

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Diseño de un manual de buenas prácticas de
manufactura de radiofármacos para tomografía por
emisión de positrones y su implementación en un
Centro Radiofarmacéutico PET**

Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Freddy Félix Ariza Alva

ASESOR

Q.F. Alfredo Alonzo Castillo Calle

Lima-Perú

2013

DEDICATORIA

A mis padres Lidia Alva y Félix Ariza, por ser ejemplos de constancia, esfuerzo diario y sacrificio, y por todo el amor que me han dado.

A Angela por su amor, compañía y apoyo incondicional

A mi hija Luana por ser el motivo de mi vida

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Alfredo Castillo Calle por su amistad, consejos y apoyo en el desarrollo de esta tesis.

A mis amigos de trabajo por sus conocimientos brindados, amistad y apoyo en el desarrollo de esta tesis.

A los miembros del Jurado Examinador y Calificador.

Este trabajo de investigación fue financiado con el apoyo del Fondo de Promoción de Trabajo de Tesis de Pre-grado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (Código N° 110400177).

INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Planteamiento del problema	3
2. Objetivos	3
2.1. Objetivo General	3
2.2. Objetivos Específicos	3
II. GENERALIDADES	4
1. Radiofármacos para tomografía por emisión de positrones: Radiofármacos PET	4
2. Producción de radionucleidos emisores de positrones: Ciclotrón y Generador	6
3. Síntesis de radiofármacos emisores de positrones	9
4. Buenas Prácticas de Manufactura	11
5. Normas de Protección Radiológica	12
6. Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas	13
7. Sistema de Gestión de la Calidad	13
III. PARTE EXPERIMENTAL	15
1. Diseño de un Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones	15
1.1. Primera etapa: reglamentación nacional	17
1.2. Segunda etapa: reglamentación internacional	22
1.3. Tercera etapa: Elaboración del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones.	67

2	Implementación de un Sistema de Gestión de la Calidad (Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET y Normas ISO 9001:2008)	71
2.1.	Información, sensibilización y formación	72
2.2.	Desarrollo del Sistema de Gestión de la Calidad	72
2.3.	Documentación del Sistema de Gestión de la Calidad.	83
2.4.	Implantación del Sistema de Gestión de la Calidad.	84
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	87
V.	CONCLUSIONES	89
VI.	RECOMENDACIONES	90
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
VIII	ANEXO:	
	MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE RADIOFÁRMACOS PARA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES	99

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Leyes, normas y reglamentos nacionales: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas–DIGEMID.	17
Tabla 2.	Leyes, normas y reglamentos nacionales: Autoridad Nacional (OTAN-IPEN).	21
Tabla 3.	Regulación de Radiofármacos en Canadá.	30
Tabla 4.	Guidance PET Drugs–CGMP y Farmacopea de los Estados Unidos 2009.	32
Tabla 5.	Principales documentos de orientación de la FDA: Radiofármacos PET.	29
Tabla 6.	Documentos de orientación para las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET.	36
Tabla 7.	Monografías de radiofármacos emisores de positrones USP 35-NF 30 (2012).	39
Tabla 8.	Capítulos generales USP 35-NF 30 (2012).	39
Tabla 9.	Monografías de los radiofármacos emisores de positrones en la Farmacopea Europea 7ma edición (suplemento 7.7)-2013.	41
Tabla 10.	Preparación magistral de radiofármacos-Farmacopea.	42
Tabla 11.	Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos.	44

Tabla 12.	Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET.	55
Tabla 13.	Publicaciones de la Organización Internacional de Energía Atómica.	66
Tabla 14.	Principios de las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones.	69
Tabla 15.	Normas legales y reglamentos aplicables a un centro de producción de radiofármacos PET.	73
Tabla 16.	Correspondencia entre la Norma NTP-ISO 9001:2009 y la propuesta del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET.	76
Tabla 17.	Lista de documentos del Sistema de Gestión de Calidad.	83
Tabla 18.	Aspectos de la implementación a evaluar.	85

RESUMEN

En 1989, el Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) inició la producción de radioisótopos en el Perú, desde entonces se han incorporado progresivamente radiofármacos marcados con yodo, tecnecio, y otros radioisótopos a la medicina nuclear. En el 2010, una empresa privada (Ciclotrón Perú S.A.) inicia la producción de los radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (radiofármacos PET) y actualmente el Seguro Social del Perú (EsSalud) ha adquirido un ciclotrón para iniciar la producción de radiofármacos PET en el año 2013. Estos acontecimientos han motivado a proponer un “Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones”, así como su implementación integrado con un Sistema de Gestión de la Calidad ISO 9001:2008. Los radiofármacos deben cumplir con las regulaciones aplicables a los medicamentos establecidas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas (DIGEMID) y las referidas al uso de materiales radiactivos establecidos por el Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) mediante la Oficina Técnica de la Autoridad Nacional (OTAN). El diseño del “Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones” presenta tres etapas: recopilación y revisión de la regulación nacional aplicable a la fabricación de radiofármacos, revisión y análisis de documentos internacionales y elaboración del manual. Así mismo, se plantea una serie de etapas que permitan la implementación del “Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones” integrado con un Sistema de Gestión de la Calidad ISO 9001:2008, que permitirá minimizar costos, burocracia, documentación, etc., en favor del mantenimiento y mejora continua de toda la organización, garantizado la obtención de un medicamento seguro, eficaz y de calidad.

Palabras clave: Buenas Prácticas de Manufactura, radiofármacos para tomografía por emisión de positrones, Sistema de Gestión de Calidad.

ABSTRACT

In 1989, the “Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN)” started the production of radioisotopes in Peru since been progressively incorporated iodine-labeled radiopharmaceuticals, technetium, and other radioisotopes for nuclear medicine. In 2010, a private company (Ciclotrón Perú S.A.) starts the production of radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET radiopharmaceuticals) and now, Social Security of Peru (EsSalud) has acquired a cyclotron to initiate the production of PET radiopharmaceuticals in 2013. These developments have motivated to propose a "Good Manufacturing Practices Manual for Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals" as well as its implementation integrated with the ISO 9001:2008 Quality Management System. Radiopharmaceuticals should comply with regulations applicable to medicines established by the Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) and rules on the use of radioactive materials established by the Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) through the Oficina Técnica de la Autoridad Nacional (OTAN). The design of the "Good Manufacturing Practices Manual for Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals" presents three stages: compilation and review of national regulations applicable to the manufacture of radiopharmaceuticals, review and analysis of international documents and manual elaboration. Likewise raises a number of stages for the implementation of the Good Manufacturing Practices Manual for Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals integrated with the ISO 9001:2008 Quality Management System, which will minimize costs, bureaucracy, documentation, etc., in favor of the maintenance and continuous improvement throughout the organization, ensured the development of a drug safe, effective and quality.

Keywords: Good Manufacturing Practices, radiopharmaceuticals for positron emission tomography, Quality Management System.

I. INTRODUCCIÓN

Con el descubrimiento de los rayos X por W.C. Roentgen en 1895, de las emanaciones uránicas por Henri Becquerel en 1896, del polonio y el radio por los esposos Pierre y Marie Curie en 1898, se da a conocer el fenómeno de la radioactividad. Desde entonces, diversos estudios fueron realizados como: la determinación de la vida media de los elementos radiactivos naturales por Rutherford, la producción de la radiactividad artificial por los esposos Frederic e Irene Joliot-Curie y otros más.

La primera aplicación de los radioisótopos o radionucleidos como trazadores fue realizada en 1923 por George Hevesy, quién realizó experimentos en plantas y animales utilizando trazas de plomo radiactivo; pero, es en 1925 cuando Hermann Blumgart y Otto C. Yens, realizan el primer estudio en humanos inyectando un trazador “Radium C” (una mezcla de bismuto-214 y Plomo-214). Este estudio marca el inicio del uso de los radioisótopos en la medicina y el nacimiento de dos nuevas especialidades, la Medicina Nuclear y la Radiofarmacia.

En 1931, Ernest O. Lawrence y M. Stanley Livingstone, en la Universidad de Berkley (California), construyen el ciclotrón, un acelerador de partículas. Con este equipo se hace posible la producción de nuevos radioisótopos. En 1946, S. M. Seidlin publicó un estudio acerca del tratamiento que aplicó a un paciente con cáncer tiroideo metastásico, a quien administró yodo radiactivo, en el Hospital Montefiori de Nueva York. Estos dos acontecimientos son muestra del desarrollo de la Medicina Nuclear y la Radiofarmacia.

Por lo tanto, un trazador radioactivo utilizado en la Medicina Nuclear, es un medicamento radioactivo o radiofármaco. Actualmente podemos definir un radiofármaco como cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad diagnóstica o terapéutica, contenga uno o más radionucleidos, y

la especialidad farmacéutica que se dedica al estudio, preparación, control y dispensación de los radiofármacos, tanto en su versión industrial como hospitalaria se denomina Radiofarmacia.

La radiofarmacia ha evolucionado con la aplicación de nuevas tecnologías para el diagnóstico en la medicina nuclear. Estamos pasando de los radiofármacos convencionales que presentan en su estructura radioisótopos emisores gamma (yodo-131, indio-111 y tecnecio-99m) a los radiofármacos emisores de positrones (radiofármacos PET). Los radiofármacos PET son utilizados en la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus sigla en inglés). La PET es una técnica de imagenología molecular que permite estudiar múltiples procesos biológicos a nivel molecular y celular. Esta técnica tiene sus principales aplicaciones clínicas en el campo de la oncología, cardiología y neurología.

La fabricación de los radiofármacos se debe realizar bajo los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y las Normas de Protección Radiológica, por ser un medicamento y estar marcado con un radioisótopo. Dentro de la clasificación de los radiofármacos una mención aparte merece la producción de radiofármacos PET ya que presenta características particulares que la diferencian de los radiofármacos convencionales; por ejemplo, el uso de equipos complejos como el ciclotron y los módulos de síntesis, el tipo de radiación, la energía de la radiación y el corto período de semidesintegración. Este último factor condiciona el tiempo para realizar los análisis de control de calidad por lo que los radiofármacos pueden ser liberados al mercado antes de completar todos los análisis; además por ser en su mayoría de aplicación endovenosa se debe garantizar que son estériles y apirógenos.

En el Perú, el Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) inició la producción de radioisótopos en 1989, desde entonces se han incorporado progresivamente radiofármacos marcados con yodo, tecnecio y otros radioisótopos a la medicina nuclear. En el 2010, una empresa privada (Ciclotrón Perú S.A.) inicia la producción de los radiofármacos PET y actualmente el Seguro Social del Perú (EsSalud) ha adquirido un ciclotrón para iniciar la producción de radiofármacos PET en el año 2013. Estos acontecimientos y el desarrollo observado a nivel mundial de los radiofármacos, principalmente de los radiofármacos emisores de positrones, son el motivo por el cual se elaboró el presente trabajo considerando la realidad peruana.

