratado.
Na₂HPO₄:	Fosfato de sodio dibásico anhidro.
NOM:	Norma Oficial Mexicana.
PET:	Tomografía por Emisión de Positrones.
RA:	Reactivo analítico.
Rf:	Frente de referencia.
RP-HPLC:	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia en fase reversa.
Sn:	Estaño.
SnCl₂:	Cloruro estanoso.
SPECT:	Tomografía por emisión de fotón único.
SSA:	Secretaría de Salud.
Tricina:	N-tris(hidroximetil)metilglicina.
μL:	microlitro.



1. RESUMEN

La validación de procesos es el establecimiento de la evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumplirá con las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos y, por lo tanto, asegura la eficiencia y efectividad de un producto.

El radiofármaco ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina forma parte de los péptidos liberadores de gastrina (GRP) análogos a la bombesina que son radiomarcados con Tecnecio-99m para la obtención de imágenes moleculares. Se obtiene a partir de kits de formulaciones liofilizadas (núcleo-equipos) y ha reportado una estabilidad muy alta en suero humano, unión específica a receptores y rápida internalización. Los datos de biodistribución en ratones mostraron rápido aclaramiento sanguíneo, con excreción renal predominante y unión específica a tejidos con respuesta positiva a receptores GRP. De acuerdo a estudios de biocinética realizados a pacientes con cáncer de mama, los senos presentan una marcada asimetría con mayor captación en el seno neoplásico y en mujeres sanas la captación del radiofármaco es simétrica en ambos senos. No se han reportado reacciones adversas.

En el presente trabajo se realizó la validación prospectiva del proceso de producción de Núcleo-equipos HYNIC-Bombesina-Sn, con lo cual se demostró que el producto cumple consistentemente las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos para que a partir de él se obtenga el radiofármaco de diagnóstico de tercera generación: ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina. El proceso fue validado exitosamente y de esta manera se asegura la eficacia, seguridad, estabilidad y efectividad de este agente de diagnóstico como paso previo a su autorización para ser comercializado.



2. INTRODUCCIÓN

Las Buenas Prácticas de Manufactura en Radiofarmacia Industrial comprenden la preparación y manejo de radiofármacos y combinan los principios de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y aspectos relacionados con protección radiológica. Su objetivo principal es asegurar la calidad de los éstos antes de su administración en un ser humano. Puede ser necesario tomar en cuenta que muchos de ellos se fabrican en lotes pequeños y que por su corta vida media algunos son liberados antes de realizar determinadas pruebas de control de calidad, por lo que adquiere mucha importancia poseer un sistema de aseguramiento de la calidad en proceso de evaluación continua [1].

La validación prospectiva es aquella en la que se ejecuta y documenta un protocolo de prueba previamente autorizado, el cual es elaborado para demostrar que un proceso se desempeña de acuerdo a su diseño, previo a la manufactura de un producto. Éste es el método de validación más controlado [2].

La medicina nuclear diagnóstica se basa en el uso de los radiofármacos, donde un isótopo radiactivo (radionúclido) se incorpora a una molécula orgánica o inorgánica y se dirige selectivamente a un tejido de interés o se incorpora a un proceso metabólico o fisiológico del organismo [3,4]. Dado que el radionúclido es un emisor de radiación gamma (electromagnética) o de positrones, se pueden obtener externamente, por medio de sistemas de detección llamados gammacámaras y equipos de tomografía de emisión de positrones, imágenes *in vivo* del funcionamiento de los diversos tejidos, órganos o sistemas, las cuales se procesan en sistemas de cómputo. Estas imágenes pueden ser analizadas y correlacionadas con experiencias clínicas. La importancia de los radiofármacos de diagnóstico es que a partir de ellos pueden obtener estudios dinámicos, lo cual no puede lograrse con el ultrasonido o la tomografía convencional [3].

El radiofármaco de diagnóstico ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina forma parte de los péptidos liberadores de gastrina (GRP) análogos a la bombesina que son radiomarcados con Tecnecio-99m para la obtención de imágenes moleculares. Se obtiene a partir de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn y ha reportado una estabilidad muy alta en



suelo humano, unión específica a receptores y rápida internalización. Los datos de biodistribución en ratones mostraron rápido aclaramiento sanguíneo, con excreción renal predominante y unión específica a tejidos con respuesta positiva a receptores GRP [4]. De acuerdo a estudios de biocinética realizados a pacientes con cáncer de mama, los senos presentan una marcada asimetría con mayor captación en el seno neoplásico y en mujeres sanas, es simétrica en ambos senos y no han sido reportadas reacciones adversas [4].

En el presente trabajo se validó prospectivamente el proceso de producción de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn, así se presentó evidencia documentada la cual provee un alto grado de seguridad de que se genera consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad preestablecidos y, por lo tanto, asegura su eficiencia y efectividad. Además, se elaboró la documentación farmacéutica necesaria para la validación del proceso y se demostró la estabilidad en anaquel del producto. El proceso fue validado exitosamente y se alcanzaron los objetivos planteados.



3. MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

3.1 Aseguramiento de la calidad

Se deriva de la atención cuidadosa de ciertos factores como son: materias primas de calidad, diseño adecuado del producto y del proceso de producción, control del proceso, pruebas durante y después del proceso [7].

3.1.1 Principios básicos de aseguramiento de la calidad

Tienen como meta la manufactura de productos que cumplen con el objetivo para el que fueron diseñados. Estos principios se comprenden de la siguiente manera [7]:

- a) La calidad, seguridad y efectividad deber ser parte del diseño del producto.
- b) La calidad no se puede inspeccionar o probar en un producto terminado.
- c) Cada paso del proceso de manufactura debe ser controlado para maximizar la probabilidad de que un producto cumpla con las especificaciones de calidad y diseño.

3.2 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Garantiza que los productos son controlados y fabricados consistentemente de acuerdo a los estándares de calidad apropiados para cumplir con el fin para el que fueron diseñados y como es requerido para su autorización de comercialización. Las BPM abarcan: procesos de manufactura, validación de pasos críticos de manufactura, almacenamiento, transporte, calificación y capacitación del personal, instalaciones, documentación, entre otros [2].

3.2.1 Buenas Prácticas de Manufactura en radiofarmacia industrial

La radiofarmacia industrializada es aquella que produce radiofármacos y precursores (radiactivos y no radiactivos) para su distribución comercial [1]. Comprenden la preparación y manejo de éstos y combinan los principios de BPM y aspectos relacionados con protección radiológica. El objetivo principal es asegurar su calidad antes de su



administración en un ser humano. Es importante tomar en cuenta que muchos de ellos se fabrican en lotes pequeños y, debido a su corta vida media, algunos son liberados antes de realizar determinadas pruebas de control de calidad. De esta manera adquiere mucha importancia poseer un sistema de aseguramiento de la calidad en proceso de evaluación continua [1].

La producción industrializada de radiofármacos debe estar debidamente autorizada por las autoridades sanitarias y de protección radiológica competentes. Cada producto debe tener su registro sanitario de acuerdo a la normatividad vigente [1].

Los productos radiofarmacéuticos que se fabrican a nivel industrial son [1]:

- a) Radionúclidos.
- b) Generadores de radionúclidos.
- c) Moléculas radiomarcadas.
- d) Kits de reactivos para marcar con radionúclidos de vida media corta (Núcleo-equipos).

3.3 Validación de procesos

Es el establecimiento de la evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico generará consistentemente un producto que cumplirá con sus especificaciones y atributos de calidad preestablecidos y, por lo tanto, asegura la eficiencia y efectividad de un producto [7].

3.3.1 Estudios de validación

Aplican a métodos analíticos, equipos, sistemas críticos (agua, aire, vapor) y procesos, como pueden ser de manufactura, esterilización, liofilización, llenado aséptico, entre otros. Al mismo tiempo, los estudios de validación verifican que el desempeño del sistema se mantenga bajo control en condiciones de operación extremas [2]. Un proceso exitosamente validado puede reducir la dependencia de las pruebas durante el proceso y de producto terminado [7].



3.3.2 Tipos de validación [2]

3.3.2.1 Validación prospectiva. Se ejecuta y documenta un protocolo de prueba previamente autorizado, el cual es elaborado para demostrar que un proceso se desempeña de acuerdo a su diseño, previo a la manufactura de un producto. Este es el tipo de validación más controlado.

3.3.2.2 Validación concurrente. Está basada en los datos obtenidos durante el desempeño actual de un proceso implementado en un área de manufactura. Se sugiere que se estructure un protocolo para definir la información a registrar y evaluar. Puede ser aplicada a productores que lo han mantenido bien controlado por un periodo largo de tiempo.

3.3.2.3 Validación retrospectiva. Se examinan y analizan ensayos de producto, su manufactura y procedimientos de prueba para demostrar la consistencia del proceso. No es muy recomendada, pues posee varias limitantes: sólo puede realizarse en sistemas, parte de un equipo y en procesos que no han requerido revisiones, reparaciones o modificaciones; falta de protocolos de validación y, por consiguiente, falta de una buena documentación y algunos de los datos disponibles no permiten el análisis estadístico debido a que no son valores numéricos.

3.3.3 Política de validación

De acuerdo a la normatividad nacional, se requiere que los fabricantes de medicamentos determinen qué actividades de validación son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares. Debe utilizarse un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el ámbito y grado de validación a realizar. Además que todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales (que impacten directamente en la calidad del producto) deben estar calificados y los métodos de limpieza y analíticos deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto [8].



3.3.4 Planeación de la validación

Se realiza de acuerdo a un Plan Maestro de Validación (PMV), el cual describe cuándo y qué equipo, sistemas, métodos y procesos serán validados. Además, provee el formato requerido para cada documento de validación e indica la información a registrar en cada uno de ellos [2].

3.3.5 Documentación de la validación

Se realiza de acuerdo a un protocolo de validación, el cual es el documento que establece cómo se realizará la validación. Consiste en la descripción detallada de los pasos a seguir en un proceso antes de su implementación, parámetros de prueba (períodos de tiempo, pH, volumen, temperatura, pesos), características del producto, equipo de producción empleado, criterios de aceptación y especificaciones del producto terminado [2,7,9]. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad y el responsable sanitario [8]. La importancia de un protocolo de validación es que proporciona evidencia documentada de que un proceso se desempeña a un nivel especificado [7].

Para lograr la validación de un proceso es esencial contar con protocolos detallados que aseguren que está siendo validado adecuadamente. Pueden incluir [9]:

- a) Identificación del proceso a validar.
- b) Identificación del producto a manufacturar al emplear este proceso.
- c) Objetivos y criterios de aceptación para la validación.
- d) Alcance y duración de la validación.
- e) Operadores y equipo a usar en el proceso.
- f) Identificación y calidad de las materias primas a ser empleadas en el proceso.
- g) Identificación y calificación requerida de los operadores.
- h) Descripción completa del proceso.
- i) Especificaciones del producto, componentes, materiales de manufactura, entre otros.

Debe prepararse un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación, donde se reúnan los resultados obtenidos, comentando acerca de cualquier desviación



observada y mencionando las conclusiones necesarias, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. Los reportes de validación deben ser al menos aprobados por el encargado del proceso o sistema y por el responsable de la Unidad de Calidad [8].

Cualquier cambio al plan definido en el protocolo debe documentarse con la justificación apropiada. Los cambios deben ser revisados por el encargado del proceso o sistema y aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad [8].

3.3.6 Validación de equipos y sistemas críticos

Se lleva a cabo mediante la siguiente documentación:

3.3.6.1 Calificación de la instalación (CI)

Es elaborado para los equipos y sistemas críticos utilizados en la instalación. Debe listar la siguiente información: identificación, ubicación, requisitos de uso y cualquier aspecto de seguridad relacionado con el equipo [2]. La CI incluye, pero no se limita, a lo siguiente [8]:

- a) Construcción o modificación de áreas.
- b) Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería.
- c) Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor
- d) Requerimientos de calibración.
- e) Verificación de los materiales de construcción.
- f) El cumplimiento de la instalación debe demostrarse y documentarse.

3.3.6.2 Calificación operacional (CO)

Provee los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) para la calibración, operación y mantenimiento de los equipos. Al mismo tiempo, proporciona información sobre la capacitación de los operadores. Debe contener los criterios de aceptación y especificaciones para todas las operaciones que se realicen en la instalación [2]. La CO incluye, pero no se limita, a lo siguiente [8]:



- a) Pruebas desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño.
- b) Pruebas que incluyen una o más condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores, o el “peor caso” [8], que son aquellas cercanas a los límites máximo y mínimo, y las circunstancias, incluyendo las establecidas en los PNO, que podrían causar una alta probabilidad de que el proceso o producto falle en comparación con las ideales [2].

La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del operador y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una “liberación” formal de las instalaciones, sistemas y equipo. El cumplimiento de la operación debe demostrarse y documentarse.

3.3.6.3 Calificación de desempeño (CD)

Para sistemas críticos y equipos, la calificación de desempeño es sinónimo de validación. Se lleva a cabo después de haber realizado la CI y CO, las cuales debieron ser revisadas y aprobadas. El documento de CD describe los procedimientos que demuestran que el sistema o parte de un equipo puede desempeñarse consistentemente y cumplen con las especificaciones requeridas bajo las condiciones de rutina y en el “peor caso”. Además, requiere que otros equipos de soporte usados durante la calificación sean validados previamente [2]. La CD debe incluir, mas no limitarse, a lo siguiente [8]:

- a) Pruebas, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos.
- b) Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.
- c) El cumplimiento de la ejecución o desempeño debe demostrarse y documentarse.

Cabe señalar que dependiendo de la función y operación de algunos equipos, sólo se requiere calificar las instalaciones y las operaciones [2].



3.3.7 Mantenimiento del estado validado

Se debe garantizar mediante la verificación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas de soporte [8]:

- a) Sistema de control de cambios.
- b) Sistema de calibración.
- c) Programa de mantenimiento preventivo.
- d) Sistema de calificación de personal.
- e) Sistema de auditorías técnicas.
- f) Sistema de desviaciones.

3.3.8 Revalidación

Cuando se modifica, cambia o reubica algún equipo que es parte de un proceso validado se lleva a cabo la revalidación de dicho proceso bajo las nuevas condiciones de operación para garantizar la permanencia de su consistencia [2].

3.3.9 Vigencia de la validación

Tanto para la validación como para la CD, la vigencia no puede ser mayor de cinco años, al término de la cual debe llevarse a cabo la recalificación de desempeño o revalidación. Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los protocolos correspondientes [8].

3.4 Radiofármacos

La medicina nuclear diagnóstica se basa en el uso de los radiofármacos, donde un isótopo radiactivo (radionúclido) se incorpora a una molécula orgánica o inorgánica y se dirige selectivamente a un tejido de interés o se incorpora a un proceso metabólico o fisiológico del organismo [3,4]. Dado que el radionúclido es un emisor de radiación gamma (electromagnética) o de positrones, se pueden obtener externamente, por medio de sistemas de detección llamados gammacámaras y equipos de tomografía de emisión de positrones, imágenes *in vivo* del funcionamiento de los diversos tejidos, órganos o sistemas, las cuales se procesan en sistemas de cómputo. Estas imágenes pueden ser



analizadas y correlacionadas con experiencias clínicas. La importancia de los radiofármacos de diagnóstico es que a partir de ellos pueden obtener estudios dinámicos, lo cual no puede lograrse con el ultrasonido o la tomografía convencional [3].

3.4.1 Definición

Es toda sustancia conteniendo un átomo radiactivo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, puede ser administrado en los seres humanos con fines de diagnóstico o terapéuticos. La gran mayoría de ellos se usan para la primera finalidad y sólo unos pocos (entre 5-10%) son empleados con fines terapéuticos [4].

3.4.2 Clasificación

3.4.2.1 Radiofármacos de primera generación

Se marcan con compuestos químicos que pueden ser captados en un órgano determinado sin un receptor específico o se administran radiopartículas aprovechando procesos fisiológicos que se llevan a cabo normalmente en el cuerpo. Por ejemplo, la fagocitosis fue la base para preparar coloides como el $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$ y el bloqueo capilar para desarrollar ^{99m}Tc -Macroagregados de albúmina, dando origen a la gammagrafía hepática y pulmonar, respectivamente [4,10].



Figura 1. Representación esquemática de un radiofármaco de primera generación, ^{99m}Tc -Coloide de azufre [4]

3.4.2.2 Radiofármacos de segunda generación

Surgen en la década de 1980 como resultado del desarrollo de compuestos de coordinación bien caracterizados, donde un metal se une a un ligante en una geometría definida. La distribución de estos complejos está determinada por sus propiedades fisicoquímicas, como son: carga, peso molecular, geometría espacial y lipofilia. De estos trabajos emerge el concepto de agente quelante bifuncional (BFCA), los cuales son ligantes que no sólo quelan al metal sino que también pueden, mediante otro grupo funcional, unirse a otra molécula con función biológica. Por ejemplo, los derivados del ácido iminodiacético [10,11].

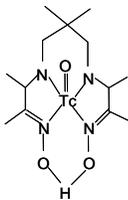


Figura 2. Representación esquemática de un radiofármaco de segunda generación, Tc -d,l-HM-PAO [4]

3.4.2.3 Radiofármacos de tercera generación

Son empleados en medicina nuclear para obtener imágenes de blancos moleculares y son únicos en su capacidad para detectar *in vivo* sitios bioquímicos específicos tales como receptores y enzimas. Se componen por tres partes [11]:

- Radionúclido.*
- Agente quelante bifuncional*, ubicado entre el radionúclido y la molécula blanco. Coordina firmemente al ión metálico y es enlazado covalentemente a la molécula específica del receptor de forma directa o con una molécula de unión.
- Fragmento bioactivo de unión* que sirve como sistema de entrega, el cual transporta al radionúclido hacia el sitio receptor de las células blanco. En el “enfoco bifuncional”, el radiometal o la fuente de radiación no interfiere con la parte del receptor. Puede ser una proteína, un fragmento proteico, un péptido, ADN, ARN u oligonucleótidos.

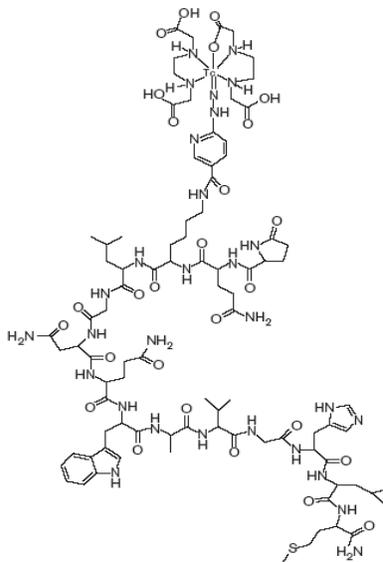


Figura 3. Representación esquemática de un radiofármaco de tercera generación ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-[Lys³]-Bombesina [5]



3.4.3 Radiofármacos de diagnóstico

Sirven para realizar un estudio funcional y/o morfológico del órgano. Están compuestos por un radionúclido emisor de radiación procedente del núcleo del átomo (gamma o positrón) unido a un ligante formando un complejo estable que a su vez se une a una molécula cuyo comportamiento biológico dentro del organismo es adecuado para el estudio [4]. Una vez administrado, se distribuye en el paciente dependiendo de la situación fisiopatológica del organismo: el órgano que lo captó emite la radiación. Dicha emisión permite detectar el comportamiento con alteraciones mínimas al medio en el que se encuentra. La detección de la radiactividad administrada al paciente radica en las características físicas del radionúclido que confiere la sensibilidad del método. Los sistemas de detección se basan en la transformación de la radiactividad en luz, esta en corriente eléctrica para finalmente obtener un registro, ya sea en forma de dígitos o imágenes [12].

El radionúclido más comúnmente empleado en estudios diagnósticos es el Tecnecio-99m (^{99m}Tc), a partir del cual pueden prepararse decenas de diferentes radiofármacos, lo que constituye el 65% de todos los estudios de medicina nuclear que se practican a nivel mundial y aproximadamente el 80% de los estudios realizados en México [3].

3.4.3.1 Características [11]

- a) Proporcionar una dosis mínima de radiación al paciente.
- b) La radiación emitida debe ser detectada fácilmente al contacto y a distancia por los instrumentos adecuados.
- c) Tener vida media compatible con el tiempo requerido para rastrear el fenómeno biológico estudiado.
- d) Ser de administración única.
- e) Vía de administración intravenosa.
- f) Emitir de preferencia un rayo gamma monocromático de energía entre 100 y 300 keV y no emitir partículas alfa o beta.
- g) Ser asequible, económico y poder ser conservado sin que se contamine.

Los factores que influyen en el diseño de una formulación radiofarmacéutica son [11]:



- a) La compatibilidad entre el ligante químico a “marcar” y el radionúclido.
- b) La estequiometría de la formulación, la relación molar adecuada entre el ligante, el fragmento bioactivo, el agente reductor y el radionúclido.
- c) La carga de la molécula, a mayor carga disminuye la solubilidad en medio acuoso.
- d) El enlace a proteínas. Al ser inyectados por vía intravenosa la afinidad a proteínas plasmáticas debe ser mínima, menor a 25%.
- e) La solubilidad, dada su vía de administración los radiofármacos deben ser solubles en agua y en membranas biológicas, a un pH compatible con la sangre, aproximadamente de 7.4, y poseer osmolalidad adecuada.
- f) Su estabilidad física, química y biológica tanto en anaquel como reconstituido.
- g) La especificidad, afinidad y porcentaje de unión a la molécula blanco. Se realizan por lo general pruebas de unión, saturación, internalización y externalización en células que sobreexpresan los receptores o blancos moleculares específicos [13].

Muchos de los radiofármacos consisten en un preparado (^{99m}Tc quelado) obtenido a partir de formulaciones liofilizadas (núcleo-equipos) por medio de la adición de una solución estéril y libre de endotoxinas bacterianas de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, el cual es obtenido de un generador $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$. El ^{99m}Tc es reducido de su estado de oxidación Tc^{7+} a una valencia menor por medio de la acción de iones Sn^{2+} , que es un componente de la formulación del núcleo-equipo. El tecnecio reducido es luego unido por el ligando para formar el complejo deseado que es obtenido en un corto tiempo (usualmente 5 a 30 minutos) en un alto rendimiento (>90%) [14].

3.4.3.2 Aplicaciones y beneficios

Los principales radiofármacos que actualmente se emplean con fines de diagnóstico están dirigidos hacia los sistemas: nervioso, renal, retículo endotelial, cardiovascular, respiratorio, locomotor, endocrino, hematopoyético y tumores sólidos [12].

Uno de sus beneficios es que son únicos en su capacidad para detectar sitios bioquímicos específicos tales como los receptores y las enzimas.



Figura 4. Imagen gammagráfica que muestra la acumulación de $^{99m}\text{Tc-HYNIC/EDDA-[Lys}^3\text{]-Bombesina}$ en tumores malignos de mama [3]

3.4.3.3 Requisitos de control de calidad

Los radiofármacos no tienen acción farmacológica, pero su administración en humanos hace imperativo que se cumplan los requisitos exigidos a los productos farmacéuticos inyectables, además de los específicos por tratarse de sustancias radiactivas.

3.4.3.3.1 Precursores de radiofármacos (núcleo-equipos)

Los precursores de radiofármacos son denominados núcleo-equipos, los cuales son productos farmacéuticos (principalmente formulaciones liofilizadas) que cumplen con las características de calidad, seguridad y eficacia de los productos inyectables. Las pruebas de control de calidad realizadas a los núcleo-equipos son las siguientes:

a) Prueba de esterilidad (MGA. 0381) [1]

Se efectúa por incubación de una muestra en medios de cultivo que ofrecen condiciones ideales para la multiplicación de los más diversos microorganismos. Los medios de cultivo utilizados son: *medio fluido de tioglicolato* que permite el crecimiento de microorganismos aerobios y anaerobios a una temperatura de incubación de 30-35 °C por 7-14 días; y *medio digerido de soya y caseína* para microorganismos aerobios a temperatura ambiente por 7-14 días.

b) Determinación de endotoxinas bacterianas (MGA. 316) [1]

Los pirógenos son ciertas proteínas y polisacáridos producto del metabolismo de los microorganismos de tamaño entre 0.05 y 1 μm . La mayor parte son endotoxinas, producto del metabolismo de las bacterias Gram negativas. Por ello, la esterilidad no garantiza



apirogenicidad. La fuente más frecuente de pirógenos es el agua, productos químicos y material de vidrio.

La presencia de pirógenos produce diversos síntomas como fiebre, escalofrío, malestar, leucopenia, dolor en las articulaciones, dolor de cabeza, rubor, dilatación de las pupilas y transpiración. Las reacciones pirogénicas se manifiestan entre los 30 minutos y las 2 horas después de su administración.

El método *in vitro* se fundamenta en la gelificación del lisado de amebocitos de *Limulus polyphemus* (L.A.L.) en presencia de pequeñas cantidades de endotoxinas bacterianas.

El gel formado es una estructura delicada y puede ser desecha irreversiblemente si los tubos son agitados o movidos durante el período de incubación. Si se forma un gel firme capaz de mantener su integridad cuando el tubo se invierte 180° indica una respuesta positiva. El ensayo negativo se caracteriza por la ausencia de gel o por la formación de una masa viscosa que no se adhiere al fondo del tubo cuando se invierte.

La sensibilidad del método se expresa en unidades de endotoxina (EU). Para los radiofármacos, el límite máximo de la concentración es de 175 EU/V por mililitro de inyección, donde V es el volumen máximo recomendado de dosis total en mililitros a la fecha y tiempo de expiración.

3.4.3.3.2 Radiofármacos

Una vez preparado y antes de ser administrado en un organismo debe ser sometido a una serie de controles que se describen a continuación:

a) Inspección visual [1]

Se evalúa el color y estado físico del radiofármaco. En la solución verdadera no debe detectarse partículas visibles a simple vista, se recomienda que sea a través de un vidrio plomado. Cualquier desviación de color y claridad de una solución debe ser analizada exhaustivamente, ya que puede reflejar cambios en el radiofármaco que podrían eventualmente alterar su comportamiento biológico.



b) Determinación de pH [1]

Todos los radiofármacos deben poseer una concentración de iones hidrógeno, para su estabilidad e integridad. El pH ideal para su administración endovenosa debe ser alrededor de 7.4 (pH de la sangre), aunque puede variar de 2 a 9, debido a la alta capacidad reguladora de la sangre. La técnica de elección para la evaluación de pH en aquellos preparados a nivel radiofarmacia hospitalaria es mediante papel pH.

c) Determinación de la pureza radioquímica [1]

Durante la obtención de los radiofármacos de ^{99m}Tc se pueden formar algunas impurezas. La presencia de oxígeno y radiaciones libres pueden provocar que en la preparación quede pertechnetato libre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), el cual se distribuye en mucosas, propiciando que se vean imágenes de estómago e intestino cuando no son deseadas. En una solución saturada con oxígeno será mayor la cantidad de Sn^{+2} que se necesita para efectuar la reducción [15,16]. En presencia de oxígeno, el SnCl_2 se oxida y no reduce al $^{99m}\text{TcO}_4^-$:



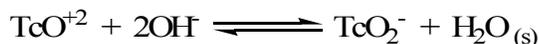
La descomposición radiolítica del complejo de tecnecio reducido puede ocurrir por la interacción de especies radicales libres (RO^\cdot) con el complejo, por un mecanismo no definido:



Otra impureza es la presencia de tecnecio reducido hidrolizado que se caracteriza por la formación de un coloide que se distribuye al bazo y al hígado. Esta reacción es favorecida por valores de pH cercanos a la neutralidad y por una baja concentración de ligantes [15]:



La hidrólisis del tecnecio forma impurezas las cuales son caracterizadas por la formación de especies insolubles (coloide).





El ión estano también puede hidrolizarse y formar un coloide de hidróxido de estaño que puede unirse al tecnecio reducido y competir con el ligante durante la reacción de radiomarcado:



La impureza del coloide puede ser minimizada por el uso de un exceso de ligante y un ajuste adecuado del pH. La del pertecnecio puede ser minimizada manteniendo suficiente concentración de cloruro estano, excluyendo al oxígeno (atmósfera de nitrógeno) y utilizando antioxidantes. Las diferentes especies químicas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ presentes en los radiofármacos pueden ser determinadas por un simple proceso de cromatografía instantánea en capa fina (ITLC) y/o por cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC) [15,17].

i. Cromatografía instantánea en capa fina (ITLC) [1]

Los métodos para la determinación de la pureza radioquímica usualmente empleados son cromatografía en papel o en capa fina (TLC), preferiblemente en capa fina instantánea (ITLC). En la cromatografía planar una pequeña cantidad de la muestra de la preparación del radiofármaco se coloca sobre una tira de soporte cromatográfico. La cromatografía se lleva a cabo introduciendo dicho soporte en un recipiente que contenga el disolvente apropiado. Durante la elución, diferentes componentes de la muestra se distribuyen en el absorbente y el disolvente dependiendo de sus coeficientes de distribución. El absorbente es la fase estacionaria y el disolvente es la fase móvil.

Cada componente de una muestra es caracterizado por un valor de R_f , el cual se define por la relación de distancia recorrida de cada componente y la distancia recorrida por el disolvente.

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por la muestra}}{\text{Distancia recorrida por el disolvente}}$$

Una vez que el disolvente migra hasta la distancia deseada, se remueve la tira, se seca, se corta en fracciones y se mide la radiactividad de cada una de ellas en un contador apropiado.



La impureza radioquímica se calcula en función de la relación (en porcentaje) de la radiactividad del componente no deseado y la actividad total de la muestra. Se debe descontar la radiactividad asociada al fondo antes de calcular esa relación.

ii. Cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC)

Es la técnica más versátil de todos los tipos de cromatografía de elución, la más útil para separar y determinar las especies presentes en una muestra de materiales orgánicos, inorgánicos y biológicos, emplea una fase móvil líquida y una fase estacionaria finamente dividida [18].

Un equipo de HPLC se encuentra fundamentalmente compuesto por:

- a) Recipientes para la fase móvil.
- b) Bomba
- c) Inyector.
- d) Columna cromatográfica.
- e) Detector.
- f) Integrador.



Figura 5. Cromatógrafo del Líquidos de Alta Eficiencia (HPLC).

La clasificación de la fase estacionaria, según su naturaleza, es [18]:

- a) Cromatografía de partición o cromatografía líquido-líquido.
- b) Cromatografía de adsorción o cromatografía líquido-sólido.
- c) Cromatografía de intercambio iónico.
- d) Cromatografía de exclusión molecular.
- e) Cromatografía de afinidad.

Un sistema cromatográfico está constituido por dos fases no miscibles, una estacionaria (sólido o líquido impregnado sobre un soporte) que se encuentra empacada en una columna, a través de la cual se hacer fluir de forma continua la fase móvil (disolvente o mezcla de disolventes) [19].

La elución de una muestra se puede realizar de dos maneras [19]:



- a) *Isocrática*, es cuando no se modifica la composición de la fase móvil durante el análisis.
- b) *Con gradiente*, donde la composición de la fase móvil varía durante la corrida. En este caso se utilizan dos o más disolventes de diferente polaridad y se programa con cambios en su proporción, en forma continua o escalonada, de acuerdo a la naturaleza de la muestra.

La distribución de un soluto es el resultado del balance de fuerzas entre las moléculas del soluto y las de cada fase; refleja la atracción o repulsión relativas que presentan las moléculas o iones de éstas por el soluto y entre sí. Dicho equilibrio se asocia a una constante denominada *coeficiente de distribución o de reparto (k)* y es la relación de equilibrio de distribución del soluto entre las dos fases [19,20].

Si los componentes de la mezcla tienen diferentes coeficientes de distribución, su velocidad de migración será distinta y podrán ser separados. Si un soluto tiene mayor afinidad por la fase estacionaria, su interacción será mayor y migrarán más lentamente. Los solutos con más afinidad por la fase móvil, migrarán más rápidamente, eluyéndose primero [19].

Cuando las condiciones elegidas son apropiadas, los componentes de la muestra se separan gradualmente en bandas y emergen de la columna en orden creciente de interacción con la fase estacionaria, hasta un sistema de detección que proporciona la información a un graficador o a una pantalla de una computadora u otro sistema de manejo adicional de la información [21,22].

Los componentes separados en la columna y arrastrados a diferentes tiempos por la fase móvil, llegan al detector que recibe cantidades puntuales de material a un flujo constante. Los detectores son sensibles a diferentes propiedades, por ejemplo: absorbancia, radiactividad, conductividad, fluorescencia, entre otros, en un tiempo de respuesta unas diez veces mayor que el ancho del pico del soluto, dado en unidades de tiempo [23].

a. HPLC en fase reversa (RP-HPLC)

Esta técnica cromatográfica es la más usada. Un 75% de las separaciones que se hacen, emplean cromatografía de fase reversa (RP, por sus siglas en inglés), la cual utiliza un empaque enlazado hidrofóbico de diferentes cadena de diferentes longitudes (de 2, 8 o 18



átomos de carbono) como fase estacionaria y una fase móvil polar constituida por una mezcla de agua con algún disolvente orgánico y pueden adicionarse de amortiguadores o sales [20].

La retención de los solutos en este tipo de sistemas puede explicarse con el modelo de Horváth, según el cual la superficie hidrocarbonada de las moléculas del soluto, así como las de la fase estacionaria, experimentan un efecto de repulsión hacia el eluyente polar, de modo que, para disminuir la superficie hidrocarbonada en contacto con la fase móvil, se produce una asociación entre el soluto y las cadenas de la fase estacionaria. De esta manera, la retención no es debida a una atracción entre el soluto y la fase estacionaria sino la repulsión que ambas experimentan hacia el eluyente y que las conduce a asociarse. Se tiene entonces que la retención depende fundamentalmente de las siguientes variables [19]:

- a) Concentración y longitud de las cadenas hidrocarbonadas en la fase estacionaria.
- b) Superficie hidrocarbonada del soluto.
- c) Polaridad de la mezcla que constituye la fase móvil.

