



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-2002-000335-23-0

---

VISTO el expediente 1-47-2002-000335-23-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TECNONUCLEAR S.A. solicita la autorización de la nueva fórmula cuali-cuantitativa, rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada BILIO-TEC / MEBROFENIN, Forma Farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL Y APIRÓGENO, aprobada por Certificado N° 54.791.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TECNONUCLEAR S.A. la nueva fórmula cuali-cuantitativa para la Especialidad Medicinal denominada BILIO-TEC / MEBROFENIN, Forma Farmacéutica: POLVO

LIOFILIZADO ESTÉRIL Y APIRÓGENO, aprobada por Certificado N° 54.791: “MEBROFENIN 10,00 mg; CLORURO ESTANNOSO ANHIDRO: 0,125 mg”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma TECNONUCLEAR S.A. los nuevos rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada BILIO-TEC / MEBROFENIN, Forma Farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL Y APIRÓGENO, aprobada por Certificado N° 54.791 que constan como IF-2023-103883838-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-103883566-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.791 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000335-23-0

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.09.15 17:01:00 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.09.15 17:01:03 -03:00

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2002-000335-23-0  
TECNONUCLEAR S.A. PRODUCTO BILIO-TEC  
RESPUESTA A OBJECIONES

## MÓDULO 1 – INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

### 1.7 RÓTULOS

#### M.1.1

#### PROYECTO DE RÓTULOS

#### *Rótulo interno:*

#### **BILIO-TEC**

**kit para la preparación de tecnecio-99m (<sup>99m</sup>Tc) mebrofenin  
Medicamento clasificado como producto para diagnóstico de uso “in vivo”**

Industria Argentina

VENTA EXCLUSIVA EN UNIDADES  
DE MEDICINA NUCLEAR

**Conservación:** 2 °C a 8 °C

**N° de Lote:**

**Fecha de Vencimiento:**

**Certificado N°:** 54.791

**Elaborador:** Tecnonuclear S.A.

Arias 4149 Ciudad de Buenos Aires

(1430)República Argentina

Telefax: 54-11-4545-6005

**Director Técnico:** Farmacéutica Vilma Roxana Ceraso

Matrícula 10.050

**Rótulo externo:**

**BILIO-TEC**

**kit para la preparación de tecnecio-99m (<sup>99m</sup>Tc) mebrotfenin  
Medicamento clasificado como producto para diagnóstico de uso “in vivo”**

Industria Argentina

VENTA EXCLUSIVA EN UNIDADES  
DE MEDICINA NUCLEAR

**Formula Cualitativa y cuantitativa**

Ácido-N-(3,bromo 2,4,5 trimetilfenilcarbamoilmetil) iminodiacético..... 10.0 mg  
Cloruro estannoso anhidro.....0.125 mg

**Forma farmacéutica y vía de administración:** polvo liofilizado estéril,  
apirógeno yno radiactivo; se administra por vía intravenosa (i.v.).

**Uso para diagnóstico “in vivo”**

Venta exclusiva en unidades de medicina nuclear

**Uso que está destinado:** agente de diagnóstico hepatobiliar.

**Presentación:** una caja conteniendo 1 vial.

**Conservación del juego de reactivos:** 2 °C a 8 °C

**Conservación de la forma reconstituida:** a temperatura ambiente siguiendo las normas de radioprotección.

**Advertencias:** Los agentes de radiodiagnóstico (radiofármacos) deben ser recibidos, almacenados, manipulados, controlados y utilizados por profesionales autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (A.R.N) cuidando el cumplimiento de las normas de radioprotección y de Buenas Prácticas para Radiofarmacia.

**N° de Lote:**

**Fecha de Vencimiento:**

**Medicamento clasificado como Producto para Diagnóstico de uso in vivo autorizado por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 54.791**

**Elaborador:** Tecnonuclear S.A.

Arias 4149 Ciudad de Buenos Aires (1430)

República Argentina

Telefax: 54-11-4545-6005

**Director Técnico:** Farmacéutica Vilma Roxana Ceraso

Matrícula 10.050



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo BILIO-TEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.09.05 11:06:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.09.05 11:06:04 -03:00

## 1.8 PROSPECTOS

### M.1.2

#### PROYECTO DE PROSPECTO

### BILIO-TEC

**kit para la preparación de tecnecio-99m (<sup>99m</sup>Tc) mebrofenin**  
**Medicamento clasificado como producto para diagnóstico de uso “in vivo”**

Industria Argentina  
VENTA EXCLUSIVA EN UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR

#### Formula Cualicuantitativa

Componente frio: Cada vial unidosis contiene 10.0 mg de sal sódica del ácido-N-(3-bromo 2,4,5-trimetilfenilcarbamoilmetil) iminodiacético, como principio activo, 0.125 mg de cloruro estannoso anhidro, como reductor. El pH, previo a la liofilización, es ajustado con soluciones de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico; el pH de la solución a administrar está entre 4.2 y 5.7.