1. Planteamiento del problema

Necesidad de implementar un Sistema de Gestión de la Calidad basado en los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y Normas de Protección radiológica de acuerdo con los requerimientos específicos para la fabricación de radiofármacos PET que permita la mejora continua de cada parte de la organización a fin de obtener un producto de calidad, eficacia y seguridad garantizada.

2. Objetivos

2.1. Objetivo General

2.1.1. Diseñar un “Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones”.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Identificar y revisar la reglamentación nacional aplicable a la fabricación de radiofármacos PET.

- 2.2.2. Identificar y revisar la reglamentación internacional aplicable a la fabricación de radiofármacos PET.
- 2.2.3. Establecer una propuesta de implementación del manual elaborado integrado con un Sistema de Gestión de la Calidad ISO 9001:2008 en un centro radiofarmacéutico PET.

II. GENERALIDADES

1. Radiofármacos para tomografía por emisión de positrones: Radiofármacos PET⁽¹⁾

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva de medicina nuclear que, junto con otros métodos de diagnóstico como la gammagrafía, la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), la imagenología óptica y ciertos procedimientos de la resonancia magnética funcional (fMRI), pertenece al grupo de técnicas de imagenología molecular. Mediante un estudio PET se obtienen imágenes funcionales que reflejan la concentración de un radiofármaco específico proporcionando información de procesos biológicos a nivel molecular. La PET representa hoy en día la técnica más avanzada de diagnóstico médico por imagen, ya que provee información metabólica o bioquímica de los procesos bajo estudio, en comparación con las modalidades de imagen por rayos x, ultrasonido y resonancia magnética, que ofrecen principalmente información estructural o anatómica. Esto permite la detección temprana de procesos patológicos, inclusive antes de que se manifiesten los primeros síntomas de la enfermedad, ya que generalmente los cambios fisiológicos anteceden a los cambios anatómicos.

Los radiofármacos para PET tienen la característica de estar marcados con un radionucleido emisor de positrones. El positrón es la antipartícula del electrón. Tiene las mismas propiedades que un electrón, pero es de carga positiva. Cuando un positrón se encuentra con su contraparte, el electrón, ambos se aniquilan, convirtiéndose toda su materia en energía. La energía es liberada en la forma de dos fotones, los cuales son emitidos simultáneamente, en direcciones opuestas y ambos con la misma energía. Mediante la detección simultánea de los fotones de aniquilación, es posible la identificación de la línea a lo largo de la cual se emitieron y así una mejor localización de la acumulación del radiofármaco para la formación de imágenes. La sensibilidad, resolución espacial y precisión de cuantificación del PET, todas superiores a la del SPECT, lo hacen la técnica de diagnóstico de medicina nuclear molecular por excelencia.

Los radiofármacos usados en PET constan de una molécula específica, la cual determina la ruta metabólica, unida a un átomo radiactivo emisor de positrones que permite la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo. Los emisores de positrones ^{18}F (vida media 110 min), ^{11}C (20 min), ^{13}N (10 min) y ^{15}O (2 min), enlistados en orden descendente a su vida media y, no sorpresivamente, al número de moléculas que han sido exitosamente marcadas con ellos, son los radionucleidos más utilizados en PET, todos producidos en un acelerador de partículas tipo ciclotrón. El éxito de estos radionucleidos se debe en buena parte a que pertenecen a elementos biológicos nativos que permiten su incorporación a una gran cantidad de moléculas de interés biológico, sin perturbar sus propiedades químicas, y a su alto porcentaje de emisión de positrones (> 96%). Por otro lado, debido a su vida media corta, es necesario contar con un ciclotrón para su producción en sitio o en un lugar cercano a donde se realizan los estudios.

La fluorodeoxiglucosa, una molécula análoga a la glucosa, marcada con ^{18}F ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$), es el radiofármaco más utilizado en el diagnóstico clínico y en muchas ocasiones es sinónimo de radiofármaco para PET. De hecho, la evolución del PET como una herramienta de diagnóstico tiene sus orígenes en la síntesis del FDG a mediados de los 70 en el Laboratorio Nacional de Brookhaven, en Estados Unidos. Tiene una gran variedad de aplicaciones en oncología, neurología y cardiología. Su captación es preferentemente por aquellas células que tienen una tasa metabólica alta, por lo que el FDG se utiliza ampliamente en estudios oncológicos y de viabilidad miocárdica.

De igual manera permite el «mapeo» del metabolismo de glucosa en el cerebro, lo que ayuda en el entendimiento de enfermedades neurológicas. Sin embargo, el uso del FDG está limitado a estudios de procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo glucolítico; de ahí la necesidad de contar con radiofármacos adicionales para el estudio de otros procesos fisiológicos de interés clínico que nos permitan aprovechar al máximo el potencial de esta técnica de diagnóstico.

2. Producción de radionucleidos emisores de positrones: Ciclotrón y Generador.

Los radionucleidos más utilizados (^{18}F , ^{15}O , ^{13}N y ^{11}C) son los que se obtienen por medio de un ciclotrón, aunque también se pueden obtener por medio de un generador padre/hijo ($^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ y $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$). Todos ellos están caracterizados por un período de semidesintegración ultracorto, que oscila entre los 1,2 minutos del ^{82}Rb y los 109,6 minutos del ^{18}F . Este hecho determina la proximidad entre el tomógrafo y el centro productor de radioisótopos (ciclotrón y/o generador)⁽²⁾.

Ciclotrón

Un tipo de acelerador de partículas ideado en 1931 por Ernest O. Lawrence y M. Stanley Livingstone, en la Universidad de Berkley (California), como acelerador de partículas cargadas. El método directo de acelerar iones utilizando la diferencia de potencial presentaba grandes dificultades experimentales asociados a los campos eléctricos intensos, Lawrence y Livingstone idearon el ciclotrón que evita estas dificultades por medio de la aceleración múltiple de los iones hasta alcanzar elevadas velocidades sin el empleo de altos voltajes⁽³⁾.

Un ciclotrón es una cavidad cilíndrica dividida en dos mitades en forma de "D" aisladas eléctricamente una de otra y situadas en un campo magnético uniforme paralelo a su eje y perpendicular al campo eléctrico (figura 1). En el espacio entre las "des" se aplica una diferencia de potencial alterna, por estar conectadas a un oscilador de radiofrecuencia (RF). En el centro de dicho espacio se encuentra una fuente de iones negativos, éstos son generados al aplicar un arco de corriente en una chimenea que ioniza el gas de partículas que formarán el haz (protones o deuterones)⁽²⁾.

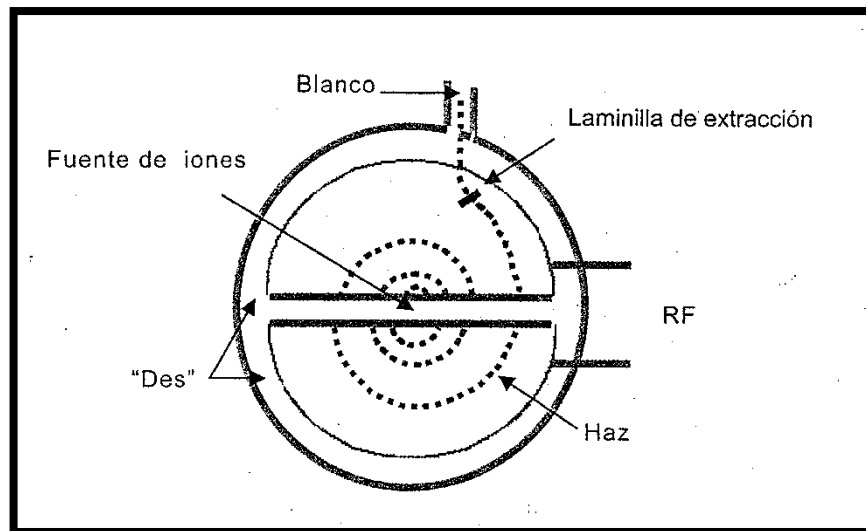


Figura 1. Diagrama del funcionamiento de un ciclotrón.

Fuente: Martí JM, Peñuelas I, Quincoces G, Sánchez CI. PET Tomografía molecular de pequeños animales: Fundamentos. Pamplona: Navarra Gráfica de Ediciones; 2005.

La mayoría de los ciclotrones comerciales para la producción de radionucleidos emisores de positrones son de ión negativo, lo cual permite la opción de bombardear simultáneamente dos blancos. Además están diseñados modularmente, siendo posible adaptarlos a las particularidades y necesidades de cada centro. El seguimiento de los parámetros durante el bombardeo y las verificaciones periódicas permiten prevenir problemas de funcionamiento, aumentando el tiempo medio entre paradas y disminuyendo la inactividad del equipo por reparación. La mayoría de los ciclotrones, dedicados a la producción de radionucleidos emisores de positrones tienen una energía del protón entre 10 y 20 MeV; soportando mejor que los ciclotrones de menor energía, tanto un programa clínico como de investigación⁽²⁾.

Generador⁽⁴⁾

El generador es un dispositivo que contiene un radionucleido que en su desintegración origina el radionucleido de semiperiodo corto que se quiere utilizar. Al radionucleido inicial se le denomina <<padre>>, y el que se origina es el <<hijo>>.

Para que una pareja de radionucleidos padre/hijo puedan utilizarse en la preparación de un generador, ese par de radionucleidos debe reunir una serie de requisitos:

- a) Los dos radionucleidos deben tener un periodo de semidesintegración muy distinto entre sí. El radionucleido hijo se va utilizar por un semiperiodo corto, pero el padre conviene que tenga un semiperiodo largo que permita la utilización del generador durante el tiempo suficiente. En el generador se establece un equilibrio transitorio entre el radionucleido padre, el radionucleido hijo, y el producto de la desintegración del hijo.

b) La forma química de los radionucleidos padre e hijo en el generador debe tener unas características físico-químicas muy distintas entre sí que permitan separar de una manera eficaz el radionucleido hijo generado, dejando al radionucleido padre en el generador para que continúe generando radionucleido hijo.

3. Síntesis de radiofármacos emisores de positrones⁽⁵⁾

La síntesis de radiofármacos PET presenta características muy peculiares que la diferencian notablemente de los procedimientos de preparación de radiofármacos en Medicina Nuclear convencional.

Debe considerarse en primer lugar el tiempo de síntesis, ya que al trabajar con radioisótopos de vida media muy corta, deben buscarse necesariamente procedimientos en los que se reduzca al máximo el número de pasos, en los que cada uno de ellos transcurra con una gran eficiencia, y en los que la reacción de incorporación del radioisótopo tenga lugar en los pasos finales de la síntesis. De este modo se consiguen dos objetivos: reducir el tiempo total de síntesis y disminuir el número de sustancias obtenidas como producto secundario de la reacción.