Las sustancias polares prefieren la fase móvil y eluyen primero. Conforme aumenta el carácter hidrofóbico de los solutos, la retención aumenta. Generalmente, a menor polaridad de ésta, mayor es la fuerza eluyente. El orden de elución de las clases de compuestos se invierte, de ahí el nombre de cromatografía de fase reversa (*Tabla 1*). Así, el eluyente más débil es el agua. El metanol y el acetonitrilo son disolventes populares porque tienen baja viscosidad y son fáciles de conseguir con excelente pureza [20].

Tabla 1. Relación de la polaridad entre las fases estacionaria y móvil en cromatografía de fase reversa[19]

<i>Muestra</i>	<i>Empaque de la Columna</i>	<i>Fase móvil</i>
Polaridad baja/moderada (soluble en hidrocarburos alifáticos)	C-18 enlazado	Metanol / Agua
Polaridad moderada (soluble en metiletilcetona)	C-18 enlazado	Acetonitrilo / Agua
Polaridad Alta (soluble en los alcoholes inferiores)	C-2 enlazado	1,4 Dioxano / Agua



En cromatografía de fase reversa, los gradientes se generan con una disminución constante de polaridad del eluyente, es decir, se aumenta la proporción de solvente orgánico, logrando así un incremento continuo en la fuerza de la fase móvil.

Las ventajas de esta modalidad cromatográfica se resumen de la siguiente manera:

- a) Los compuestos no iónicos e ionizables se pueden separar en la misma columna y con la misma fase móvil.
- b) La adsorción irreversible casi no ocurre.
- c) La fuerza de atracción entre la superficie no polar y el soluto es débil.
- d) La utilidad del agua como fase móvil.
- e) Un modificador orgánico muy frecuente es el metanol.
- f) Se puede predecir el orden de elución en función de la hidrofobicidad del analito.
- g) El sistema requiere poco tiempo para llegar al equilibrio, al hacer un cambio de fase móvil.

Este método es muy empleado en diversos sistemas sobre todo cuando tienen grupos que establezcan puentes de hidrógeno y sean aromáticos o alifáticos o series de cadenas de diferentes longitudes [21,22].

3.4.3.4 Etiquetado

Los núcleo-equipos y los radiofármacos son considerados dispositivos médicos y clasificados como agentes de diagnóstico. Por lo tanto, deben ser etiquetados como indica la normatividad vigente y deben contener la información sanitaria mínima obligatoria que deben ostentar las etiquetas de los dispositivos médicos [24]:

- a) Nombre comercial del producto.
- b) Marca o logotipo, razón social o nombre, y domicilio comercial del fabricante y distribuidor registrados ante la Secretaría de Salud.
- c) Número de registro otorgado por la SSA.
- d) Fecha de caducidad cuando no se garanticen 5 años de esterilidad en el producto.
- e) Número de lote.
- f) Contenido.
- g) Cuando el uso, manejo y conservación del producto no sea obvio, debe contarse con esa información, misma que debe indicarse en el instructivo anexo anotándose



en la respectiva etiqueta con la leyenda "Léase Instructivo Anexo" o leyendas alusivas.

- h) Indicar lo siguiente: Producto estéril, "No se garantiza la esterilidad del producto en caso de que el empaque primario tenga señales de haber sufrido ruptura previa".
- i) Atóxico, libre de pirógenos o leyendas alusivas.
- j) Fecha de fabricación.
- k) Cuando se requieran temperaturas especiales de almacenamiento, éstas deberán expresarse con ___°C a ___°C o leyendas alusivas.
- l) Todo efecto secundario adverso causado por el uso del producto debe ser informado en la etiqueta.
- m) Todo producto que en su composición tenga varios ingredientes deberá tener en su etiqueta la fórmula cualitativa y cuantitativa o la de sus principios activos.

3.4.3.5 Estabilidad

Los estudios de estabilidad de los núcleo-equipos se realizan de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 "Estabilidad de Fármacos y Medicamentos" debido a que éstos agentes de diagnóstico son destinados para uso parenteral y deben de cumplir con todos los requerimientos para los productos farmacéuticos inyectables.

Estos estudios consisten en pruebas que se efectúan a un producto farmacéutico por un periodo de tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene [25]. Se debe contar con especificaciones de estabilidad, que son los requerimientos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos que un producto farmacéutico debe cumplir a lo largo de su vida útil.

Este tipo de estudios son realizados por la Unidad de Calidad del establecimiento con la finalidad de conocer el periodo de vida útil del producto y de esta manera pueda ser asignado, por la Secretaría de Salud, un periodo de caducidad apropiado de acuerdo a los resultados obtenidos durante el mismo.



3.4.4 Radiofármacos y química del tecnecio

En medicina nuclear el ^{99m}Tc es el radionúclido más comúnmente usado para diagnóstico *in vivo* por sus características físicas y químicas ideales.

El ^{99m}Tc se considera como el radionúclido “ideal” para marcar fármacos debido a que reúne las características siguientes [10]:

- a) Fácil obtención a partir del generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.
- b) Ausencia de emisión β y su emisión γ de baja energía (140 keV), que presenta una adecuada penetración de tejidos.
- c) Vida media corta de 6 horas.
- d) Eficiencia con que se detecta.
- e) Facilidad y rapidez con que se pueden unir o complejar a diversas sustancias, drogas o fármacos.
- f) Las cantidades en megabequerles (MBq) empleadas permiten hacer estudios dinámicos y estáticos.
- g) Solubilidad: se disuelve en agua regia (mezcla de HNO_3 y HCl), ácido nítrico (HNO_3) y ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4), pero no es soluble en ácido clorhídrico.
- h) El tecnecio es un metal de transición del segundo periodo de la tabla periódica localizado entre el molibdeno y el rutenio, pertenece a la familia VIIA entre el manganeso y el renio, es un metal gris plateado, que lentamente pierde brillo en contacto con el aire húmedo [15,16].

El isótopo del tecnecio (^{99m}Tc) es producido como el ion pertecneciato TcO_4^- en un generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, el cual contiene al ion molibdato radiactivo $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$, producto de la fisión nuclear del uranio-235 (*Figura 6*), que se adsorbe en una columna de alúmina y es puesto en un generador; así el ión pertecneciato TcO_4^- es obtenido cuando el núcleo de molibdato-99 decae según lo indica la siguiente reacción:

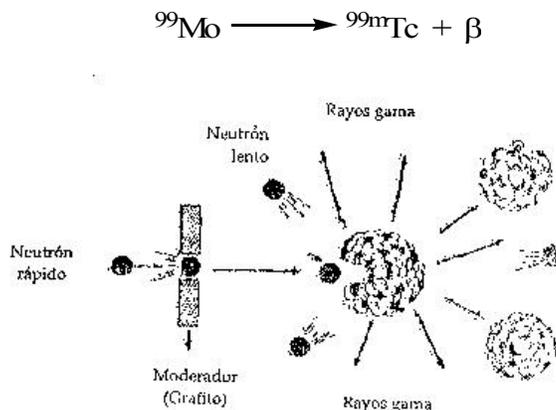


Figura 6. Fisión nuclear del uranio (^{235}U) [26]

El pertecneio se obtiene en su máximo estado de oxidación (valencia +7). La mayor parte de los compuestos químicos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se llevan a cabo reduciendo a Tc^{3+} , Tc^{4+} , Tc^{5+} y complejando éstos con el compuesto químico adecuado. El agente más comúnmente empleado para reducir el tecnecio es el cloruro estano (SnCl₂) por presentar las ventajas de baja toxicidad, gran poder reductor y buen rendimiento en radiomarcación [15,16].

El generador de adsorción $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Figura 7) se fundamenta en la diferencia del comportamiento fisicoquímico de las sales de molibdeno y las de tecnecio. Las primeras se adsorben fuertemente a las partículas de algunos óxidos (de aluminio, por ejemplo), en cambio las sales de tecnecio al no ser fijadas, son arrastradas fácilmente al pasar una columna de alúmina inerte. Este proceso de extracción se llama técnicamente elución, donde se obtiene al $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ en solución salina inyectable estéril y libre de endotoxinas bacterianas (Figura 8) [10,27].



Figura 7. Generador de $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ producido en el ININ

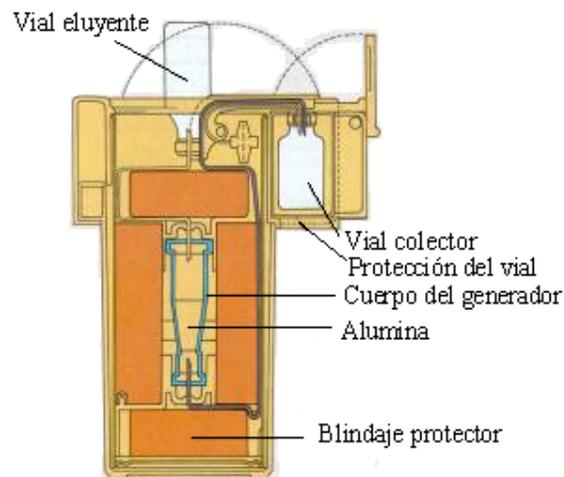


Figura 8. Diagrama del generador $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ [28]



ANTECEDENTES

3.5 Radiofármacos de ^{99m}Tc en Oncología

Históricamente, la medicina nuclear se ha enfocado en radiofármacos absorbidos en los órganos y la presencia de alteraciones marcadas por la ausencia de actividad. La tomografía por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) provee información funcional, pero poca resolución y carece de información anatómica. La tomografía computarizada (CT) es una técnica para la obtención de imágenes topográficas que emplean una fuente externa de rayos-x y produce imágenes anatómicas tridimensionales. El sistema SPECT/CT combina una gammacámara y un sistema de transmisión de rayos-x [3].

La oncología ofrece numerosos blancos para el diagnóstico y terapia con radiofármacos. En diagnóstico, aquellos de ^{99m}Tc se emplean principalmente para la detección de tumores. Sin embargo, se utilizan como primera opción: imagen por resonancia magnética (MRI), tomografía de rayos X computarizada (CT) y ultrasonido (US) [3].

Los radiofármacos proveen información útil acerca de la función y biología molecular del tumor por la medición de algunos de sus factores [3]:

- a) Perfusión.
- b) Proliferación.
- c) Metástasis
- d) Angiogénesis.
- e) Apoptosis.
- f) Hipoxia.
- g) Receptores de membrana celular.
- h) Transporte transmembranal.
- i) Consumo de glucosa.
- j) Multiresistencia a fármacos.

El gran éxito de estos radiofármacos en oncología se debe a que puede hacer una estimación de la perfusión y flujo sanguíneo, y ensayos bioquímicos de la expresión de



proteínas de superficie empleando moléculas medianas (e.g. péptidos) o grandes (e.g. anticuerpos monoclonales). Se espera que continúen las aplicaciones de este tipo de radiofármacos de ^{99m}Tc en estas áreas.

Algunas aplicaciones actuales de los radiofármacos en oncología son las siguientes [3]:

- a) Linfocentelleografía
- b) Obtención de imágenes de receptores
- c) Terapia génica
- d) Metástasis en huesos
- e) Identificación de tumores periféricos (angiogénesis)
- f) Obtención de imágenes de transportadores, especialmente aminoácidos
- g) Combinaciones fármacos-biomarcadores

3.6 Receptores de péptidos reguladores

Los receptores de péptidos reguladores están sobreexpresados en numerosas células cancerígenas. Esas moléculas han sido usadas como blancos moleculares de péptidos radiomarcados para localizar tumores cancerosos. Los exitosos resultados clínicos obtenidos durante la última década con la obtención de imágenes moleculares de los receptores de somatostatina han sido extendidos al estudio de otros radiopéptidos para hacer blanco en otros asociados al cáncer, como el péptido liberador de gastrina, colecistoquinina, péptidos ligandos para receptores de integrinas o neurotensina [29,30].

3.7 Péptidos análogos de bombesina / péptido liberador de gastrina

La bombesina (BN, 14 aminoácidos) fue aislada de la piel de rana y pertenece a un amplio grupo de neuropéptidos con muchas funciones biológicas. El equivalente humano es el péptido liberador de gastrina (GRP), cuyos receptores (GRP-r) se encuentran sobreexpresados en la membrana de células tumorales humanas, incluyendo mama, próstata, pulmonares y pancreáticas. La unión bombesina-GRP-r, fuerte y específica, es la base del marcado de bombesinas con radionúclidos [29, 31-35].

3.8 Bombesinas y bombesinas radiomarcadas

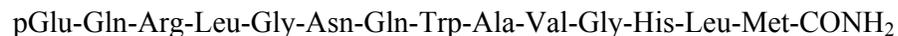
La familia de las bombesinas incluye a las de origen batracio y a las de origen mamífero. Entre las de origen batracio, las de nuestro interés son las de la subfamilia de



las bombesinas propiamente dicho, que comprende a la bombesina (BN), un péptido con 14 aminoácidos, aislado en 1971 por Anastasi, que es un potente agente neuroregulador proveniente de los sapillos europeos de vientre colorido: *Bombina bombina*, *B. variegata* y *B. orientalis* [36]. Las principales bombesinas de origen mamífero son dos: el péptido liberador de la gastrina (GRP) y la neuromedina B (NMB), cuya función aún no está perfectamente establecida [37].

La función principal de la hormonas peptídicas GRP y BN es liberar la gastrina secretada a la sangre por las células G que se encuentran principalmente en el antro gástrico. Otras funciones de las GRP y BN son: actuar sobre tejidos periféricos y sistema nervioso central, estimular la liberación de hormonas gastrointestinales, aumentar las concentraciones de gastrina plasmática, polipéptido pancreático, glucagón, insulina, péptido gastro-inhibidor y mantener los ciclos circadianos [37].

La BN tiene la siguiente secuencia de 14 aminoácidos [36]:



Los receptores del GRP se expresan de manera abundante en varias estirpes de células cancerosas incluyendo las de cáncer de próstata, mama, células pequeñas o avenoides del pulmón, melanoma, cáncer medular de tiroides, gastrointestinal, duodenal, de colon, gastrinomas y algunas neoplasias uterinas y también en hipotálamo e hipófisis [36,38,39].

Para el marcado de BN se conserva íntegra la porción del C-terminal, que es la porción bioactiva, y se forman homólogos por medio de modificaciones en el extremo-N, como son aumento, disminución, substitución de amino ácidos y/o adición de moléculas ligantes. Una estrategia de radiomarcado es el uso de BFCA's que se enlazan, a manera de un puente, al extremo N-inicial con el radionúclido [32].

En la síntesis peptídica se han utilizado frecuentemente moléculas que se conjugan a la BN y ofrecen alta estabilidad termodinámica sin interferir con la estereoespecificidad del C-terminal de la BN (región bioactiva): HYNIC (6-hidrazino nicotinamida) unido a alguno o algunos de los siguientes coligantes [40,41]:



- a) EDDA (ácido etilendiamino-diacético)
- b) Tricina (N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]glicina)
- c) NA (ácido nicotínico), o bien,
- d) Tricina/EDDA, o tricina/NA

3.9 Péptidos marcados con tecnecio-99m para la obtención de imágenes de blancos moleculares

Los excelentes resultados clínicos alcanzados durante la década pasada con las imágenes de receptores de somatostatina expresados en tumores neuroendocrinos se ha extendido al estudio de otros radiopéptidos dirigidos a receptores de péptidos asociados a tumores cancerígenos, como el péptido liberador de gastrina o aquellos que se unen a los de las integrinas. La implementación de un análogo de un radiopéptido permite la observación clínica de diferentes tipos de tumores, como son de mama, próstata, intestino, páncreas y cerebrales [3].

3.9.1 Radiofármaco ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-[Lys³]-Bombesina

El radiofármaco ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-[Lys³]-Bombesina (^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina) forma parte de los GRP análogos a la bombesina que son radiomarcados con tecnecio-99m para la obtención de imágenes moleculares. Se obtiene a partir de kits de formulaciones liofilizadas y ha reportado una estabilidad muy alta en suero humano, unión específica a receptores y rápida internalización. Los datos de biodistribución en ratones mostraron rápido aclaramiento sanguíneo, con excreción renal predominante y unión específica a tejidos con respuesta positiva a r-GRP [5].

Este nuevo análogo Lys³-BN se ha conjugado con HYNIC/EDDA y liofilizado para marcar con ^{99m}Tc fácil y rápidamente y en un sólo paso. El radiofármaco ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-[Lys³]-BN es estable y de alta pureza radioquímica. La estructura del ligante, calculada por mecánica molecular y por cálculos mecánico-cuánticos, se representa como [37,42,43]:

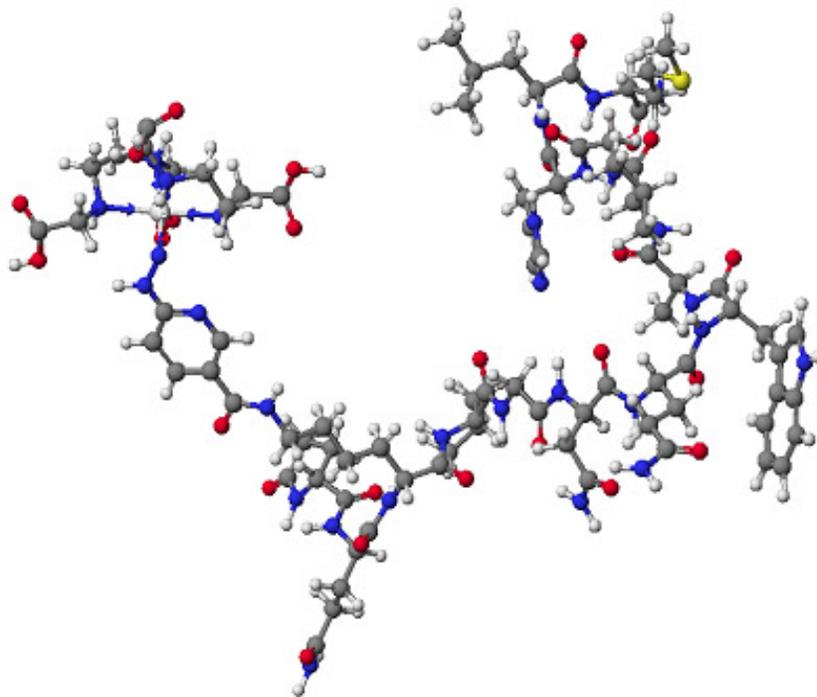


Figura 9. $^{99m}\text{Tc}-(\text{EDDA})_2\text{HYNIC-BBN}$ ($E= 105 \text{ Kcal/mol}$)

3.9.1.1 Biocinética y dosimetría en humanos [6]

El radiofármaco [^{99m}Tc]EDDA/HYNIC-Lys³-BN preparado a partir de formulaciones liofilizadas muestra una alta captación específica en tejidos positivos a receptores GRP.

El [^{99m}Tc]EDDA/HYNIC-Lys³-BN es un radiofármaco con una baja retención hepatobiliar y se excreta principalmente por vía renal, lo cual incrementa la sensibilidad del estudio y detección de lesiones malignas.

La dosis equivalente de radiación más alta la recibieron los riñones (24.8 mSv) y los pulmones (7.3 mSv). La mayor variabilidad en términos de dosis equivalente se encontró en los senos debido a la expresión ubicua del GRP-r. No obstante, todas las dosis absorbidas son comparables con las recibidas en la mayoría de los estudios diagnósticos en medicina nuclear utilizando ^{99m}Tc .

A pesar de la expresión ubicua del GRP-r en vías respiratorias, pulmón y tejido mamario, las imágenes con [^{99m}Tc]EDDA/HYNIC-Lys³-BN en pacientes con cáncer de mama muestran una diferente y característica acumulación de radiactividad.



Los resultados obtenidos en estos estudios sustentan la realización de estudios clínicos que permitan evaluar la sensibilidad y especificidad del [^{99m}Tc]EDDA/HYNIC-Lys³-BN en la detección específica y temprana del cáncer de mama por técnicas de imagenología en medicina nuclear molecular.

3.9.2 Núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn [5]

Un núcleo-equipo de HYNIC-Bombesina-Sn está constituido por un frasco ampula, que contiene un sólido de color blanco liofilizado, no radiactivo, estéril y libre de endotoxinas bacterianas, cuya formulación se muestra en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Formulación del núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn

HYNIC-[Lys ³]-Bombesina (HYNIC-Bombesina).....	25 µg
Cloruro estanoso (SnCl ₂).....	20 µg
Ac. Etilendiaminodiacético (EDDA).....	10 mg
N-tris(hidroximetil)metilglicina (Tricina).....	20 mg
Manitol.....	50 mg

Cada estuche de 4 núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn debe ir acompañado de otro frasco ampula conteniendo 5 mL de una solución acuosa transparente e incolora, no radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0, para ser utilizado durante la obtención del complejo ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina de acuerdo a las instrucciones de preparación.



SITUACIÓN ACTUAL DE LOS RADIOFÁRMACOS EN MEDICINA NUCLEAR

El crecimiento y la gran aplicación de la medicina nuclear diagnóstica se deben principalmente a la disponibilidad de los radiofármacos de ^{99m}Tc ; cerca del 80% de los estudios diagnósticos se realizan con este radionúclido. Sin embargo, el uso de emisores de positrones ha incrementado durante la última década, especialmente después de la introducción de la tomografía por emisión de positrones (PET) en 2001. A pesar del crecimiento en las investigaciones en PET, ^{99m}Tc seguirá siendo usado no sólo en países en vías de desarrollo, sino en países desarrollados, debido al bajo costo y eficacia de los equipos de tomografía por emisión de fotón único (SPECT), y de igual manera, la investigación de SPECT es más accesible y preferida por muchos [3].

A pesar de que ha habido buenos avances en el desarrollo de radiofármacos de ^{99m}Tc , no se han desarrollado ni comercializado nuevos productos en la última década. El mayor de los problemas con la introducción de nuevos agentes para SPECT es el alto costo que implica el cumplimiento de los requerimientos obligatorios, toxicidad y estudios clínicos; y la investigación limitada. La menor sensibilidad, resolución temporal y espacial de SPECT comparada con PET son otros problemas que afectan la aceptabilidad de los agentes de SPECT en oncología. Los avances recientes en la química del Tc ayudan al desarrollo de nuevos productos. Mejoras en la instrumentación de SPECT contribuirán al incremento del uso de los agentes de SPECT, siempre y cuando se desarrollen buenos radiofármacos [3].

No existen datos confiables disponibles acerca del número total de estudios que actualmente se realizan con radiofármacos de ^{99m}Tc . Un estimado es que realizan cerca de 25 millones de diagnósticos por año y se espera un crecimiento anual del 15% [3].

Las principales ventajas del uso del ^{99m}Tc como radionúclido en el desarrollo de radiofármacos son: la gran variedad de aplicaciones de ^{99m}Tc debida a sus múltiples estados de oxidación y, consecuentemente, en su habilidad de producir diversos complejos con las características deseadas. Los métodos de marcado con ^{99m}Tc han demostrado un alto grado de eficiencia y sofisticación. Cabe mencionar que ningún otro método de



marcado basado en otro radionúclido ha mostrado un nivel tan alto de desarrollo químico [3].

Los análogos de GRP/BN son, actualmente, de gran interés debido a que sus receptores se encuentran en abundancia en la superficie celular de gran número de tumores y los radiofármacos-BN han tenido gran éxito en la localización de varios procesos oncológicos. En un futuro próximo se esperan resultados satisfactorios sobre su uso en radiopéptidoterapia [37].

Existen cuatro áreas clínicas en las que los radiofármacos de ^{99m}Tc son empleados en el monitoreo de blancos nuevos molecularmente mas específicos son: oncología, cardiología (miocardio), neurología (sistema nervioso central) y en procesos inflamatorios e infecciosos. Se espera que sigan teniendo un alto impacto en la medicina nuclear futura.



4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Validar prospectivamente el proceso de producción de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn, generando así la evidencia documentada la cual demuestre que a través de éste se obtiene un producto que cumple consistentemente las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos.

4.2 Objetivos específicos

- a) Elaborar la documentación farmacéutica necesaria para la validación del proceso en apego a las Buenas Prácticas de Documentación, normatividad nacional aplicable y guías internacionales de validación.
- b) Realizar el estudio de estabilidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn.
- c) Preparar del expediente legal del producto para la solicitud del Registro Sanitario e ingreso de trámite ante la Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).



5. HIPÓTESIS

A través de la validación prospectiva del proceso de producción del núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn se generará consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados garantizando su seguridad, eficacia y calidad antes de ser administrado en un ser humano.



6. JUSTIFICACIÓN

La radiofarmacia es una de las ramas de las ciencias farmacéuticas encargada del diseño, preparación, control de calidad y dispensación de los radiofármacos y sus precursores.

En la Gerencia de Aplicaciones Nucleares en la Salud del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares se fabrican precursores de radiofármacos (núcleo-equipos) y radiofármacos usados en diagnóstico y terapia en medicina nuclear. La fabricación de estos productos se lleva a cabo bajo los lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación en Radiofarmacia Industrial, los cuales comprenden su preparación y manejo, y combinan los principios de BPM y aspectos relacionados con protección radiológica. Su objetivo principal es asegurar la calidad de éstos antes de su administración en un ser humano [7].

En el cáncer de mama y de próstata las células presentan una sobreexpresión de los receptores de péptidos liberadores de gastrina (GRP-r), los cuales son detectados específicamente por el radiofármaco ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina al ser administrado por vía intravenosa. Posteriormente, se hacen análisis de imágenes obtenidas por técnicas gammagráficas donde se observa dicha sobreexpresión a través del acumulamiento del radiofármaco en los sitios de lesión [6].

Dado que el proceso de fabricación se encuentra bien establecido y documentado por Ferro-Flores y cols [5] se requiere contar con la validación de éste, la cual consiste en el establecimiento de la evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico generará consistentemente un producto que cumplirá con las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos y, por lo tanto, asegura su eficiencia y efectividad [1].

Para la producción, venta y distribución de los agentes de diagnóstico, entre los que se considera el núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn, es necesario contar con el registro sanitario del mismo, de acuerdo a lo indicado en el artículo 82 del Reglamento de Insumos para la Salud, por lo que la validación del proceso de fabricación es un requisito fundamental y debe integrarse al expediente que es ingresado para la solicitud de Registro Sanitario de Dispositivo Médico Clase II ante la Comisión Federal para la Protección contra los Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).



7. METODOLOGÍA

7.1 Materiales, equipos e instrumentos, materias primas y reactivos

7.1.1 Materiales

- a) Agitadores magnéticos estériles y libres de endotoxinas bacterianas
- b) Blindajes de plomo
- c) Calculadora
- d) Espátula
- e) Frascos ampula de vidrio tipo I de borosilicato neutro de 10 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas
- f) Guantes de látex
- g) Jeringa para HPLC de 25 μ L
- h) Jeringas de 1, 3, 5 y 10 mL
- i) Matraces erlenmeyer de 200 mL, estériles y libres de endotoxinas bacterianas
- j) Matraz volumétrico de 100 mL, estériles y libres de endotoxinas bacterianas
- k) Membranas para filtración de 0,22 μ m (Millipore)
- l) Micropipetas Brand de 10 a 100, 100 a 200, 100 a 1000 y 5000 μ L
- m) Papel glassine
- n) Papel Indicador de pH (0-14)
- o) Pinzas largas de acero inoxidable
- p) Pinzas y tijeras de disección
- q) Placas de cromatografía instantánea de placa fina impregnadas de sílica gel (ITLC-SG, Gelman Sciences)
- r) Puntas para micropipetas estériles y libres de endotoxinas bacterianas
- s) Sellos de aluminio laqueado de 20 mm de diámetro
- t) Tapones de elastómero estériles y libres de endotoxinas bacterianas
- u) Vasos de precipitado de 100 y 150 mL, estériles y libre de endotoxinas bacterianas



7.1.2 Equipo e instrumentos

- a) Campana de flujo laminar. Marca Veco. Modelo GHFL-A12
- b) Detector de centelleo sólido NaI(Tl). Marca Nuclear Medical Laboratories, Inc
- c) Liofilizadora Hull. Modelo 8FS12
- d) Retapadora. Marca West Air-Crimp 880
- e) Equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector de arreglo de diodos y detector de radioactividad. Marca Waters. Software Millenium
- f) Balanza analítica. Marca Startorius 1602MP
- g) Baño seco. Marca Felisa
- h) Parrilla de calentamiento y agitación. Marca Cimarec Thermolyne
- i) Potenciómetro calibrado. Marca Mettler- Toledo MP230
- j) Termómetro calibrado. Marca Brannan

7.1.3 Materias primas

- a) Ácido etilendiamino-N,N'-diacético (EDDA)
- b) Agua grado inyectable
- c) Cloruro estanoso anhidro (SnCl_2)
- d) Fosfato de sodio dibásico anhidro (Na_2HPO_4)
- e) Fosfato de sodio monobásico dihidratado ($\text{Na}_2\text{H}_3\text{PO}_4$)
- f) Manitol
- g) Péptido Lys^3 (Hynic)-Bombesina
- h) N-tris(hidroximetil)metilglicina (Tricina)



7.1.4 Reactivos

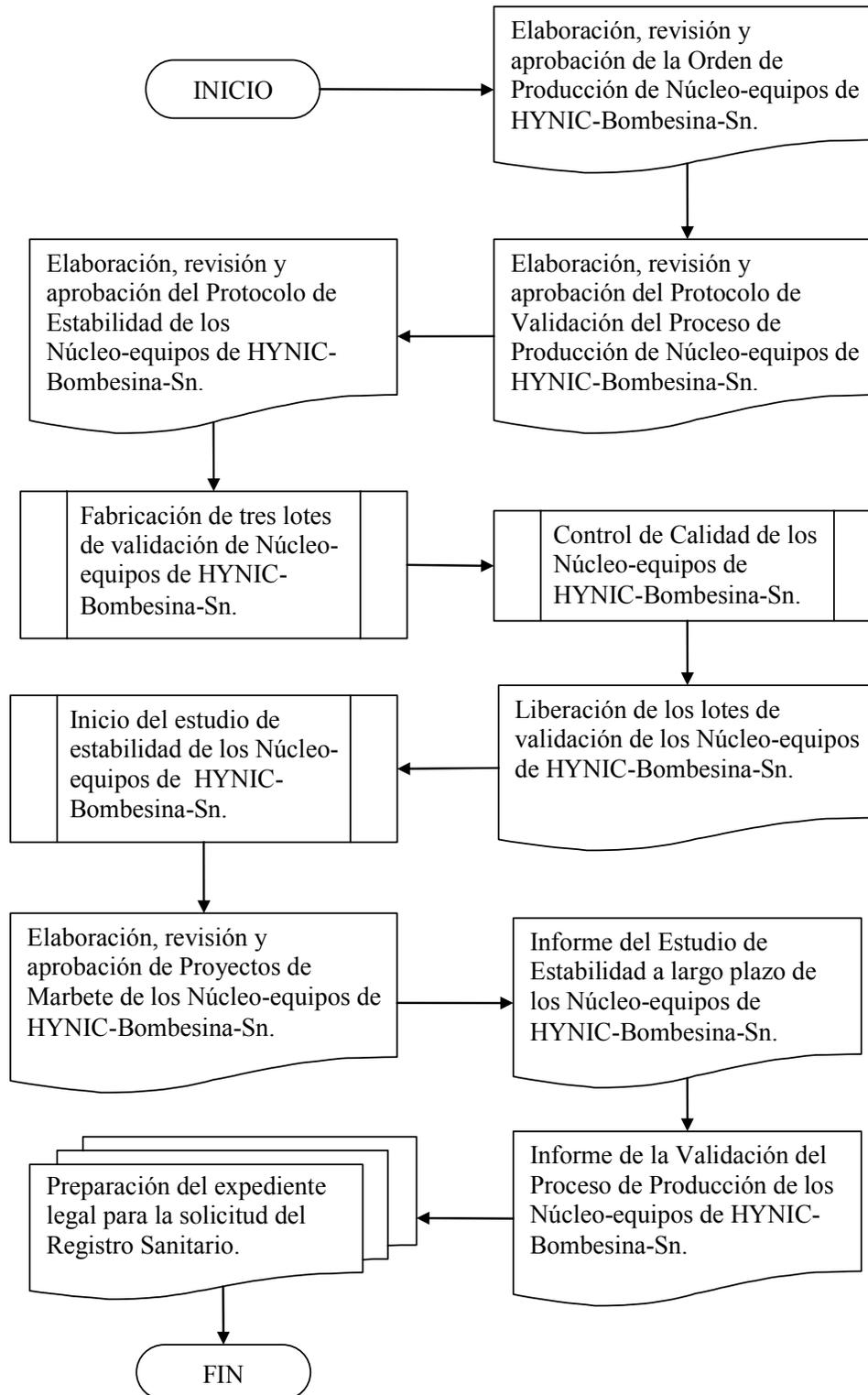
REACTIVO	MARCA	LOTE	PUREZA
Acetato de amonio	J.T. Baker	T47C03	RA
Acetonitrilo	Mallinckrodt	2856 Y49D51	Grado HPLC
Ácido cítrico	J.T. Baker	2563	RA
Ácido clorhídrico concentrado.	J.T. Baker	9535-05	Mayor o igual a 99%
Ácido etilendiamino-N,N'-diacético.	Fluka Chemica	1094814	Mayor o igual a 98%
Ácido trifluoroacético	Sigma	59H3427	RA
Agua inyectable.	PISA	H116481	Grado Inyectable
Citrato de sodio dihidratado, cristales	Mallinckrodt	0754 T05D53	RA
Cloruro estano anhidro.	MP Biochemicals	1758F	99%
Fosfato de sodio dibásico anhidro	J.T. Baker	M-30292	99.66%
Fosfato de sodio monobásico dihidratado.	J.T. Baker	M-33097	99.71%
Lys ³ (Hynic)-Bombesina.	pi CHEM	L32-060702	Mayor a 95%
Manitol.	J.T. Baker	V16618	Mayor o igual a 99%
Medio de caldo de soya tripticaseína.	BD Bioxon	6269723	NA
Medio fluido de tioglicolato.	BD Bioxon	4128806	NA
Metiletilcetona (2-butanona)	Mallinckrodt	6240 KPXG	RA
Nitrógeno gas de alta pureza	Infra		99.99%
Reactivo de lisado de amebocitos de <i>Lymulus P.</i>	Endosafe	V9401L	NA

RA: Reactivo Analítico

NA: No Aplica



7.2 Diagrama de flujo





7.3 Procedimiento

7.3.1 Elaboración, revisión y aprobación de la orden de producción de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Para la elaboración, revisión y aprobación la orden de producción se consideró la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, en la cual se define la orden de producción como una copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de operaciones para la producción de un lote de producto.