#### Listado de componentes:

Denominación	Cantidad por vial	Función
Ácido-N-(3-bromo 2,4,5-trimetilfenilcarbamoilmetil) Iminodiacético	10.0 mg	principio activo
Cloruro estannoso anhidro	0.125 mg	reductor

En el producto final el cloruro estannoso anhidro posee la capacidad de reducir el pertecneciato de sodio (<sup>99m</sup>Tc) de un estado de valencia VII a III, forma en la cual se une al principio activo.

**Forma farmacéutica:** polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo.

**Descripción:** el BILIO-TEC es un juego de reactivos apto para la preparación de mebrofenin (<sup>99m</sup>Tc) agente de diagnóstico hepatobiliar de uso “in vivo”. Se presenta como un polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo, contenido en un vial de vidrio bajo una atmósfera de gas nitrógeno, el cual luego de su reconstitución con solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecneciato de sodio (<sup>99m</sup>Tc) permite la formación de una solución estéril, apirógena y radiactiva que se

administra vía intravenosa (i.v).

**Características físicas del radionucleido:** el tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) decae por transición isomérica con un periodo de semidesintegración de 6.02 horas <sup>(1)</sup> su principal fotón es utilizado en la detección y formación de imágenes y se indica en la tabla 1.

Tabla 1: principal radiación emitida

Radiación	porcentaje/desintegración	Energía (keV)
gamma	89.07	140.5

**Radiación externa:** la constante de la radiación gamma emitida por el tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) es de 0.78 R7mCi-h a una distancia de 1.0 cm necesitándose un espesor de plomo de 0.017 cm para lograr un coeficiente de atenuación del 0.5; para facilitar el control de la exposición se indica en la tabla 2 los espesores de plomo y los coeficientes de atenuación resultantes en cada caso.

Tabla 2: atenuación de la radiación por blindaje con plomo <sup>(1)</sup>

plomo (cm)	coeficiente de atenuación
0.017	0.5
0.08	$10^{-1}$
0.16	$10^{-2}$
0.25	$10^{-3}$
0.33	$10^{-4}$

La corrección de la actividad remanente por decaimiento físico a intervalos de tiempos posteriores a su obtención o tiempo de calibración se indican en la tabla 3.

Tabla 3: decaimiento físico de tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )

horas	fracción remanente	horas	fracción remanente
0	1.000	5	0.562
1	0.891	6	0.501
2	0.794	8	0.398
3	0.708	10	0.316
4	0.631	12	0.251

<sup>(1)</sup> Kocher, David C. "Radioactive Decay Data Tables" DOE/TIC-11026, 108 (1981)

## Particularidades farmacológicas

**Generales:** cuando se reconstituye el polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo de BILIO-TEC mediante la adición de una solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecnecio de sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) se forma, en presencia del agente

reductor (cloruro estannoso anhidro), un complejo lipofílico y catiónico de mebrofenin ( $^{99m}\text{Tc}$ ) el cual se comporta “in vivo” con las siguientes características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

**Características farmacocinéticas:** después de la administración vía intravenosa (i.v) del BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) este es rápidamente extraído del compartimiento plasmático quedando un 17% de la dosis inyectada en plasma a los 10 minutos post administración.

**Características farmacodinámicas:** después de la administración intravenosa del BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) se observa la concentración hepática del producto de donde es extraído vía hepatobiliar. Entre los 5 y 11 minutos se visualiza el hígado mientras que el ducto hepático y la vesícula biliar se visualizan entre los 10 y 15 minutos post administración. Finalmente, la concentración del producto en el duodeno e intestinos ocurre entre los 30 y 60 minutos posteriores a su administración; la eliminación es exclusivamente vía renal.

**Indicaciones diagnósticas:** Para la realización de estudios diagnósticos que permiten visualizar y evaluar el funcionamiento del sistema hepatobiliar.

**Posología y método de administración:** Reconstituir el polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo de BILIO-TEC, con solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecneciato de sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), la solución resultante, BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ), se administra vía intravenosa (i.v).

Las dosis de BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) recomendadas, para la realización de estudios diagnósticos, se realizan según protocolo médico e implican:

- Pacientes con niveles normales de bilirrubina plasmática: 74 a 185 MBq (2 a 5 mCi)
- Pacientes con niveles de bilirrubina plasmática superiores a 1.5 mg/dl: 111 a 370 MBq (3 a 10 mCi).
- La adquisición de imágenes comienza inmediatamente después de haberse inyectado la dosis.
- La actividad de cada una de las dosis a administrar debe ser previamente medida con un calibrador de dosis y ajustarse a lo recomendado.