Las síntesis de radiofármacos PET se llevan siempre a cabo a muy pequeña escala desde el punto de vista de la cantidad del compuesto producido (habitualmente tan solo unas pocas decenas de microgramos), lo que implica que siempre va a existir un gran exceso del precursor, y que por lo tanto es necesario utilizar un sistema de purificación adecuado del producto final. Estos han de ser rápidos y eficientes, por lo que lo más habitual es recurrir a la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), aunque en los casos en que sea posible, la utilización de sistemas de cartuchos de extracción en fase sólida es más adecuado ya que requiere un equipamiento más sencillo.

Cuando se desea afrontar un procedimiento de síntesis debe tenerse también en cuenta si el precursor necesario está disponible en el mercado; si no lo estuviera, debería sintetizarse *in situ*, lo que complica notablemente el proceso global, puesto que se requiere un equipamiento adicional costoso.

Es sin duda de gran importancia la posición del radioisótopo en el compuesto marcado, ya que esto puede condicionar el comportamiento biológico de la molécula, o los metabolitos marcados que se originen a partir del radiotrazador, lo que a su vez es importante cuando se llevan a cabo estudios de cuantificación absoluta.

La existencia de estereoisómeros de los que uno es activo y el otro no, hace que sea la estereoselectividad de las reacciones de síntesis un punto importante a tener en cuenta. En caso de existir la posibilidad, siempre es mejor utilizar un precursor en el que el centro quiral esté ya establecido y no se altere durante la síntesis, puesto que la obtención de una mezcla de isómeros implicaría un sistema de purificación mediante HPLC quiral que es bastante complejo.

Los procedimientos de síntesis deben además ser fácilmente automatizables, dado que el manejo de actividades muy elevadas (varios curios) hace inviable la utilización de procesos manuales; de ahí la importancia del establecimiento de procesos de manipulación adecuados a las actividades manejadas y la necesidad de utilizar sistemas de protección apropiados.

A todo esto debe añadirse que los radiofármacos deben ser estériles y apirógenos, ya que se van a administrar a los pacientes por vía

endovenosa, por lo que todo el sistema de síntesis debe estar diseñado para obtener un producto final de las características referidas.

Con todas estas consideraciones previas, es patente la necesidad de un equipamiento complejo tecnológicamente avanzado para la síntesis de radiofármacos PET, a lo que hay que añadir los requerimientos de personal altamente especializado formado en los campos de la radiofarmacia, radioquímica, química orgánica, bioquímica, farmacología, informática, micromecánica, gestión de calidad, etc.

4. Buenas Prácticas de Manufactura⁽⁶⁾

Las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen un conjunto de normas mínimas para la correcta fabricación de productos Farmacéuticos, y establecen los estándares que deben ser observados por la industria farmacéutica para la fabricación de sus productos, de manera que puedan satisfacer los criterios de calidad requeridos, a fin de cautelar la salud de la población usuaria.

Las sustancias farmacéuticas son biológicamente activas y pueden causar también, en grado variable, efectos indeseables. El riesgo de reacciones graves y de fracaso terapéutico se acentúa cuando los productos son de calidad inferior o se administran incorrectamente. Para evitar ello, la elaboración, envasado y comercialización de productos debe sujetarse a las normas aceptadas internacionalmente, comúnmente conocidas como “Buenas Prácticas de Manufacturas”, (BPM).

Las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a los requerimientos del Registro Sanitario. Este

manual instructivo tiene por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases).

5. Normas de Protección Radiológica⁽⁷⁾

El objetivo de la protección radiológica es permitir el aprovechamiento de la radiación, en todas sus formas conocidas, con un riesgo aceptable tanto para los individuos que la manejan como para la población en general y las generaciones futuras. Debido a que la radiación es potencialmente dañina, no debería permitirse ninguna exposición innecesaria. El principio que gobierna la protección radiológica en caso de exposición se conoce con el nombre de ALARA (as low as reasonably attainable) que se traduce como: *tan poca radiación como sea posible lograr de modo razonable*.

Cada país cuenta con un organismo encargado de hacer cumplir la reglamentación existente en el área de seguridad radiológica, leyes que generalmente se han inspirado en las recomendaciones del Comité Internacional de Protección Radiológica (ICRP, por sus siglas en inglés).

Las recomendaciones del ICRP fijan límites para la dosis máxima que podrían recibir los trabajadores cuya actividad implica el exponerse a la radiación. Estos "trabajadores de la radiación" son los médicos radiólogos, nucleares y radioterapeutas, los técnicos que los ayudan en la práctica de su trabajo profesional, los investigadores en física atómica y nuclear que utilizan fuentes de radiación y los operadores de reactores nucleares, entre otros. Este grupo debe estar controlado individualmente de manera continua por medio del uso de dosímetros personales, instrumentos que se

llevan sobre el cuerpo y que marcan la cantidad de radiación recibida por cada trabajador. El ICRP ha definido límites de equivalente de dosis para trabajadores de la radiación con el fin de limitar la aparición de efectos biológicos a un nivel considerado aceptable, en comparación con los riesgos a que se expone un trabajador en cualquier otra actividad profesional moderna.

6. Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas⁽⁸⁾

La práctica segura de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados en el ámbito de la Medicina Nuclear requiere del permanente suministro de radiofármacos de alta calidad, preparados de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura en Radiofarmacia.

Con la filosofía de las BPM, las Buenas Prácticas de Manufactura en Radiofarmacia o Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR), son recomendaciones basadas en las reglas generales de BPM con agregados o cambios determinados por la naturaleza especial de ser preparaciones radiactivas y por la particularidad de que, muchas veces, el proceso de producción está compartido entre el fabricante y el hospital donde se lleva a cabo la preparación final. Por tanto, las BPR constituyen el conjunto de normas y actividades que conjugan los principios de las BPM y las Normas de Protección Radiológica. Están destinadas a garantizar que los productos de uso radiofarmacéutico elaborados tengan y mantengan las características requeridas para el uso seguro y correcto de los radiofármacos a ser administrados en seres humanos en el ámbito de los Servicios de Medicina Nuclear.

7. Sistema de Gestión de la Calidad

El sistema de gestión de la calidad es aquella parte del sistema de gestión de la organización enfocada en el logro de resultados, en relación con los

objetivos de la calidad, para satisfacer las necesidades, expectativas y requisitos de las partes interesadas, según corresponda. Los objetivos de la calidad complementan otros objetivos de la organización, tales como aquellos relacionados con el crecimiento, los recursos financieros, la rentabilidad, el medio ambiente, la seguridad y la salud ocupacional. Las diferentes partes del sistema de gestión de una organización pueden integrarse conjuntamente con el sistema de gestión de la calidad, dentro de un sistema de gestión único, utilizando elementos comunes. Esto puede facilitar la planificación, la asignación de recursos, el establecimiento de objetivos complementarios y la evaluación de la eficacia global de la organización. El sistema de gestión puede asimismo auditarse contra los requisitos de Normas Internacionales tales como ISO 9001 e ISO 14001. Estas auditorías del sistema de gestión pueden llevarse a cabo de forma separada o combinada⁽⁹⁾.

Norma ISO 9001:2008⁽¹⁰⁾

La adopción de un sistema de gestión de la calidad debería ser una decisión estratégica de la organización. Esta Norma Internacional especifica los requisitos para un sistema de gestión de la calidad, cuando una organización:

- a) necesita demostrar su capacidad para proporcionar regularmente productos que satisfagan los requisitos del cliente y, los legales y reglamentarios aplicables, y
- b) aspira a aumentar la satisfacción del cliente a través de la aplicación eficaz del sistema, incluidos los procesos para la mejora continua del sistema y el aseguramiento de la conformidad con los requisitos del cliente y los legales y reglamentos aplicables.

III. PARTE EXPERIMENTAL

1. Diseño de un Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones.

La fabricación de los radiofármacos se debe realizar bajo los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y las Normas de Seguridad Radiológica, por ser un medicamento y estar marcado con un radioisótopo. La fabricación de radiofármacos PET presenta características particulares que la diferencian de los radiofármacos convencionales; por ejemplo, el uso de equipos como el ciclotrón (figura 1) y módulos de síntesis (figura 2), el tipo de radiación, la energía de la radiación y el corto período de semidesintegración. Este último factor condiciona el tiempo para realizar los análisis de control de calidad por lo que algunos radiofármacos pueden ser liberados al mercado antes de completar todos los análisis, además como son de aplicación endovenosa deben ser estériles y apirógenos.



Figura 2. Ciclotrón autoblandado Eclipse HP (Siemens).
Cortesía: Laboratorio Ciclotrón Perú S.A.



Figura 3. Módulo de síntesis Explora FDG₄ (Siemens).
Cortesía: Laboratorio Ciclotrón Perú S.A.

Basado en lo expuesto anteriormente, se busca diseñar un Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET considerando las Normas de Protección Radiológica, las Buenas Prácticas de Manufactura y las características particulares de los radiofármacos PET, para obtener un producto de calidad, eficacia y seguridad garantizada.

Para el diseño del presente manual se establecerán tres etapas. En la primera se realizará la recopilación y revisión de las normas y reglamentos del Perú que puedan ser aplicables a la fabricación de radiofármacos PET; la segunda etapa tiene como finalidad revisar y analizar los principales documentos internacionales como: Manuales de Buenas Prácticas Manufactura de Radiofármacos PET, Guías Internacionales PET, y Farmacopeas. Por último, la tercera consistirá en la elaboración de los capítulos del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones considerándose todos los documentos analizados en la primera y segunda etapa.

1.1. Primera etapa: reglamentación nacional

En esta etapa se realizó la revisión de normas y reglamentos existentes en el Perú que podrían ser aplicables a la fabricación de los radiofármacos emisores de positrones. La revisión tuvo como finalidad considerar las regulaciones nacionales en la propuesta del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET.

Los radiofármacos por ser medicamentos e incorporar radioisótopos en su estructura deben cumplir no solo con las regulaciones establecidas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas (DIGEMID) aplicables a los medicamentos, sino también considerar las regulaciones aplicables al uso de materiales radiactivos que incluyen los temas de protección radiológica establecidos por el Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) a través de la Oficina Técnica de la Autoridad Nacional (OTAN).

1.1.1. Reglamentos y normas establecidos por la DIGEMID

En la tabla 1 se presentan las leyes, reglamentos y normas establecidas por la DIGEMID que son aplicables a la fabricación de medicamentos.

Tabla 1. Leyes, normas y reglamentos nacionales: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID.