Se consideró que la orden de producción debe [44]:

- a) Indicar las operaciones que deben ser supervisadas.
- b) Precisar los parámetros y controles del proceso que sean requeridos.
- c) Indicar el rendimiento final y los rendimientos intermedios para que sean registrados y comparados contra sus límites.

Se diseñó la orden de producción de acuerdo al siguiente procedimiento de producción de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn:

1. Preparación de la solución HYNIC-Bombesina
 - a) Disolver 1 mg de HYNIC-[Lys³]-Bombesina en 200 μ L de etanol al 10%.
 - b) Agregar 800 μ L de agua inyectable previamente nitrogenada para llevar a 1 mL.
2. Preparación de la solución de ácido etilendiamino-N,N'-diacético (EDDA)
 - a) Pesar 400 mg de EDDA.
 - b) Disolver los cristales de EDDA en 20 mL de agua inyectable previamente nitrogenada, mediante agitación y calentamiento a una temperatura entre 70 a 75°C hasta su completa disolución.
 - c) Dejar enfriar la solución a temperatura ambiente.
3. Preparación de la solución de tricina-manitol
 - a) Pesar 800 mg de tricina.



- b) Pesar 2.0 g de manitol.
- c) Disolver los cristales de tricina y manitol en 19 mL de agua inyectable previamente nitrogenada mediante agitación hasta su completa dilución.
4. Preparación de la solución de EDDA-tricina-manitol
Agregar lentamente la solución de EDDA a la solución de tricina-manitol.
5. Preparación de la solución de cloruro estanoso SnCl_2
 - a) Pesar 10 mg de cloruro estanoso anhidro en un vial limpio y seco.
 - b) Disolver los cristales de cloruro estanoso con 10 μL de HCl concentrado.
 - c) Añadir 10 mL de agua inyectable previamente nitrogenada durante al menos 15 min.
6. Preparación de la formulación de HYNIC-Bombesina-Sn
 - a) Agregar 1 mL de la solución de HYNIC-Bombesina lentamente a la solución de EDDA-tricina-manitol.
 - b) Agregar 800 μL de la solución de SnCl_2 lentamente a la solución de EDDA-tricina-manitol y HYNIC- Bombesina.
 - c) Medir el pH de la solución final empleando el potenciómetro previamente calibrado. El pH final de la solución es 4.5 ± 0.1 .
7. Esterilización de la formulación HYNIC- Bombesina-Sn
Esterilizar la solución mediante filtración por membrana Millipore de 0.22 μm , empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.
8. Dosificación de la formulación de HYNIC-Bombesina-Sn
 - a) Fraccionar en volúmenes de 1 mL en 40 frascos ampola de 10 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.
 - b) Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco sin tapar totalmente.
 - c) Congelar inmediatamente con nitrógeno líquido.
9. Liofilización de la formulación de HYNIC-Bombesina-Sn
 - a) Proceder a liofilizar como se describe en la instrucción “Operación de la Liofilizadora Marca Hull” I.MR(PRD)-15, revisión vigente.



- b) Se inicia de inmediato el ciclo de liofilización por 24 h.
10. Preparación del buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0
- a) Pesar 2.3 g de fosfato de sodio dibásico anhidro (Na_2HPO_4).
 - b) Pesar 620 mg de fosfato de sodio monobásico dihidratado ($\text{Na}_2\text{H}_3\text{PO}_4$).
 - c) Disolverlos mediante agitación magnética y calentamiento en 60 mL de agua inyectable previamente nitrogenada empleando un vaso de precipitado de 200 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas.
 - d) Dejar enfriar a temperatura ambiente.
 - e) Medir el pH de la solución, empleando el potenciómetro previamente calibrado. El pH final de la solución es 7.0 ± 0.1 .
 - f) Transferir a un matraz volumétrico estéril y libre de endotoxinas bacterianas de 100 mL y aforar con agua inyectable previamente nitrogenada.
11. Esterilización del buffer de fosfatos 0.2M pH 7.0
- Esterilizar la solución obtenida mediante filtración a través de una membrana Millipore de 0.22 μm , empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.
12. Dosificación del buffer de fosfatos 0.2M pH 7.0
- a) Fraccionar en volúmenes de 5 mL en 20 frascos ampolla de 10 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.
 - b) Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco, verificando que estén completamente tapados.
 - c) Conservar en refrigeración de 2 a 8°C.

La orden de producción fue aprobada por el Encargado de Producción antes de que se efectuara el proceso.

7.3.2 Elaboración, revisión y aprobación del protocolo de validación del proceso de producción de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Para documentar la validación del proceso se elaboró, revisó y aprobó un protocolo escrito que especificó cómo se llevaría a cabo. Antes de su ejecución, fue revisado por el



responsable del proceso y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad y el responsable sanitario [3].

Se tomaron en cuenta los siguientes aspectos [44]:

- a) Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.
- b) Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.

El protocolo de validación incluye [2,9]:

- a) Información de referencia
- b) Explicación de la razón y el objetivo del estudio
- c) Descripción del proceso y sus pasos críticos
- d) Selección de los parámetros a evaluar
- e) Análisis de resultados
- f) Criterios de aceptación

7.3.3 Elaboración, revisión y aprobación del protocolo del estudio de estabilidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Para la elaboración del programa de estabilidad se tomó como referencia la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Fármacos y Medicamentos” debido a que el proceso de producción a validar corresponde a un producto de uso parenteral y éste debe cumplir con todos los requerimientos de los productos inyectables.

El protocolo de estudio de estabilidad del núcleo-equipo se estructuró con la siguiente información:

- a) Nombre del producto, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- b) Tipo, tamaño y número de lotes.
- c) Descripción sistema contenedor-cierre.



- d) Condiciones del estudio.
- e) Tiempos de muestreo y análisis.
- f) Parámetros de prueba.
- g) Especificaciones de estabilidad.
- h) Nombre y firma del responsable sanitario.

7.3.4 Fabricación de tres lotes de validación de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Se fabricaron tres lotes de validación de acuerdo a la orden de producción autorizada por el encargado de producción. Se generó una para cada lote de validación y se procedió a su fabricación. Fueron identificados de la siguiente manera:

Tabla 3. Identificación de los lotes de validación

<i>Lote de Validación</i>	<i>Identificación</i>	<i>Fecha de Producción</i>
1	VAL01 23D07	23-Abril-2007
2	VAL02 09E07	09-Mayo-2007
3	VAL03 22E07	22-Mayo-2007

Las actividades realizadas para asegurar que el proceso de producción se efectuó de acuerdo a la orden de producción fueron las siguientes:

- a) Verificadas por el personal autorizado.
- b) Las operaciones se realizaron de acuerdo con la orden de producción y se registraron en la misma en el momento de llevarse a cabo en apego a las BPD.
- c) Los resultados de las pruebas y/o análisis realizados durante el proceso, fueron registrados en los formatos correspondientes.

Durante la producción se siguieron las precauciones de seguridad y vestimenta establecidas en el protocolo de la validación, los reglamentos internos para el uso del área limpia y del área aséptica del establecimiento. Así mismo, los lotes de validación permanecieron identificados en cada etapa del proceso.

Los equipos e instrumentos empleados durante el proceso de producción de los lotes de validación cumplieron con las condiciones establecidas en el protocolo de validación y



su uso fue de acuerdo a los procedimientos de operación establecidos para cada uno de ellos.

7.3.5 Control de calidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

El control de calidad del producto terminado fue realizado por la Unidad de Calidad de acuerdo a los procedimientos establecidos y autorizados.

El control de calidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn se realizó tanto al liofilizado como al complejo formado o radiofármaco obtenido a partir de éste (^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina). A continuación se describen las pruebas realizadas a cada uno de ellos.

7.3.5.1 Parámetros de control de calidad evaluados en la formulación liofilizada.

a) Prueba de esterilidad (MGA. 0381) [1]

1. Bajo condiciones asépticas y empleando una jeringa estéril y libre de endotoxinas bacterianas se adicionaron a un frasco de la formulación liofilizada, entre 5-10 mL de medio de caldo de soya tripticaseína al 50% y se homogenizó.
2. Bajo condiciones asépticas y empleando una jeringa estéril y libre de endotoxinas bacterianas se adicionaron a otro frasco de la formulación liofilizada, entre 5-10 mL de medio fluido de tioglicolato y se homogenizó.
3. Una vez sembradas las muestras, fueron incubadas bajo las siguientes condiciones durante 14 días:

Medio fluido de tioglicolato 30 - 35 °C

Medio de soya tripticaseína 20 - 25 °C

4. Se observó diariamente si existía o no proliferación bacteriana, la cual es evidenciada por el enturbiamiento del medio o la presencia de una sustancia blanquecina flotando en el medio de cultivo.



5. Para la interpretación de los resultados obtenidos se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

Tabla 4. Interpretación de resultados de la prueba de esterilidad (MGA. 0831)

<i>Observación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Interpretación</i>
Ausencia de desarrollo microbiano	NEGATIVO	Indica la ausencia de contaminación microbiana en el producto. Por lo tanto, el producto satisface las especificaciones.
Presencia de desarrollo microbiano	POSITIVO	La prueba se repite, usando el número doble de las muestras empleadas. Si la prueba que ha sido repetida confirma la presencia de microorganismos, el producto no satisface las pruebas de esterilidad.

6. Los resultados obtenidos fueron reportados en el formato correspondiente.

b) Prueba de determinación de endotoxinas bacterianas por el método de L.A.L. (MGA. 316) [1]

1. Bajo condiciones asépticas se depositaron en los tubos de ensaye estériles y libres de endotoxinas bacterianas, 0.1 mL del reactivo L.A.L.
2. *Tubo de prueba*
 - a) A uno de los tubos que contienen el reactivo L.A.L., se le añadieron 0.1 mL del liofilizado de HYNIC-Bombesina-Sn previamente reconstituido con 5 mL de agua inyectable, estéril y libre de endotoxinas bacterianas.
 - b) Se agitó suavemente por 30 segundos teniendo la precaución de no generar burbujas.
3. *Control positivo*
 - a) A otro tubo con reactivo L.A.L., se le añadieron 0.1 mL de la solución "Agua control positivo".
 - b) Se agitó suavemente por 30 segundos teniendo la precaución de no generar burbujas.



4. *Muestra control positivo*
 - a) A otro tubo con reactivo L.A.L., se le añadieron 0.1 mL de la solución "Muestra control positivo".
 - b) Se agitó suavemente por 30 segundos teniendo la precaución de no generar burbujas.
5. Una vez preparadas las muestras se procedió a incubar los tubos en reposo absoluto dentro de una cámara de incubación a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.0$, durante 60 minutos ± 2.0 .
6. Una vez concluido el tiempo, se sacaron los tubos de la cámara.
7. Se observó, evitando cualquier movimiento brusco, se interpretó y registró el resultado obtenido en el formato correspondiente.

Tabla 5. Interpretación de resultados de la prueba de determinación de endotoxinas bacterianas (MGA. 316)

<i>Observación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Interpretación</i>
Formación gel firme, capaz de mantener su integridad cuando se invierte 180° con un movimiento suave.	POSITIVO	Indica la presencia de la endotoxina en concentración por lo menos igual a la sensibilidad del reactivo de LAL multiplicada por la dilución con la que se ensayó la muestra.
Cuando en el tubo de prueba hay ausencia de gelificación o la formación de una masa viscosa que no mantiene su integridad cuando se invierte 180° con un movimiento suave.	NEGATIVO	La concentración de endotoxina en concentraciones menores del umbral pirogénico puede causar: floculación, granulación o aumento de la viscosidad; tales efectos se consideran como una prueba negativa.

8. Para calcular la concentración de endotoxinas bacterianas se multiplicó la sensibilidad del reactivo LAL por la dilución máxima que resultó negativa. La dilución máxima permitida es 1:200.

7.3.5.2 Parámetros de control de calidad evaluados en el radiofármaco

^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina

El procedimiento para la obtención del radiofármaco a partir de la formulación liofilizada fue el siguiente:



1. El frasco que contiene el reactivo liofilizado se colocó dentro de un blindaje de plomo y se le añadió 1 mL exacto de buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0.
2. Se agitó por 10 segundos.
3. Inmediatamente adicionó 1 mL exacto de solución de pertechnetato de sodio ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$) recién eluida, estéril y libre de endotoxinas bacterianas con una actividad no mayor a 1110 MBq (30 mCi).
4. Se agitó durante 20 segundos.
5. Con precaución se sacó el frasco del blindaje empleando pinzas largas y fue colocado en un baño de agua hirviendo por 10 min.
6. Una vez transcurrido el tiempo de incubación, se retiró el frasco del baño de agua con las pinzas y se introdujo de inmediato al blindaje de plomo.
7. Se dejó enfriar a temperatura ambiente.

a) Evaluación de la pureza radioquímica

Una vez obtenido el radiofármaco ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina se procede a evaluar su pureza radioquímica mediante cromatografía instantánea en capa fina (ITLC) utilizando diferentes fases móviles.

El procedimiento fue el siguiente:

1. Se emplearon las siguientes fases móviles: metiletilcetona, citrato de sodio 0.1M pH 5.0 y acetato de amonio 1M: Metanol (1:1, v/v).
2. Se prepararon 6 tiras de ITLC-Sílica Gel (fase estacionaria) de 1 x 9 cm. divididas en fracciones de 1 cm cada una.
3. Se colocó una pequeña gota del radiofármaco en el origen de cada tira cromatográfica.
4. Sin dejar secar la gota, se corrieron los cromatogramas por duplicado en cada fase móvil hasta un frente de 8 cm.
5. Se cortaron las fracciones de la tiras cromatográficas y se leyó independientemente en un detector de centelleo sólido NaI (TI). Las mediciones obtenidas fueron registradas en el formato correspondiente.



6. Para el cálculo de la pureza radioquímica se consideraron los siguientes criterios para la determinación de las impurezas presentes en el radiofármaco por fase móvil empleada:

Tabla 6. Determinación de impurezas presentes en el radiofármaco ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina

Fase móvil	Determina	Rf
Metiletilcetona	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)	1.0
	^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	0.0
Citrate de sodio 0.1M pH 5.0	^{99m}Tc co-ligante y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)	1.0
	^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	0.0
Acetato de amonio 1M:Metanol (1:1 v/v)	^{99m}Tc -coloidal	0.0
	^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	0.7-1.0

7. Los resultados obtenidos fueron registrados en el formato correspondiente.

b) Apariencia

Se realizó un análisis visual de la solución del complejo ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina obtenida a partir del Núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn.

c) pH

De la muestra radiomarcada para la determinación de la pureza radioquímica, se tomó con una jeringa de 1 mL una pequeña porción de la muestra y se depositó cuidadosamente sobre una tira de papel indicador de pH, se comparó la coloración obtenida con la escala de referencia y se reportó el resultado en el formato correspondiente.

7.3.6 Liberación de los lotes de validación de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Una vez efectuados los controles y obtenidos los resultados de las pruebas de control de calidad del producto, la Unidad de Calidad emitió los certificados analíticos donde se incluyeron los resultados obtenidos en dichas pruebas y se dictaminó si el lote de validación cumplió con las especificaciones de calidad evaluadas y su liberación o rechazo. Los certificados analíticos fueron firmados por el responsable sanitario del establecimiento.



7.3.7 Inicio del estudio de estabilidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Los lotes de validación fabricados fueron almacenados en condiciones de refrigeración ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) y se tomó el número de muestras necesario para realizar las pruebas durante el estudio de acuerdo a lo establecido en el protocolo previamente elaborado y autorizado. La fecha de fabricación fue considerada como tiempo cero para el estudio.

7.3.8 Elaboración, revisión y aprobación de proyectos de marbete

Los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn son agentes de diagnóstico clasificados como dispositivos médicos [24]. Por lo tanto, los proyectos de marbete se elaboraron considerando la información sanitaria mínima obligatoria que deben ostentar las etiquetas de los dispositivos médicos [24]:

- a) Nombre comercial del producto.
- b) Marca o logotipo, razón social o nombre, y domicilio comercial del fabricante y distribuidor registrados ante la Secretaría de Salud.
- c) Número de registro otorgado por la SSA.
- d) Fecha de caducidad cuando no se garanticen 5 años de esterilidad en el producto.
- e) Número de lote.
- f) Contenido.
- g) Cuando el uso, manejo y conservación del producto no sea obvio, debe contarse con esa información, misma que debe indicarse en el instructivo anexo anotándose en la respectiva etiqueta con la leyenda "Léase Instructivo Anexo" o leyendas alusivas.
- h) Indicar lo siguiente: Producto estéril, "No se garantiza la esterilidad del producto en caso de que el empaque primario tenga señales de haber sufrido ruptura previa".
- i) Atóxico, libre de pirógenos o leyendas alusivas.
- j) Fecha de fabricación.
- k) Cuando se requieran temperaturas especiales de almacenamiento, éstas deberán expresarse con ___K ($^{\circ}\text{C}$) a ___K ($^{\circ}\text{C}$) o leyendas alusivas.
- l) Todo efecto secundario adverso causado por el uso del producto debe ser informado en la etiqueta.



- m) Todo producto que en su composición tenga varios ingredientes deberá tener en su etiqueta la fórmula cualitativa y cuantitativa o la de sus principios activos.

7.3.9 Informe del estudio de estabilidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Para la elaboración del informe del programa de estabilidad se tomó como referencia la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Fármacos y Medicamentos” debido a que el proceso de producción a validar corresponde a un producto de uso parenteral y éste debe cumplir con todos los requerimientos para los productos inyectables. Éste fue emitido una vez concluido el periodo de estudio.

El informe del estudio de estabilidad, en apego a la NOM-073-SSA1-2005 contiene la siguiente información [25]:

- a) Nombre del fabricante del producto.
- b) Nombre del producto, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- c) Número y tamaño de los lotes y fecha de fabricación.
- d) Descripción del sistema contenedor-cierre.
- e) Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y fecha de inicio y término del estudio.
- f) Cromatogramas representativos de los lotes montados en estabilidad al inicio y fin del estudio, si procede.
- g) Conclusiones.
- h) Propuesta del periodo de caducidad.

7.3.10 Informe de la validación del proceso de producción de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

El informe la validación del proceso de producción se emitió una vez concluido el estudio de estabilidad a largo plazo del producto. Este reporte hizo referencia cruzada al protocolo, reunió los resultados obtenidos y mencionó las conclusiones necesarias.

Debido a políticas internas del área de garantía de calidad de la institución, el informe de la validación del proceso se incluyó en el protocolo para contar con un solo documento.



El reporte fue revisado y aprobado por el encargado de investigación y desarrollo, encargado de aseguramiento de buenas prácticas de fabricación, encargado de producción, jefe de departamento, gerente de aplicaciones nucleares en la salud y el responsable sanitario.

7.3.11 Preparación del expediente legal para la solicitud del registro sanitario

De acuerdo al Artículo 82 del Reglamento de Insumos para la Salud [45] los agentes de diagnóstico requieren de registro sanitario para su producción, venta y distribución.

Para la solicitud del registro sanitario del agente de diagnóstico HYNIC-Bombesina-Sn se presentó la solicitud en el formato oficial, a la cual se anexó la información documental siguiente [45]:

- a) Información científica y técnica para demostrar que el producto reúne las características de seguridad y eficacia. En este caso corresponderá al Protocolo e Informe de Validación, que a su vez incluirá la evidencia documentada de los lotes de validación producidos, sus certificados analíticos y el estudio de estabilidad a largo plazo realizado.
- b) Proyecto de etiqueta en idioma español en los términos de la normatividad vigente aplicable.
- c) Instructivo para su uso en idioma español.
- d) Descripción del proceso de fabricación que se lleva a cabo para obtener el producto.
- e) Constancia de Buenas Prácticas de Fabricación.
- f) Pruebas de laboratorio para verificar las especificaciones del Insumo.
- g) Referencias bibliográficas.
- h) Aviso de Funcionamiento del establecimiento.
- i) Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento.



8. RESULTADOS

8.1 Elaboración, revisión y aprobación de la orden de producción de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

La orden maestra de producción fue revisada por el Encargado de Producción, revisada por Aseguramiento de Buenas Prácticas de Fabricación y autorizada por el Responsable Sanitario.

Se presenta a continuación:

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS		ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.		Revisión: 0	Página 1 de 3
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad:	Fecha de emisión:		
SOLUCIÓN DE HYNIC-Bombesina					
1	Disolver 1 mg de HYNIC-BN con 200 µL de etanol al 10%.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
2	Agregar 800 µL de agua inyectable para llevar a 1 mL.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO ETILENDIAMIDIACÉTICO (EDDA)					
1	Pesar 400 mg de ácido etilendiamidiacético (EDDA).	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
2	Disolver los cristales en 20 mL de agua inyectable previamente nitrogenada, mediante agitación magnética y calentamiento entre 70 y 75 °C hasta su completa disolución.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
3	Dejar enfriar la solución a temperatura ambiente.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRICINA-MANITOL					
1	Pesar 800 mg de tricina.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
2	Pesar 2.0 g de manitol.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
3	Disolver los cristales de tricina y manitol en 19 mL de agua inyectable previamente nitrogenada mediante agitación magnética hasta su completa disolución.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE EDDA-TRICINA-MANITOL					
1	Agregar lentamente la solución de EDDA a la solución de Tricina-Manitol.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE CLORURO ESTANOSO SnCl₂					
1	Pesar 10 mg de cloruro estanoso anhídrido en un vial limpio y seco.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
2	Disolver los cristales de cloruro estanoso con 10 µL de HCl concentrado.	Marca:	Lote:	Marca:	Caducidad:
3	Añadir 10 mL de agua inyectable previamente nitrogenada durante al menos 15 minutos y homogenizar.	Inicio (h)	Fin (h)	Marca:	Caducidad:



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS		Revisión: 0	Página
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.		Fecha de emisión:	2 de 3
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad:	
PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.			
1	Agregar 1 mL de la solución de HYNIC- Bombesina lentamente a la solución de EDDA-Tricina-Manitol.		
2	Agregar lentamente 800 µL de la solución de cloruro estano (SnCl ₂).		
3	Medir el pH de la solución con el potenciómetro calibrado.	Especificación: 4.5 ± 0.1	pH :
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.			
1	Esterilizar la solución por filtración en membrana Millipore de 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca:	Caducidad:
2	Fraccionar en volúmenes de 1 mL en 40 frascos ampulla de 10 mL cada uno, estériles y libres de endotoxinas bacterianas .		
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco sin tapar totalmente.		
4	Congelar inmediatamente con nitrógeno líquido.		
5	Iniciar el proceso de liofilización por 24 horas.	Inicio (h)	Fin (h)
6	Identificar el lote.		
7	Conservar en refrigeración (2°C - 8°C).		
8	Elaborar SOLICITUD DE ANÁLISIS DEL PRODUCTO TERMINADO. Llenar formato FP.MR(CC)-5/1/7		
9	Toma de muestras para Unidad de Calidad.	Realiza:	Fecha:
PREPARACIÓN DE BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0			
1	Pesar 2.3 g de fosfato de sodio dibásico anhidro (Na ₂ HPO ₄).	Marca:	Caducidad:
2	Pesar 620 mg de fosfato de sodio monobásico dihidratado (Na ₂ H ₂ PO ₄).	Marca:	Caducidad:



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS		Revisión: 0 Fecha de emisión:	Página 3 de 3
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.			
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad:	Fecha de emisión:
PREPARACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0 (continuación...)			
3	Disolverlos mediante agitación magnética y calentamiento en 60 mL de agua inyectable previamente nitrogenada empleando un vaso de precipitado de 200 mL. Estéril y libre de endotoxinas bacterianas.	Marca:	Caducidad:
4	Dejar enfriar a temperatura ambiente.	Lote:	
5	Medir el pH de la solución empleando el potenciómetro previamente calibrado	Especificación: 7.0 ± 0.1	pH :
6	Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL. Estéril y libre de endotoxinas bacterianas, y alorar con agua inyectable previamente nitrogenada.	Marca:	Caducidad:
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0			
1	Esterilizar la solución obtenida por filtración a través de membrana Millipore 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL. Estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca:	Caducidad:
2	Fraccionar en volúmenes de 5 mL en 20 frascos. Ampolla de 10 mL. Estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Lote:	
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco, verificando que estén completamente tapados.	Marca:	
4	Conservar en refrigeración (2°C - 8 °C)	Lote:	
CALCULO DE RENDIMIENTO Y CONCILIACION DE ACTIVIDADES			
RENDIMIENTO			
%	RENDIMIENTO = $\frac{\text{Número real de frascos}}{\text{Número teórico de frascos}} \times 100$ % RENDIMIENTO = _____	Dosificación: Desechos: _____ mL Otros (especificar): _____ mL _____ mL _____ mL	_____ mL _____ mL _____ mL _____ mL _____ mL
	% RENDIMIENTO = 	TOTAL: 	
CONCILIACION			
OBSERVACIONES:			
REALIZÓ: _____		FECHA: _____	
VERIFICÓ: _____		FIRMA: _____	



8.2 Elaboración, revisión y aprobación del protocolo de validación del proceso de producción de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Debido a políticas internas del Área de Garantía de Calidad de la Institución, el informe de la validación del proceso se incluyó en el protocolo de validación para contar con un solo documento de validación, el cual es presentado en el punto 10 de este capítulo.

8.3 Elaboración, revisión y aprobación del protocolo de estabilidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

El protocolo de estabilidad diseñado para el estudio fue el siguiente:



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20-ABRIL-2007		Página	1 de 14	

ÍNDICE.	
OBJETIVO, ALCANCE Y JUSTIFICACIÓN.....	2
OBJETIVO.....	2
ALCANCE.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	2
NOTACIONES Y DEFINICIONES.....	2
NOTACIONES.....	2
DEFINICIONES.....	3
DESARROLLO.....	5
ESPECIFICACIONES DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.....	5
EQUIPOS E INSTRUMENTOS.....	6
MATERIALES Y REACTIVOS.....	6
PREPARACIÓN DE MATERIALES Y REACTIVOS.....	7
PRECAUCIONES DE MANEJO Y SEGURIDAD.....	7
PROGRAMA DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.....	8
CRONOGRAMA DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD.....	8
CONDICIONES DEL ESTUDIO.....	8
DESCRIPCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.....	9
FORMATOS DE REGISTRO DE RESULTADOS.....	10
REFERENCIAS.....	13
ANEXOS.....	14
ANEXO 1. DIAGRAMA DE FLUJO.....	14

PREPARADO POR: p. QFB. NATALIA ISABEL RUBIO CARRASCO	FIRMA:	FECHA: 20. ABRIL. 2007
REVISADO POR: QFB. BLANCA ELÍ OCAMPO GARCÍA	FIRMA:	FECHA: 20. ABRIL. 2007
APROBADO POR: M. en C. LAURO REYES HERRERA	FIRMA:	FECHA: 23- ABRIL - 2007



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	2 de 14	

OBJETIVO, ALCANCE Y JUSTIFICACIÓN.	
	OBJETIVO.
Documentar la estabilidad del núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn por un periodo de tiempo de 6 meses, mediante la evaluación de la pureza radioquímica, esterilidad, endotoxinas bacterianas, pH, color y apariencia del núcleo-equipo radiomarcado.	
	ALCANCE.
Este protocolo aplica a los lotes de validación del núcleo-equipo HYNIC- Bombesina-Sn.	
	JUSTIFICACIÓN.
Es importante cumplir las especificaciones establecidas que garantizan la identidad, pureza, potencia y cualquier otra propiedad química, radionucleídica, radioquímica, física o biológica que asegure la aptitud de uso de un radiofármaco antes de ser administrado en un ser humano. Las pruebas de estabilidad son un requisito fundamental para el establecimiento del periodo de caducidad del núcleo-equipo por parte de la Secretaría de Salud en el Registro Sanitario de cada uno de ellos. Este tipo de pruebas permiten garantizar la seguridad, eficacia y calidad del núcleo-equipo a través del tiempo.	
NOTACIONES Y DEFINICIONES.	
	NOTACIONES.
	Getec: Generador de Tecnecio.
	^{99m}Tc: Tecnecio-99 metaestable.
	mCi: Millicurie
	HYNIC-Bombesina-Sn: HYNIC/EDDA-[Lys ³]-BOMBESINA
	LAL: Lisado de amebocitos de <i>Limulus polyphemus</i> .
	DEFINICIONES.



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	3 de 14	

- ✦ **Cromatografía:** Técnica analítica de separación por medio de la cual los diferentes componentes de una mezcla son separados por un proceso dinámico de migración, en un sistema de dos o más fases, una de las cuales se mueve continuamente en una dirección dada, en la cual las sustancias individuales exhiben diferentes movilidades por razón de diferencias de solubilidad, partición, adsorción, presión de vapor, tamaño molecular o carga iónica.
- ✦ **Determinación de endotoxinas bacterianas.** Es la prueba realizada para determinar o cuantificar endotoxinas que utiliza el lisado de amebocitos de *Limulus polyphemus* (LAL) o *Tachypleus tridentatus*.
- ✦ **Endotoxinas.** Son lipopolisacáridos cuya actividad es mayor a la de otras sustancias pirogénicas de estructura diferente. Las endotoxinas de las bacterias Gram negativas, son la causa más común de reacciones tóxicas asociadas a la contaminación de productos farmacéuticos y dispositivos médicos.
- ✦ **Especificaciones de estabilidad.** Requerimientos físicos, químicos, biológicos o microbiológicos que un fármaco o medicamento debe cumplir a lo largo de su vida útil.
- ✦ **Estabilidad:** Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.
- ✦ **Esterilidad.** Ausencia total de microorganismos viables tales como bacterias, hongos y levaduras, los cuales pueden ser detectados por su proliferación en medios de cultivo estandarizados.
- ✦ **Estudios de estabilidad.** Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.
- ✦ **Elución:** Acción de pasar un líquido por la columna cromatográfica de un generador para separar el radionúclido hijo del padre.
- ✦ **Eluato:** Es la solución que después de haber pasado por la columna cromatográfica de un generador, contiene al radionúclido hijo.
- ✦ **Impurezas:** Aquellas que pueden ser causadas por descomposición de un radiofármaco, por acción de la temperatura, luz, radiólisis o marcación de una impureza química con el mismo radionúclido.
- ✦ **Medio de Cultivo.** Mezcla de sustancias cuyas propiedades favorecen el desarrollo de microorganismos que entran en contacto con él en un medio ambiente propicio de temperatura y humedad.
- ✦ **Microorganismo.** Organismo que solamente puede ser observado con la ayuda de un microscopio.



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	4 de 14	

- ✦ **Pirógenos.** Productos de crecimiento y metabolismo de microorganismos o sustancias extrañas que cuando son inyectados al hombre y/o animales, actúan sobre el centro regulador de temperatura del hipotálamo, elevando la temperatura basal del cuerpo.
- ✦ **Periodo de caducidad.** Es el tiempo durante el cual un medicamento contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas.
- ✦ **Periodo de caducidad tentativo.** Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza con base en los resultados de los estudios de estabilidad acelerada o al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo disponible.
- ✦ **pH:** Es el logaritmo negativo de la concentración del ión hidrógeno. $pH = -\log[H^+]$
- ✦ **Programa Anual de Estabilidad.** Estudios diseñados para verificar la estabilidad del fármaco o del medicamento a partir de lotes de producción, bajo las condiciones de estabilidad a largo plazo.
- ✦ **Protocolo de estabilidad.** Diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase.
- ✦ **Pureza radioquímica:** Es el tanto por ciento de la radiactividad total en la forma química declarada en el radiofármaco.
- ✦ **Marcaje:** Proceso radioquímico mediante el cual se logra la incorporación de uno o más radionúclidos en la estructura molecular de un compuesto dado. El proceso se lleva a cabo en soluciones estériles y libres de pirógenos cuando se trata de la producción de radiofármacos inyectables.
- ✦ **Milicurie:** 3.7×10^7 desintegraciones por segundo de núcleos presentes en cualquier material radiactivo.
- ✦ **Núcleo-equipo:** Nombre empleado para designar uno o varios frascos que contienen los reactivos estériles y libres de pirógenos, no radiactivos, y liofilizados requeridos para la preparación de un radiofármaco.
- ✦ **Rf:** Relación de frente. En una cromatografía, es la relación de la distancia alcanzada por el centro de la señal de un compuesto, considerado desde su punto de aplicación entre la distancia alcanzada por la fase móvil. El valor es siempre menor a la unidad.



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	5 de 14	

DESARROLLO	
ESPECIFICACIONES DEL NÚCLEO-EQUIPO EVALUADO.	

ESPECIFICACIONES DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.			
NÚCLEO-EQUIPO	APARIENCIA	PRUEBAS BIOLÓGICAS	
		Determinación de endotoxinas bacterianas	Esterilidad
<i>HYNIC-Bombesina-Sn</i>	Frasco ampula que contiene un sólido de color blanco, liofilizado. No radiactivo	Libre de endotoxinas bacterianas (<175 EU/V).	Estéril

ESPECIFICACIONES DEL COMPLEJO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina.			
NÚCLEO-EQUIPO	PRUEBAS RADIOQUÍMICAS	PRUEBAS FÍSICO-QUÍMICAS	
	Pureza radioquímica	Apariencia	pH
<i>HYNIC-Bombesina-Sn</i>	≥ 90 %	Solución acuosa transparente de ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	7.0 ± 0.5



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	6 de 14	

EQUIPOS E INSTRUMENTOS.