**Obtención de imágenes:** de acuerdo con el protocolo clínico adoptado pudiéndose adquirirlas inmediatamente después de haberse inyectado la dosis.

**Dosimetría:** los datos están basados en el “Report N°14 del MIRD” considerándose que la vejiga se evacua cada 120 minutos y que se administró la dosis recomendada para la realización del estudio; los resultados se expresan en la tabla 4.



Tabla 4: dosis estimada de radiación absorbida

	Pacientes Normales	Pacientes con bilirrubina elevada
Dosis	mGy/370 MBq	mGy/370 MBq
Vejiga	2.9	24.2
Duodeno	29.9	16.0
Intestino delgado	47.4	24.8
Intestino grueso	36.4	19.7
Ovarios	10.1	6.4
Médula ósea	3.4	2.5
Testículos	10.1	6.4
Hígado	4.7	8.1
Riñones	2.2	1.9

**Contraindicaciones:** el BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) no debe ser administrada a pacientes que presenten hipersensibilidad a los productos que componen el agente diagnóstico.

### Precauciones:

**Generales:** los componentes de este juego de reactivos conforman un polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo contenido, en un vial de vidrio bajo una atmósfera de nitrógeno; en consecuencia, su manipulación debe realizarse de acuerdo con las normas que hacen al mantenimiento de la esterilidad en cualquier solución inyectable. La solución estéril, apirógena de pertecnecio de sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) utilizada para reconstituir el liofilizado debe estar libre de sustancias oxidantes y responder a lo indicado por la U.S.P 28<sup>th</sup> edition.

El volumen máximo de solución de solución estéril, apirógena de pertecnecio de sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) debe ser entre 4 a 8 ml con una concentración de actividad no mayor de 1.1 GBq/ml (30 mCi/ml).

El pH de la solución estéril, apirógena y radiactiva de BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) debe estar entre 4.2 a 5.7 y la pureza radioquímica mayor al 90%.

**Interacciones:** se han comunicado (U.S.P D.I 17<sup>th</sup> edition) las siguientes interacciones:

- Alcohol u otros medicamentos con acción colinérgica.
- Somatostatina: actúa sobre la motilidad de la vesícula biliar alterando la velocidad de tránsito del agente.
- Eritromicina: puede no observarse la vesícula biliar debido a la acción hepatotóxica del agente.
- Ácido nicotínico: altas dosis de este fármaco provocan pobres imágenes de la

vesícula biliar.

- Narcóticos: producen alteraciones en las velocidades de tránsito del agente por el tracto hepatobiliar por constricción del esfínter de Oddi.
- Se debe tener especial cuidado en aquellos pacientes que presenten alteraciones tales como pancreatitis o enfermedad hepática.

**Advertencias:** Los constituyentes del polvo liofilizado deben ser utilizados únicamente para la obtención del agente diagnóstico radiactivo y NO pueden ser administrados directamente al paciente.

Los agentes de radiodiagnóstico (radiofármacos) deben ser recibidos, almacenados, manipulados, controlados y utilizados por profesionales autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (A.R.N) cuidando el cumplimiento de las normas de radioprotección y de Buenas Prácticas para Radiofarmacia (G.M.P).

**Embarazo y lactancia:** el agente diagnóstico de uso “in vivo” BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) no debe ser administrado a mujeres embarazadas o que se encuentren en periodo de lactancia. En mujeres que se sospeche estar embarazadas o encuentren en tratamientos tendientes a lograrlo se debe suspender todo tipo de tratamiento con estau otro tipo de sustancias emisoras de radiación. En niños y jóvenes la dosis aadministrar se debe ajustar a los valores indicados en el punto Posología y método de administración, y solo realizarlos cuando los beneficios a obtener superen los riesgos. El BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) es excretada en la leche materna durante la lactancia, en consecuencia, debe utilizarse un sustituto de esta durante los 15 días posteriores a laadministración.

**Periodo de vida útil:** 180 días posteriores a la liberación del juego de reactivos.

**Periodo de vida útil de la forma reconstituida:** 6 horas posteriores a la formación del complejo radiactivo.

**Conservación del juego de reactivos:** 2 °C a 8 °C

**Conservación de la forma reconstituida:** a temperatura ambiente siguiendo las normas de radioprotección.

**Presentación:** una caja de cartulina que contiene un vial de vidrio borosilicato de 10 ml de volumen que permite almacenar un polvo liofilizado conservado bajo una atmósfera de nitrógeno que se mantiene por el cierre del vial con un tapón de goma bromobutilo que está asegurado con un precinto plástico/metálico. Además, se incluye toda la información necesaria para el uso de este agente radiactivo.