Título	Legislación/Normatividad
Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios	Ley N° 29459 Publicado: 26 de Noviembre del 2009
Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos	Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM Aprobado: 11 de Febrero de 1999

Guía de Inspección para Establecimientos de Producción Farmacéutica	Resolución Ministerial N° 539-99-SA/DM Publicado: 06 de Noviembre de 1999
Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos	Resolución Ministerial N° 805-2009-MINSA Publicado: 25 de Noviembre del 2009
Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios	Decreto Supremo N° 016-2011/SA Publicado: 30 de Julio del 2011
Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos	Decreto Supremo N° 014-2011/SA Publicado: 30 de Julio del 2011

El principal documento establecido para la fabricación de medicamentos es el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos⁽⁶⁾ que fue aprobado en 1999 y está basado en el Informe N° 32 del Comité de Expertos de la OMS. Actualmente el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura no considera a los radiofármacos en ninguno de sus capítulos, si bien es cierto que los radiofármacos por ser medicamentos deben cumplir con lo establecido en este documento, es necesario que se consideren las características únicas de los radiofármacos que permitan la adaptación de las normas generales dirigidas a los medicamentos.

En ese sentido los radiofármacos emisores de positrones poseen características propias que incluso los diferencian de la fabricación de otros tipos de radiofármacos por lo que se hace necesario establecer un Manual de Buenas

Prácticas de Manufactura destinado a la fabricación de radiofármacos emisores de positrones.

Entre las diferentes consideraciones se deberían de tener en cuenta los siguientes temas:

- a) Los radiofármacos emisores de positrones generalmente son inyectables por lo que también debe de considerarse las normas complementarias para la Fabricación de Productos Farmacéuticos Estériles⁽⁶⁾, siendo este un punto crítico debido a que las pruebas de esterilidad y endotoxinas, en algunos casos, podrían no concluirse con la necesidad de inyectar el radiofármaco al paciente.
- b) Los estudios de estabilidad de los radiofármacos requieren que se consideren aspectos no contemplados en la Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos, (Resolución Ministerial N° 805-2009-MINSA)⁽¹¹⁾.
- c) La posibilidad que el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos (Decreto Supremo N° 014-2011/SA)⁽¹²⁾ considere los requisitos que deben de cumplir los establecimientos farmacéuticos que preparen o fabriquen radiofármacos y aquellos que lo administren.
- d) La necesidad de establecer un tiempo adecuado para conservar las muestras de retención del producto final y mantener toda la documentación de los lotes

producidos, debido al corto tiempo de vida que poseen los radiofármacos emisores de positrones.

- e) La Guía de Inspección para Establecimientos de Producción Farmacéutica (Resolución Ministerial N° 539-99-SA/DM)⁽¹³⁾ debería considerar las características propias de la fabricación de los radiofármacos emisores de positrones a fin de garantizar la efectividad del sistema de calidad.
- f) Es importante señalar que el actual Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (Decreto Supremo N° 016-2011/SA)⁽¹⁴⁾ en el Sub capítulo III hace una clasificación de los radiofármacos y establece los requisitos para inscripción y reinscripción. Al respecto podría ser adecuado hacer mención del término radiofármaco PET con la finalidad de ser más preciso en la clasificación.

1.1.2. Reglamentos y normas establecidos por la Autoridad Nacional (OTAN-IPEN)

En la tabla 2 se presentan las leyes, reglamentos y normas establecidas por la OTAN-IPEN que son aplicables a la uso de fuentes de radiación ionizante en un centro radiofarmacéutico.

Tabla 2. Leyes, normas y reglamentos nacionales: Autoridad Nacional (OTAN-IPEN)

Título	Legislación/Normatividad
Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante	Ley 28028
Reglamento de la Ley 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante	D.S. N.º 039-2008-EM
Reglamento de Seguridad Radiológica	D.S. N.º 009-97-EM
Norma Técnica SF.001.2011 Requisitos de Seguridad Física en Fuentes Radiactivas	R.P. 131-11-IPEN/PRES

El Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) a través de la Oficina Técnica de la Autoridad Nacional (OTAN), de aquí en adelante Autoridad Nacional, ha establecido que todas aquellas personas naturales y jurídicas que realicen prácticas con fuentes de radiación ionizante tales como la fabricación, adquisición, gestión de desechos radioactivos, transporte, comercialización y otros, deben de cumplir con el Reglamento de la Ley 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante (D.S. N.º 039-2008-EM)⁽¹⁵⁾, documento en el que se establece el régimen de autorizaciones, fiscalización, control, infracciones y sanciones a que deben de someterse.

La práctica con fuentes radiactivas conlleva peligros originados por la exposición a radiaciones ionizantes por lo que la Autoridad Nacional ha elaborado el Reglamento de Seguridad Radiológica (D.S. N.º 009-97-EM)⁽¹⁶⁾ con la finalidad de garantizar la protección del personal trabajador, público y del medio ambiente. En el reglamento indicado se establecen los requisitos fundamentales para la protección contra la exposición a la radiación ionizante y para la seguridad de las fuentes de radiación que causan dicha exposición. Además se deberá considerar cuando sea necesaria la Norma Técnica SF.001.2011 Requisitos de Seguridad Física en Fuentes Radiactivas (R.P. 131-11-IPEN/PRES)⁽¹⁷⁾.

Si bien estos reglamentos y normas cubren muchos aspectos de la práctica con fuentes radioactivas, al respecto aún no existe un reglamento específico o más detallado sobre instalaciones radioactivas que contengan un ciclotrón considerando los requisitos de seguridad radiológica y otras operaciones que se realizan con material radioactivo como parte del proceso de fabricación y control del producto.

1.2. Segunda etapa: reglamentación internacional

La segunda etapa tiene como finalidad identificar, revisar y comparar los principales Manuales de Buenas Prácticas de Radiofármacos PET, Guías Internacionales PET, Farmacopea de los Estados Unidos y Farmacopea Europea.

Debido al crecimiento de la tecnología PET y consecuentemente el uso de fludesoxiglucosa y de los radiofármacos en general, una reglamentación específica es requerida. Esta reglamentación debe estar apoyada en la triada seguridad, eficacia y calidad⁽¹⁸⁾. Esta tendencia de una reglamentación específica hacia los radiofármacos se ve reflejada en el desarrollo y elaboración de Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura específica para los Radiofármacos PET, Guías internacionales y la actualización de las Farmacopeas tanto la de los Estados Unidos como la Europea, en los capítulos referentes a los radiofármacos.

1.2.1. Normas internacionales de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos y Radiofármacos emisores de positrones

(1) Organización Mundial de la Salud (OMS)

El primer borrador sobre las BPM de la OMS fue preparado en 1967 y una versión revisada fue publicada en 1968 como un anexo del vigésimo -segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Con los años, la OMS ha publicado varias versiones de sus directrices BPM, así como otras directrices relacionadas con los temas de BPM y la calidad de la producción de productos terapéuticos⁽¹⁹⁾. La última versión de la guía de BPM de la OMS Serie de Informes Técnicos N° 961, Informe 45, se publicó en el 2011. Sin embargo la referencia más reciente sobre la fabricación de los radiofármacos es el Anexo 3 Directrices sobre Buenas

Prácticas de Manufactura para Productos Radiofarmacéuticos, serie de informes técnicos N° 908, 2003⁽²⁰⁾.

(2) Convención de Inspección Farmacéutica y Programa de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S)

La Convención de Inspección Farmacéutica y el Programa de Cooperación de Inspección Farmacéutica (denominadas conjuntamente PIC/S) es un instrumento internacional entre países y autoridades de inspección farmacéutica, que en conjunto proporcionan una cooperación activa y constructiva en el área de las BPM⁽²¹⁾. Esta asociación publicó la PIC/S Guía de Buenas Prácticas para la Preparación de Medicamentos en establecimientos de Salud (PE 010-3)⁽²²⁾ el 01 de octubre de 2008; guía que describe los requerimientos básicos para la preparación de medicamentos en los establecimientos de salud. Este documento sólo hace algunas observaciones respecto a la naturaleza especial de los radiofármacos acerca de su corta vida media y su naturaleza radioactiva, pero no es del todo específico sobre este tema⁽²³⁾. Recientemente, la PIC/S llevó a cabo la revisión del anexo destinado a los radiofármacos, Anexo 3: Manufactura de Radiofármacos dentro de la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos (PE 009-9)⁽²⁴⁾, publicada el 01 de setiembre de 2009.

(3) Reglamentación en los Estados Unidos

El uso de radiofármacos PET se regula, tanto para la calidad farmacéutica, así como para la exposición a la radiación. En los Estados Unidos, la calidad farmacéutica (por ejemplo: estabilidad, seguridad biológica, eficacia, etc.) de radiofármacos PET está regulado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés), mientras que los aspectos de radiación están regulados por la Comisión Reguladora Nuclear (NRC, por su sigla en inglés)⁽²⁵⁾. Además, la USP cumple un rol importante en el desarrollo de normas y actividades de información relacionadas con los Radiofármacos PET⁽²⁶⁾.

El camino de la FDA hacia la regulación de los radiofármacos PET ha sido largo, polémico y controvertido. El proceso formal del futuro esquema regulatorio de la FDA se inició en 1995 con el anuncio de la 'Regulation of Positron Emission Tomography Radiopharmaceutical Drugs Products, Guidance, Public Workshop y finalizó el 10 de diciembre de 2009, cuando la FDA publicó la reglamentación final Current Good Manufacturing Practices (CGMP), 21 CFR Parte 212, y la PET Drugs-CGMP Guidance⁽²⁷⁾.

El Acta de Modernización de la FDA se convirtió en Ley en 1997 y estableció que los radiofármacos PET sean preparados de acuerdo a los capítulos generales

y monografías de la USP hasta que la FDA establezca las Current Good Manufacturing Practice (CGMP), para radiofármacos PET⁽²⁸⁾.

A finales de 2009, la FDA emitió las regulaciones finales y un documento de orientación acompañante (referido aquí como Guidance) para establecer específicamente "a medida" las Current Good Manufacturing Practice (CGMP) requeridas para los medicamentos PET, de acuerdo a la naturaleza única de estos fármacos y su proceso de producción. Los nuevos requisitos de CGMP para los medicamentos PET están codificados en el Código de Regulaciones Federales Parte 212 Título 21, que se orientan más hacia los medicamentos PET con el estado o potencial estado de aprobación-comercialización⁽²⁹⁾. Las CGMP 21 CFR Parte 212, entraron en vigencia el 12 de diciembre del 2011.

(4) Reglamentación en Europa

La práctica de la radiofarmacia varía considerablemente entre los países europeos, tanto en la radiofarmacia convencional, así como en el campo de la tomografía por emisión de positrones (PET)⁽²¹⁾. A diferencia de lo que ocurre en el aspecto de seguridad y protección radiológica, de acuerdo con Mallo⁽⁴⁾, en donde estas regulaciones son muy similares entre los diferentes países debido a las directrices y recomendaciones de organismos internacionales como la Organización Internacional de

la Energía Atómica (OIEA), Comunidad Europea de Energía Atómica (EURATOM), etc.