EQUIPO:

- + Detector de NaI (TI) en pozo, acoplado a un analizador monocanal o un Intercambiador automático de muestras con detector de NaI (TI).
- + Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución. HPLC Waters®.
- + Campana de flujo laminar, Modelo Vertical.
- + 2 incubadoras de temperatura controlable.

INSTRUMENTOS:

- + Termómetros calibrados con escala -10 °C a 110 °C.

MATERIALES Y REACTIVOS.

MATERIALES:

- + Algodón y tijeras.
- + Charola metálica recubierta con material absorbente.
- + Cubreboca y cubrecabeza.
- + Gradilla para tubos de ensaye de 12 X 120 mm.
- + Gradilla para tubos de ensaye de vidrio de 16 X 150 mm.
- + Guantes estériles y desechables.
- + Jeringas desechables, estériles y libres de pirógenos, de 1, 3 y 5 mL.
- + Papel de cromatografía ITLC-SG. Gelman Sciences.
- + Cubas para ITLC.
- + Tiras de papel indicador de pH 0 -14.
- + Tubos de ensaye de 12 X 120 mm de plástico, polipropileno o poliestireno.
- + Tubos de ensaye de vidrio de 16 X 150 mm, con tapa de acero inoxidable de 15 mL.
- + Tubos de ensaye estériles y libres de pirógenos de 10 X 175 mm.

REACTIVOS:

- + Agua bidestilada.
- + Caldo de Soya Tripticaseína.
- + Cloruro de Benzalconio.



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	7 de 14	

- ✦ Lisado de Amebocitos de *Limulus polyphemus*, Endosafe, Inc.
- ✦ Medio Fluido de Tioglicolato de sodio.
- ✦ Metanol grado reactivo.
- ✦ Metiletilcetona grado reactivo.
- ✦ Solución de Acetato de amonio 1M.
- ✦ Solución de Citrato de sodio 0.1M pH 5.

PREPARACIÓN DE MATERIALES Y REACTIVOS.

✦ **Solución de Citrato de sodio 0.1 M pH 5.**

Para preparar 25 mL de esta solución, pesar 0.735 g de citrato de sodio, diluir en 15 mL de agua bidestilada y aforar a 25 mL en un matraz volumétrico. Medir el pH de la solución con tiras de papel indicador de pH 0-14, debe de estar entre 7 y 8. Ajustar el pH a 5 con una solución de ácido cítrico 0.1 M, medir con tiras de papel indicador de pH 0-14.

✦ **Solución de Acetato de amonio 1M.**

Para preparar 25 mL de esta solución, pesar 1.927 g de Acetato de Amonio, diluir en 15 mL de agua bidestilada y aforar a 25 mL en un matraz volumétrico.

✦ **Solución Acetato de amonio 1M: Metanol (1:1, v/v).**

En un matraz erlenmeyer de 100 mL, agregar 25 mL de la solución de acetato de amonio 1M y 25 mL de Metanol grado reactivo. De esta manera se obtienen 50 mL de solución Acetato de amonio 1M: Metanol (1:1, v/v).

✦ Para la preparación de los materiales y reactivos de las Pruebas de Esterilidad, consultar el Procedimiento de Prueba de Esterilidad P.MR(CC)-01 revisión vigente.

✦ Para la preparación de los materiales y reactivos de las Pruebas de Determinación de Pirógenos "in vitro", consultar el Procedimiento de Determinación de Pirógenos "in vitro" P.MR(CC)-02 revisión vigente.

PRECAUCIONES DE MANEJO Y SEGURIDAD.

- ✦ Consultar la sección de Precaución de Manejo y Seguridad del "Procedimiento de Prueba de Esterilidad" No. P.MR(CC)-01 revisión vigente.
- ✦ Consultar la sección de Precaución de Manejo y Seguridad del "Procedimiento de Prueba de Prueba de pirógenos "in vitro"" No. P.MR(CC)-02, Revisión vigente.
- ✦ Consultar la sección de Precaución de Manejo y Seguridad del "Procedimiento de Determinación de Pureza Radioquímica" No. P.MR(CC)-03, Revisión vigente.



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	8 de 14	

PROGRAMA DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO.

✦ CRONOGRAMA DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD.

CRONOGRAMA DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.																												
LOTE	MES																											
	MAYO		JUNIO					JULIO				AGOSTO					SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE			
	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª	3ª	4ª
VAL01 23D07	✓					✓					✓				✓					✓				✓				
VAL02 09E07				✓					✓				✓					✓				✓				✓		
VAL03 22E07						✓					✓				✓				✓				✓				✓	

CONDICIONES DEL ESTUDIO.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO DE ESTUDIO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
5 ± 3°C	6 meses	Mensual

OBSERVACIONES: _____



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	9 de 14	

✚ DESCRIPCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO.

NÚCLEO-EQUIPO	DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE	FORMA FARMACÉUTICA	PRESENTACIÓN	NÚMERO DE LOTE	TAMAÑO DE LOTE	FECHA DE PRODUCCIÓN	FECHA DE CADUCIDAD TENTATIVA
<i>HYNIC-Bombesina-Sn.</i>	Frasco ampula de dosis única, vidrio de borosilicato, incoloro, transparente, sellado herméticamente con tapón de elastómero tipo II y engargolado con sello laqueado.	Liofilizado.	Cada núcleo-equipo de HYNIC-Bombesina-Sn contiene: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 frascos de liofilizado HYNIC-Bombesina-Sn. ▪ 1 frasco con 5 mL de Buffer de Fosfato 0.2M pH 7. 	VAL01 23D07	40 viales	23/ABRIL/2007	23/OCTUBRE/2007
				VAL02 09E07		09/MAYO/2007	09/NOVIEMBRE/2007
				VAL03 22E07		22/MAYO/2007	22/NOVIEMBRE/2007



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.						
	No. LOTE:	VAL01 23D07	Tamaño de lote:	40 frascos	Fecha de emisión:	20-ABRIL-2007	Página

99mTc-HYNIC-Bombesina																											
PARÁMETROS DE PRUEBA	INICIO t=0	MAYO					JUNIO					JULIO					AGOSTO					SEPTIEMBRE					FINAL
		SEMANA																									
		4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª						
Apariencia																											
Color																											
pH																											
Esterilidad																											
Endotoxinas bacterianas																											
Pureza radioquímica																											

OBSERVACIONES: _____



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS						
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.						
	No. LOTE:	VAL02 09E07	Tamaño de lote:	40 frascos	Fecha de emisión:	20-ABRIL-2007	Página

^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina																						
PARÁMETROS DE PRUEBA	INICIO t=0	JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE			FINAL	
		SEMANA																				
		2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª		3ª
Apariencia																						
Color																						
pH																						
Esterilidad																						
Endotoxinas bacterianas																						
Pureza radioquímica																						

OBSERVACIONES: _____



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.						
	No. LOTE:	VAL03 22E07	Tamaño de lote:	40 frascos	Fecha de emisión:	20-ABRIL-2007	Página

^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina																						
PARÁMETROS DE PRUEBA	INICIO <i>t=0</i>	JUNIO			JULIO			AGOSTO					SEPTIEMBRE			OCTUBRE				FINAL		
		SEMANA																				
		3º	4º	5º	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º	5º	1º	2º	3º	4º	1º	2º		3º	4º
<i>Apariencia</i>																						
<i>Color</i>																						
<i>pH</i>																						
<i>Esterilidad</i>																						
<i>Endotoxinas bacterianas</i>																						
<i>Pureza radioquímica</i>																						

OBSERVACIONES: _____



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS					
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.					
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	13 de 14	

REFERENCIAS.

- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. 8ª Edición. Vol. 1. México, 2004. MGA 0316 pp.:408; MGA 0381 pp. 426; MGA 0711 pp.: 521.
- NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- Procedimiento de "Prueba de esterilidad" No. P.MR(CC)-01 revisión vigente.
- Procedimiento de "Prueba de pirógenos in vitro". No. P.MR(CC)-02 revisión vigente.
- Procedimiento de "Determinación de Pureza Radioquímica" No. P.MR (CC)-03 revisión vigente.

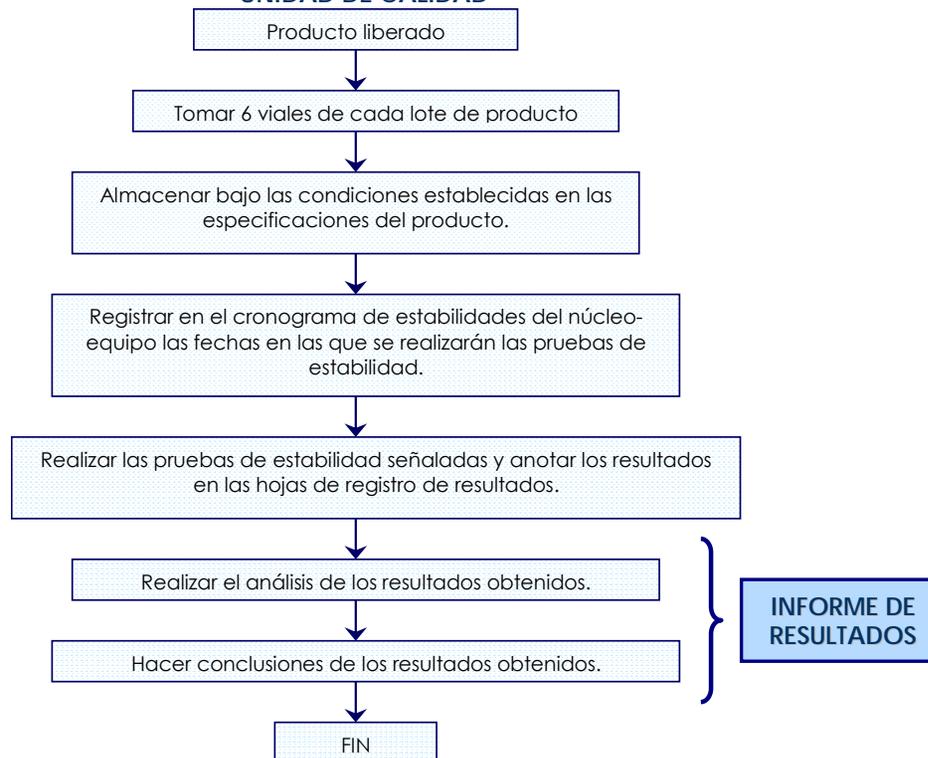


	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES				
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS				
	PROTOCOLO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.				
	Fecha de emisión:	20- ABRIL-2007		Página	14 de 14

ANEXOS.

UNIDAD DE CALIDAD

ANEXO I. Diagrama de flujo.





8.4 Fabricación de tres lotes de validación de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Se fabricaron tres lotes de validación de acuerdo a la orden de producción presentada en el punto 1 de este capítulo. A continuación se presentan las órdenes de producción de cada lote de producto:

8.4.1 Orden de producción del lote VAL01 23D07

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.				Revisión: 0	Página	
No. de lote: VAL01 23D07	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 23-OCT-2007	Fecha de emisión: 23-ABR-2007	1 de 3		
SOLUCIÓN DE HYNIC-Bombesina						
1	Disolver 1 mg de HYNIC-BN con 200 µL de etanol al 10%.	Cantidad pesada (mg) 1 mg	Marca: pi CHEM	Lote: C32-06012	Caducidad: SD.	
2	Agregar 800 µL de agua inyectable para llevar a 1 mL.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov. 11		
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO ETILENDIAMIDIACÉTICO (EDDA)						
1	Pesar 400 mg de ácido etilendiamidiacético (EDDA).	Cantidad pesada (mg) 401.62 mg	Marca: FLORA CHEMIFA	Lote: 1094814	Caducidad: SD.	
2	Disolver los cristales en 20 mL de agua inyectable previamente nitrogenada, mediante agitación magnética y calentamiento entre 70 y 75 °C hasta su completa disolución.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov. 11		
3	Dejar enfriar la solución a temperatura ambiente.					
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRICINA-MANITOL						
1	Pesar 800 mg de tricina.	Cantidad pesada (mg) 807.00 mg	Marca: SIGMA	Lote: 6025400	Caducidad: SD.	
2	Pesar 2.0 g de manitol.	Cantidad pesada (g) 2.00611 g	Marca: JT BAKER	Lote: V16618	Caducidad: SD	
3	Disolver los cristales de tricina y manitol en 19 mL de agua inyectable previamente nitrogenada mediante agitación magnética hasta su completa disolución.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov. 11		
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE EDDA-TRICINA-MANITOL						
1	Agregar lentamente la solución de EDDA a la solución de Tricina-Manitol.					
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE CLORURO ESTANOSO SnCl₂						
1	Pesar 10 mg de cloruro estanoso anhidro en un vial limpio y seco.	Cantidad pesada (mg) 10.73 mg	Marca: MP Biochemicals	Lote: 1758F	Caducidad: SD.	
2	Disolver los cristales de cloruro estanoso con 10 µL de HCl concentrado.	Marca: JT BAKER	Lote: 9535-05	Caducidad: SD.		
3	Añadir 10 mL de agua inyectable previamente nitrogenada durante al menos 15 minutos y homogenizar.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov. 11		
		Inicio (h) 11:00	Fin (h) 11:15			



Validación del Proceso de Producción del Núcleo-equipos HYNIC-Bombesina-Sn

8. Resultados

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES				
DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS				
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.			Revisión: 0	Página
No. de lote: VAL01 23D07	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 23-OCT-2007	Fecha de emisión: 23-ABR-2007	2 de 3
PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.				
1	Agregar 1 mL de la solución de HYNIC- Bombesina lentamente a la solución de EDDA-Tricina-Manitol.			
2	Agregar lentamente 800 µL de la solución de cloruro estanoico (SnCl ₂).			
3	Medir el pH de la solución con el potenciómetro calibrado.	Especificación: 4.5 ± 0.1	pH: 4.40	
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.				
1	Esterilizar la solución por filtración en membrana Millipore de 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca: MILLEX GP	Lote: R60N48026	Caducidad: Mar, 2009
2	Fraccionar en volúmenes de 1 mL en 40 frascos ampula de 10 mL cada uno, estériles y libres de endotoxinas bacterianas .			
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco sin tapar totalmente.			
4	Congelar inmediatamente con nitrógeno líquido.			
5	Iniciar el proceso de liofilización por 24 horas.	Inicio (h) 15:00 23/ABR/07	Fin (h) 15:00 24/ABR/07.	
6	Identificar el lote.			
7	Conservar en refrigeración (2°C - 8°C).			
8	Elaborar SOLICITUD DE ANÁLISIS DEL PRODUCTO TERMINADO. Llenar formato FP.MR(CC)-5/1/7			
9	Toma de muestras para Unidad de Calidad.	Realiza:		Fecha: 24-ABR-07
PREPARACIÓN DE BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0				
1	Pesar 2.3 g de fosfato de sodio dibásico anhidro (Na ₂ HPO ₄).	Cantidad pesada (g) 2.30746 g	Marca: JT. BAKER	Lote: M-30292
2	Pesar 620 mg de fosfato de sodio monobásico dihidratado (Na ₂ H ₃ PO ₄).	Cantidad pesada (mg) 620.14 mg	Marca: JT. BAKER	Lote: M-33097



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS				
	ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.			Revisión: 0	Página
	No. de lote: VAL01 23D07	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 23-OCT-2007	Fecha de emisión: 23-ABR-2007	3 de 3
PREPARACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0 (continuación...)					
3	Disolverlos mediante agitación magnética y calentamiento en 60 mL de agua inyectable previamente nitrogenada empleando un vaso de precipitado de 200 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov. 11	
4	Dejar enfriar a temperatura ambiente.				
5	Medir el pH de la solución empleando el potenciómetro previamente calibrado	Especificación: 7.0 ± 0.1	pH: 7.1		
6	Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas, y aforar con agua inyectable previamente nitrogenada.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov. 11	
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0					
1	Esterilizar la solución obtenida por filtración a través de membrana Millipore 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca: MILLEX GP	Lote: RGCN48026	Caducidad: Mar, 2009	
2	Fraccionar en volúmenes de 5 mL en 20 frascos ampula de 10 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.				
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco, verificando que estén completamente tapados.				
4	Conservar en refrigeración (2°C - 8 °C)				
No. de identificación de la balanza analítica empleada en el proceso:		Marca: Startonius	Código: BP2110		
No. de identificación del potenciómetro empleado en el proceso:		Marca: Mettler - Toledo	Código: MP230		
CALCULO DE RENDIMIENTO Y CONCILIACIÓN DE ACTIVIDADES					
RENDIMIENTO		CONCILIACIÓN			
$\text{RENDIMIENTO} = \frac{\text{Número real de frascos} \times 100}{\text{Número teórico de frascos}}$ $\% \text{ RENDIMIENTO} = \frac{39 \times 100}{40}$ $\% \text{ RENDIMIENTO} = 97.5\%$		Dosificación: 39 mL Desechos: _____ mL Otros (especificar): _____ mL Evaporación por calentamiento: 1 mL TOTAL: 40 mL			
OBSERVACIONES: SD- Sin Dato.					
REALIZÓ: OFB. Natalia Isabel Rubio Carrasco		FECHA: 23 ABRIL 2007	FIRMA: N. RUBIO.		
VERIFICÓ: OFB. Blanca El Ocampo Garcia		FECHA: 23.04.07	FIRMA: B.E. Ocampo		



8.4.2 Orden de producción del lote VAL02 09E07

		INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS				
		ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.			Revisión: 0	Página
No. de lote: VAL02 09E07		Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 09-NOV-2007	Fecha de emisión: 09-MAY-2007	1 de 3	
SOLUCIÓN DE HYNIC-Bombesina						
1	Disolver 1 mg de HYNIC-BN con 200 µL de etanol al 10%.	Cantidad pesada (mg) 1 mg	Marca: piCHEM	Lote: L32-06092	Caducidad: SD.	
2	Agregar 800 µL de agua inyectable para llevar a 1 mL.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11		
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO ETILENDIAMIDIACÉTICO (EDDA)						
1	Pesar 400 mg de ácido etilendiamidiacético (EDDA).	Cantidad pesada (mg) 402.09 mg	Marca: FLUZA	Lote: 1094814	Caducidad: SD.	
2	Disolver los cristales en 20 mL de agua inyectable previamente nitrogenada, mediante agitación magnética y calentamiento entre 70 y 75 °C hasta su completa disolución.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11		
3	Dejar enfriar la solución a temperatura ambiente.					
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRICINA-MANITOL						
1	Pesar 800 mg de tricina.	Cantidad pesada (mg) 801.25 mg	Marca: SIGMA	Lote: 60K540	Caducidad: SD.	
2	Pesar 2.0 g de manitol.	Cantidad pesada (g) 2.0712 g	Marca: JT. BAKER	Lote: V16618	Caducidad: SD.	
3	Disolver los cristales de tricina y manitol en 19 mL de agua inyectable previamente nitrogenada mediante agitación magnética hasta su completa disolución.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11		
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE EDDA-TRICINA-MANITOL						
1	Agregar lentamente la solución de EDDA a la solución de Tricina-Manitol.					
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE CLORURO ESTANOSO SnCl₂						
1	Pesar 10 mg de cloruro estanoso anhidro en un vial limpio y seco.	Cantidad pesada (mg) 10.42 mg	Marca: MP Biomedicals	Lote: 1758 F	Caducidad: SD.	
2	Disolver los cristales de cloruro estanoso con 10 µL de HCl concentrado.	Marca: JT. BAKER	Lote: 9535-05	Caducidad: SD.		
3	Añadir 10 mL de agua inyectable previamente nitrogenada durante al menos 15 minutos y homogenizar	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11		
		Inicio (h) 11:05	Fin (h) 11:40.			



Validación del Proceso de Producción del Núcleo-equipos HYNIC-Bombesina-Sn

8. Resultados

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS				Revisión: 0	Página
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.				Revisión: 0	Página
No. de lote: VAL02 09E07	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 09-NOV-2007	Fecha de emisión: 09-MAY-2007	2 de 3	
PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.					
1	Agregar 1 mL de la solución de HYNIC- Bombesina lentamente a la solución de EDDA-Tricina-Manitol.				
2	Agregar lentamente 800 µL de la solución de cloruro estanoico (SnCl ₂).				
3	Medir el pH de la solución con el potenciómetro calibrado.	Especificación: 4.5 ± 0.1	pH: 4.5		
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.					
1	Esterilizar la solución por filtración en membrana Millipore de 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca: MILLEX EP	Lote: R 60N4026	Caducidad: MAY, 2009	
2	Fraccionar en volúmenes de 1 mL en 40 frascos ampula de 10 mL cada uno, estériles y libres de endotoxinas bacterianas .				
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco sin tapar totalmente.				
4	Congelar inmediatamente con nitrógeno líquido.				
5	Iniciar el proceso de liofilización por 24 horas.	Inicio (h) 15:00 9-may-07	Fin (h) 15:00 10-may-01		
6	Identificar el lote.				
7	Conservar en refrigeración (2°C - 8°C).				
8	Elaborar SOLICITUD DE ANÁLISIS DEL PRODUCTO TERMINADO. Llenar formato FP.MR(CC)-5/1/7				
9	Toma de muestras para Unidad de Calidad.	Realiza:			Fecha: 11-may-07
PREPARACIÓN DE BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0					
1	Pesar 2.3 g de fosfato de sodio dibásico anhidro (Na ₂ HPO ₄).	Cantidad pesada (g) 2.30952 g	Marca: JT. BAKER	Lote: M-30292	Caducidad: SD
2	Pesar 620 mg de fosfato de sodio monobásico dihidratado (Na ₂ H ₂ PO ₄).	Cantidad pesada (mg) 622.92 mg	Marca: JT. BAKER	Lote: M-33097	Caducidad: SD.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS				
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.			Revisión: 0	Página
No. de lote: VAL02 09E07	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 09-NOV-2007	Fecha de emisión: 09-MAY-2007	3 de 3
PREPARACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0 (continuación...)				
3	Disolverlos mediante agitación magnética y calentamiento en 60 mL de agua inyectable previamente nitrogenada empleando un vaso de precipitado de 200 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11
4	Dejar enfriar a temperatura ambiente.			
5	Medir el pH de la solución empleando el potenciómetro previamente calibrado	Especificación: 7.0 ± 0.1	pH: 7.1	
6	Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas, y aforar con agua inyectable previamente nitrogenada.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0				
1	Esterilizar la solución obtenida por filtración a través de membrana Millipore 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca: MILLEX EP	Lote: R60N48026	Caducidad: Mar, 2009
2	Fraccionar en volúmenes de 5 mL en 20 frascos ampula de 10 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.			
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco, verificando que estén completamente tapados.			
4	Conservar en refrigeración (2°C - 8 °C)			
No. de identificación de la balanza analítica empleada en el proceso:		Marca: Startonics	Código: BP2110	
No. de identificación del potenciómetro empleado en el proceso:		Marca: mettler-toledo	Código: MP230	
CALCULO DE RENDIMIENTO Y CONCILIACION DE ACTIVIDADES				
RENDIMIENTO		CONCILIACIÓN		
$\text{RENDIMIENTO} = \frac{\text{Número real de frascos}}{\text{Número teórico de frascos}} \times 100$ $\% \text{ RENDIMIENTO} = \frac{39 \times 100}{40}$ <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">% RENDIMIENTO= 97.5%</div>		Dosificación: 39 mL Desechos: _____ mL Otros (especificar): _____ mL Evaporación por calentamiento: 1 mL <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">TOTAL: 40 mL</div>		
OBSERVACIONES: 50- sin dato.				
REALIZÓ: p. Q.F.B. Natalia Isabel Rubio Carrasco.		FECHA: 09. MAYO. 2007.	FIRMA: N. RUBIO.	
VERIFICÓ: p. Q.F.B. Noé Cruz Pechardo		FECHA: 09. MAYO. 2007	FIRMA: N. CRUZ	



8.4.3 Orden de producción del lote VAL03 22E07

		INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS			
		ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.		Revisión: 0	Página
No. de lote: VAL03 22E07		Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 22-NOV-2007	Fecha de emisión: 22-MAY-2007	1 de 3
SOLUCIÓN DE HYNIC-Bombesina					
1	Disolver 1 mg de HYNIC-BN con 200 µL de etanol al 10%.	Cantidad pesada (mg) 1 mg	Marca: PI (CHEM)	Lote: 232-360902	Caducidad: SD.
2	Agregar 800 µL de agua inyectable para llevar a 1 mL.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11	
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO ETILENDIAMIDIACÉTICO (EDDA)					
1	Pesar 400 mg de ácido etilendiamidiacético (EDDA).	Cantidad pesada (mg) 401.56 mg	Marca: FLUKA	Lote: 1094814	Caducidad: SD
2	Disolver los cristales en 20 mL de agua inyectable previamente nitrogenada, mediante agitación magnética y calentamiento entre 70 y 75 °C hasta su completa disolución.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11	
3	Dejar enfriar la solución a temperatura ambiente.				
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRICINA-MANITOL					
1	Pesar 800 mg de tricina.	Cantidad pesada (mg) 803.46 mg	Marca: SIEMA	Lote: 60K5400	Caducidad: SD.
2	Pesar 2.0 g de manitol.	Cantidad pesada (g) 2.0127 g	Marca: JT. BAKER	Lote: V16618	Caducidad: SD
3	Disolver los cristales de tricina y manitol en 19 mL de agua inyectable previamente nitrogenada mediante agitación magnética hasta su completa disolución.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11	
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE EDDA-TRICINA-MANITOL					
1	Agregar lentamente la solución de EDDA a la solución de Tricina-Manitol.				
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE CLORURO ESTANOSO SnCl₂					
1	Pesar 10 mg de cloruro estanoso anhidro en un vial limpio y seco.	Cantidad pesada (mg) 10.24 mg	Marca: MP Biomedicals	Lote: 1758 F	Caducidad: SD.
2	Disolver los cristales de cloruro estanoso con 10 µL de HCl concentrado.	Marca: JT. BAKER	Lote: 9535-05	Caducidad: SD.	
3	Añadir 10 mL de agua inyectable previamente nitrogenada durante al menos 15 minutos y homogenizar.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11	
		Inicio (h) 11:00	Fin (h) 11:15		



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES				
DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS				
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.			Revisión: 0	Página
No. de lote: VAL03 22E07	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 22-NOV-2007	Fecha de emisión: 22-MAY-2007	2 de 3
PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.				
1	Agregar 1 mL de la solución de HYNIC- Bombesina lentamente a la solución de EDDA-Tricina-Manitol.			
2	Agregar lentamente 800 µL de la solución de cloruro estanoso (SnCl ₂).			
3	Medir el pH de la solución con el potenciómetro calibrado.	Especificación: 4.5 ± 0.1	pH: 4.5	
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.				
1	Esterilizar la solución por filtración en membrana Millipore de 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca: MILLEX GP	Lote: R60N48026	Caducidad: MAY, 2009
2	Fraccionar en volúmenes de 1 mL en 40 frascos ampula de 10 mL cada uno, estériles y libres de endotoxinas bacterianas .			
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco sin tapar totalmente.			
4	Congelar inmediatamente con nitrógeno líquido.			
5	Iniciar el proceso de liofilización por 24 horas.	Inicio (h) 15:00 22-mayo-2009	Fin (h) 15:00 23-mayo-2009	
6	Identificar el lote.			
7	Conservar en refrigeración (2°C - 8°C).			
8	Elaborar SOLICITUD DE ANÁLISIS DEL PRODUCTO TERMINADO. Llenar formato FP.MR(CC)-5/17			
9	Toma de muestras para Unidad de Calidad.	Realiza:		Fecha: 23-may-09
PREPARACIÓN DE BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0				
1	Pesar 2.3 g de fosfato de sodio dibásico anhidro (Na ₂ HPO ₄).	Cantidad pesada (g) 2.31486 g	Marca: JT. BAKER	Lote: M-30292 Caducidad: SD
2	Pesar 620 mg de fosfato de sodio monobásico dihidratado (Na ₂ H ₃ PO ₄).	Cantidad pesada (mg) 620.28 mg	Marca: JT. BAKER	Lote: M-33097 Caducidad: SD.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS				
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.			Revisión: 0	Página
No. de lote: VAL03 22E07	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa: 22-NOV-2007	Fecha de emisión: 22-MAY-2007	3 de 3
PREPARACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0 (continuación...)				
3	Disolverlos mediante agitación magnética y calentamiento en 60 mL de agua inyectable previamente nitrogenada empleando un vaso de precipitado de 200 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11
4	Dejar enfriar a temperatura ambiente.			
5	Medir el pH de la solución empleando el potenciómetro previamente calibrado	Especificación: 7.0 ± 0.1	pH: 7.1	
6	Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas, y aforar con agua inyectable previamente nitrogenada.	Marca: PISA	Lote: H116481	Caducidad: Nov, 11
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0				
1	Esterilizar la solución obtenida por filtración a través de membrana Millipore 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca: MILLEX GP	Lote: R60N48026	Caducidad: Mar, 2009
2	Fraccionar en volúmenes de 5 mL en 20 frascos ampula de 10 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.			
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco, verificando que estén completamente tapados.			
4	Conservar en refrigeración (2°C - 8 °C)			
No. de identificación de la balanza analítica empleada en el proceso:		Marca: Startorius	Código: BP211D	
No. de identificación del potenciómetro empleado en el proceso:		Marca: Mettler-Toledo	Código: MP230	
CALCULO DE RENDIMIENTO Y CONCILIACION DE ACTIVIDADES				
RENDIMIENTO		CONCILIACIÓN		
$\text{RENDIMIENTO} = \frac{\text{Número real de frascos}}{\text{Número teórico de frascos}} \times 100$		Dosificación:	39	mL
$\% \text{ RENDIMIENTO} = \frac{39 \times 100}{40}$		Desechos:		mL
$\% \text{ RENDIMIENTO} = 97.5\%$		Otros (especificar):		mL
		superación por calentamiento	1	mL
		TOTAL:	40 mL	
OBSERVACIONES: SD - Sin Datos.				
REALIZÓ: p QFB Natalia Isabel Rubio Carrasco		FECHA: 22. Mayo. 2007.	FIRMA: N. RUBIO.	
VERIFICÓ: QFB Blanca Eli Ocampo Garcia		FECHA: 22. 05 07	FIRMA: BE. Ocampo	



8.5 Control de calidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Para el control de calidad de los lotes de validación se siguió la instrucción de control de calidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn I.MR(CC)-26, revisión vigente. Se elaboró un documento donde se condensan las pruebas y los resultados obtenidos de éstas.

		INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS			
		CONTROL DE CALIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO: HYNIC-BOMBESINA		Revisión: 2	Página
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa:	Fecha de emisión:	1 de 5	
DETERMINACIÓN DE LA PUREZA RADIOQUÍMICA DEL NÚCLEO-EQUIPO: HYNIC-BOMBESINA					
OBTENCIÓN DEL ELUATO ^{99m}TcO₄Na DEL GENERADOR GETEC-ININ ⁹⁸Mo / ^{99m}Tc					
1	Retirar las tapas protectoras de las cavidades de elución.				
2	Tomar un frasco con eluyente (NaCl 0.9%), desprender el centro de la retapa de aluminio y limpiar el área expuesta del tapón con alcohol.				
3	Retirar el frasco protector de la cavidad menor del generador y colocar el frasco del eluyente con la presión suficiente para que la aguja del generador lo penetre.				
4	De inmediato, retirar el frasco protector de la cavidad mayor del generador y en su lugar colocar un frasco al vacío dentro de un blindaje de plomo.				
5	La elución es evidente debido al burbujeo constante en el vial del eluyente.				
6	Esperar 5 minutos para que la elución termine.				
7	Una vez concluida la elución (sin burbujeo), retirar el eluato de pertecnecio de sodio (vial con blindaje de plomo).				
8	Dejar el frasco vacío del eluyente en la cavidad menor.				
9	Limpiar con alcohol la tapa de mayor diámetro y colocarlo sobre su cavidad.				
10	Medir la actividad del eluato en un calibrador de dosis (cámara de ionización).	Actividad:			
RADIOMARCADO DEL NÚCLEO-EQUIPO					
1	Reconstituir el núcleo-equipo con 1 mL de buffer de fosfatos 0.2 M pH 7	Lote:	Caducidad:		
2	Agitar por unos segundos				
3	Añadir 1 mL de solución estéril y libre de pirógenos de pertecnecio de sodio (^{99m} TcO ₄ Na) (740-1110 MBq)	Actividad:		mCi / mL	
4	Incubar por 10 min. en un baño de agua hirviendo.	Inicio (h)	Fin (h)		



		INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS																			
		CONTROL DE CALIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO: HYNIC-BOMBESINA		Revisión: 2	Página																
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa:	Fecha de emisión:	2 de 5																	
EVALUACIÓN DE LA PUREZA RADIOQUÍMICA POR CROMATOGRAFÍA INSTANTÁNEA DE CAPA FINA EN SÍLICA GEL (ITLC-SG)																					
1	Preparar las siguientes fases móviles:																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Fase móvil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metililcetona</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Citrato de sodio 0.1 M pH 5.0</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Acetato de amonio 1 M : Metanol (1:1 v/v)</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table>					Fase móvil		Metililcetona	A	Citrato de sodio 0.1 M pH 5.0	B	Acetato de amonio 1 M : Metanol (1:1 v/v)	C								
Fase móvil																					
Metililcetona	A																				
Citrato de sodio 0.1 M pH 5.0	B																				
Acetato de amonio 1 M : Metanol (1:1 v/v)	C																				
2	Preparar 3 tiras cromatográficas de ITLC-SG	Marca:	Lote:																		
3	Colocar una pequeña gota del núcleo-equipo radiomarcado en el origen de cada tira cromatográfica.																				
4	Sin dejar secar la gota, correr los cromatogramas hasta un frente de 8 cm en cada fase móvil	Frentes:	A	B	C																
5	Cortar las fracciones de la tiras cromatográficas y leer independientemente en un detector de centelleo sólido NaI(Tl). Registrar en el formato de reporte: FP.MR(CC)-1/1/3 vigente.																				
6	Para el cálculo de la pureza radioquímica considerar las siguientes especificaciones:																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fase móvil</th> <th>Determina</th> <th>Rf</th> <th>Rf péptido radiomarcado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metililcetona</td> <td>$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)</td> <td>1.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>Citrato de sodio 0.1 M pH 5.0</td> <td>^{99m}Tc co-ligando y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)</td> <td>1.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>Acetato de amonio 1M:Metanol (1:1 v/v)</td> <td>^{99m}Tc coloidal</td> <td>0.0</td> <td>0.7-1.0</td> </tr> </tbody> </table>					Fase móvil	Determina	Rf	Rf péptido radiomarcado	Metililcetona	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)	1.0	0.0	Citrato de sodio 0.1 M pH 5.0	^{99m}Tc co-ligando y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)	1.0	0.0	Acetato de amonio 1M:Metanol (1:1 v/v)	^{99m}Tc coloidal	0.0	0.7-1.0
Fase móvil	Determina	Rf	Rf péptido radiomarcado																		
Metililcetona	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)	1.0	0.0																		
Citrato de sodio 0.1 M pH 5.0	^{99m}Tc co-ligando y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)	1.0	0.0																		
Acetato de amonio 1M:Metanol (1:1 v/v)	^{99m}Tc coloidal	0.0	0.7-1.0																		
7	Registrar los resultados obtenidos:																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>^{99m}Tc-HYNIC-BN</td> <td></td> </tr> <tr> <td>^{99m}Tc-coligando</td> <td></td> </tr> <tr> <td>^{99m}Tc coloidal</td> <td></td> </tr> <tr> <td>$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						%	^{99m}Tc -HYNIC-BN		^{99m}Tc -coligando		^{99m}Tc coloidal		$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)							
	%																				
^{99m}Tc -HYNIC-BN																					
^{99m}Tc -coligando																					
^{99m}Tc coloidal																					
$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (libre)																					
8	El producto cumple con las especificaciones	Si	No																		

		INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS			
		CONTROL DE CALIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO: HYNIC-BOMBESINA		Revisión: 2	Página
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa:	Fecha de emisión:	3 de 5	
MEDICIÓN DE pH DEL NÚCLEO-EQUIPO: HYNIC.BOMBESINA					
1	Con ayuda de una jeringa de 1 mL tomar una alícuota de la solución del radiofármaco.				
2	Aplicar la alícuota sobre la tira de papel indicador y realizar la medición de pH	Especificación:	7.0 ± 0.5	pH	
3	El producto cumple con las especificaciones	Si	No		
4	Identificación de las tiras de papel indicador empleadas para la medición de pH	Marca:	Lote:		
PRUEBA DE DETERMINACIÓN DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS POR EL MÉTODO DE L.A.L. (MGA. 316)					
1	Bajo condiciones asépticas depositar en los tubos de ensaye estériles y libres de endotoxinas bacterianas, 0.1 mL del reactivo L.A.L.				
	TUBO DE PRUEBA				
2	Añadir a uno de los tubos que contienen L.A.L. 0.1 mL de la muestra a analizar.				
3	Agitar suavemente por 30 segundos sin generar burbujas				
	CONTROL POSITIVO.				
4	Añadir a otro tubo de L.A.L. 0.1 ml de la solución "Agua control positivo".				
5	Agitar suavemente por 30 segundos sin generar burbujas				
	MUESTRA CONTROL POSITIVO.				
6	Añadir a otro tubo de L.A.L. 0.1 mL de la solución "Muestra control positivo".				
7	Agitar suavemente por 30 segundos sin generar burbujas				
8	Incubar los tubos en reposo absoluto dentro de una cámara de incubación a 37 °C ± 1.0, durante 60 minutos ± 2.0				
9	Una vez concluido el tiempo, sacar los tubos de la cámara.				
10	Observar, evitando cualquier movimiento brusco, interpretar el resultado.				



Validación del Proceso de Producción del Núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn

8. Resultados

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS		Revisión: 2		Página	
CONTROL DE CALIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO: HYNIC-BOMBESINA		Revisión: 2		Página	
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa:	Fecha de emisión:	4 de 5	
OBSERVACIÓN	RESULTADO	INTERPRETACIÓN			
10 Formación gel firme, capaz de mantener su integridad cuando se invierte 180° con un movimiento suave.	POSITIVO	Indica la presencia de la endotoxina en concentración por lo menos igual a la sensibilidad del reactivo de LAL multiplicada por la dilución con la que se ensayó la muestra.			
Cuando en el tubo de prueba hay ausencia de gelificación o la formación de una masa viscosa que no mantiene su integridad cuando se invierte 180° con un movimiento suave.	NEGATIVO	La concentración de endotoxina en concentraciones menores del umbral pirogénico puede causar: floculación, granulación o aumento de la viscosidad; tales efectos se consideran como una prueba negativa.			
CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN DE ENDOTOXINAS.					
11	Multiplicar la sensibilidad del reactivo LAL por la dilución máxima que dio negativa la prueba.	Concentración de endotoxinas:	UE/mL		
REPORTE DE RESULTADOS.					
12	Informar en el el formato No. FP.MR.(CC)-1/1/1 del procedimiento "Prueba de Esterilidad" No. P.MR(CC)-1/1/1 revisión vigente, que incluye los resultados de pruebas de esterilidad y pirógenos. <u>Anexo II.</u>				
13	El producto cumple con las especificaciones	Si	No		
PRUEBA DE ESTERILIDAD. (MGA. 0381)					
1	Adicionar con una jeringa estéril y libre de pirógenos entre 5-10 mL de medio de Caldo de Soya Trypticaseína al 50%				
2	Adicionar con una jeringa estéril y libre de pirógenos entre 5-10 mL de Medio Fluido de Tioglicolato.				
3	Una vez sembradas todas las muestras, incubar bajo las siguientes condiciones durante 14 días:				
	Medio Fluido de Tioglicolato	30 - 35 °C			
	Medio de Soya Trypticaseína	20-25 °C			
4	Inspeccionar diariamente si existe o no proliferación bacteriana, la cual es evidenciada por el enturbiamiento del medio o la presencia de una sustancia blanquecina flotando en el medio de cultivo.				

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS		Revisión: 2		Página	
CONTROL DE CALIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO: HYNIC-BOMBESINA		Revisión: 2		Página	
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad tentativa:	Fecha de emisión:	5 de 5	
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.					
5	Si no hay desarrollo microbiano, el producto satisface las especificaciones.				
	Si hay desarrollo, la prueba se repite, usando el número doble de las muestras empleadas.				
	Si la prueba que ha sido repetida confirma la presencia de microorganismos, el producto no satisface las pruebas de esterilidad.				
REPORTE DE RESULTADOS.					
6	El resultado de las pruebas se informa en la forma No. FP.MR.(CC)-1/1/1 "Informe de las pruebas de esterilidad y pirógenos".				
		RESULTADO			
	Medio Fluido de Tioglicolato				
	Medio de Soya Trypticaseína				
7	El producto cumple con las especificaciones	Si	No		
PRODUCTO LIBERADO					
		SI	NO		
OBSERVACIONES:					
REALIZÓ:		FECHA:		FIRMA:	
VERIFICÓ:		FECHA:		FIRMA:	



Los resultados de las pruebas de Control de Calidad obtenidas para la emisión del certificado analítico de cada lote de validación se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de las Pruebas de Control de Calidad de los Lotes de Validación

No. Lote	VAL01 23D07	VAL02 09E07	VAL03 22E07
<i>Fecha de producción</i>	23-ABR-2007	09-MAY-2007	22-MAY-2007
<i>Fecha de caducidad tentativa</i>	23-OCT-2007	09-NOV-2007	22-NOV-2007
<i>Descripción</i>	Solución acuosa transparente	Solución acuosa transparente	Solución acuosa transparente
<i>pH</i>	7.0	7.0	7.0
<i>Prueba de esterilidad</i>	Negativa	Negativa	Negativa
<i>Endotoxinas bacterianas</i>	Negativa (<175 EU/V)	Negativa (<175 EU/V)	Negativa (<175 EU/V)
<i>Pureza radioquímica</i>	94.40 %	96.15 %	94.12 %

8.6 Liberación de los lotes de validación de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Para la liberación de los lotes de validación se emitieron los siguientes certificados analíticos:



DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS

UNIDAD DE CALIDAD

CERTIFICADO ANALÍTICO

PRODUCTO: HYNIC-Bombesina-Sn

LOTE: VAL01 23D07

FECHA DE PRODUCCIÓN: 23 Abril 2007

FECHA DE CADUCIDAD: 23 Octubre 2007
TENTATIVA

PRUEBA	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Pruebas Radioquímicas			
Pureza Radioquímica	I.MR(CC)-26	> 90%	94.40%
Pruebas Biológicas			
Determinación de Endotoxinas bacterianas.	P.MR (CC)-02	"in vitro" = Negativo (<175 EU/V)	Negativo (<175 EU/V)
Prueba de Esterilidad	P.MR (CC)-01	Caseína Soya = Negativo F. Tioglicolato = Negativo	Observación a los 14 días. Resultado : Negativo
Pruebas Fisico-Químicas			
Aspecto	Observación directa	Solución acuosa transparente.	Solución acuosa transparente.
Determinación de pH	I.MR(CC)-26	7.0 ± 0.5	7.0

Observaciones: Lote de validación dentro de especificaciones.

Dictamen

Aprobado Rechazado

M. en C. Lauro Reyes Herrera
Responsable Sanitario
Céd. Prof. 2693050

FI.MR(CC)-1/0/26



DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS
UNIDAD DE CALIDAD
CERTIFICADO ANALÍTICO

PRODUCTO: HYNIC-Bombesina-Sn LOTE: VAL02 09E07

FECHA DE PRODUCCIÓN: 09 Mayo 2007 FECHA DE CADUCIDAD: 09 Noviembre 2007 TENTATIVA

Table with 4 columns: PRUEBA, MÉTODO, ESPECIFICACIÓN, RESULTADO. Rows include: Pruebas Radioquímicas (Pureza Radioquímica), Pruebas Biológicas (Determinación de Endotoxinas bacterianas, Prueba de Esterilidad), and Pruebas Fisico-Químicas (Aspecto, Determinación de pH).

Observaciones: Lote de validación dentro de especificaciones.

Dictamen

Aprobado [X] Rechazado []

FI.MR(CC)-1/0/26

M. en C. Lauro Reyes Herrera
Responsable Sanitario
Céd. Prof. 2693050



DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS

UNIDAD DE CALIDAD

CERTIFICADO ANALÍTICO

PRODUCTO: HYNIC-Bombesina-Sn

LOTE: VAL03 22E07

FECHA DE PRODUCCIÓN: 22 Mayo 2007

FECHA DE CADUCIDAD: 22 Noviembre 2007 TENTATIVA

PRUEBA	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Pruebas Radioquímicas			
Pureza Radioquímica	I.MR(CC)-26	> 90%	94.12%
Pruebas Biológicas			
Determinación de Endotoxinas bacterianas.	P.MR (CC)-02	"in vitro" = Negativo (<175 EU/V)	Negativo (<175 EU/V)
Prueba de Esterilidad	P.MR (CC)-01	Caseína Soya = Negativo F. Tioglicolato = Negativo	Observación a los 14 días. Resultado : Negativo
Pruebas Físico-Químicas			
Aspecto	Observación directa	Solución acuosa transparente.	Solución acuosa transparente.
Determinación de pH	I.MR(CC)-26	7.0 ± 0.5	7.0

Observaciones: Lote de validación dentro de especificaciones.

Dictamen

Aprobado Rechazado

M. en C. Lauro Reyes Herrera
Responsable Sanitario
Céd./Prof. 2693050

FI.MR(CC)-1/0/26



8.7 Inicio del estudio de estabilidad de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Se empleó el protocolo presentado en el punto 3 de este capítulo. Se tomó como fecha de inicio del estudio de estabilidad la fecha de producción para cada lote de producto y los resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad de cada lote corresponden a los datos de inicio del estudio.

8.8 Elaboración, revisión y aprobación de proyectos de marbete de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Los proyectos de etiqueta diseñados se presentan a continuación:



PROYECTO DE ETIQUETA DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.

ENVASE PRIMARIO: Franja azul marino, letra negra y fondo blanco.

a). Liofilizado de HYNIC-Bombesina-Sn.

Información contenida en la etiqueta:



Reg. No. **EN TRÁMITE**

NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn

Para la preparación del agente de diagnóstico ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina.

CADA FRASCO DE LIOFILIZADO CONTIENE:

HYNIC-[Lys ³]-Bombesina	25	µg
Cloruro estannoso (SnCl ₂)	20	µg
Ácido Etilendiaminodiacético (EDDA)	10	mg
N-tris(hidroximetil)metilglicina (Tricina)	20	mg
Manitol	50	mg

PRODUCTO ESTÉRIL Y LIBRE DE PIROGENOS
LOTE: CADUCIDAD:

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES
Carretera México-Toluca s/n, La Marquesa, Ocoyoacac, México C.P.
52750

Dimensiones: 3.3 cm X 6.5 cm

NOTA: Por el tamaño de la etiqueta no se pueden inscribir más leyendas, de lo contrario éstas no serían legibles, sólo se incluyen los lineamientos mínimos de información sanitaria quedando sujetos a disposición de la Secretaría de Salud. Considerar lo establecido en la NOM-137-SSA1-1995 ("Información regulatoria-Especificaciones generales de etiquetado que deberán ostentar los dispositivos médicos, tanto de manufactura nacional como de procedencia extranjera") punto 1.2.6 para efectos de autorización de marbete.

	Nombre	Cargo	Firma
ELABORÓ	QFB. Blanca Elí Ocampo García	Aseguramiento de Buenas Prácticas de Fabricación	
REVISÓ	Dra. Guillermina Ferro Flores	Investigación y Desarrollo	
	Q. Germán Desales Galeana	Encargado de Producción	
	Q.I. Edilberto Garza Vielma	Jefe del Departamento de Materiales Radiactivos	
APROBÓ	M. en C. Lauro Reyes Herrera	Responsable Sanitario	
	M. en C. José I. Tendilla del Pozo	Gerente de Aplicaciones Nucleares en la Salud.	

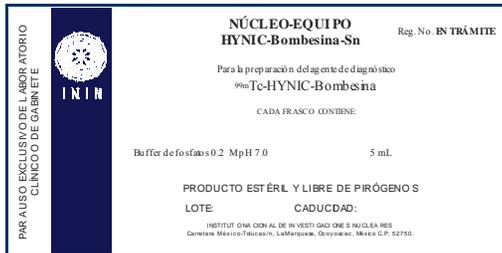


PROYECTO DE ETIQUETA DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.

ENVASE PRIMARIO: Franja azul marino, letra negra y fondo blanco.

b). Buffer de Fosfatos 0.2 M pH 7.0

Información contenida en la etiqueta:



Reg. No. **EN TRÁMITE**

NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn

Para la preparación del agente de diagnóstico ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina.

CADA FRASCO CONTIENE:

Buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0 5 mL

PRODUCTO ESTÉRIL Y LIBRE DE PIRÓGENOS
LOTE: CADUCIDAD:

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES
Carretera México-Toluca s/n, La Marquesa, Ocoyoacac, México C.P. 52750.

Dimensiones: 3.3 cm X 6.5 cm

NOTA: Por el tamaño de la etiqueta no se pueden inscribir más leyendas, de lo contrario éstas no serían legibles, sólo se incluyen los lineamientos mínimos de información sanitaria quedando sujetos a disposición de la Secretaría de Salud. Considerar lo establecido en la NOM-137-SSA1-1995 ("Información regulatoria-Especificaciones generales de etiquetado que deberán ostentar los dispositivos médicos, tanto de manufactura nacional como de procedencia extranjera") punto 1.2.6 para efectos de autorización de marbete.

	Nombre	Cargo	Firma
ELABORÓ	QFB. Blanca Elí Ocampo García	Aseguramiento de Buenas Prácticas de Fabricación	
REVISÓ	Dra. Guillermina Ferro Flores	Investigación y Desarrollo	
	Q.I. Germán Desales Galeana	Encargado de Producción	
APROBÓ	Q.I. Edilberto Garza Vielma	Jefe del Departamento de Materiales Radiactivos	
	M. en C. Lauro Reyes Herrera	Responsable Sanitario	
	M. en C. José I. Tendilla del Pozo	Gerente de Aplicaciones Nucleares en la Salud.	



PROYECTO DE ETIQUETA DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.

ENVASE SECUNDARIO: Franja azul marino, letra negra y fondo blanco.

PARA USO EXCLUSIVO DE LABORATORIO CLÍNICO O DE GABINETE	 ININ	NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn Liofilizado Para la preparación del agente de diagnóstico ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina Reg. No. EN TRÁMITE
		CADA FRASCO CONTIENE:
		HYNIC-{Lys ³ }-Bombesina 25 µg
		Cloruro estano (SnCl ₂) 20 µg
		Ácido Etilendiaminodiacético (EDDA) 10 mg
		N-tris(hidroxi metil)metilglicina (Tricina) 20 mg
		Manitol 50 mg
		INSTRUCCIONES PARA SU USO:
		1. Al frasco que contiene el reactivo liofilizado se le añade 1 mL exacto de buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0, se agita por 10 segundos.
		2. Inmediatamente adicionar 1 mL exacto de solución de ^{99m} TcO ₄ Na, estéril y libre de pirógenos con una actividad no mayor a 1110 MBq (30 mCi). Se agita durante 20 segundos.
3. Colocar el frasco de reacción en un baño de agua hirviendo por 10 min.		
4. Dejar enfriar a temperatura ambiente.		
5. El pH del complejo formado ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina debe ser 7.0.		
RECOMENDACIONES:		
Quando no se utilice inmediatamente mantener el producto en refrigeración (2-8°C). Antes de efectuar la reconstitución del producto, dejar el frasco fuera del refrigerador hasta que alcance la temperatura ambiente. Nunca emplear un volumen total mayor a 2 mL para su reconstitución. Cada frasco es PARA UNA SOLA DOSIS. Debe tenerse la precaución de no utilizar soluciones de ^{99m} TcO ₄ Na que contengan agentes oxidantes.		
PRODUCTO ESTÉRIL Y LIBRE DE PIRÓGENOS.		
No se garantiza la esterilidad del producto en caso de que el empaque primario tenga señales de habersufrido ruptura previa.		
LOTE: CADUCIDAD:		
INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES Carretera México-Toluca s/n, La Marquesa, Ocoyocac, México C.P. 52750.		

Dimensiones: 10 cm X 14 cm

	Nombre	Cargo	Firma
ELABORÓ	QFB. Blanca Eli Ocampo Garcia	Aseguramiento de Buenas Prácticas de Fabricación	
REVISÓ	Dra. Guillemina Ferro Flores	Investigación y Desarrollo	
	Q. Germán Desales Galeana	Encargado de Producción	
APROBÓ	Q.I. Ediberto Garza Vielma	Jefe del Departamento de Materiales Radiactivos	
	M. en C. Lauro Reyes Herrera	Responsable Sanitario	
	M. en C. José I. Tendilla del Pozo	Gerente de Aplicaciones Nucleares en la Salud	



8.9 Informe del estudio de estabilidad a largo plazo de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

Se presentó el siguiente informe de estabilidad:

	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES		
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS		
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.		
Fecha:	24-NOV-2007	Página	1 de 20

ÍNDICE	
ESPECIFICACIONES DEL NÚCLEO-EQUIPO EVALUADO.....	2
DESCRIPCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.....	3
RESULTADOS OBTENIDOS POR LOTE DE PRODUCTO.....	4
LOTE VAL01 23D07.....	4
DATOS ANALÍTICOS TABULADOS.....	4
GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS.....	5
CROMATOGRAMAS DEL PRODUCTO AL INICIO Y TÉRMINO DEL ESTUDIO.....	6
LOTE VAL02 09E07.....	8
DATOS ANALÍTICOS TABULADOS.....	8
GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS.....	9
CROMATOGRAMAS DEL PRODUCTO AL INICIO Y TÉRMINO DEL ESTUDIO.....	10
LOTE VAL03 22E07.....	12
DATOS ANALÍTICOS TABULADOS.....	12
GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS.....	13
CROMATOGRAMAS DEL PRODUCTO AL INICIO Y TÉRMINO DEL ESTUDIO.....	14
CONCLUSIONES.....	16
PROPUESTA DEL PERIODO DE CADUCIDAD.....	16

PREPARADO POR: P. QFB. NATALIA ISABEL RUBIO CARRASCO. TESISTA.	FIRMA:	FECHA: 24. NOV. 2007
REVISADO POR: QFB. BLANCA ELÍ OCAMPO GARCÍA. ASEGURAMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN	FIRMA:	FECHA: 24. NOV. 2007
APROBADO POR: M. en C. LAURO REYES HERRERA. RESPONSABLE SANITARIO.	FIRMA:	FECHA: 26. NOV. 2007

Carr. México Toluca S/N, La Marquesa, Ocoyoacac, Estado de México. C.P. 52750

www.inin.mx



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES		
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS		
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn		
	Fecha:	24-NOV-2007	Página 2 de 20

■ ESPECIFICACIONES DEL NÚCLEO-EQUIPO EVALUADO

ESPECIFICACIONES DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn			
NÚCLEO-EQUIPO	APARIENCIA	PRUEBAS BIOLÓGICAS	
		Determinación de endotoxinas bacterianas	Esterilidad
<i>HYNIC-Bombesina-Sn</i>	Frasco ampula que contiene un sólido de color blanco, liofilizado. No radiactivo	Libre de endotoxinas bacterianas (<175 EU/V).	Estéril

ESPECIFICACIONES DEL COMPLEJO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina			
NÚCLEO-EQUIPO	PRUEBAS RADIOQUÍMICAS	PRUEBAS FÍSICO-QUÍMICAS	
	Pureza radioquímica	Apariencia	pH
<i>HYNIC-Bombesina-Sn</i>	≥ 90 %	Solución acuosa transparente de ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	7.0 ± 0.5



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS					
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn					
	Fecha:	24-NOV-2007				Página

DESCRIPCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO

NÚCLEO-EQUIPO	DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE	FORMA FARMACÉUTICA	PRESENTACIÓN	NÚMERO DE LOTE	TAMAÑO DE LOTE	FECHA DE PRODUCCIÓN	FECHA DE CADUCIDAD TENTATIVA
HYNIC-Bombesina-Sn.	Frasco ampolla de dosis múltiple, vidrio de borosilicato, incoloro, transparente, sellado herméticamente con tapón de elastómero tipo II y engargolado con sello laqueado.	Liofilizado	Cada núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn contiene:	VAL01 23D07	40 viales	23/ABRIL/2007	23/OCTUBRE/2007
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 frascos de liofilizado HYNIC-Bombesina-Sn ▪ 1 frasco con 5 mL de Buffer de Fosfato 0.2 M pH 7. 	VAL02 09E07		09/MAYO/2007	09/NOVIEMBRE/2007
			VAL03 22E07	22/MAYO/2007		22/NOVIEMBRE/2007	



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES									
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS									
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn									
	No. LOTE: VAL01 23D07	Fecha de inicio del estudio: 23-ABR-2007			Fecha de término del estudio: 23-OCT-2007			Página	4 de 20	

DATOS ANALÍTICOS TABULADOS

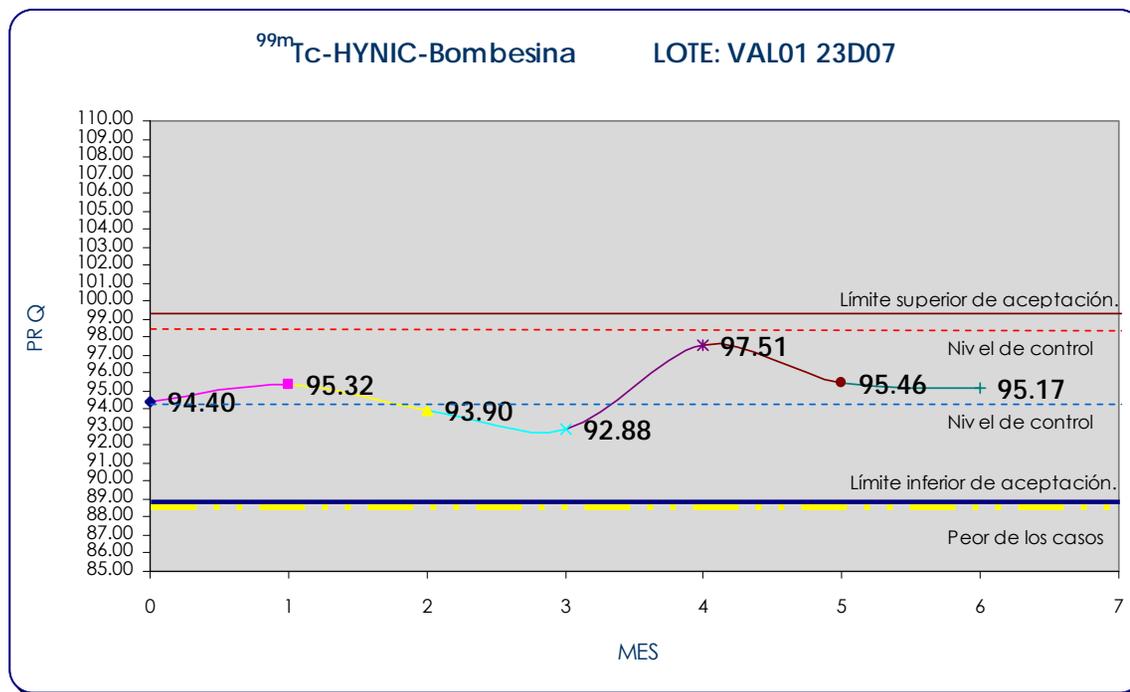
99mTc-HYNIC-Bombesina																											
PARÁMETROS DE PRUEBA	INICIO t=0	MAYO					JUNIO					JULIO					AGOSTO					SEPTIEMBRE					FINAL
		SEMANA																									
		4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª						
<i>Apariencia</i>	Solución acuosa transparente	Solución acuosa transparente					Solución acuosa transparente					Solución acuosa transparente															
<i>Color</i>	Incolora	Incolora					Incolora					Incolora															
<i>pH</i>	7.0	7.0					7.0					7.0					7.0					7.0					7.0
<i>Esterilidad</i>	Negativo																					Negativo					
<i>Endotoxinas bacterianas</i>	Negativo (<175 EU/V)																					Negativo (<175 EU/V)					
<i>Pureza radioquímica</i>	94.40%	95.32%					93.90%					92.88%					97.51%					95.46%					95.17%



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES							
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS							
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn							
	No. LOTE:	VAL01 23D07	Fecha de inicio del estudio:	23-ABR-2007	Fecha de término del estudio:	23-OCT-2007	Página	5 de 20

GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS

PUREZA RADIOQUÍMICA

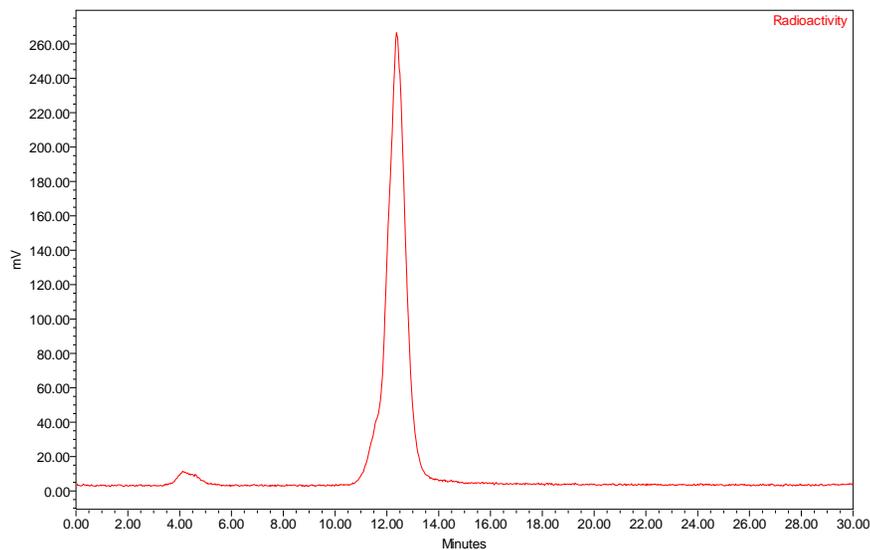


MEDIA: 94.95 % ± 1.45 %
C.V: 1.53 %



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.						
No. LOTE:	VAL01 23D07	Fecha de inicio del estudio:	23-ABR-2007	Fecha de término del estudio:	23-OCT-2007	Página	6 de 20

CROMATOGRAMA OBTENIDO POR HPLC DEL LOTE VAL01 23D07 AL INICIO DEL ESTUDIO

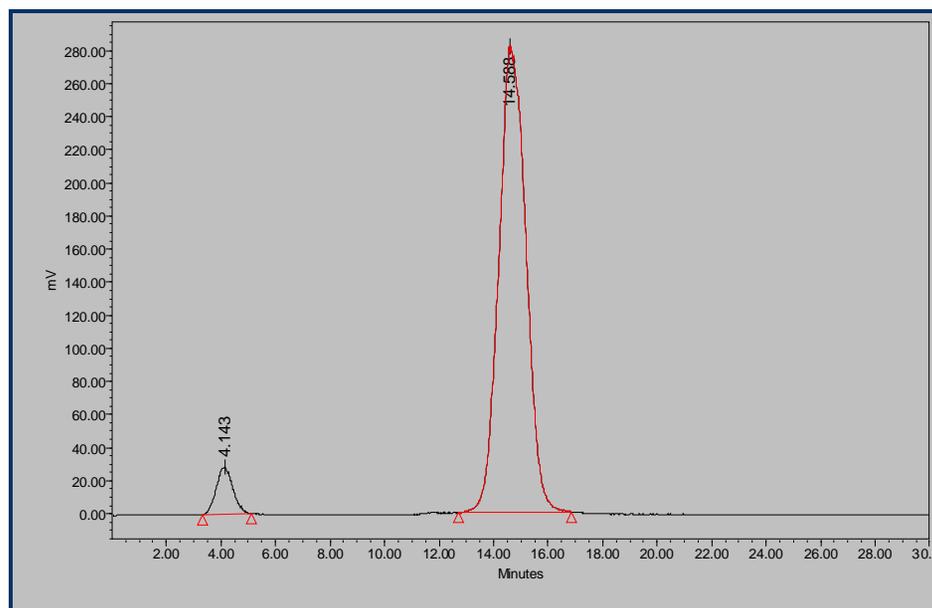


	Nombre	Tiempo de Retención (min)	% Área
1	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	4.3256	5.80
2	^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	12.2736	94.20



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL01 23D07	Fecha de inicio del estudio:	23-ABR-2007	Fecha de término del estudio:	23-OCT-2007	Página	7 de 20

CROMATOGRAMA OBTENIDO POR HPLC DEL LOTE VAL01 23D07 AL TÉRMINO DEL ESTUDIO

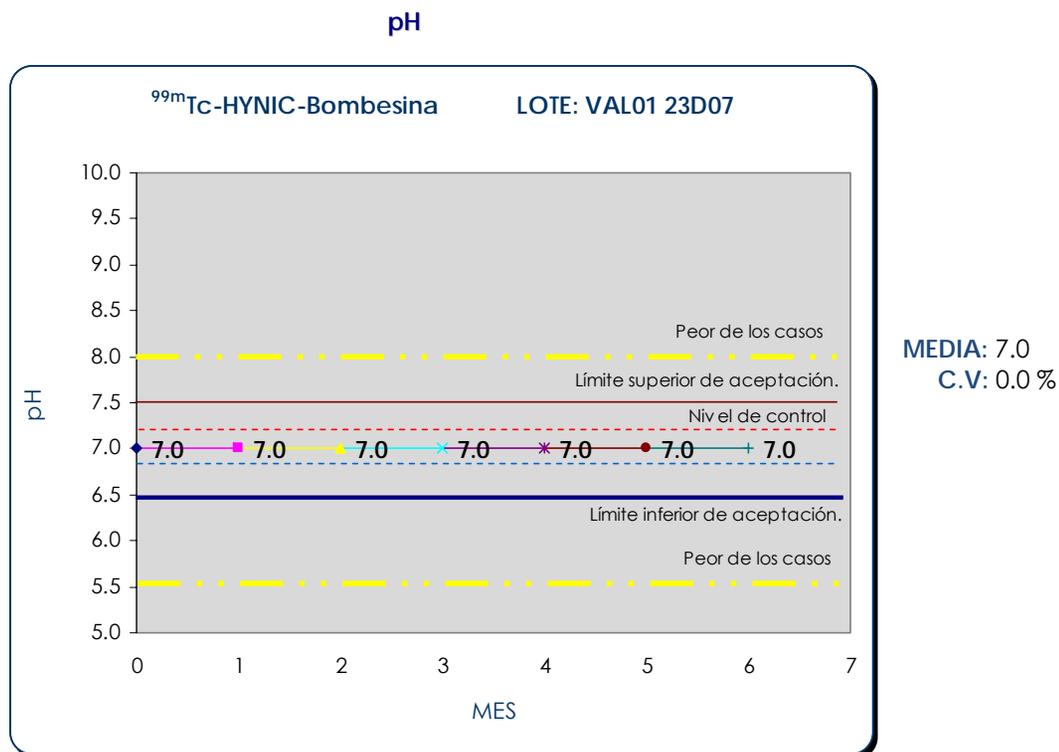


	Nombre	Tiempo de Retención (min)	% Área
1	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	4.143	5.88
2	^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	14.588	94.12



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL01 23D07	Fecha de inicio del estudio:	23-ABR-2007	Fecha de término del estudio:	23-OCT-2007	Página	8 de 20

GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS





	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES							
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS							
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn							
	No. LOTE:	VAL02 09E07	Fecha de inicio del estudio:	11-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	09-NOV-2007	Página	9 de 20

DATOS ANALÍTICOS TABULADOS

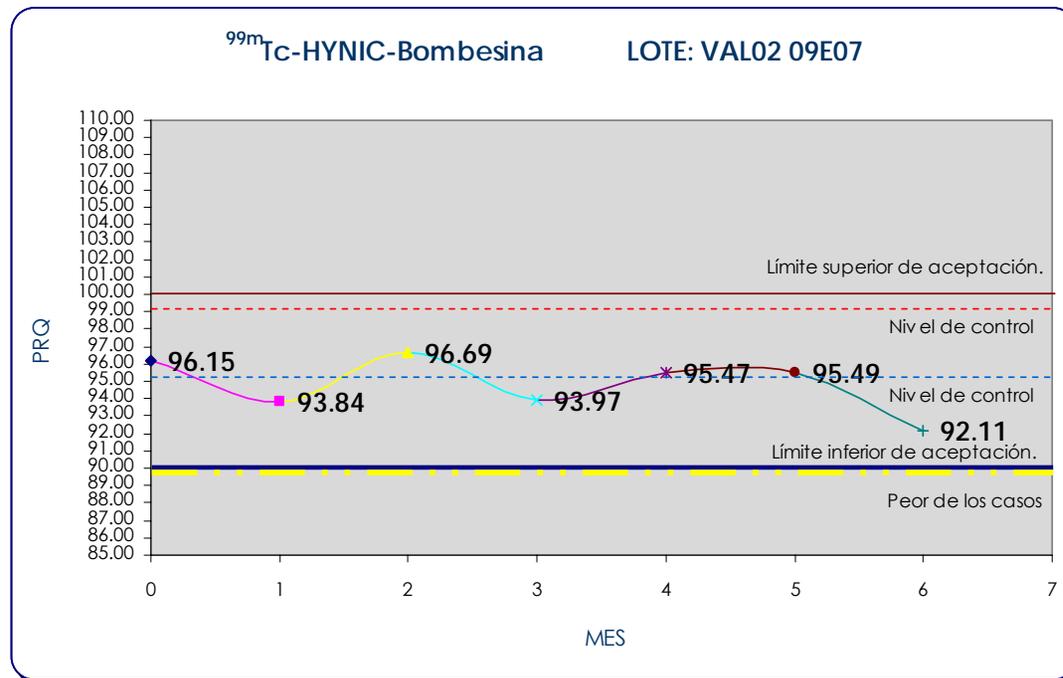
99mTc-HYNIC-Bombesina																						
PARÁMETROS DE PRUEBA	INICIO t=0	JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				FINAL
		SEMANA																				
		2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	1ª	2ª	3ª	
<i>Apariencia</i>	Solución acuosa transparente	Solución acuosa transparente				Solución acuosa transparente			Solución acuosa transparente	Solución acuosa transparente												
<i>Color</i>	Incolora	Incolora				Incolora			Incolora	Incolora												
<i>pH</i>	7.0	7.0				7.0				7.0				7.0				7.0			7.0	7.0
<i>Esterilidad</i>	Negativo																					Negativo
<i>Endotoxinas bacterianas</i>	Negativo (<175 EU/V)																					Negativo (<175 EU/V)
<i>Pureza radioquímica</i>	96.15%	93.84%				96.69%				93.97 %				95.47%				95.49%			92.11%	



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL02 09E07	Fecha de inicio del estudio:	11-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	09-NOV-2007	Página	10 de 20

GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS

PUREZA RADIOQUÍMICA.