**PREPARACIÓN PARA SU USO:** todos los procesos que se realizan para la preparación de la solución de BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) deben ser llevados a cabo en un área limpia, por ejemplo, un flujo laminar, utilizando elementos estériles y descartables, así como lo recomendado por las normas de radioprotección.

1. colocar un vial de BILIO-TEC dentro de un blindaje de plomo de, no menos, 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.
2. bajo el área limpia retirar la protección plástica del vial utilizando, para ello, guantes de goma estériles.
3. con un algodón embebido en alcohol limpiar el área del tapón de goma que quedo expuesta al retirar la protección de plástico.
4. obtener de un generador de molibdeno-99/tecnecio-99m ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) solución estéril, apirógena y radiactiva de pertechnetato de sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) en un volumen comprendido entre 4 a 8 ml y siguiendo para su elusión las normas de radioprotección y asepsia.
5. determinar, en un calibrador de dosis, la actividad del eluido calculando la concentración de actividad (MBq/ml o mCi/ml).
6. utilizando una jeringa estéril y apirógena colocada dentro de un protector plomado retirar el volumen de solución de pertechnetato de sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) necesario para reconstituir el polvo liofilizado de BILIO-TEC.
7. transportar la jeringa y el contenedor de plomo con el vial de BILIO-TEC tras el vidrio plomado que también se encuentra en el área limpia.
8. adicionar dentro del vial la solución de pertechnetato de sodio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) cuidando de igualar la presión interna y externa del vial cuando se reconstituye el polvo liofilizado. La actividad máxima por utilizar es de 1480 MBq (40 mCi) en un volumen máximo de 8.0 ml.
9. verificar la completa disolución del polvo liofilizado.
10. dejar incubar 15 minutos a temperatura ambiente.
11. con una jeringa estéril y apirógena colocada dentro de un protector plomado tomar una alícuota de solución de BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) para determinar su pureza radioquímica, que debe ser superior al 90%.
12. cumplida la determinación de la pureza radioquímica tomar con una jeringa estéril y apirógena, colocada dentro de un protector plomado, el volumen necesario de solución de BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) a ser administrado, verificando con un calibrador de dosis la actividad.
13. tomar con una jeringa estéril y apirógena, colocada dentro de un protector plomado, el volumen necesario de solución de BILIO-TEC ( $^{99m}\text{Tc}$ ) a ser administrado.

## Control de Calidad:

**Control de la pureza radioquímica:** se determina por cromatografía ascendente enITLC(SG) solución fisiológica y metietil cetona como solventes:

### Metodología:

1. Colocar dos tiras de ITLC(SG) de 2.0 x 20.0 cm sobre una superficie absorbente.
2. Preparar dos cubas cromatográficas y colocar en cada una de ellas un volumen tal de solvente que genere una columna de 2.5 cm de altura. Tapar las cubas cromatográficas y dejar unos minutos hasta que la atmósfera de estas se sature con los solventes.
3. A 3.0 cm del borde inferior de cada una de las tiras marcar el área de siembra.
4. Con una jeringa de 1.0 ml y siguiendo las normas de radioprotección sembrar una gota de la solución radiactiva en cada una de las áreas de siembra.
5. Dejarlas secar al aire unos segundos y colocarlas dentro de las cubas cromatográficas.
6. Dejar que el frente de los solventes alcance una altura de 12 cm y retirar las tiras.
7. Cortarlas en dos porciones idénticas y colocarlas dentro de recipientes adecuados para su medición en el calibrador de dosis. La porción inferior se denomina SIEMBRA y la superior FRENTE.
8. Determinar la actividad en cada porción.
9. Cálculos: en cada uno de los sistemas los Rf son:

a.- metiletil cetona como

solvente. Rf del BILIO-TEC

(<sup>99m</sup>Tc): 0.0

Rf del pertechnetato de sodio (<sup>99m</sup>Tc):

1.0 Rf de los estados reducidos del

(<sup>99m</sup>Tc): 0.0 b.- solución fisiológica como

solvente:

Rf del BILIO-TEC (<sup>99m</sup>Tc): 1.0

Rf del pertechnetato de sodio (<sup>99m</sup>Tc):

1.0 Rf de los estados reducidos del

(<sup>99m</sup>Tc): 0.0

**Medicamento clasificado como Producto para Diagnóstico de uso in vivo autorizado por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°:** 54.791

**Elaborador:** Tecnonuclear S.A.

Arias 4149-Ciudad de Buenos Aires (1430)

República Argentina

Telefax: 54-11-4545-6005

**Director Técnico:** Farmacéutica Vilma Roxana Ceraso

Matrícula 10.050

**Fecha de la última revisión:** julio 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto BILIO-TEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.09.05 11:05:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.09.05 11:05:48 -03:00