En Europa, los radiofármacos han quedado exentos de la adopción de las regulaciones farmacéuticas, por un tiempo bastante largo. Las reglas aplicables sólo estuvieron relacionadas con la protección radiológica y el cumplimiento de las monografías de la farmacopea. A partir de 1992, la Farmacopea Europea tenía más de 30 monografías cubriendo la mayoría de los radiofármacos utilizados habitualmente. La Directiva 89/343/EC extendió las normas existentes de los medicamentos hacia los compuestos radiofarmacéuticos utilizados como agentes de diagnóstico o terapéuticos⁽³⁰⁾. La Directiva 91/356/CEE, introducida en 1991, estableció los principios de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que se aplican a la fabricación de medicamentos a nivel industrial, así como para la preparación magistral en los hospitales. Esta Directiva ha sido derogada y sustituida por la Directiva 2003/94/CE en el año 2003⁽³¹⁾. La Directiva 2001/83 establece que todos los medicamentos tienen que cumplir con los estándares actuales de las BPM. En Europa, estas normas BPM, tienen carácter legal, ya que son publicadas por la Agencia Europea de Medicamento (EMA) y la Dirección General de Empresa e Industria de la Comisión Europea. Estos organismos publican en línea en la EudraLex, un compendio web de la legislación farmacéutica europea. Para los

radiofármacos, el Anexo 3, cubre las regulaciones específicas de BPM relacionadas a la producción radiofarmacéutica⁽²³⁾. Este incluye secciones específicas dirigidas a los aspectos de seguridad radiológica de estos fármacos y asuntos de control de calidad (CC), relacionados a la corta vida media de minutos a días. Un ejemplo es el que permite la liberación de los radiofármacos PET antes de completar todas las pruebas como la prueba de esterilidad⁽³²⁾. Debido al crecimiento y desarrollo tecnológico en la fabricación de los radiofármacos PET en los últimos años, el Anexo 3 (Fabricación de radiofármacos) ha sido revisado y actualizado publicándose un primer borrador en diciembre de 2006 y entrando en vigencia el 01 de marzo de 2009.

Los principales desafíos que enfrenta las BPM en la producción de radiofármacos PET está relacionado con otros anexos, en particular el Anexo 1, Fabricación de medicamentos estériles y el Anexo 11, Sistemas informatizados, sobre todo teniendo en cuenta el alto nivel de automatización necesario para la seguridad radiológica. El Anexo 13 referido a la fabricación de medicamentos en investigación, y ahora, con la aplicación de la Directiva 2003/94/EG, los radiofármacos utilizados en los ensayos clínicos están claramente cubiertos por estas normas de BPM⁽³²⁾.

(5) Reglamentación en Canadá

La División de Productos y Alimentos Saludables del Ministerio de Salud de Canadá (Health Products and Food Branch Inspectorate-Health Canada) ha establecido la reglamentación necesaria para la producción de los radiofármacos emisores de positrones (PERs, por su sigla en inglés) siendo el principal documento el "Annex to the GMP Guidelines: Good Manufacturing Practices for Positron Emitting Radiopharmaceuticals (PERs) (GUIDE-0071)"⁽³³⁾. Para el desarrollo de este anexo, el Departamento de Salud de Canadá tomo en consideración los principios y conceptos adoptados internacionalmente por otras Agencias de Salud como: la Administración de Productos Terapéuticos (TGA), Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), y la Organización Mundial de Salud (OMS).

Es importante mencionar que también se han establecido regulaciones considerándose temas como la investigación y la evaluación de riesgo en radiofármacos aplicado a humanos. En la tabla 3 se presenta la regulación existente referida a radiofármacos.

Tabla 3. Regulación de Radiofármacos en Canadá

Títulos
Guidance Policy - Use of Positron Emitting Radiopharmaceuticals (PERs) in Basic Research Policy (POL-0053). Publicado: 24 de Febrero de 2006.
Guidance document: Factors Considered in the Assessment of the Risks involved in the Use of Positron Emitting Radiopharmaceuticals in Basic Research involving Humans. Publicado: 24 de Febrero de 2006.
Annex to the Good Manufacturing Practices Guidelines - Good Manufacturing Practices (GMP) for Positron Emitting Radiopharmaceuticals (PERs) (GUIDE-0071). Publicado 15 de Noviembre de 2006.
Guidance Document Annex 3 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines - Schedule C Drugs (GUI-0026). Publicado: 19 de Noviembre de 2010.

(6) *Reglamentación en Japón*

En Japón, la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) de acuerdo con la Ley de Asuntos Regulatorios (PAL, por sus siglas en inglés) establece mediante ordenanzas del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) los requerimientos para las buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos, cosméticos y afines. Además de estas ordenanzas ministeriales, la Asociación de Radioisótopos de Japón (JRIA) ha publicado los siguientes documentos: Standards for Compounds Labeled with Positron Nuclides Approved as Established Techniques for Medical use by the Subcommittee on Medical Application of Cyclotron – Produced Radionuclides (2001 revision)⁽³⁴⁾ y Description of the Established Standard Techniques of Labeling Compounds with Positron Nuclides for use as Radiopharmaceuticals: approved by the Subcommittee on the Medical Application of Cyclotron-Produced

Radionuclides (revised in 2001)⁽³⁵⁾ con la finalidad de armonizar la producción de radiofármacos emisores de positrones. En estos documentos se han considerado las BPM, normas por forma farmacéutica para los radiofármacos PET y métodos de ensayos de control de calidad. Además, es importante mencionar la Guideline for Quality Assurance and Quality Control of ¹⁸F-FDG (2-desoxi-2-fluoro-D-glucosa)⁽³⁶⁾ publicada el 18 de marzo de 2011 por el Foro para la Cooperación Nuclear en Asia.

1.2.2. Documentos orientadores de las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET

Los documentos orientadores, Guidance o Guideline, establecen recomendaciones que no son de carácter obligatorio pero que tienen como objetivo promover la efectiva implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET. Por lo general las Guideline son recomendaciones menos específicas que las Guidance. Entre los principales documentos orientadores podemos mencionar los publicados por la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos y los de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM).

(1) Documentos de Orientación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)

La FDA con la finalidad de favorecer un mejor entendimiento y apoyar la implementación del Título 21, Código de Regulaciones Federales Parte 212–CGMP⁽³⁷⁾ publicó en forma conjunta un documento de

orientación denominado Guidance PET Drugs – Current Good Manufacturing Practice (CGMP)⁽³⁸⁾, publicada en diciembre del 2009, presenta 16 capítulos en los cuales se hace referencia a los capítulos generales de la USP 32-NF 27, 2009⁽³⁹⁾. En la tabla 4, se presenta la relación entre la Guidance PET Drugs y la Farmacopea de los Estados Unidos.

Tabla 4. Guidance PET Drugs–CGMP y Farmacopea de los Estados Unidos 2009

Guidance PET Drugs- Current Good Manufacturing Practice	Capítulos generales USP 32 NF 27
Guidance III. Radiofármaco PET y requerimientos CGMP	<1> Inyectables
Guidance VI. Instalaciones y equipamiento	<41> Pesas y Balanzas
Guidance XI. Controles y criterios de aceptación para productos farmacéuticos terminados	<71> Pruebas de esterilidad
Guidance XI. Controles y criterios de aceptación para productos farmacéuticos terminados	<85> Prueba de Endotoxinas Bacterianas
Guidance VI. Instalaciones y equipamiento	<621> Cromatografía
Guidance VI. Instalaciones y equipamiento	<821> Radioactividad
Guidance II. Antecedentes	<823> Radiofármacos para tomografía por emisión de positrones-Preparación magistral
Guidance VI. Instalaciones y equipamiento	<1015> Aparatos automatizados de síntesis radioquímicas
Guidance IX. Laboratorio de control	<1225> Validación de procedimientos farmacopeicos

Posteriormente la FDA ha publicado otros documentos de orientación para aclarar las buenas prácticas de manufactura de radiofármacos PET, Título 21, Código de Regulaciones Federales Parte 212–CGMP⁽³⁷⁾, (Tabla 5).

Tabla 5. Principales documentos de orientación de la FDA: Radiofármacos PET.

Título	Publicación
Guidance PET Drugs – Current Good Manufacturing Practice (CGMP)	Publicado: Diciembre de 2009
Small Entity Compliance Guide: PET Drugs - Current Good Manufacturing Practice (CGMP)	Publicado: Agosto de 2011
Media Fills for Validation of Aseptic Preparations for Positron Emission Tomography	Borrador publicado: Setiembre de 2011
FDA Oversight of PET Drug Products - Questions and Answers	Borrador publicado: Febrero de 2012

No existe ninguna diferencia entre la Small Entity Compliance Guide: PET Drugs– CGMP⁽⁴⁰⁾ y la Guidance PET Drugs– CGMP⁽³⁸⁾. La FDA ha preparado esta guía para las pequeñas entidades en cumplimiento con la sección 212 de la Ley de igualdad en la aplicación de regulaciones para las pequeñas empresas (Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act) (Ley pública 104-121), tal como se señala en el borrador Guidance FDA Oversight of PET Drug Products - Questions and Answers⁽⁴¹⁾.

(2) El comité de Radiofarmacia de la Asociación Europea de Medicina nuclear (EANM)

El Anexo 3 es parte del marco general de las BPM, destinado en principio para la industria, usualmente en producciones a gran escala⁽²¹⁾. Sin embargo, la principal práctica de PET en Europa, es el “enfoque magistral”, una preparación radiofarmacéutica de corta duración basado en el paciente en un centro académico u hospital⁽³²⁾. Teniendo en cuenta las características especiales de los radiofármacos, el Comité de Radiofarmacia de la Asociación Europea de Medicina Nuclear publicó en marzo de 2007, un documento de orientación para la preparación de radiofármacos Guideline on current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the preparation of Radiopharmaceuticals⁽⁴²⁾ con la finalidad de armonizar aspectos de la práctica radiofarmacéutica europea. Para cubrir estas necesidades específicas, dos partes bien diferenciadas se incluyeron: la parte A referida a los radiofármacos preparados a partir de generadores y equipos reactivos y la parte B referida a otros radiofármacos, principalmente, pero no exclusivamente, para aplicaciones de PET⁽³⁰⁾. Recientemente el comité de radiofarmacia de la EANM ha publicado la Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals⁽⁴³⁾ en el 2010. Este documento presenta recomendaciones más detalladas de la parte B de la Guideline on current

Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the preparation of Radiopharmaceuticals⁽⁴²⁾ específicamente en la preparación de radiofármacos a pequeña escala, excluyendo preparaciones basadas en generadores y equipos reactivos con autorización comercial.