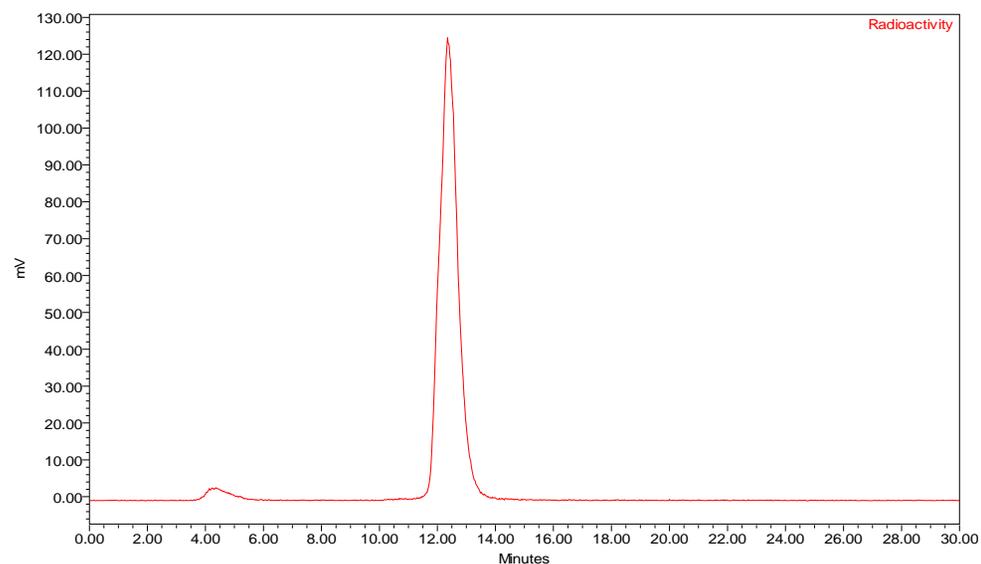


MEDIA: 94.82 % ± 1.59 %
C.V: 1.68 %



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL02 09E07	Fecha de inicio del estudio:	11-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	09-NOV-2007	Página	11 de 20

CROMATOGRAMA OBTENIDO POR HPLC DEL LOTE VAL02 09E07 AL INICIO DEL ESTUDIO

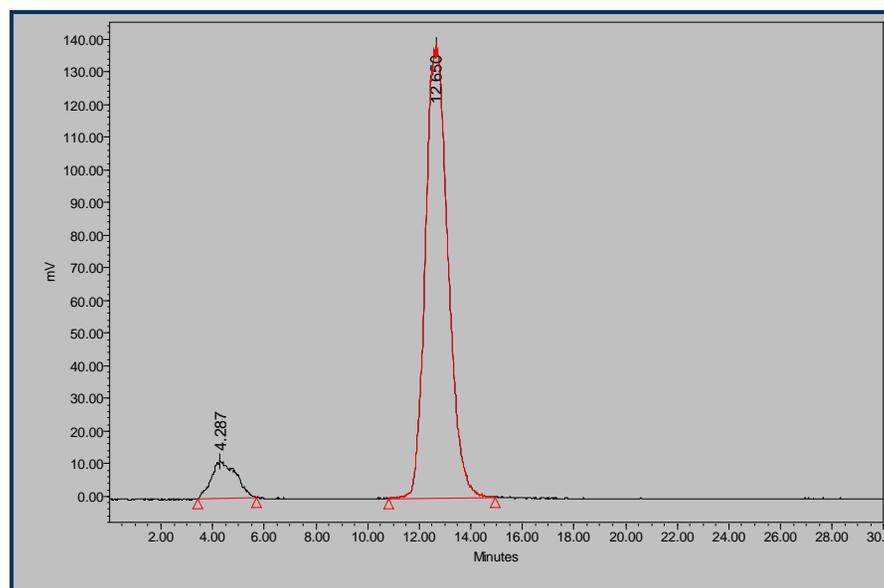


	Nombre	Tiempo de Retención (min)	% Área
1	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	4.367	4.00
2	^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	12.350	96.00



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL02 09E07	Fecha de inicio del estudio:	11-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	09-NOV-2007	Página	12 de 20

CROMATOGRAMA OBTENIDO POR HPLC DEL LOTE VAL02 09E07 AL TÉRMINO DEL ESTUDIO

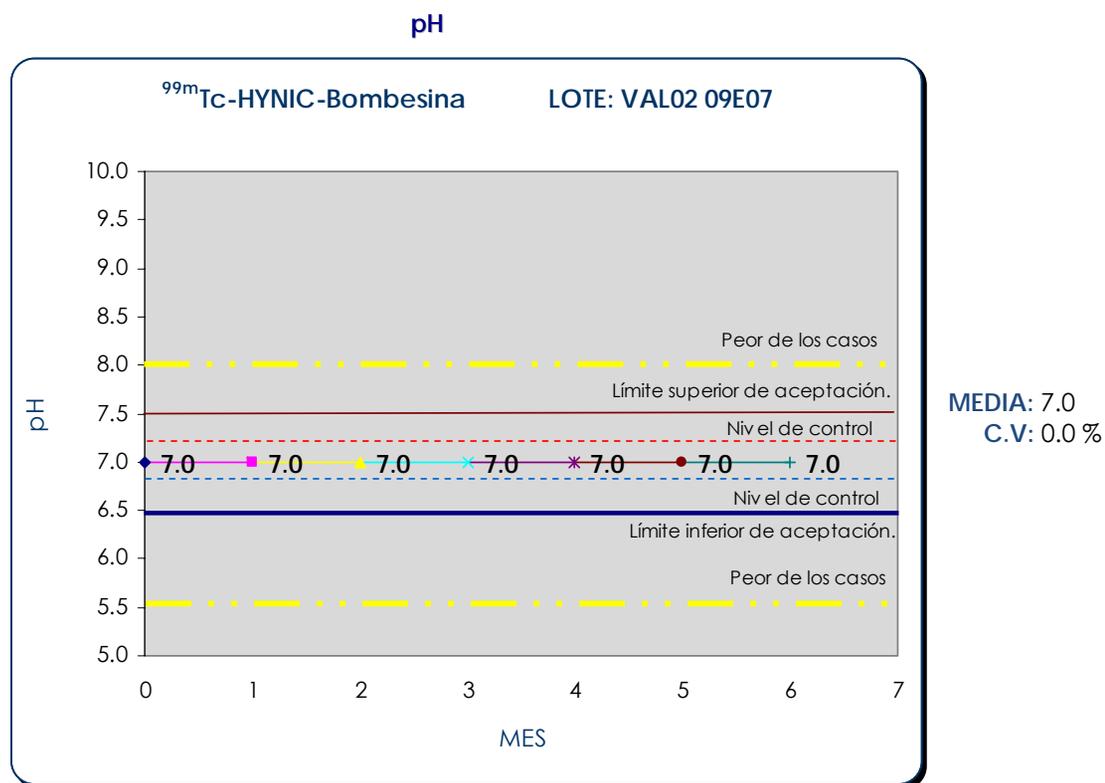


	Nombre	Tiempo de Retención (min)	% Área
1	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	4.287	8.20
2	$^{99m}\text{Tc-HYNIC-Bombesina}$	12.650	91.80



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
	No. LOTE:	VAL02 09E07	Fecha de inicio del estudio:	09-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	09-NOV-2007	Página

GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS





	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES									
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS									
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn									
	No. LOTE: VAL03 22E07	Fecha de inicio del estudio: 24-MAY-2007			Fecha de término del estudio: 22-NOV-2007			Página	14 de 20	

DATOS ANALÍTICOS TABULADOS

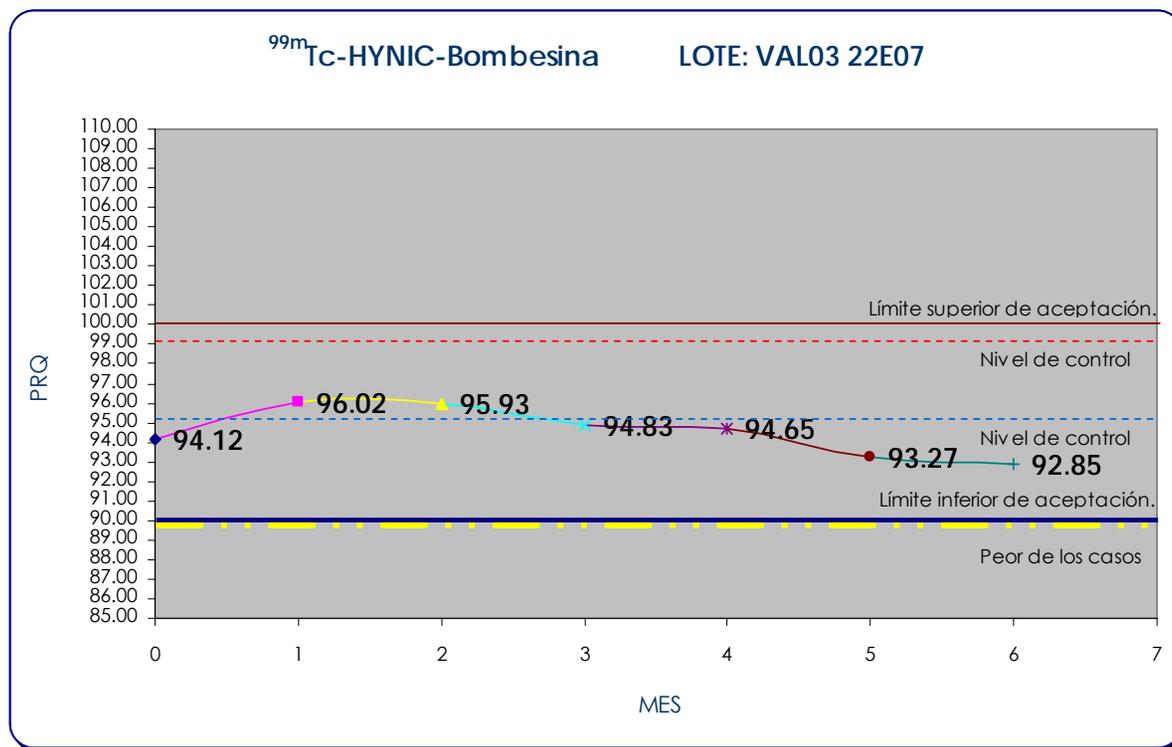
99mTc-HYNIC-Bombesina																						
PARÁMETROS DE PRUEBA	INICIO t=0	JUNIO			JULIO			AGOSTO					SEPTIEMBRE			OCTUBRE				FINAL		
		SEMANA																				
		3º	4º	5º	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º	5º	1º	2º	3º	4º	1º	2º		3º	4º
<i>Apariencia</i>	Solución acuosa transparente	Solución acuosa transparente					Solución acuosa transparente					Solución acuosa transparente				Solución acuosa transparente				Solución acuosa transparente	Solución acuosa transparente	
<i>Color</i>	Incolora	Incolora					Incolora					Incolora				Incolora				Incolora	Incolora	
<i>pH</i>	7.0	7.0					7.0					7.0				7.0				7.0	7.0	
<i>Esterilidad</i>	Negativo																				Negativo	
<i>Endotoxinas bacterianas</i>	Negativo (<175 EU/V)																				Negativo (<175 EU/V)	
<i>Pureza radioquímica</i>	94.12%	96.02%					95.93%					94.83%				94.65%				93.27%	92.85%	



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL03 22E07	Fecha de inicio del estudio:	24-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	22-NOV-2007	Página	15 de 20

GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS

PUREZA RADIOQUÍMICA

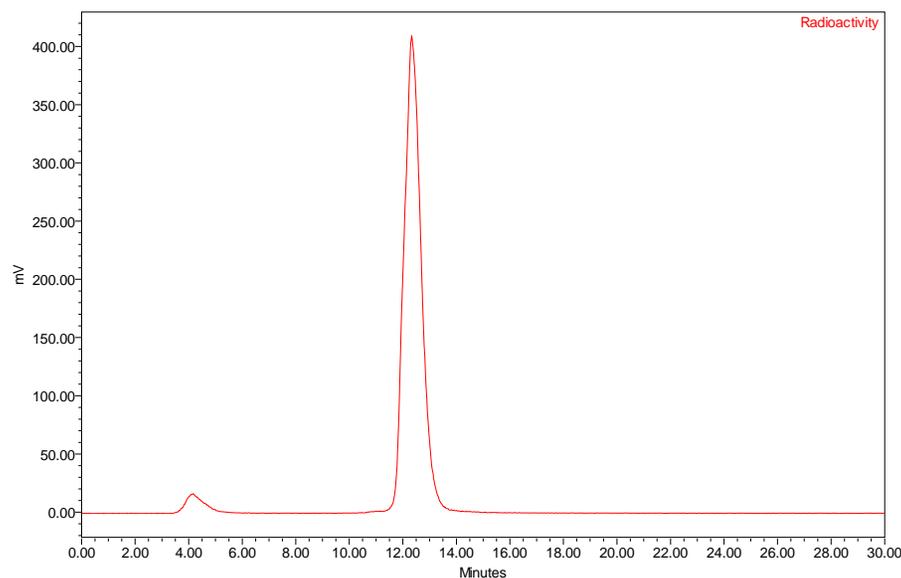


MEDIA: 94.52 % ± 1.22 %
C.V: 1.29 %



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL03 22E07	Fecha de inicio del estudio:	24-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	22-NOV-2007	Página	16 de 20

CROMATOGRAMA OBTENIDO POR HPLC DEL LOTE VAL03 22E07 AL INICIO DEL ESTUDIO

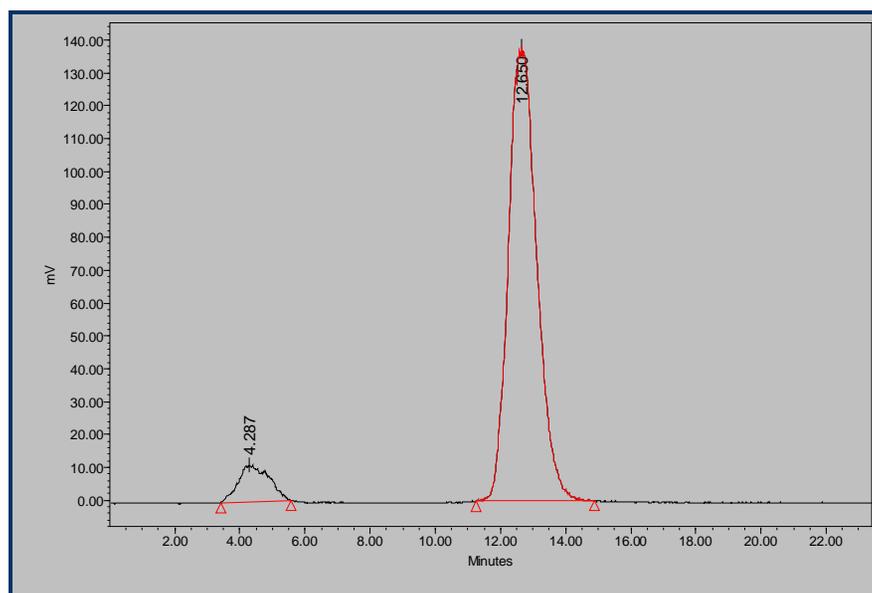


	Nombre	Tiempo de Retención (min)	% Área
1	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	3.365	6.10
2	^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	12.399	93.90



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL03 22E07	Fecha de inicio del estudio:	24-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	22-NOV-2007	Página	17 de 20

CROMATOGRAMA OBTENIDO POR HPLC DEL LOTE VAL03 22E07 AL TÉRMINO DEL ESTUDIO

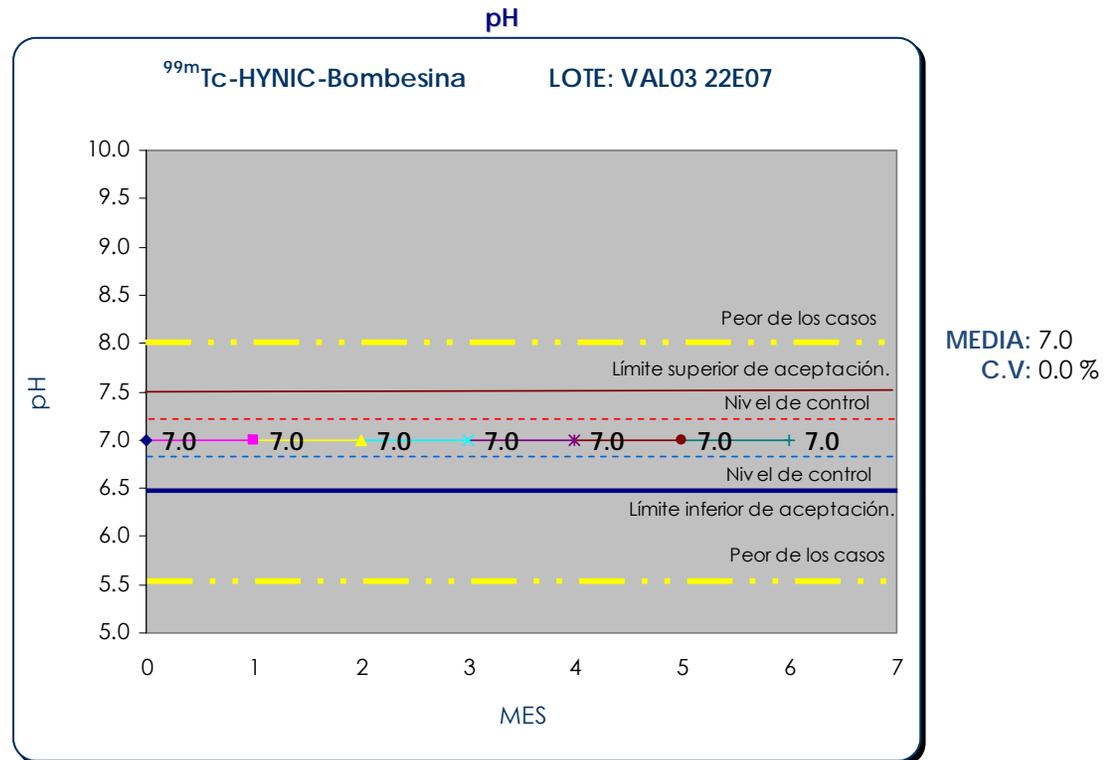


	Nombre	Tiempo de Retención (min)	% Área
1	^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	4.287	7.97
2	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	12.650	92.03



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES						
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS						
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn						
No. LOTE:	VAL03 22E07	Fecha de inicio del estudio:	24-MAY-2007	Fecha de término del estudio:	22-NOV-2007	Página	18 de 20

GRÁFICO DE LOS DATOS ANALÍTICOS





	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES					
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS					
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn					
	Fecha:	24-NOV-2007				Página

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- Los tres lotes de producto cumplen con las especificaciones de identificación, como son: etiquetado, fecha de caducidad y número de lote.
- Se establecieron niveles de control inferior y superior para la pureza radioquímica del 95% a 99%, respectivamente. Se consideraron como límites inferior y superior de aceptación 90% y 100%, respectivamente, de acuerdo a las especificaciones del producto.
- Por otra parte, se establecieron límites inferior y superior de aceptación para el pH considerando las especificaciones del producto (6.5 a 7.5). Mientras que los niveles de control inferior y superior fueron 6.3 y 7.3, respectivamente.
- Durante el periodo de estudio el núcleo-equipos y el complejo obtenido a partir de la formulación liofilizada demostraron que las características de calidad se mantienen durante todo el período evaluado.
- Las pruebas de esterilidad y endotoxinas bacterianas resultaron negativas al inicio y al término del estudio de los tres lotes de validación.
- En el siguiente cuadro se resumen los datos obtenidos de la evaluación mensual de la pureza radioquímica y pH:

No. Lote	VAL01 23D07		VAL02 09E07		VAL03 22E07		
	pH	Pureza radioquímica (%)	pH	Pureza radioquímica (%)	pH	Pureza radioquímica (%)	
MES	0	7.0	94.40	7.0	96.15	7.0	94.12
	1	7.0	95.32	7.0	93.84	7.0	96.02
	2	7.0	93.90	7.0	96.69	7.0	95.93
	3	7.0	92.88	7.0	93.97	7.0	94.83
	4	7.0	97.51	7.0	95.47	7.0	94.65
	5	7.0	95.46	7.0	95.49	7.0	93.27
	6	7.0	95.17	7.0	92.11	7.0	92.85
MEDIA	7.0	94.95 ± 1.45	7.0	94.82 ± 1.59	7.0	94.52 ± 1.22	
C.V. (%)	0	1.53	0	1.68	0	1.29	

- La variación de la pureza radioquímica se debe a fluctuaciones normales que hay entre frasco y frasco, variaciones de la electrónica en los equipos, y finalmente a la aleatoriedad que presenta el fenómeno de la radiación.



	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES		
	DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS		
	INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn		
	Fecha:	24-NOV-2007	Página 20 de 20

CONCLUSIONES.

- Las propiedades organolépticas de la formulación liofilizada y el complejo obtenido a partir de ella se conservan íntegras por al menos seis meses.
- Los resultados negativos de las pruebas de esterilidad y endotoxinas bacterianas al término del estudio, demuestran la eficacia del sistema contenedor cierre y, por lo tanto, la conservación integral de estas propiedades del producto.
- El pH del complejo formado se mantiene estable por seis meses.
- Las pruebas de pureza radioquímica del complejo obtenido de la formulación liofilizada demuestran la estabilidad del liofilizado a través de tiempo.

PROPUESTA DEL PERIODO DE CADUCIDAD.

- Tomando en cuenta los resultados obtenidos del estudio de estabilidad realizado al complejo ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina obtenido a partir de la formulación liofilizada HYNIC-Bombesina-Sn se propone un periodo de caducidad para este producto de **seis meses** como mínimo.



8.10 Informe de la validación del proceso de producción de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn

A continuación se presenta el protocolo e informe de validación empleado para la validación del proceso de producción de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn:

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES			
ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS			
IDENTIFICACIÓN No. PRT-VA(PRD)-05	REVISIÓN: 0	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	PÁGINA 1 de 20

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DIAGNÓSTICO ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina.			
	NOMBRE	CARGO	FIRMA
ELABORÓ	p.QFB. NATALIA ISABEL RUBIO CARRASCO	TESISTA	
REVISÓ	DRA. GUILLERMINA FERRO FLORES	INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	
	QFB. BLANCA ELÍ OCAMPO GARCÍA	ASEGURAMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN	
AUTORIZÓ	M. en C. LAURO REYES HERRERA	RESPONSABLE SANITARIO	
	M. en C. JOSÉ I. TENDILLA DEL POZO	GERENTE DE APLICACIONES NUCLEARES EN LA SALUD	



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 2 de 20

CONTENIDO

	Página
ÍNDICE.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVO.....	4
3. PLAN DE VALIDACIÓN.....	4
4. DESCRIPCIÓN GENERAL.....	4
4.1 DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO E INSTRUMENTOS.....	4
4.1.1 PARA LA PRODUCCIÓN.....	4
4.1.2 PARA EL ACONDICIONAMIENTO.....	5
4.1.3 PARA EL CONTROL DE CALIDAD.....	5
4.2 PRECAUCIONES DE SEGURIDAD Y VESTIMENTA.....	5
4.2.1 PRECAUCIONES DE SEGURIDAD.....	5
4.2.2 VESTIMENTA.....	6
4.3 INSTALACIONES.....	7
4.3.1 ÁREA DE PREPARACIÓN.....	7
4.3.2 ÁREA LIMPIA.....	7
5. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN POR LOTE.....	10
5.1 DESCRIPCIÓN.....	10
5.2 FÓRMULACIÓN.....	10
5.3 ESPECIFICACIONES.....	10
5.3.1 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DE LAS MATERIAS PRIMAS.....	10
5.3.2 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO.....	12
5.3.3 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO.....	12
5.3.4 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DE PRODUCTO TERMINADO.....	12
5.4 PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA PARA EL ESTABLECIMIENTO DE LAS CONDICIONES DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn	13
5.5 ORDEN DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.....	14
5.6 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.....	17
6. RESULTADOS GENERALES.....	18
6.1 VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN.....	18
6.2 ESTUDIO DE ESTABILIDAD	18
6.3 CONCLUSIÓN.....	19
7. REFERENCIAS.....	20
8. ANEXOS.....	20



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 3 de 20

1. INTRODUCCIÓN.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos son controlados y fabricados consistentemente de acuerdo a los estándares de calidad apropiados para cumplir con el fin para el que fueron diseñados y como es requerido para que se autorice su comercialización [1].

Las Buenas Prácticas de Manufactura en Radiofarmacia Industrial comprenden la preparación y manejo de radiofármacos y combinan los principios de las BPM's y aspectos relacionados con protección radiológica. Su objetivo principal es asegurar la calidad de los radiofármacos antes de su administración en un ser humano. La radiofarmacia industrializada es aquella que produce radiofármacos y precursores (radiactivos y no radiactivos) para su distribución comercial. Puede ser necesario tomar en cuenta que muchos radiofármacos se fabrican en lotes pequeños y que por su corta vida media algunos radiofármacos se liberan antes de realizar determinadas pruebas de control de calidad, por lo que adquiere mucha importancia poseer un sistema de aseguramiento de la calidad en proceso de evaluación continua [2].

La producción industrializada de radiofármacos deberá estar debidamente autorizada por las autoridades sanitarias y de protección radiológica competentes. Cada producto debe tener su registro sanitario de acuerdo a la normatividad vigente [2].

Dentro de las BPM's se encuentra la validación de procesos, que es el establecimiento de la evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumplirá con sus especificaciones y atributos de calidad preestablecidos y, por lo tanto, asegura la eficiencia y efectividad del producto [3,4]. Los estudios de validación aplican a métodos analíticos, equipos, sistemas críticos (agua, aire, vapor) y procesos, como pueden ser de manufactura, esterilización, liofilización, llenado aséptico, entre otros. Al mismo tiempo, los estudios de validación verifican que el desempeño del sistema se mantenga bajo control en condiciones de operación extremas [1]. Un proceso exitosamente validado puede reducir la dependencia de las pruebas durante el proceso y de producto terminado [3].

La validación de procesos se puede establecer a través de diferentes tipos de validación: validación prospectiva, validación concurrente o validación retrospectiva [1].

En este caso, se pretende validar el proceso de producción del precursor liofilizado no radiactivo (núcleo-equipo) del radiofármaco ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina. El tipo de validación de elección es la validación prospectiva, que es aquella en la que se ejecuta y documenta un protocolo de prueba previamente autorizado, el cual es elaborado para demostrar que un proceso se desempeña de acuerdo a su diseño, previo a la manufactura de un producto. Se empleará este método debido a que es el método de validación más controlado.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 4 de 20

2. OBJETIVO.

Generar evidencia documentada que demuestra que a través del proceso de producción establecido para el núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn, se obtiene un producto que cumple consistentemente las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos, en apego a las Buenas Prácticas de Manufactura aplicables a los agentes de diagnóstico fabricados en el Laboratorio de Producción de Núcleo-equipos y Accesorios del Departamento de Materiales Radiactivos.

3. PLAN DE VALIDACIÓN.

Se fabricarán tres lotes de producto bajo las mismas condiciones de producción que garanticen la reproducibilidad del proceso.

En cada lote se evaluarán controles de calidad, verificando las propiedades de uniformidad de lote a lote. Si el producto cumple con las especificaciones, se emitirá el certificado de calidad de cada lote. Los lotes no serán comercializados.

Estos lotes serán sometidos a pruebas de estabilidad por un periodo de seis meses a partir de su fecha de producción. Se evaluarán mensualmente los siguientes parámetros del complejo obtenido a partir de la formulación liofilizada: apariencia de la solución marcada con pertecneciato de sodio (^{99m}TcO₄Na), color, pH, esterilidad al inicio y al término del estudio, endotoxinas bacterianas al inicio y término del estudio, y pureza radioquímica. Del estudio de estabilidad se obtendrá la información necesaria para proponer un periodo de caducidad durante el cual se conserve la calidad, eficacia y seguridad del núcleo-equipo.

4. DESCRIPCIÓN GENERAL.

4.1 DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO E INSTRUMENTOS.

4.1.1 PARA LA PRODUCCIÓN.

a) EQUIPO:

- i. Liofilizadora Marca Hull. Modelo 8FS12. Serie 79V30126.
- ii. Campana de flujo laminar. Marca Veco. Modelo GHFL-A12

b) INSTRUMENTOS:

- i. Balanza analítica. Marca Startorius. Modelo 1602MP.
- ii. Parrilla de calentamiento y agitación.
- iii. Potenciómetro calibrado. Marca Mettler- Toledo. Modelo MP230.
- iv. Termómetro -10 a 110 °C calibrado. Marca Brannan.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 5 de 20

4.1.2 PARA EL ACONDICIONAMIENTO.

a) EQUIPO:

- i. Retapadora West Air-Crimp 880.

4.1.3 PARA EL CONTROL DE CALIDAD.

a) EQUIPO:

- i. Equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) WATERS con detector de arreglo de diodos y detector de radioactividad. Software Millenium.
- ii. Detector de centelleo sólido NaI (TI). Nuclear Medical Laboratories, Inc.
- iii. Campana de flujo laminar. Marca Veco. Modelo GHFL-A12.

b) INSTRUMENTOS:

- i. Parrilla de calentamiento y agitación.

4.2 PRECAUCIONES DE SEGURIDAD Y VESTIMENTA.

4.2.1 PRECAUCIONES DE SEGURIDAD.

a) PERSONAL DE PRODUCCIÓN.

- i. Debe tener una preparación mínima escolar de estudios de preparatoria o carrera técnica, estará bajo el mando de un jefe de área, cuya preparación debe de ser de grado profesional, conforme a las disposiciones aplicables.
- ii. Debe de gozar de completa salud. Cualquier persona que padezca algún síntoma de afección (fiebre, flujo nasal, dolor abdominal, entre otros.), así como de algún estado fisiológico (gripe, tos, infección viral, entre otros.) deberá abstenerse de trabajar dentro del área de producción.
- iii. Debe de presentarse en el área sin ningún tipo de cosmético facial, con uñas recortadas, sin esmalte y sin joyas.
- iv. Debe haber recibido capacitación adecuada sobre las buenas prácticas de fabricación de productos inyectables, incluyendo referencias a la higiene y a elementos básicos de microbiología y vestimenta a emplear.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 6 de 20

4.2.2 VESTIMENTA [5].

a) PERSONAL DE PRODUCCIÓN.

La ropa de uso común no debe introducirse en áreas controladas de la PPR ni en el área limpia, para reducir el riesgo de contaminación radiológica o microbiológica (el cuerpo aporta un 60% de contaminantes al ambiente).