Finalmente, en la tabla 6, se presenta un cuadro comparativo donde se puede apreciar el similar desarrollo en estructura de los documentos de orientación pero como se ha mencionado anteriormente con enfoques distintos: preparación magistral y fabricación.

Tabla 6. Documentos de orientación para las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET

EANM 03/2007-Parte B.	EANM 20/03/2010	FDA 12/2009	FDA 08/2011
Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practices (cGRP) for Positron Emission Tomography (PET) another Locally Prepared Radiopharmaceuticals	Guidance on cGRPP for small-scale preparation of radiopharmaceuticals	Guidance PET Drugs- Current Good Manufacturing Practice (CGMP)	Guidance PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP) (Small Entity Compliance Guide)
Personal y recursos	Personal y recursos	Personal y recursos	Personal y recursos
Garantía de la calidad	Garantía de la calidad	Garantía de la Calidad	Garantía de la Calidad
Instalaciones y equipamiento	Instalaciones y equipamiento	Instalaciones y equipamiento	Instalaciones y equipamiento
Documentación	Documentación	Control de componentes, contenedores y cierres	Control de componentes, contenedores y cierres
Producción y controles en proceso	Preparación y controles en proceso	Producción y controles en procesos	Producción y controles en procesos
Laboratorio de control	Laboratorio de control	Laboratorio de control	Laboratorio de control
Controles y criterios de aceptación para radiofármacos terminados	Controles de producto terminado	Ensayo de estabilidad	Ensayo de estabilidad
Etiquetado y envasado	Etiquetado	Controles y criterios de aceptación para productos farmacéuticos terminados	Controles y criterios de aceptación para productos farmacéuticos terminados
Distribución	Manejo de quejas	Etiquetado y envasado	Etiquetado y envasado
Manejo de quejas	Auditoría interna	Distribución	Distribución
Autoinspección	Archivos	Manejo de quejas	Manejo de quejas
Archivos	Referencias	Archivos	Archivos
		Referencias	Referencias

1.2.3. Farmacopeas: normas de calidad para los radiofármacos

(1) *Farmacopea Internacional*

La Farmacopea Internacional es un documento preparado por la OMS para servir como referencia de requerimientos farmacéuticos, cuyas recomendaciones no tienen carácter legal a menos que sean expresamente introducidos a través de la legislación apropiada. Actualmente se ha publicado la cuarta edición de la Farmacopea Internacional⁽⁴⁴⁾, a la que se puede acceder vía online a los volúmenes 1 y 2, publicados en el 2006, al primer suplemento, publicado en el 2008, así como al segundo suplemento, publicado en el 2011.

Respecto a los radiofármacos podemos encontrar cuatro secciones: monografía general, monografía individual (27 radiofármacos, entre ellos un radiofármaco PET, la fludesoxiglucosa ¹⁸F), métodos de análisis e información suplementaria. El desarrollo de este capítulo es el resultado de un trabajo conjunto de la OMS y la OIEA, ya que debido a su naturaleza debe cumplir con las regulaciones aplicadas a las preparaciones farmacéuticas y materiales radioactivos.

(2) Farmacopea de los Estados Unidos (USP)

Con la entrada en vigencia de la Parte 212, el “capítulo <823> Radiofármacos para Tomografía de Emisión de Positrones-Preparación Magistral” pasó a constituir los requisitos de CGMP para la investigación clínica y los estudios científicos de fármacos PET usados en humanos. Para reflejar el nuevo papel del capítulo <823> en el Reglamento Final de la PET CGMP y mantener la práctica de la preparación magistral PET, el título del capítulo <823> en revisión se cambió a Fármacos para Tomografía de Emisión de Positrones para uso en preparaciones magistrales, investigación clínica y estudios científicos⁽²⁸⁾. El proceso de revisión del capítulo <823> de la USP 32-NF 27 (2009)⁽³⁹⁾ empezó con la recepción de comentarios, el 24 de Noviembre del 2010 y finalizó el 31 de Marzo del 2011. El nuevo Capítulo <823> ha sido publicado en Noviembre del 2011 en la USP 35-NF 30 (2012)⁽⁴⁵⁾.

En la tabla 7 se presenta la relación de monografías de radiofármacos PET, considerados en la USP 35-NF 30 y en la tabla 8 los capítulos generales relacionados a los radiofármacos PET con una breve descripción de cada uno de ellos.

Tabla 7. Monografías de radiofármacos emisores de positrones USP 35-NF 30 (2012)

Monografías
Acetato de sodio ¹¹ C, inyección
Flumazenil ¹¹ C, inyección
Mespiperona ¹¹ C, inyección
Metionina ¹¹ C, inyección
Monóxido de carbono ¹¹ C
Racloprida ¹¹ C, inyección
Fludesoxiglucosa ¹⁸ F, inyección
Fluorodopa ¹⁸ F, inyección
Fluoruro de sodio ¹⁸ F, inyección
Amoníaco ¹³ N, inyección
Agua ¹⁵ O, inyección
Cloruro de rubidio ⁸² Rb, inyección

Tabla 8. Capítulos generales USP 35-NF 30 (2012)

Capítulos generales	Descripción
<797> Preparación Magistral-Preparaciones Estériles	Aplica al manejo, manipulación o uso del producto después de la liberación del radiofármaco PET como producto terminado de una instalación de producción.
<821> Radioactividad	Se establecen definiciones, consideraciones especiales y procedimientos relativos a las monografías de la farmacopea sobre radiofármacos.

<p><823> Fármacos para Tomografía de Emisión de Positrones para uso en preparaciones magistrales, investigación clínica y estudios científicos</p>	<p>Describe guías para la elaboración y análisis de productos farmacéuticos para tomografía de emisión de positrones. El alcance incluye la producción y preparación magistral de productos farmacéuticos para TEP para administración en humanos para su uso en investigación clínica y estudios científicos. No incluye actividades de dispensación.</p>
<p><1015> Aparatos automatizados de síntesis radioquímicas</p>	<p>Establece un programa de Garantía de Calidad que comprende la medición y el control documentado de todos los parámetros físicos pertinentes a los controlados por los aparatos de síntesis.</p>

(3) *Farmacopea Europea*

La Farmacopea Europea proporciona normas de calidad para la preparación de medicamentos. Esta Farmacopea tiene una fuerza legal en los países que han firmado la convención de la Farmacopea Europea. Se trata de una publicación del Consejo Europeo, y las monografías de los radiofármacos son elaboradas por un grupo de expertos (Grupo14)⁽²³⁾. Actualmente muchos de los capítulos y monografías sobre los radiofármacos se encuentran en revisión; así, por ejemplo, podemos mencionar el capítulo de Preparaciones radiofarmacéuticas⁽⁴⁶⁾, el borrador Preparación magistral de radiofármacos⁽⁴⁷⁾, y nuevas monografías de radiofármacos marcados con flúor.

En la tabla 9 se presenta la relación de radiofármacos emisores de positrones que podemos encontrar en la Farmacopea Europea 7ma edición 2013⁽⁴⁸⁾, y en la tabla 10 una comparación del borrador del capítulo de preparación magistral de radiofármacos de la Farmacopea Europea y el nuevo capítulo de preparación magistral de radiofármacos PET de la USP 35. Se puede apreciar la diferencia en estructura de ambos capítulos, además del alcance más amplio del borrador de la Farmacopea Europea al desarrollar una parte referente al radiomarcaje celular.

Tabla 9. Monografías de los radiofármacos emisores de positrones en la Farmacopea Europea 7ma edición (Suplemento 7.7) - 2013⁽⁴⁸⁾

Monografías
Acetato de sodio ¹¹ C, inyección
Flumazenil ¹¹ C, inyección
Metionina ¹¹ C, inyección
Racloprida ¹¹ C, inyección
Fludesoxiglucosa ¹⁸ F, inyección
Fluorodopa ¹⁸ F, inyección
Fluoruro de sodio ¹⁸ F, inyección
Galio ⁶⁸ Ga DOTATOC, inyección
Amoníaco ¹³ N, inyección
Agua ¹⁵ O, inyección
Monóxido de carbono ¹⁵ O

Tabla 10. Preparación magistral de radiofármacos-Farmacopea

PHARMEUROPA Vol. 23, No. 4, Octubre 2011	Farmacopea de los Estados Unidos (USP 35-NF 30)
5.19 Preparación magistral de radiofármacos	<823> Fármacos para tomografía de emisión de positrones para uso en preparaciones magistrales, investigación clínica y estudios científicos
1 Alcance y definición	Introducción
2 Instalaciones y Equipamiento	Definiciones
3 Proceso de preparación magistral	Personal
3.1 Producción de precursores radionucleidos	Garantía de calidad
3.2 Síntesis de precursores no radiactivos y otras materias primas no radiactivas	Instalaciones y equipo
3.3 Radiomarcaje	Control de componentes, materiales e insumos
3.3.1 Preparación de radiofármacos sin pasos de purificación	Controles de proceso y operativos
3.3.2 Preparación de radiofármacos que requieren una etapa de purificación	Estabilidad
3.3.3 Células radiomarcadas	Controles y criterios de aceptación para productos farmacéuticos para TEP terminados
3.4 Sistemas automatizados	Productos farmacéuticos para TEP que no cumplen con las especificaciones
3.5 Purificación	Reprocesamiento
3.6 Formulación	Etiquetado
3.7 Dispensación	
3.8 Esterilización	
3.9 Control analítico	
3.10 Envase	
3.11 Etiquetado de envase primario o contenedor	
3.12 Liberación	
3.13 Retención de muestras	
3.14 Preparación de células sanguíneas radiomarcadas	
3.14.1 Recolección de células sanguíneas y componentes celulares para radiomarcación y reinyección en paciente donante original	
3.14.2 Radiomarcaje de las células	
3.14.3 Control de calidad	

1.2.4. Comparación y análisis de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos y Radiofármacos emisores de positrones.

(1) Comparación y análisis de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos^(20,24,29)

A nivel internacional encontramos dos guías referentes a las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos destinadas a proporcionar la necesaria regulación para prevenir la contaminación cruzada, la propagación de materiales radiactivos y garantizar la calidad del producto:

Anexo 3: Directrices sobre Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Radiofarmacéuticos. OMS Serie de Informes Técnicos N° 908, 2003⁽²⁰⁾.

Anexo 3: Manufactura de Radiofármacos. PIC/S Guía de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos (PE 009-9), 2009⁽²⁴⁾.

De aquí en adelante se mencionarán como Anexo 3 OMS y Anexo 3 PIC/S, respectivamente. Estas guías no son específicas para los radiofármacos PET, sin embargo establecen lineamientos generales a tener en cuenta y marcan la dimensión de las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos. En la tabla 11 podemos apreciar las secciones existentes en el Anexo 3 OMS (8 secciones) y en el Anexo 3 PIC/S (11 secciones), como podemos apreciar ambos

documentos no presentan en su totalidad una estructura armonizada por lo que se establecerá la relación de ambos mediante el contenido de las secciones.

Tabla 11. Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos.

OMS Informe 37, Serie No 908, 2003	PIC/S PE 009-9 Anexo 3, 2009
Guidelines on Good Manufacturing Practices for Radiopharmaceutical products	Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals
Alcance	Principio
Principios	Introducción
Personal	Garantía de la calidad
Instalaciones y equipamiento	Personal
Producción	Locales y equipos
Etiquetado	Documentación
Registros de producción y distribución	Producción
Garantía de la Calidad y Control de Calidad	Control de calidad
	Muestras de referencia y de retención
	Distribución
	Glosario

Es importante mencionar que el contenido del Anexo 3 PIC/S es el mismo que el Anexo 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals de la EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines⁽⁴⁹⁾.

Sección 1: Alcance de estas directrices (Anexo 3 OMS) / Introducción (Anexo 3 PIC/S)

El alcance del Anexo 3 OMS, a diferencia del Anexo 3 PIC/S incluye la preparación de radiofármacos en la Radiofarmacia Hospitalaria y la Radiofarmacia Centralizada. Además, el Anexo 3 OMS clasifica a los radiofármacos en 4 categorías considerando a los kits (componentes no radioactivos) en esta clasificación, “tipo de radiofármaco” no considerado por el Anexo 3 PIC/S. Este anexo 3 PIC/S presenta un cuadro de tipos de fabricación y la aplicación o no aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura estableciendo que el blanco y el sistema de transferencia desde el ciclotrón a la celda de síntesis pueden considerarse como la primera etapa en la fabricación de la sustancia activa.

Sección 2: Principios (Anexo 3 OMS) / Principio (Anexo 3 PIC/S)

Ambos documentos establecen que la fabricación de radiofármacos debe realizarse de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura, considerando el aspecto de protección radiológica. El Anexo 3 OMS, señala la importancia de las BPM debido a que muchos radiofármacos presentan corto periodo de vida y por lo tanto deben ser liberados al mercado antes de la finalización de los ensayos de control de calidad, aspecto también mencionado en la introducción del Anexo 3 PIC/S. Este último además

aplicable a los radiofármacos empleados en los ensayos clínicos.

Sección 3: Personal (Anexo 3 OMS) / Personal (Anexo 3 PIC/S)

El Anexo 3 OMS y el Anexo 3 PIC/S establecen que todo el personal debe tener el entrenamiento y la experiencia apropiada tanto en materia de protección radiológica como en el cumplimiento de las BPM para un apropiado desarrollo de sus funciones, incluyendo al personal de mantenimiento y limpieza. De acuerdo con el Anexo 3 PIC/S la liberación del lote se debe realizar por una persona calificada, mientras que el Anexo 3 OMS establece que puede ser por un farmacéutico o una persona calificada, con una experiencia apropiada en la fabricación de radiofármacos.

El Anexo 3 OMS también hace otras recomendaciones referente a los exámenes de salud del personal, el mínimo número de personal requerido en las áreas limpias, el flujo de personal entre áreas no radiactivas y radioactivas, y la monitorización por posible contaminación o exposición a la radiación.

En caso las instalaciones sean compartidas con instituciones de investigación, las actividades del personal de investigación deberán ser revisadas y aprobadas por el responsable de Garantía de Calidad, de acuerdo al Anexo 3 PIC/S.

Sección 4: Locales y equipos (Anexo 3 OMS) /
Locales y equipos (Anexo 3 PIC/S)

Ambos documentos establecen que las instalaciones para la manipulación de productos radioactivos deben ser diseñadas tomando en consideración aspectos de protección radiológica y farmacéuticos. Deben contar con un programa de mantenimiento preventivo, calificación y calibración de todas las áreas y equipos empleados en la fabricación de radiofármacos. Se debe controlar la radioactividad y la calidad microbiológica y de partículas en las estaciones de trabajo y su entorno.

El Anexo 3 OMS, establece la existencia de sistemas específicos para la eliminación de efluentes radiactivos, también recomienda el uso de autoclaves detrás de un blindaje de plomo en las áreas de producción para radiofármacos verificando la posibilidad de producirse contaminación cruzada por ciclos continuos de autoclavado. Además propone medidas para prevenir la contaminación cruzada en las etapas de producción.

El Anexo 3 PIC/S hace mención especial en la subsección producción estéril al uso de sistemas cerrados y automáticos considerando como adecuado un ambiente de grado C, y señala que las actividades de producción aséptica deben llevarse a cabo en un área de grado A. Además el montaje del equipo

esterilizado y de sus piezas debe realizarse en condiciones asépticas.

El Anexo 3 OMS además establece que la producción de radiofármacos estériles debe llevarse bajo presión negativa rodeada por presión positiva asegurando los requerimientos de calidad del aire, mientras que el Anexo 3 PIC/S señala que puede ser necesario mantener una presión de aire menor y en la subsección de producción estéril recomienda realizar una evaluación del riesgo para determinar cuáles son las diferencias de presión pertinentes, así como la dirección del flujo del aire y la calidad del aire.

El Anexo 3 OMS también señala que las unidades de tratamiento de aire para las áreas radioactivas y no radioactivas deberán ser separadas y equipadas con alarmas, el aire de las operaciones que involucran radioactividad debe ser expulsado a través de filtros apropiados y realizarse verificaciones de desempeño. Al respecto, el Anexo 3 PIC/S señala que no se recirculará el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radioactivos a no ser que esté justificado.

Sección 5: Producción (Anexo 3 OMS) / Producción (Anexo 3 PIC/S)

En cuanto a la sección de producción ambos documentos prestan especial atención al tema de la contaminación cruzada y a la identificación de

parámetros críticos para garantizar la reproducibilidad de las operaciones.

El Anexo 3 OMS señala que los procedimientos operativos estándar deben estar disponibles y ser revisados regularmente, así como la supervisión o revisión por un operador distinto al que realizó la operación, también establece controles para la materia prima basada en sus especificaciones siendo la libración del producto terminado condicionada por los resultados de los ensayos de materia prima. Además también señala la necesidad de requerir equipos calibrados para medir la radioactividad, de no ser posible la calibración de estos equipos, los procedimientos documentados, pueden ser usados como alternativa. En esta sección el Anexo 3 OMS señala que la dispensación, envasado y transporte de radiofármacos debe cumplir con las regulaciones y recomendaciones internacionales establecidas por la OIEA.

También el Anexo 3 OMS hace mención a la validación de los métodos de esterilización, mientras que el Anexo 3 PIC/S señala el caso de los productos de llenado aséptico motivo por lo cual debe realizarse el ensayo de integridad de filtro de membrana, teniendo en cuenta los aspectos de protección radiológica.

Además es importante señalar que el Anexo 3 PIC/S resalta que debe ponerse especial atención a la validación de los sistemas informatizados en conformidad con lo establecido en el Anexo 11 PIC/S.

Sección 6: Etiquetado (Anexo 3 OMS)

Esta sección es ampliamente desarrollada por el Anexo 3 OMS, establece el tipo de información que debe ir en las etiquetas de los contenedores y envases, y el prospecto. Describe por separado las características que debe tener las etiquetas de los contenedores y de los envases. En cuanto al prospecto describe los puntos que deben ser desarrollados con la finalidad de brindar información del producto e indicaciones para su uso, además resalta la importancia de esta información para la preparación de kits.

El Anexo 3 PIC/S en la sección producción hace mención al respecto, aceptando que la mayor parte del etiquetado del envase primario se realice antes de la fabricación, por motivos de exposición a la radiación. Además señala que el etiquetado en los viales vacíos y cerrados no debe comprometer la esterilidad o impedir el control visual.

Sección 7: Registros de producción y distribución (Anexo 3 OMS) / Documentación (Anexo 3 PIC/S)

El Anexo 3 OMS, señala que los registros deben proporcionar una completa historia de la fabricación

de cada lote, así como los registros de recepción, almacenamiento, uso y eliminación de material radioactivo de acuerdo a las regulaciones de protección radiológica. Además señala que se deben mantener registros de distribución, y que el principal objetivo de los procedimientos de recojo es prevenir el uso del producto antes que el retorno, en caso sea necesario el retorno del producto debe ser realizado de acuerdo con las regulaciones de transporte nacionales e internacionales.

En este sentido el Anexo 3 PIC/S hace recomendaciones respecto a la gestión de la documentación, a las especificaciones de elementos críticos que pudieran tener un impacto crítico sobre la calidad, a los criterios de aceptación de los radiofármacos y los registros de las personas y equipos involucrados en las operaciones de fabricación de cada lote. Además determina que los registros deben mantenerse al menos durante tres años, salvo los requisitos nacionales exijan otros periodos de tiempo.

Sección 8: Garantía de la Calidad y control de calidad (Anexo 3 OMS) / Garantía de la calidad (Anexo 3 PIC/S) / Control de Calidad (Anexo 3 PIC/S)

El Anexo 3 OMS establece un capítulo Aseguramiento de la calidad y control de calidad especificando las principales responsabilidades de esta área sin diferenciar sus funciones. Sin embargo, también

menciona que cuando el tamaño del establecimiento lo permita, aseguramiento y control de calidad deben ser organizados en grupos separados.

Respecto al laboratorio de control de calidad recomienda la separación con el área de producción. El laboratorio de control debe ser adecuado para el almacenamiento de documentos y muestras, y la realización de todas las pruebas.

Es importante señalar que este anexo establece que todas las pruebas de las materias primas pueden ser remplazadas por un sistema de certificados proporcionado por los proveedores. Por último en este capítulo se señala dos puntos importantes respecto a la retención de las muestras de producto intermedio y terminado, así como a los procedimientos de muestreo.

El Anexo 3 PIC/S a diferencia del Anexo 3 OMS establece capítulos separados, por lo que se puede diferenciar claramente las funciones tanto de Aseguramiento de la calidad como de Control de Calidad. Respecto al capítulo de Aseguramiento de la Calidad este anexo considera las características particulares de los radiofármacos como son los pequeños volúmenes producidos, necesidad de administrar el radiofármaco antes de completar todos los análisis, protección contra la contaminación, evitar la contaminación cruzada, proteger al medio ambiente

y personal contra las radiaciones, registrar y evaluar los datos generados de los procesos, y determinar en base a una gestión de riesgos el alcance de la calificación y validación.

En cuanto al capítulo de Control de calidad da recomendaciones respecto a la liberación de los radiofármacos, periodo de validez, procedimientos en caso los productos se encuentren fuera de las especificaciones, implementación de un sistema de trazabilidad y verificación de la calidad de los materiales de partida.

Sección 9: Muestras de referencia y de retención
(Anexo 3 PIC/S)

El Anexo 3 OMS no establece un capítulo para este tema pero hace las respectivas recomendaciones en la sección anterior como se ha mencionado.