El personal a cargo de la producción en el área limpia, sin excepción, deberá usar:

- i. Guantes de látex estériles.
- ii. Cofia, que encierre todo el cabello.
- iii. Cubreboca, para evitar la diseminación de aerosoles
- iv. Overol estéril.
- v. Zapatones o cubrezapatos, para evitar ingresar contaminantes al área.
- vi. Lentes de seguridad.

La parte inferior de los pantalones se introducirá en el overol, mientras que los puños de las mangas dentro de los guantes.

Forma de colocarse la ropa de trabajo:

1. Lavarse bien las manos en el lavamanos de la zona de preparación.
2. Entrar al vestidor, quitarse la bata y zapatos de calle.
3. Ponerse los zapatos blancos de trabajo.
4. Colocar la cofia procurando que el cabello que completamente envuelto por ésta.
5. Colocar el cubreboca procurando que quede cubierta la barba, la boca y la nariz.
6. Antes de ingresar a la esclusa, pararse sobre el tapete con sanitizante y frotar la suela de los zapatos.
7. Una vez dentro de la esclusa, abrir el paquete que contiene el overol estéril, sacarlo tomándolo por la parte interna, desdoblar con cuidado y evitar tocar el exterior del overol. Ponérselo de inmediato.
8. Abrir un par de guantes de látex estériles y colocarlos en las manos.
9. Ingresar a la zona de fabricación evitando regresar a la esclusa o vestidor.

b) PERSONAL DE CONTROL DE CALIDAD.

El personal a cargo de control de calidad, sin excepción, deberá usar:

- i. Guantes de látex estériles.
- ii. Cofia, que encierre todo el cabello.
- iii. Cubreboca, para evitar la diseminación de aerosoles
- iv. Overol estéril.
- v. Zapatones o cubrezapatos, para evitar ingresar contaminantes al área.
- vi. Lentes de seguridad.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 7 de 20

4.3 INSTALACIONES.

4.3.1 ÁREA DE PREPARACIÓN.

Está constituida por un área de 42 m² en la cual se distribuyó el equipo para preparar material de trabajo. Las labores efectuadas son:

- i. Lavado de frascos y material de laboratorio.
- ii. Esterilización de frascos y material de laboratorio.
- iii. Esterilización de medios de cultivo.
- iv. Preparación de reactivos.
- v. Empaque secundario de producto terminado.
- vi. Almacenamiento de producto en cuarentena.
- vii. Almacenamiento de producto liberado.

Para efectuar las operaciones anteriores se emplea el siguiente equipo:

- i. Lavadora de frascos con toma de agua común de la llave o agua destilada, con accesorios para lavado de frascos de diferentes dimensiones.
- ii. Lavadora automática de material de laboratorio con toma de agua común de la llave o destilada.
- iii. Autoclave para esterilización de tapones de hule, ropa de trabajo y material que se afecte por el calor directo.
- iv. Horno de doble puerta que intercomunica el área de preparación y el área limpia y en el que se esteriliza el material de vidrio.
- v. Campana de flujo laminar para la preparación de reactivos.
- vi. Dos refrigeradores con capacidad suficiente para almacenar los productos elaborados.
- vii. Balanza analítica sobre mesa fija.
- viii. Vitrinas para guardar material de laboratorio, reactivos, materias primas, entre otros.
- ix. Un lavabo para el lavado manual de material de laboratorio.
- x. Un lavamanos para uso del personal.

Esta área de preparación tiene instalado un sistema de ventilación y de calefacción eléctrica con prefiltros y filtros absolutos para reducir hasta donde sea posible la cantidad de partículas viables y no viables.

4.3.2 ÁREA LIMPIA.

La constituye una superficie de 29 m². Se diseñó para tener los mejores niveles de descontaminación microbiológica y de partículas. Para lo anterior, se tomaron en cuenta



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 8 de 20

los 3 aspectos fundamentales que nos permiten mantener los niveles más altos en estándares de calidad ambiental, que son:

a) Calidad del aire que se introduce.

La calidad de aire se obtiene utilizando prefiltros Vecoflow LC, modelo JC-030-2 y Vecoflow tamaño 9, instalados en el sistema de manejo de aire, los cuales nos permiten reducir la presencia de polvo, humo, agua, gases, microorganismos y partículas mayores a 0.3 µm.

b) Flujo de aire.

El flujo de aire para el área limpia es de 350 ft³/min y la velocidad de paso a la salida de los difusores de 140 ft/min, lo que permite mantener una presión mayor a la del ambiente que la rodea.

c) Acabados del área.

Los pisos son de concreto pulido y recubierto con pintura epóxica blanca sin grietas y con curva sanitaria para su fácil limpieza. Las paredes y techo están recubiertas con pintura epóxica blanca.

Se cuenta con vestidor y exclusiva para la colocación de la vestimenta adecuada para ingresar al área.

La temperatura es de confort de 20° a 22°C, con una humedad relativa de 40% a 50% y la iluminación es tal que los operarios trabajen con comodidad.

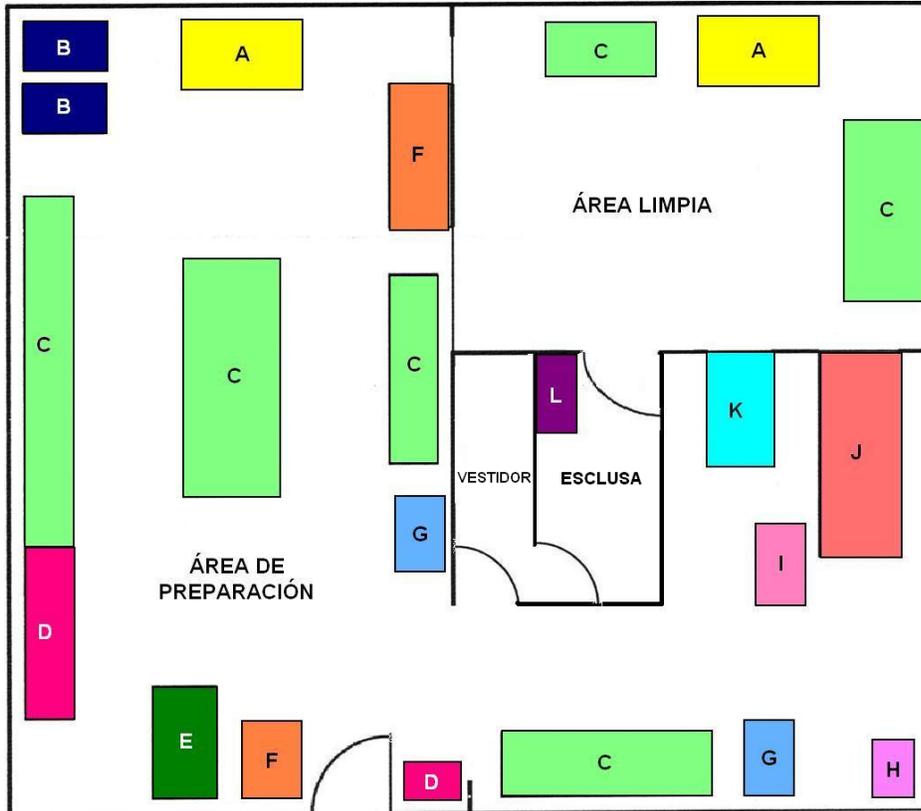
A continuación se muestra un plano del Laboratorio de Producción de Núcleo-equipos y Accesorios.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 9 de 20

PLANO DEL LABORATORIO DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS Y ACCESORIOS.



MOBILIARIO Y EQUIPO	
A	Campana de flujo laminar
B	Autoclave
C	Mesa de trabajo
D	Lavabo
E	Lavadora de frascos
F	Horno
G	Refrigerador
H	Archivero
I	Graficador
J	Liofilizadora
K	Congelador
L	Anaqueles para ropa estéril



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 10 de 20

5. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN POR LOTE

5.1 DESCRIPCIÓN

Un núcleo-equipo de HYNIC-Bombesina-Sn está constituido por un frasco de dosis única, vidrio de borosilicato, incoloro, transparente, sellado herméticamente con tapón de elastómero tipo II y engargolado con sello laqueado, que contiene un sólido de color blanco liofilizado, no radiactivo, estéril y libre de pirógenos.

Cada estuche de 4 núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn, debe ir acompañado de un frasco ampula conteniendo 5 mL de una solución acuosa transparente e incolora, no radiactiva, estéril y libre de pirógenos de buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0, para ser utilizado durante la obtención del complejo ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina (^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-[Lys³]-Bombesina) de acuerdo a las instrucciones de preparación.

El liofilizado de HYNIC-Bombesina-Sn, se reconstituye con 1 mL de buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0, seguido de la adición de 1 mL de solución estéril y libre de pirógenos de pertechnetato de sodio (^{99m}TcO₄Na) e incubación por 10 minutos en un baño de agua hirviendo, provee una solución acuosa transparente de ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina cuyo pH es de 6.5-7.5, adecuada para ser administrada por vía intravenosa. Sus propiedades nucleares corresponden a las del Tc-99m.

5.2 FORMULACIÓN

HYNIC-[Lys ³]-Bombesina.....	25 µg
Cloruro estanoso (SnCl ₂).....	20 µg
Ácido Etilendiaminodiacético (EDDA).....	10 mg
N-tris(hidroximetil)metilglicina (Tricina).....	20 mg
Manitol.....	50 mg

5.3 ESPECIFICACIONES

5.3.1 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DE LAS MATERIAS PRIMAS

a) HYNIC-Bombesina

Nombre del Producto	Lys ³ (HYNIC)-Bombesina
Marca	pi CHEM o similar.
Secuencia	Pyr-Gln-Lys(HYNIC)-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Met-NH ₂
Fórmula molecular	C ₇₇ H ₁₁₀ N ₂₂ O ₁₈ S ₁
Peso molecular	1726.9 g/mol
Apariencia	Liofilizado blanco.
Pureza	Mayor a 95% (HPLC).
Formulación	Surtido como un liofilizado blanco que contiene aproximadamente 10% de agua y 10% de ácido trifluoroacético para contrarrestar la ionización.
Cantidad	1 mg por vial



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 11 de 20

b) Cloruro estanoso [6]

Nombre del Producto	Cloruro estanoso cristalino
Marca	MP Biochemicals o similar.
Fórmula molecular	SnCl ₂
Peso molecular	118.69 g/mol
Pureza	99%

c) Ácido etilendiaminodiacético (EDDA) [7]

Nombre del Producto	Ácido etilendiamino-N,N'-diacético
Marca	Fluka Chemica o similar.
Fórmula molecular	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₄
Peso molecular	176.17 g/mol
Pureza	Mayor o igual a 98%
Punto de fusión	215 – 225 °C

d) Tricina [7]

Nombre del Producto	N-[Tris(hydroxymetil)metil]glicina
Marca	Sigma o similar.
Fórmula molecular	(HOCH ₂) ₃ CNHCH ₂ CO ₂ H
Peso molecular	179.17 g/mol
Pureza	Mayor o igual a 99%
Impurezas totales	<0.005% Fósforo (P) <0.1% material insoluble
Solubilidad	H ₂ O: 1 M a 20 °C, transparente e incolora

e) Manitol [8]

Nombre del Producto	Manitol.
Marca	J.T. Baker o similar.
Fórmula molecular	HOCH ₂ (CHOH) ₄ CH ₂ OH
Peso molecular	182.17 g/mol
Pureza	Mayor o igual a 99%
Impurezas totales	Metales pesados (como Pb): máx. 5 ppm Material insoluble: máx. 0.01 %



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 12 de 20

5.3.2 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO

MATERIAL	ESPECIFICACIÓN		PRUEBA
Frascos ampulla	Tipo de vidrio	TIPO I de borosilicato neutro	USP
	Resistencia química o hidrolítica	Cumple con las especificaciones	USP
	Contenido de sodio	No más de 0.93 ppm	USP
	Contenido de arsénico	No más de 0.1 ppm	USP
Tapones	Tipo de elastómero	Fórmula 817 gris-butilo	USP
	Contenido de metales pesados	0.0%	USP
	Agentes reductores o sustancias oxidables	0.16 Mls	USP
	Contenido de sulfuros	0.3% máx.	USP
	<i>Cambio de pH</i>	<i>+ 2.2</i>	USP

5.3.3 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO

MATERIAL	ESPECIFICACIÓN	
Sello laqueado	Dimensiones	20 mm de diámetro.
	Pureza	Aluminio, aleación 3003 H-14 laqueado natural de un lado.
Caja	Caja de poliestireno expandido de 17 x 12.5 x 8 cm.	
	Capacidad para 12 viales	

5.3.4 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DE PRODUCTO TERMINADO

El núcleo-equipo de HYNIC-Bombesina-Sn, al ser reconstituido con 1 mL de buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0, seguido de la adición de 1 mL de solución estéril y libre de pirógenos de perrtecnecio de sodio (^{99m}TcO₄Na) e incubación por 10 min en un baño de agua hirviendo, provee una solución acuosa transparente de ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina cuyo pH es de 6.5-7.5, adecuada para ser administrada por vía intravenosa. Sus propiedades nucleares corresponden a las del Tc-99m. La pureza radioquímica debe ser mayor de 90% [9].

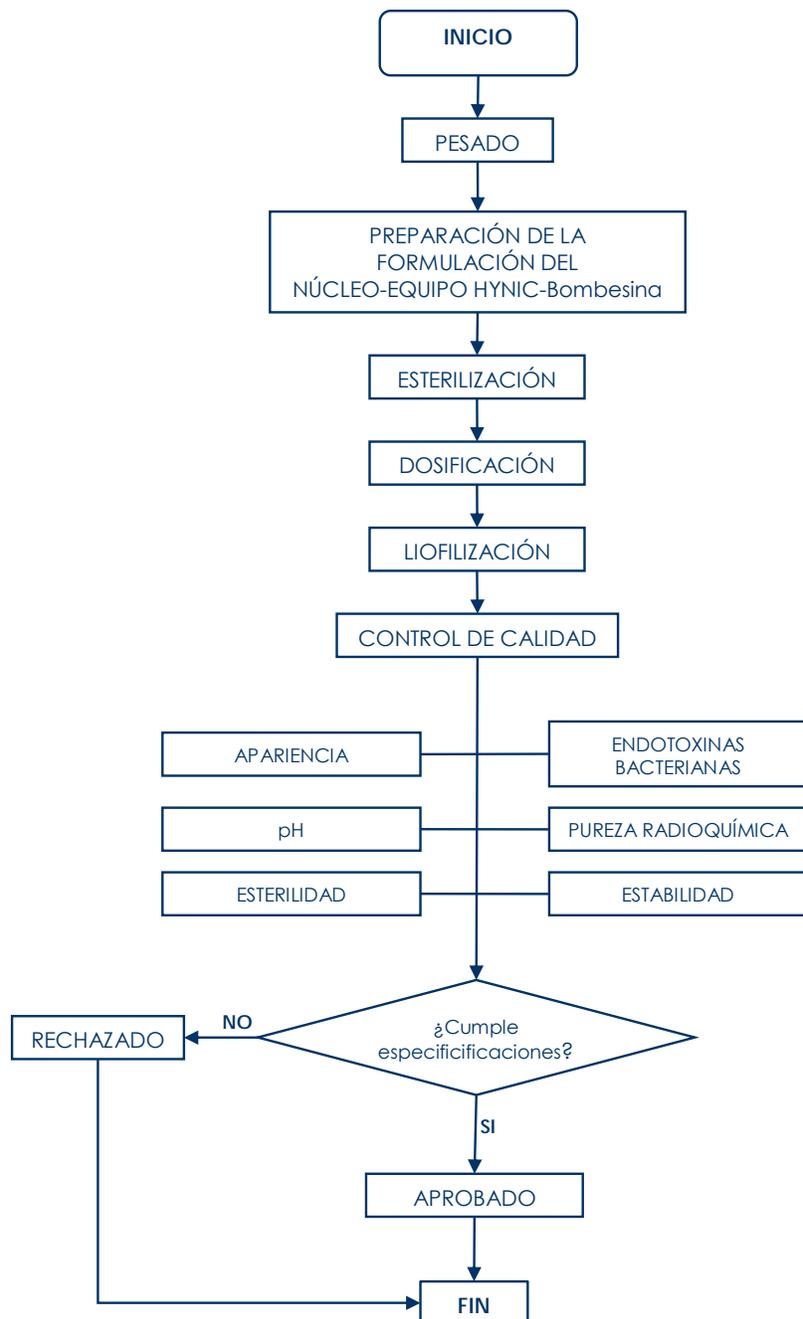
El núcleo-equipo debe ser estéril y libre de endotoxinas bacterianas, los cuales deben ser determinados de acuerdo a los Métodos Generales de Análisis (MGA) indicados en la FEUM para pruebas de esterilidad (MGA. 0381) y determinación de endotoxinas bacterianas (MGA. 316).



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 13 de 20

5.4 PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA PARA EL ESTABLECIMIENTO DE LAS CONDICIONES DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn





INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 14 de 20

5.5 ORDEN DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS		Revisión: 0		Página 1 de 3	
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.		Fecha de emisión:			
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad:			
SOLUCIÓN DE HYNIC-Bombesina					
1	Disolver 1 mg de HYNIC-BN con 200 µL de etanol al 10%.	Cantidad pesada (mg)	Marca:	Lote:	Caducidad:
2	Agregar 800 µL de agua inyectable para llevar a 1 mL.	Marca:	Lote:	Caducidad:	
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO ETILENDIAMIDIACÉTICO (EDDA)					
1	Pesar 400 mg de ácido etilendiamidiacético (EDDA).	Cantidad pesada (mg)	Marca:	Lote:	Caducidad:
2	Disolver los cristales en 20 mL de agua inyectable previamente nitrogenada, mediante agitación magnética y calentamiento entre 70 y 75 °C hasta su completa disolución.	Marca:	Lote:	Caducidad:	
3	Dejar enfriar la solución a temperatura ambiente.				
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE TRICINA-MANITOL					
1	Pesar 800 mg de tricina.	Cantidad pesada (mg)	Marca:	Lote:	Caducidad:
2	Pesar 2.0 g de manitol.	Cantidad pesada (g)	Marca:	Lote:	Caducidad:
3	Disolver los cristales de tricina y manitol en 19 mL de agua inyectable previamente nitrogenada mediante agitación magnética hasta su completa disolución.	Marca:	Lote:	Caducidad:	
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE EDDA-TRICINA-MANITOL					
1	Agregar lentamente la solución de EDDA a la solución de Tricina-Manitol.				
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE CLORURO ESTANOSO SnCl₂					
1	Pesar 10 mg de cloruro estanoso anhidro en un vial limpio y seco.	Cantidad pesada (mg)	Marca:	Lote:	Caducidad:
2	Disolver los cristales de cloruro estanoso con 10 µL de HCl concentrado.	Marca:	Lote:	Caducidad:	
3	Añadir 10 mL de agua inyectable previamente nitrogenada durante al menos 15 minutos y homogenizar.	Marca:	Lote:	Caducidad:	
		Inicio (h)		Fin (h)	



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 15 de 20

5.5 ORDEN DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.
(Continuación...)

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS		Revisión: 0	Página
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.		Fecha de emisión:	2 de 3
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad:	
PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.			
1	Agregar 1 mL de la solución de HYNIC- Bombesina lentamente a la solución de EDDA-Tricina-Manitol.		
2	Agregar lentamente 800 µL de la solución de cloruro estanooso (SnCl ₂).		
3	Medir el pH de la solución con el potenciómetro calibrado.	Especificación: 4.5 ± 0.1	pH :
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE LA FORMULACIÓN HYNIC-Bombesina-Sn.			
1	Esterilizar la solución por filtración en membrana Millipore de 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libras de endotoxinas bacterianas.	Marca:	Caducidad:
2	Fraccionar en volúmenes de 1 mL en 40 frascos ampula de 10 mL cada uno, estériles y libras de endotoxinas bacterianas .		
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco sin tappar totalmente.		
4	Congelar inmediatamente con nitrógeno líquido.		
5	Iniciar el proceso de liofilización por 24 horas.	Inicio (h)	Fin (h)
6	Identificar el lote.		
7	Conservar en refrigeración (2°C - 8°C).		
8	Elaborar SOLICITUD DE ANÁLISIS DEL PRODUCTO TERMINADO. Llenar formato FP.MR(CC)-5/17		
9	Toma de muestras para Unidad de Calidad.	Realiza:	Fecha:
PREPARACIÓN DE BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M, pH 7.0			
1	Pesar 2.3 g de fosfato de sodio dibásico anhidro (Na ₂ HPO ₄).	Cantidad pesada (g)	Marca: Lote: Caducidad:
2	Pesar 620 mg de fosfato de sodio monobásico dihidratado (Na ₂ H ₂ PO ₄ ·H ₂ O).	Cantidad pesada (mg)	Marca: Lote: Caducidad:



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 16 de 20

5.5 ORDEN DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn.
(Continuación...)

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS		Revisión: 0	Página 3 de 3
ORDEN DE PRODUCCIÓN DE NÚCLEO-EQUIPOS DE HYNIC-Bombesina-Sn.		Fecha de emisión:	
No. de lote:	Tamaño de lote: 40 frascos	F. de caducidad:	
PREPARACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0 (continuación...)			
3	Disolverlos mediante agitación magnética y calentamiento en 60 mL de agua inyectable previamente nitrogenada empleando un vaso de precipitado de 200 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas.	Marca:	Caudalidad:
4	Dejar enfriar a temperatura ambiente.		
5	Medir el pH de la solución empleando el potenciómetro previamente calibrado	Especificación: 7.0 ± 0.1	
6	Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL estéril y libre de endotoxinas bacterianas, y añadir con agua inyectable previamente nitrogenada.	Marca:	Caudalidad:
ESTERILIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DEL BUFFER DE FOSFATOS 0.2 M pH 7.0			
1	Esterilizar la solución obtenida por filtración a través de membrana Millipore 0.22 micras, empleando jeringas de 20 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.	Marca:	Caudalidad:
2	Fraccionar en volúmenes de 5 mL en 20 frascos ampula de 10 mL estériles y libres de endotoxinas bacterianas.		
3	Colocar el tapón de elastómero estéril y libre de endotoxinas bacterianas a cada frasco, verificando que estén completamente tapados.		
4	Conservar en refrigeración (2°C - 8 °C)		
No. de identificación de la balanza analítica empleada en el proceso:		Marca:	Código:
No. de identificación del potenciómetro empleado en el proceso:		Marca:	Código:
CÁLULO DE RENDIMIENTO Y CONCILIACIÓN DE ACTIVIDADES			
RENDIMIENTO			
%	RENDIMIENTO= $\frac{\text{Número real de frascos}}{\text{Número teórico de frascos}} \times 100$	Dosificación: _____ mL Desechos: _____ mL Otros (especificar): _____ mL	mL mL mL mL
	% RENDIMIENTO= _____		
	% RENDIMIENTO= _____	TOTAL: _____	
OBSERVACIONES:			
REALIZÓ:			
VERIFICÓ:			
		FECHA:	FIRMA:
		FECHA:	FIRMA:



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 17 de 20

5.6 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn

Los productos obtenidos de los lotes de validación deben cumplir con las siguientes especificaciones para que se emita el certificado analítico de calidad de cada uno de ellos.

ESPECIFICACIONES DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn			
NÚCLEO-EQUIPO	APARIENCIA	PRUEBAS BIOLÓGICAS	
		Determinación de endotoxinas bacterianas	Esterilidad
<i>HYNIC-Bombesina-Sn</i>	Frasco ampula que contiene un sólido de color blanco, liofilizado. No radiactivo	Libre de endotoxinas bacterianas (<175 EU/V).	Estéril

ESPECIFICACIONES DEL COMPLEJO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina			
NÚCLEO-EQUIPO	PRUEBAS RADIOQUÍMICAS	PRUEBAS FISCO-QUÍMICAS	
	Pureza radioquímica	Apariencia	pH
<i>HYNIC-Bombesina-Sn</i>	≥ 90 %	Solución acuosa transparente de ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	7.0 ± 0.5

Los estudios de estabilidad deben demostrar la conservación de las características de calidad del producto a través del tiempo durante el periodo de prueba.

Durante el desarrollo de la validación del proceso se debe tener apego a las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de Documentación.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 18 de 20

6. RESULTADOS GENERALES

6.1 VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN

Los datos obtenidos de los tres lotes de validación al inicio y término del estudio se resumen en la siguiente tabla:

No. Lote		VAL01 23D07	VAL02 09E07	VAL03 22E07
Fecha de producción		23-ABR-2007	09-MAY-2007	22-MAY-2007
Fecha de caducidad tentativa		23-OCT-2007	09-NOV-2007	22-NOV-2007
Descripción	<i>Inicio</i>	Corresponde	Corresponde	Corresponde
	<i>Término</i>	Corresponde	Corresponde	Corresponde
pH	<i>Inicio</i>	7.0	7.0	7.0
	<i>Término</i>	7.0	7.0	7.0
Prueba de esterilidad	<i>Inicio</i>	Negativa	Negativa	Negativa
	<i>Término</i>	Negativa	Negativa	Negativa
Endotoxinas bacterianas	<i>Inicio</i>	Negativa	Negativa	Negativa
	<i>Término</i>	Negativa	Negativa	Negativa
Pureza radioquímica	<i>Inicio</i>	94.40 %	96.15 %	94.12 %
	<i>Término</i>	95.17 %	92.11 %	92.85 %

Se anexaron los certificados analíticos de producto liberado de cada lote de validación citados en este capítulo en el apartado 6 y las órdenes de producción de cada lote de validación del apartado 4.

6.2 ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Los datos de estabilidad de pH y pureza radioquímica obtenidos de los tres lotes de validación durante el estudio se resumen en la siguiente tabla:



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 19 de 20

No. Lote	VAL01 23D07		VAL02 09E07		VAL03 22E07		
Parámetro de prueba	pH	Pureza radioquímica (%)	pH	Pureza radioquímica (%)	pH	Pureza radioquímica (%)	
MES	0	7.0	94.40	7.0	96.15	7.0	94.12
	1	7.0	95.32	7.0	93.84	7.0	96.02
	2	7.0	93.90	7.0	96.69	7.0	95.93
	3	7.0	92.88	7.0	93.97	7.0	94.83
	4	7.0	97.51	7.0	95.47	7.0	94.65
	5	7.0	95.46	7.0	95.49	7.0	93.27
	6	7.0	95.17	7.0	92.11	7.0	92.85
MEDIA	7.0	94.95 ± 1.45	7.0	94.82 ± 1.59	7.0	94.52 ± 1.22	
C.V. (%)	0	1.53	0	1.68	0	1.29	

Se anexó el programa de estabilidad diseñado para el producto (apartado 3), así como el informe del mismo (apartado 9).

Mediante los resultados obtenidos se concluye que el núcleo-equipo se mantiene estable al menos durante 6 meses y bajo las condiciones de almacenamiento determinadas para el desarrollo del estudio (2°C a 8°C).

Se proponen seis meses de periodo de caducidad, debido a que los resultados de los parámetros evaluados obtenidos en el último mes demuestran que el producto se puede mantener estable por un tiempo mayor al evaluado.

6.3 CONCLUSIÓN

El proceso de producción del núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn para la preparación del agente de diagnóstico ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina se declara **validado** debido a que a través del protocolo de validación prospectiva elaborado y los resultados obtenidos, se fabricaron productos que cumplieron consistentemente con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad contemplando las Buenas Prácticas de Manufactura.

Se debe programar la revalidación de este proceso cuando se requiera realizar algún cambio que afecte directamente la calidad del producto o el estado validado del proceso, este cambio debe ser programado y documentado mediante un sistema de control de cambios.



INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

	ÁREA: DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIATIVOS PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS	No. PRT-VA(PRD)-05	Rev. 0
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL NÚCLEO-EQUIPO HYNIC-Bombesina-Sn PARA LA PREPARACIÓN DEL AGENTE DE DIAGNÓSTICO ^{99m} Tc-HYNIC-Bombesina	FECHA DE EMISIÓN: NOVIEMBRE / 2007	Página 20 de 20

7. REFERENCIAS

- [1] Guillian Chaloner-Larsson G, et.al. A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 2: Validation. World Health Organization. Geneva; (1997).
- [2] Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª Edición. 1: 793-803; (2006).
- [3] Guideline on General Principles of Process Validation. Food and Drug Administration. USA; (1987).
- [4] Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. D.O.F. 24 de noviembre de 1995.
- [5] Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. D.O.F. 6 de octubre de 2005.
- [6] MP Biomedicals. 2007. Disponibles en: <http://www.mpbio.com>. Fecha de consulta: Mayo, 2007.
- [7] Sigma Aldrich. 2007. Disponibles en: <http://www.sigmaaldrich.com>. Fecha de consulta: Mayo, 2007.
- [8] Mallinckrodt Baker. 2007. Disponibles en: <http://www.mallbaker.com>. Fecha de consulta: Mayo, 2007.
- [9] Ferro-Flores G, Murphy AC, Rodríguez-Cortéz J, Pedraza-López M and Ramírez-Iglesias MT. Preparation and evaluation of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-[Lys³]-Bombesin for imaging gastrin-releasing peptide receptor-positive tumours. J.Nuc.Med. 27:371-376; (2005).



8.11 Preparación del expediente legal para la solicitud del registro sanitario

El expediente legal fue constituido por los siguientes documentos requeridos para la obtención del Registro Sanitario de Agentes de Diagnóstico de acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud y la NOM-137-SSA1-1995:

1. Validación del proceso de producción
 - a. Protocolo e Informe de validación del proceso
 - i. Estudio de Estabilidad
2. Proyecto de etiqueta
3. Instructivo
4. Procedimiento de producción
5. Instrucción de control de calidad
6. Procedimientos referidos
7. Constancia de buenas prácticas de fabricación
8. Aviso de funcionamiento
9. Aviso de responsable sanitario
10. Licencia de operación
11. Certificado ISO 9001:2000
12. Anexos
 - a. Certificados de calibración de equipos e instrumentos
13. Referencias bibliográficas

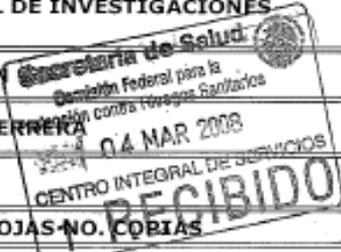
A continuación se presenta el acuse de recibo de trámite ante la Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS):



**COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS
SANITARIOS
CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS**



USO EXCLUSIVO COFEPRIS 083300401A0021 04/03/2008	FORMATO DE COFEPRIS-04 Tipo de Trámite: 001 Homoclave del Trámite: SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Subtipo: A. PRODUCTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL
R.F.C. O C.U.R.P.:	INI 7901272S2
NOMBRE O RAZÓN SOCIAL:	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES
DOMICILIO:	CARR. MEX-TOLUCA SN
REPRESENTANTE LEGAL O RESPONSABLE SANITARIO :	CRUZ LAURO REYES HERRERA
NÚMERO DE INGRESO DE REFERENCIA :	
ANEXOS:	NO. ETIQUETAS NO. HOJAS NO. COPIAS
MODO DE INGRESO Y ENTREGA:	CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS VENTANILLA
OBSERVACIONES:	<input type="checkbox"/> ATENCIÓN INMEDIATA <input type="checkbox"/> CONTESTACIÓN A PREVENCIÓN <input type="checkbox"/> CARTA COMPROMISO <input type="checkbox"/> TRÁMITE DE CONVENIO
Para obtener información sobre la disponibilidad de sus trámites usted podrá consultarnos en nuestra página www.cofepris.gob.mx en "Trámites Disponibles" o bien comunicarse al Centro de Atención Telefónica a los números: 5080-5440, 5080-5441, 50805447 y 50805474. Si la resolución de su trámite está disponible podrá recogerla en el Centro Integral de Servicios, las resoluciones permanecerán disponibles durante 30 días naturales y solo será entregada al representante legal, responsable sanitario o personas autorizadas notificadas ante ésta Comisión previa presentación de identificación oficial.	





9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

9.1 Documentación farmacéutica elaborada

9.1.1 Orden de producción

Se incluyeron en la orden de producción los pasos críticos del proceso, las indicaciones fueron claras y precisas de acuerdo al procedimiento de producción establecido en el procedimiento producción de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn [46]. Existe espacio suficiente para el registro de datos. A partir del año de realización de este trabajo se comienzan a implementar las órdenes de producción para los productos generados en la institución, como se demuestra en el expediente legal de los núcleo-equipos de anti-CD20 [47].

9.1.2 Protocolo e informe de validación

El protocolo de validación fue autorizado antes de la producción de los lotes de validación. Sin embargo, debido a políticas internas del Área de Garantía de Calidad de la Institución, éste fue emitido junto con el informe de la validación una vez concluido el estudio de estabilidad del producto.

Dentro del protocolo de validación se incluyó la información necesaria para el correcto desempeño y control del proceso, se establecieron las condiciones de operación apropiadas para el personal, las instalaciones y los equipos que intervienen en el proceso, las especificaciones que las materias primas y materiales de acondicionamiento deben de cumplir para que el proceso sea satisfactorio. Asimismo, se incluyeron los criterios de aceptación tanto para la formulación liofilizada como para el radiofármaco obtenido a partir de ella. De esta manera se mejora la información contenida en ellos respecto a los elaborados con anterioridad [48,49].



9.1.3 Protocolo e informe de estabilidad

El protocolo de estabilidad fue diseñado de acuerdo a los requisitos establecidos en la normatividad vigente, autorizado por el responsable sanitario del establecimiento y durante su implementación fue satisfactorio.

El informe de estabilidad fue elaborado de acuerdo a los requerimientos establecidos en la NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de medicamentos” [25], debido a que se trata de un producto farmacéutico liofilizado, cuya vía de administración es parenteral y, por lo tanto, debe cumplir con las especificaciones de los productos inyectables. Se tomó como referencia el programa anual de estabildades de los núcleo-equipos comercializados por la institución [50] y de esta manera se implementó del formato para la evaluación de la estabilidad a largo plazo para este producto.

9.1.4 Certificados analíticos de lotes de validación

Fueron emitidos por la Unidad de Calidad una vez realizadas las pruebas de control de calidad, de las cuales se obtuvieron resultados dentro de especificaciones. De esta manera, los tres lotes de validación fueron liberados.

9.1.5 Proyectos de etiqueta

Fueron diseñadas de acuerdo a la NOM-137-SSA1-1995 [24] y otras disposiciones aplicables, contuvieron la información requerida por la normatividad nacional vigente, además de haber sido revisadas y autorizadas por el responsable sanitario de establecimiento.

9.1.6 Expediente legal

Fue elaborado e ingresado satisfactoriamente a la COFEPRIS y se está en espera de la resolución correspondiente.

9.2 Proceso de producción de los lotes de validación

Durante el proceso de producción de los tres lotes de validación se empleó la documentación farmacéutica diseñada para dicho fin y la orden de producción contuvo los pasos críticos del mismo, las indicaciones fueron claras y precisas, se desarrolló de



acuerdo a ésta y se registraron las mediciones al momento de realizarlas. Todos los procesos fueron verificados y supervisados.

Los rendimientos de los tres procesos fueron del 97.5% debido al calentamiento y evaporación de la disolución. Estos resultados no afectan a la formulación por ser un tamaño de lote pequeño (40 núcleo-equipos).

9.3 Control de calidad de los lotes de validación

Las pruebas de control de calidad realizadas a los lotes de validación demostraron que los lotes cumplieron con las especificaciones preestablecidas para su liberación. Los resultados de éstas se resumen en la tabla 7 y fueron registrados en el certificado analítico correspondiente.

9.4 Estudio de estabilidad

Los tres lotes de producto cumplieron con las especificaciones de identificación, como son: etiquetado, fecha de caducidad y número de lote.

Se establecieron niveles de control inferior y superior para la pureza radioquímica del 95% a 99%, respectivamente. Los niveles de control fueron establecidos para observar la máxima variación que el proceso puede presentar al no ser modificado [9]. Se consideraron como límites inferior y superior de aceptación 90% y 100%, respectivamente, de acuerdo a las especificaciones del producto.

Por otra parte, se establecieron límites inferior y superior de aceptación para el pH del complejo obtenido considerando las especificaciones del producto (6.5 a 7.5). Mientras que los niveles de control inferior y superior fueron 6.3 y 7.3, respectivamente.

Durante el periodo de estudio el núcleo-equipo y el complejo obtenido a partir de la formulación liofilizada demostraron que las características de calidad se mantienen durante el periodo evaluado.

Las pruebas de esterilidad y endotoxinas bacterianas resultaron negativas al inicio y al término del estudio de los tres lotes de validación. En la tabla 8 se resumen los datos obtenidos por lote de la evaluación mensual de la pureza radioquímica y pH.



Tabla 8. Resultados de las pruebas de estabilidad de los lotes de validación.

No. Lote		VAL01 23D07		VAL02 09E07		VAL03 22E07	
Parámetro de prueba		pH	Pureza radioquímica (%)	pH	Pureza radioquímica (%)	pH	Pureza radioquímica (%)
MES	0	7.0	94.40	7.0	96.15	7.0	94.12
	1	7.0	95.32	7.0	93.84	7.0	96.02
	2	7.0	93.90	7.0	96.69	7.0	95.93
	3	7.0	92.88	7.0	93.97	7.0	94.83
	4	7.0	97.51	7.0	95.47	7.0	94.65
	5	7.0	95.46	7.0	95.49	7.0	93.27
	6	7.0	95.17	7.0	92.11	7.0	92.85
MEDIA		7.0	94.95 ± 1.45	7.0	94.82 ± 1.59	7.0	94.52 ± 1.22
C.V. (%)		0	1.53	0	1.68	0	1.29

La variación de la pureza radioquímica se debe a fluctuaciones normales que hay entre frasco y frasco, variaciones de la electrónica en los equipos y, finalmente, a la aleatoriedad que presenta el fenómeno de la radiación.

El estudio de estabilidad tuvo una duración de seis meses y el producto se mantiene estable por este tiempo y se tienen buenas expectativas de que su periodo de caducidad pueda ser ampliado, previo a un nuevo estudio que permita evaluarla por periodo mayor de tiempo.

10.1 Validación del proceso de producción

Los datos obtenidos de los tres lotes de validación al inicio y término del estudio de estabilidad se resumen en la tabla 9.



Tabla 9. Resultados obtenidos de los tres lotes de validación al inicio y término del estudio de estabilidad.

No. Lote		VAL01 23D07	VAL02 09E07	VAL03 22E07
Fecha de producción		23-ABR-2007	09-MAY-2007	22-MAY-2007
Fecha de caducidad tentativa		23-OCT-2007	09-NOV-2007	22-NOV-2007
Descripción	Inicio	Corresponde	Corresponde	Corresponde
	Término	Corresponde	Corresponde	Corresponde
pH	Inicio	7.0	7.0	7.0
	Término	7.0	7.0	7.0
Prueba de esterilidad	Inicio	Negativa	Negativa	Negativa
	Término	Negativa	Negativa	Negativa
Endotoxinas bacterianas	Inicio	Negativa	Negativa	Negativa
	Término	Negativa	Negativa	Negativa
Pureza radioquímica	Inicio	94.40 %	96.15 %	94.12 %
	Término	95.17 %	92.11 %	92.85 %

En las tablas 10 y 11 se comparan los resultados obtenidos con los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación.

Tabla 10. Comparación de los criterios de aceptación vs. resultados obtenidos de las Pruebas de Control de Calidad de la formulación liofilizada.

Formulación liofilizada			
	Criterio de Aceptación	Resultado	Aprobado / Rechazado
Apariencia	Frasco ampula que contiene un sólido de color blanco, liofilizado. No radiactivo	Frasco ampula que contiene un sólido de color blanco, liofilizado. No radiactivo	APROBADO
Endotoxinas bacterianas	Libre de endotoxinas bacterianas (<175 EU/V)	Libre de endotoxinas bacterianas (<175 EU/V)	APROBADO
Esterilidad	Estéril	Estéril	APROBADO



Tabla 11. Comparación de los criterios de aceptación vs. resultados obtenidos del complejo ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina

Complejo ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina				
	<i>Criterio de Aceptación</i>	<i>Resultado</i>		<i>Aprobado / Rechazado</i>
Apariencia.	Solución acuosa transparente de ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina.	Solución acuosa transparente de ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina.		APROBADO
pH.	7.0 ± 0.5	VAL01 23E07	7.0	APROBADO
		VAL02 09E07	7.0	
		VAL03 22E07	7.0	
Pureza radioquímica	≥ 90 %	VAL01 23E07	94.40 %	APROBADO
		VAL02 09E07	96.15 %	
		VAL03 22E07	94.12 %	



10. CONCLUSIONES

Se generó evidencia documentada que demuestra que el proceso de producción establecido para los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn proporciona productos que cumplen consistentemente las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos. Asimismo, los objetivos específicos planteados al inicio del trabajo fueron alcanzados como se describe a continuación.

La documentación farmacéutica elaborada para la validación del proceso de producción del núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn cumplió con los requisitos de las BPD y con los requisitos establecidos en la normatividad nacional vigente y guías internacionales de validación.

El estudio de estabilidad demuestra que las propiedades organolépticas de la formulación liofilizada y el complejo obtenido a partir de ella se conservan íntegras por al menos seis meses. Se tienen buenas perspectivas para la ampliación del tiempo de estudio.

Los resultados negativos de las pruebas de esterilidad y endotoxinas bacterianas al término del estudio de estabilidad, demuestran la eficacia del sistema contenedor cierre y, por lo tanto, la conservación integral de estas propiedades del producto. Asimismo, el pH del complejo obtenido a partir de la formulación liofilizada será el mismo al menos por seis meses.

Las pruebas de pureza radioquímica del complejo obtenido de la formulación liofilizada demuestran la estabilidad del liofilizado a través de tiempo.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos del estudio de estabilidad realizado al complejo ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina obtenido a partir de la formulación liofilizada HYNIC-Bombesina-Sn se propone un periodo de caducidad para este producto de seis meses como mínimo.



El proceso de producción del núcleo-equipo HYNIC-Bombesina-Sn para la preparación del agente de diagnóstico ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina se declara **validado** debido a que a través del protocolo de validación prospectiva elaborado y los resultados obtenidos, se fabricaron productos que cumplieron consistentemente con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad contemplando las BPM.

Se demostró que el proceso establecido para la producción de los núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn provee productos que cumplen con las especificaciones de calidad preestablecidas y, por lo tanto, con los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación.

Respecto al expediente legal elaborado e ingresado para solicitud de registro sanitario, se debe de dar seguimiento a la resolución que la COFEPRIS proporcione. En caso de haber prevenciones por parte de ésta, deberán ser atendidas dentro del periodo otorgado.

Se debe programar la revalidación de este proceso cuando se requiera realizar algún cambio que afecte directamente la calidad del producto o el estado validado del proceso, este cambio debe ser programado y documentado mediante un sistema de control de cambios.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª Edición. 1:793-803; (2006).
- [2] Guillian Chaloner-Larsson G, Roger Anderson, Anik Egan. A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 2: Validation. World Health Organization. Geneva; (1997).
- [3] Ferro-Flores, G. "Producción e investigación de radiofármacos". Informe de actividades. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. (2006).
- [4] Ferro-Flores G, Murphy AC and Melendez AL. Third Generation Radiopharmaceuticals for Imaging and Targeted Therapy. *Current Pharm. Anal.* 1-30; (2005).
- [5] Ferro-Flores G, Murphy AC, Rodríguez-Cortéz J, Pedraza-López M and Ramírez-Iglesias MT. Preparation and evaluation of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-[Lys³]-Bombesin for imaging gastrin-releasing peptide receptor-positive tumours. *J.Nuc.Med.* 27:371-376; (2005).
- [6] Santos L. Biocinética y Dosimetría en Humanos de ^{99m}Tc -HYNIC-[Lys³]-Bombesina: Imágenes de receptores GRP. Tesis de Maestría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. (2007).
- [7] Guideline on General Principles of Process Validation. Food and Drug Administration. USA. (1987).
- [8] Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. D.O.F. 6 de octubre de 2005.
- [9] The Global Harmonization Task Force. Quality Management Systems-Process Validation Guidance. 2nd Edition. (2004).
- [10] Kowalsky RJ, Falen SW. Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine. American Pharmacist Asociation. Washintong, D.C. 217-220, 252-277, 281-285 (2002).
- [11] Knight, LC. Handbook of Radiopharmaceuticals. Welch MJ and Redvanly CS eds. John Wiley & Sons. England. 323-362,643-684. (2003).
- [12] Felix J. Hospitales NISA. Hospital Universtario Dr. Peset. Medinuc. Manual de Medicina Nuclear. Valencia, España (2006).
- [13] Gonzáles A, Ferro-Flores G, Murphy CA, Gutiérrez Z. Biokinetics and dosimetry in patients of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr³-octreotide prepared from lyophilized kits. *Appl. Rad. Isot.* 64:792-797; (2005).



11. Referencias bibliográficas

- [14] von Guggenberg E, Sarg B, Linder H, Melendez-Alafort L, Mather SJ. J.Label.Comp.Radiopharm. 46,307; (2003)
- [15] Murphy CA, Ferro-Flores G. Compuestos del tecnecio. 1ª edición. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán e Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. México. 5-15,115-140; (2003).
- [16] Zucchini GL, Tarroni G, Marinelli M, Magon L. Tecnezio ^{99m}Tc propiedades fisicoquímicas. Produzione ed impiego in medicina nucleare. 106-128; (1982).
- [17] Greenland WEP, Blower PJ. Bioconjug. Chem. 16,939; (2000).
- [18] Quatrocchi, OA, Abelaria AS y Laba RF. Introducción a la HPLC. Aplicación y práctica. Merck. Buenos Aires. 55-82; (1992).
- [19] Williard HH, Meritt JR, Dean JA y Settler JR. Métodos Instrumentales de Análisis. Ed. Iberoamericana. México. 1-60; (1991).
- [20] Skoog D. Química Analítica. 6ª Edición. Ed. Mc Graw Hill. México. 418-554; (1995).
- [21] Gary DC. Analytical Chemistry. 6th edition. Ed. Wiley. USA. 555-574, 604-643; (2004).
- [22] Rubinson AK, Rubinson FJ. Análisis Instrumental. 1ª edición. Ed. Prentice Hall. España. 872; (2001).
- [23] Zinder LR. Principles of Adsorption Chromatography. Dekker. New York. (1968).
- [24] Norma Oficial Mexicana NOM-137-SSA1-1995, "Información regulatoria-Especificaciones generales de etiquetado que deberán ostentar los dispositivos médicos, tanto de manufactura nacional como de procedencia extranjera". D.O.F. 16 de enero de 1997.
- [25] Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. D. O. F. 4 de enero de 2006.
- [26] Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). La tecnología nuclear. Producción de radionúclidos. (2006).
- [27] Gennaro RA. Remington Farmacia. 20ª edición, Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 542-548, 931-933; (2003).
- [28] Saha, Gopal B. Fundamentals of Nuclear Radiopharmacy. 4th Edition. Springer.87; (1998).
- [29] Reubi J. Endocrine Reviews. 24,389; (2003)



11. Referencias bibliográficas

- [30] Reubi J, Maecke HR, Kreening EP. *J. Nucl. Med.* 45, 67; (2005).
- [31] Baidoo KE, Lin KS, Zhan Y, Finley P, Scheffel U, Wagner HN. Design, synthesis, and initial evaluation of high-affinity technetium bombesin analogues. *Bioconjugate Chem*; 9:218–225; (1998).
- [32] La Bella R, Garcia-Garayoa E, Langer M, Bläuenstein P, Beck-Sickinger AG, Schubiger PA. In vitro and in vivo evaluation of a $^{99m}\text{Tc(I)}$ - labeled bombesin analogue for imaging of gastrin releasing peptide receptor-positive tumors. *Nucl Med Biol.* 29:553–560; (2002).
- [33] Varvarigou AD, Scopinaro F, Leondiadis L, Corleto V, Schillaci O, De Vicentis G, et al. Synthesis, chemical, radiochemical and radiobiological evaluation of a new ^{99m}Tc -labelled bombesin-like peptide. *Cancer Biother Radiopharm* 17:317–326; (2002).
- [34] Scopinaro F, et al. *Cancer Biother. Radiopharm.* 17: 317; (2002).
- [35] Scopinaro F, et al. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging.* 30: 1378; (2003).
- [36] Varvarigou A, Bouziotis P, Zikos Ch, Scopinaro F, De Vincentis G. Gastrin-releasing peptide (GRP) analogues for cancer imaging. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 219-29.
- [37] Arteaga de Murphy C, Ferro-Flores G. Bombesina y bombesinas radiomarcadas: estado actual. *Alasbimn Journal* 8 (30): October 2005. Article N° AJ30-5.
- [38] Schuhmacher J, Zhang H, Doll J, Macke HR, Matys R, Hauser H et al. GRP receptor targeted PET of a rat pancreas carcinoma xenograft in nude mice with a ^{68}Ga -labeled bombesin (6-14) analog. *J Nucl Med.* 46:691-9; (2005).
- [39] Fleischmann A, Waser B, Gebbers JO, Reubi JC. Gastrin releasing peptide receptors in normal and neoplastic human uterus: involvement of multiple tissue compartments. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:4722-9, (2005) resumen electrónico anterior a la publicación.
- [40] Ferro-Flores G, Ramírez F, De M., Meléndez Alafort L, Arteaga- de Murphy C, Pedraza-López M. Molecular recognition and stability of ^{99m}Tc -UBI 29-41 based on experimental and semiempirical results. *Appl. Radiat. Isot.* 61: 1261-8; (2004).
- [41] Faintuch BL, Santos RLSR, Souza ALF, Hoffman J, Greeley M, Smith CJ. ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesin(7-14) NH_2 : Radiochemical evaluation with coligands EDDA (EDDA=ethylenediamine-N,N'-diacetic acid), tricine and nicotinic acid. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-organic and Nano-Metal Chem.* 35:43; (2005).
- [42] Technical meeting on “Current status and future trends in Tc radiopharmaceuticals”. International Atomic Energy Agency. Headquarters. Vienna, Austria; (2006).



11. Referencias bibliográficas

- [43] Ferro-Flores G, Arteaga de Murphy C. Preparation and Evaluation of Third Generation Technetium-99m Radiopharmaceuticals. International Symposium in Trends in Radiopharmaceuticals. International Atomic Energy Agency; (2005).
- [44] Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. D.O.F. 24 de noviembre de 1995.
- [45] Secretaría de Salud. Reglamento de Insumos para la Salud. D.O.F. México. (1998).
- [46] Desales, G. Ocampo, BE. Procedimiento de producción de núcleo-equipos de HYNIC-Bombesina-Sn. P.MR(NE)-16. Departamento de Materiales Radiactivos. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Enero, 2008.
- [47] Expediente legal Núcleo-equipos de anti-CD20. No. 20.29. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. 2007.
- [48] Expediente legal Núcleo-equipos de ECD. No. 20.23. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. 1999.
- [49] Expediente legal Núcleo-equipos de HYNIC-Octreótido-Sn. No. 20.26. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. 2006.
- [50] Cruz, N, Rubio, N. Programa anual de estabilidades de núcleo-equipos. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. 2007.
- [51] United States Pharmacopeia. USP-NF25. Tomo 1. Trigésima Edición, USA (2007).
- [52] Reglamento de Seguridad Radiológica. Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias. Publicado D.O.F. 22 de noviembre de 1988.
- [53] Ferro-Flores, G. et.al. Radioterapia dirigida: Tratamiento con radiofármacos. México Nuclear. 1(3), 70-80; (2000).
- [54] Attix, FH. Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry. John Wiley and Sons. USA. 159-229; (1980).
- [55] Khan, FM. The Physics of Radiation Therapy. Williams and Wilkins. USA (1994).



12. ANEXO

Monografía del radiofármaco ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina

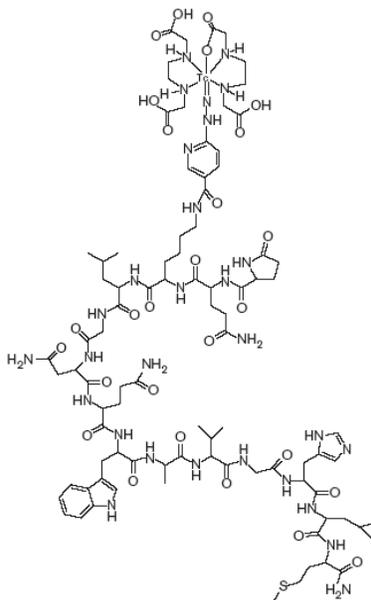
1. Descripción

Solución estéril, incolora, apirógena e isotónica del complejo ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina.

2. Preparación

Cuando se hace reaccionar la solución de pertecnecio de sodio ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$) a pH 7.0 con la mezcla HYNIC-Bombesina, tricina, EDDA y cloruro estano en Buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0, se forma el complejo ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Bombesina. El ^{99m}Tc (+7), es reducido por el cloruro estano, el cual se compleja al péptido a través del HYNIC y con la tricina se completa la esfera de coordinación del radiometal. Posteriormente con el calentamiento en un baño de agua hirviendo durante 10 min, se realiza un intercambio de ligantes entre la tricina y el EDDA formándose finalmente el complejo estable de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Bombesina, comúnmente conocido como ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina.

3. Estructura química



4. Instrucciones

Al frasco que contiene el reactivo liofilizado se le añade 1 mL exacto de Buffer de fosfatos 0.2M pH 7.0, se agita 10 segundos e inmediatamente se adiciona 1 mL exacto de solución de pertecnecio de sodio ($^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$), estéril y libre de endotoxinas bacterianas con una actividad no mayor a 1110 MBq (30 mCi). Se agita durante 20 segundos y se coloca en un baño de agua hirviendo por 10 min. Finalmente, se deja enfriar a temperatura ambiente. El pH del complejo marcado de ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina



debe ser 7.0. Cuando no se utiliza inmediatamente debe guardarse en refrigeración (2-8°C). No debe emplearse después de 6 h de su reconstitución.

5. Ensayos

Pureza Radioquímica. Evaluación por cromatografía ascendente:

Soporte	ITLC-SG	ITLC-SG	ITLC-SG
Disolvente	2-butanona	Citrato de Sodio 0.1 M pH 5	Metanol/acetato de amonio 1 M (1:1 v/v)
Rf ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina	0,0	0,0	0,9-1,0
Rf ^{99m}Tc -coligante	0,0	0,9-1,0	0,0
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$	0,9-1,0	0,9-1,0	0,9-1,0
Rf ^{99m}Tc -reducido-hidrolizado	0,0	0,0	0,0

La pureza radioquímica deberá ser mayor de 90%. El compuesto no debe contener más del 10% de impurezas radioquímicas ($^{99m}\text{TcO}_4^-$ ó ^{99m}Tc hidrolizado).

6. Determinación de actividad

Se determina en una cámara de ionización calibrada con una dispersión no mayor de 5%.

7. Farmacología

Después de la administración intravenosa, el ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina se acumula en sitios que sobreexpresan receptores de péptidos liberadores de gastrina dentro del organismo. El ^{99m}Tc -HYNIC-Bombesina muestra principalmente excreción renal por lo que la actividad es mayor principalmente en los riñones y menor en los pulmones y senos. El $79 \pm 4\%$ de la actividad es excretada por esta vía 24 horas después de su administración.

De acuerdo a estudios de biocinética realizados a pacientes con cáncer de mama y mujeres sanas, el porcentaje de actividad inyectada a los diferentes tiempos de los órganos fuente es la siguiente:

Tiempo (h)	% de Actividad de Órganos Fuente \pm Desviación Estándar				
	Senos	Riñones	Pulmones	Vesícula	Resto del Cuerpo
0.33	6.81 \pm 2.35	17.79 \pm 3.78	20.84 \pm 4.05	0.34 \pm 0.05	16.91 \pm 5.52
1.5	3.20 \pm 1.65	8.27 \pm 1.05	10.29 \pm 1.81	0.51 \pm 0.27	11.56 \pm 5.41
3	2.16 \pm 1.57	5.15 \pm 0.72	5.81 \pm 1.83	0.45 \pm 0.27	8.49 \pm 5.11

En el caso de las mujeres sanas la captación del radiofármaco es simétrica en ambos senos y en las mujeres con cáncer, los senos presentan una marcada asimetría con mayor captación en el seno neoplásico.

8. Dosimetría

En sangre, el tiempo de vida media del componente rápido $T_{1/2\alpha}$ es de 3 minutos, mientras que para el componente lento $T_{1/2\beta}$ es de 1.28 horas. La dosis equivalente para cada órgano y la dosis efectiva es la siguiente:



Órgano	Mujeres con cáncer de seno (mSv/MBq)	Mujeres sanas (mSv/MBq)
Senos	1.17E-02 ± 9.67E-03	7.12E-03 ± 2.65E-03
Riñones	2.91E-02 ± 1.01E-02	3.60E-02 ± 1.14E-02
Hígado	2.16E-03 ± 6.03E-04	2.09E-03 ± 2.60E-04
Pulmones	1.05E-02 ± 3.99E-03	9.05E-03 ± 1.52E-03
Ovarios	1.81E-03 ± 4.21E-04	1.60E-03 ± 3.68E-04
Páncreas	2.69E-03 ± 5.44E-04	2.76E-03 ± 4.02E-04
Médula ósea	1.43E-03 ± 4.36E-04	1.38E-03 ± 1.92E-04
Vejiga	1.91E-02 ± 4.86E-03	1.55E-02 ± 3.33E-03
Dosis efectiva (mSv/MBq)	4.66E-03 ± 1.03E-03	4.28E-03 ± 7.06E-04

9. Indicaciones

El ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina es el agente de elección para centelleografía de receptores de péptidos liberadores de gastrina sobreexpresados en la localización de tumores malignos de mama y próstata.

10. Contraindicaciones

Ninguna. No es aconsejable el uso de sustancias radiactivas en mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni en pacientes menores de 18 años. En caso necesario, el médico debe decidir su aplicación.

11. Dosificación

La actividad sugerida para un paciente con un peso promedio de 70 kg es de 555 MBq a 740 MBq y de 25 µg de HYNIC-Bombesina. La centelleografía es óptima después de 2-4 h de la inyección. Por la cantidad de péptido requerido para el estudio, cada vial de liofilizado es para una dosis.

12. Presentación

Estuche con 4 frascos de liofilizado de HYNIC-Bombesina-Sn. Adicionalmente, se anexa 1 frasco conteniendo 5 mL de buffer de fosfatos 0.2M pH 7.0, estéril y libre de endotoxinas bacterianas para la obtención de ^{99m}Tc-HYNIC-Bombesina de acuerdo a las instrucciones de preparación.



13. GLOSARIO

Actividad. La actividad de un material radiactivo se expresa como el número de transformaciones nucleares por unidad de tiempo. La unidad fundamental de radioactividad, el curie (Ci) [51].

Almacenamiento. Es la conservación de materias primas, materiales de envase primario, material de acondicionamiento, productos intermedios y fármacos en áreas con condiciones controladas de orden y limpieza [8].

Área aséptica. Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente [8].

Área. Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas [8].

Aseguramiento de calidad. Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados [8].

Buenas prácticas de fabricación. Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso [8].

Calibración. Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia [8].

Calidad. Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina [8].

Calificación de la ejecución o desempeño. Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, conectados juntos, pueden rendir efectiva y reproduciblemente, basados en el método del proceso y la especificación del producto aprobados [8].

Calificación de la instalación. Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, instalados o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante [8].

Calificación del diseño. Verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado [8].

Calificación operacional. Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, instalados o modificados, rinden como se esperaba durante los rangos de operación anticipados [8].

Calificación. Evaluación de las características de los elementos del proceso [8].



Cámara de ionización. Es un instrumento donde se aplica un campo eléctrico a través de un volumen de gas con el propósito de recoger los iones producidos por un campo de radiación. Los iones positivos y los electrones negativos migran a lo largo de las líneas de fuerza del campo eléctrico y se captan en electrodos, produciendo una corriente de ionización [51].

Concentración radiactiva. Es la radiactividad por unidad de volumen de la solución (Bq / mL) [1].

Control de Cambios. Evaluación y documentación de los cambios que impactan la calidad y desempeño de la formulación [8].

Criterio de aceptación. Especificación del producto y el criterio de aceptar o rechazar con base en niveles de calidad de aceptación o rechazo, asociado a un plan de muestreo. Elementos necesarios que forman parte de la liberación o rechazo de un lote o de unidades fabricadas [8].

Cuadros de control. Representan el promedio y la desviación estándar del desempeño de un proceso durante un periodo de tiempo determinado. Se usan para determinar la estabilidad del mismo [9].

Curie (Ci). Es la unidad fundamental de radiactividad y se define como 3.700×10^{10} transformaciones nucleares por segundo [51].

Desechos radioactivos. Cualquier material que contenga o esté contaminado con radionúclidos o concentraciones o niveles de radiactividad, mayores a las señaladas por la Comisión en la norma técnica correspondiente y para el cual no se prevé uso alguno. Se clasifican en desechos radioactivos de nivel bajo, intermedio y alto [52].

Desviación. Se denomina desviación al no cumplimiento de un requisito previamente establecido [8].

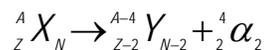
Detectores de centelleo. Los detectores de centelleo que emplean fósforo líquido o sólido son empleados para la medición de los emisores alfa, beta y gamma [1].

Dispositivos médicos. Incluyen instrumentos, aparatos, implementos, máquinas, diseños, reactivos para uso “in vitro”, medios de cultivo, medios de contraste, material de curación, productos higiénicos, materiales dentales, prótesis y órtesis, pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos, reactivos para uso “in vivo”, alérgenos, antisueros, antígenos, antígenos, calibradores, verificadores o cualquier otro producto [24].

Documento maestro, al documento autorizado que contiene la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto [8].

Emisiones radiactivas [53-55]:

- **Radiación α .** Su alcance es limitado (algunos decímetros de aire), produciendo una alta ionización de átomos o de moléculas del material en que inciden. Se han identificado como núcleos de ${}^4_2\text{He}_2$ y son emitidos con energía típicas del orden de 5 MeV.



- **Radiación β .** Su alcance es mayor (varios metros de aire) y su poder de ionización es intermedio. Se han identificado como electrones, tanto negativos como positivos y sus energías son del orden de 1 MeV.



- **Radiación γ .** Su alcance tiende a ser infinito y produce ionización relativamente baja. Son radiaciones electromagnéticas de la misma naturaleza que la luz (infrarroja, visible, ultravioleta) y los rayos-x. Sin embargo, sus energías son del orden de 1 MeV, mientras que la de luz es de 1 eV de la luz y 1 keV de los rayos-x.

Especificación. Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación [8].

Estabilidad. Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados [25].

Etiqueta. Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles [8].

Expediente de lote. Conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al Documento Maestro [8].

Expediente legal. Conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud [8].

Fabricación. Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado [8].

Fecha de caducidad. Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el periodo de caducidad [25].

Lote de producción. Lote destinado para los fines de comercialización [25].

Lote Piloto. Fabricación de un medicamento, por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización [25].

Lote. Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad [25].

Manual de Calidad. Documento que describe el Sistema de Gestión de la Calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos [8].

Manual de seguridad radiológica. Es un documento cuyo objetivo es el de que todas las acciones que involucren fuentes de radiación, se ejecuten bajo normas y procedimientos de protección radiológica adecuados, para reducir las exposiciones ocupacionales y del público a valores tan bajos como razonablemente pueda lograrse [47].

Materia prima. Sustancia de cualquier origen que se use para la fabricación de medicamentos o fármacos [8].

Material de acondicionamiento. Elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y que no están en contacto directo con él [8].



Muestra de retención. Cantidad suficiente de materias primas o producto para llevar a cabo dos análisis completos, excepto prueba de esterilidad [8].

Muestra. Parte o porción extraída de un conjunto por métodos que permiten considerarla como representativa del mismo [8].

Niveles de control. Representan la máxima cantidad de que el promedio o el rango puede variar si el proceso no es modificado [9].

Núclido. Se define como la especie atómica que se caracteriza por su número de masa, su número atómico y su estado energético nuclear, con tal de que la duración media de tal estado sea lo suficientemente larga para poder ser observada. Mientras que un radionúclido es un núclido que es radiactivo [1].

Número de lote. Combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote [8].

Orden de acondicionamiento. Copia de la fórmula maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para el acondicionamiento de un lote de medicamento [8].

Orden de producción. Copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para la producción de un lote de medicamento [8].

Peor Caso. Condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el producto o en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso [8].

Periodo de caducidad tentativo. Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto [25].

Periodo de caducidad. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años [25].

Plan Maestro de Validación. Documento que especifica la información para la validación de la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas [8].

Procedimiento de acondicionamiento. Documento que contiene las instrucciones detalladas para transformar un producto en su envase primario en producto terminado [8].

Procedimiento de producción. Documento que contiene las instrucciones detalladas para transformar la materia prima en producto hasta su envase primario [8].

Procedimiento normalizado de operación. Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación [8].



Proceso. Es la serie de actividades interrelacionadas que ha sido diseñada para producir un resultado definido [8]. El proceso a ser validado debe de estar claramente descrito en la Fórmula Maestra o en un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO).

Producción. Operaciones involucradas en el procesamiento de materias primas para transformarlas en producto hasta su empaque primario [8].

Pureza radioquímica. Definida como el tanto por ciento de la radiactividad total en la forma química declarada del radiofármaco. Puede cambiar con el tiempo debido a la descomposición radiactiva, por lo tanto se debe especificar el tiempo a que es aplicable el tiempo de pureza radioquímica [1].

Radiactividad de fondo. Es la radiación debida a materiales de construcción, radiaciones cósmicas y descargas espontáneas de la atmósfera [1].

Radiactividad. Es la propiedad que tienen ciertos núclidos de emitir radiaciones cuando sus núcleos se transforman espontáneamente en los de otros núclidos. La unidad de actividad empleada por el Sistema internacional de Unidades es el Becquerel (Bq), que indica el número de desintegraciones por segundo. El curie (Ci) es igual a $3,7 \times 10^{10}$ Bq [1].

Radionúclido. Núclido que es radiactivo [1].

Rastreabilidad. Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación [8].

Rendimiento final. Cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de fabricación [8].

Rendimiento teórico. Cantidad de producto que será obtenida a través de un proceso [8].

Retención temporal (Cuarentena). Se denominan de esta manera a los productos, materias primas o materiales de envase primario y de acondicionamiento se retienen temporalmente, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones de calidad establecidas y la regulación correspondiente cambios en el proceso/equipo introducidos de acuerdo con los procedimientos de control de cambios no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto [8].

Revisión anual de producto. Es el análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa [8].

Seguridad radiológica. Tiene como objetivo reducir hasta donde sea posible, los riesgos que implican el uso de materiales radiactivos y dispositivos generadores de radiación ionizante. Una de las tareas fundamentales de la seguridad radiológica es la de vigilar que las dosis recibidas por el Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE) y las personas del público, se conserven por debajo de los valores que no presenten un riesgo para la salud, para ello se establecen límites de dosis [52].

Sistemas críticos. Aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos [8].

Tiempo de vida media biológica. El tiempo de vida media biológica de un radionúclido es el tiempo necesario para que sea excretada del cuerpo, de un órgano o tejido, la mitad de la cantidad de una sustancia radiactiva incorporada [52].



Tiempo de vida media efectiva. El tiempo de vida media efectiva de un radionúclido es el tiempo necesario para que se reduzca a la mitad la cantidad del radionúclido ingerido, por proceso combinado de decaimiento radiactivo y eliminación biológica [52].

Tiempo de vida media física. El tiempo de vida media de un radionúclido es el tiempo requerido para que una actividad dada alcance la mitad de su valor inicial y está relacionado con la constante de desintegración por la ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Donde λ es la constante de desintegración específica para cada radionucleido [51].

Validación del proceso. Evidencia documentada de que el proceso, operado dentro de parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto médico que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad [8].

Validación. Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas [8].