Al respecto el Anexo 3 PIC/S establece la retención de por lo menos 6 meses de cada lote de producto terminado, a menos que se justifique lo contrario mediante una gestión de riesgos. En el caso de las materias primas menos solventes, gases, ni agua, señala que deben conservarse al menos durante dos años, tras la liberación del producto, el periodo puede acortarse de acuerdo a la estabilidad del material.

Sección 10: Distribución (Anexo 3 PIC/S)

El anexo 3 PIC/S señala posibilidad de distribuir un producto terminado antes de tener todos los resultados de los ensayos, no obstante la administración no podrá realizarse en el centro receptor hasta que se tengan todos los resultados y sean valorados por una persona designada al efecto.

(2) Comparación y análisis de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones^(37,33)

A continuación se realizará el análisis de algunas Normas de Buenas Prácticas de Manufactura para radiofármacos emisores de positrones:

Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drugs-Parte 212, Título 21 del Código de Reglamentos Federales de los Estados Unidos, FDA, 2009⁽³⁷⁾.

Annex to the Good Manufacturing Practices Guidelines—Good Manufacturing Practices (GMP) for Positron Emitting Radiopharmaceuticals (PERs) (GUIDE-0071), División de Productos y Alimentos Saludables del Ministerio de Salud de Canadá, 2006⁽³³⁾.

De aquí en adelante se mencionaran como Parte 212 y Guía-0071, respectivamente. Estas normas son de carácter nacional para Estados Unidos y Canadá,

países en los cuales se ha desarrollado un anexo específico para los radiofármacos emisores de positrones debido a sus características especiales y al desarrollo vertiginoso de los últimos años. En la tabla 12 podemos observar las diferentes secciones de cada norma y se puede apreciar que ambos documentos no presentan en su totalidad una estructura armonizada por lo que se establecerá la relación de ambos mediante el contenido de las secciones.

Tabla 12. Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET

ESTADOS UNIDOS	CANADÁ
FDA 21CFR Part 212- Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drugs (Eff.12-12-2011)	GOOD MANUFACTURING PRACTICES (GMP) FOR POSITRON EMITTING RADIOPHARMACEUTICAL S (PERs)
Disposiciones generales	Introducción
Personal y recursos	Alcance
Garantía de la Calidad	Glosario de términos
Instalaciones y equipos	Definiciones
Control de Componentes, contenedores y cierres	Instalaciones
Producción y controles en proceso	Equipos
Laboratorio de control	Personal
Controles y criterios de aceptación para productos farmacéuticos terminados	Saneamiento
Envasado y Etiquetado	Control de materia prima
Distribución	Control de manufactura
Manejo de quejas	Departamento de control de Calidad

Archivos	Control de material de envase
	Control de producto terminado
	Archivos
	Muestras
	Estabilidad
	Productos estériles

Sección 1: Disposiciones Generales (Parte 212) / Introducción (Guía-0071) / Alcance (Guía-0071) / Glosario de términos (Guía-0071) / Definiciones (Guía-0071)

En esta primera sección de la Parte 212 se establecen las definiciones, el alcance y los mínimos requerimientos para asegurar la seguridad, identidad, concentración, calidad y pureza de los radiofármacos emisores de positrones. Es importante señalar que el alcance de este reglamento no aplica para los radiofármacos emisores de positrones destinados al uso en investigación. Al respecto la Guía-0071 presenta secciones separadas y hace énfasis a las características únicas de producción de los radiofármacos emisores de positrones.

Sección 2: Personal y recursos (Parte 212) / Personal (Guía-0071)

Ambos reglamentos establecen que el personal debe tener el entrenamiento y experiencia suficiente para realizar sus funciones. La Guía-0071 hace mayor detalle al respecto señalando que el responsable del establecimiento debe tener conocimiento en radiofármacos emisores de positrones y tomografía

por emisión de positrones así como experiencia en ciencias radiofarmacéuticas o medicina nuclear.

Sección 3: Garantía de la calidad (Parte 212)

Establece las actividades que deben realizarse para asegurar la calidad de los radiofármacos PET. Se consideran las operaciones de producción, los materiales utilizados, especificaciones establecidas, registros de producción y procedimientos de investigación en caso de ser necesarios.

Sección 4: Instalaciones y equipos (Parte 212) /
Instalaciones (Guía-0071) /Equipos (Guía-0071)

La Parte 212 señala que las instalaciones deben ser adecuadas para garantizar la manipulación ordenada de los materiales y equipos, prevenir las confusiones, y prevenir la contaminación de equipos o productos por sustancias, personal o condiciones ambientales que podrían tener un efecto adverso en la calidad del producto.

Con respecto al equipamiento hace énfasis en la implementación de procedimientos y en el mantenimiento y construcción. La implementación de procedimientos tiene como finalidad asegurar el uso, mantenimiento e instalación apropiado del equipamiento para obtener resultados válidos repetitivamente. Además los equipos deben ser construidos y mantenidos de manera que las superficies en contacto con los componentes,

materiales en proceso y fármacos emisores de positrones no sean reactivos, aditivos, ni absorbentes con el fin de no alterar la calidad del medicamento.

La Guía-0071 presenta secciones separadas para las instalaciones y equipamiento. En la sección de instalaciones se menciona que tanto en la fabricación, envasado, etiquetado, almacenamiento y pruebas de control de calidad de los radiofármacos emisores de positrones como en los generadores se debe prevenir la contaminación cruzada y confusiones con fuentes radioactivas no deseadas. También señala que las instalaciones donde se manipula radiactividad deben ser claramente identificadas y de acceso restringido, y siempre que sean posibles las áreas de síntesis radioquímica, control de calidad, envasado y almacenamiento deben ser separadas por una barrera física.

Además la guía hace recomendaciones detalladas respecto a las áreas de trabajo asépticas para la fabricación estéril de radiofármacos emisores de positrones como el uso de presión positiva y negativa, manejo de aire proveniente de áreas radioactivas y limpieza de líneas de transferencia.

En la sección de equipos se hace recomendaciones respecto a los blancos utilizados para la producción de radionucleidos, aparatos de radiosíntesis y equipos para medir la radioactividad. Además de poner énfasis

en el establecimiento de procedimientos operativos estandarizados y calificación de equipos críticos.

Sección 5: Control de componentes, contenedores y cierres (Parte 212) / Control de materia prima (Guía-0071) / Control de material de envase (Guía-0071)

Ambos documentos señalan la importancia de establecer procedimientos escritos, especificaciones y los controles a realizar a los materiales usados en la producción de radiofármacos PET.

La Parte 212 explica con más detalle los criterios a tener en cuenta para establecer en que casos se deben o no se deben realizar pruebas de identidad específica a los ingredientes destinados a la producción de un radiofármaco PET, siendo suficiente en muchos casos la evaluación mediante el certificado de análisis. Además también se mencionan los cuidados que se deben tener con la manipulación y almacenamiento.

La Guía-0071 presenta dos secciones, en la primera sección Control de materia prima hace mención de la importancia de establecer criterios de aceptación para el blanco (sustancia química a bombardear) y también para el método de reciclado. Además señala que se debe realizar el control de los tres primeros lotes de radionucleidos recibidos y luego en intervalos apropiados, mínimo trimestralmente. La segunda sección Control de material de envase hace mención

a la reutilización de blindajes de plomo en los generadores y los estudios de compatibilidad de los materiales en contacto directo con el radiofármaco PET.

Sección 6: Producción y controles en proceso (Parte 212) / Control de manufactura (Guía-0071)

La Parte 212 establece y describe la información que deberían incluir los documentos y registros relacionados a la producción y control en proceso que debe realizarse para asegurar la identidad, concentración, calidad y pureza del radiofármaco PET. También menciona que se deben mantener registros de las verificaciones de limpieza a áreas y equipos, controles de los materiales en proceso, y procesos de verificación.

Al respecto, la Guía-0071 hace mención a los datos que se deben incluir en la fórmula maestra considerando el envasado y la identificación de los contenedores blindados. Se considera el uso de la validación de proceso retrospectiva considerando específicamente a la pureza radionucleídica, pureza radioquímica, esterilidad y endotoxinas. También se señala la prueba de integridad de filtro y la posibilidad de la refiltración, así como la validación de los sistemas computarizados, limpieza y esterilidad, de las pruebas para el producto y la evaluación del sistema de recojo.

Sección 7: Laboratorio de control (Parte 212) /
Departamento de control de calidad (Guía-0071)

En la Parte 212 se hacen recomendaciones generales respecto a establecer procedimientos escritos sobre las pruebas a realizar, especificaciones y estándares, métodos analíticos, equipamiento y los registros que se deben mantener para asegurar la calidad del radiofármaco PET. También hacen recomendaciones muy generales respecto a establecer un programa de estabilidad y su uso para determinar las condiciones de almacenamiento y fecha de expiración.

Así mismo, la Guía-0071 señala claramente la responsabilidad de la liberación del producto, la posibilidad de liberar el lote antes de completar las pruebas de endotoxinas y esterilidad; así como el estricto cumplimiento del almacenamiento, transporte y manipulación de los radiofármacos PET de acuerdo a las regulaciones de la Comisión Canadiense de Seguridad Nuclear.

Sección 8: Controles y criterios de aceptación para
productos farmacéuticos terminados (Parte 212) /
Control de producto terminado (Guía-0071)

En esta sección ambos reglamentos establecen la existencia de procedimientos y especificaciones escritas para la liberación de los radiofármacos PET, considerando que en muchas ocasiones no se pueden llevar a cabo todos los análisis para la liberación del

producto final, por lo que el establecimiento de registros y validación de los procesos resulta clave.

La Parte 212 señala que la prueba de esterilidad deberá realizarse dentro de las 30 horas después de la producción; también establece la liberación condicional del producto final, así como las acciones a tomarse en caso el producto no cumpla con las especificaciones establecidas. Al respecto, la Guía-0071 también señala la posibilidad de liberar el producto antes completar las pruebas de esterilidad y endotoxinas teniendo en cuenta que deberán ser completadas lo antes posible y previa validación del proceso.

Sección 9: Envasado y etiquetado (Parte 212)

La Parte 212 hace mención de forma general sobre el etiquetado y envasado. La Guía-0071 no establece una sección especial, pero este tema es cubierto en la parte de control de fabricación (sección 6).

Sección 10: Distribución (Parte 212)

La Parte 212 señala los registros que se deberían establecer y la información que deberían incluir; mientras la Guía-0071 hace mención a las condiciones de transporte en la sección de Pruebas de Materia Prima.

Sección 11: Manejo de quejas (Parte 212)

Esta sección establece qué procedimientos deberían existir para la recepción y manejo de las quejas concernientes a la calidad, pureza, o posibles reacciones adversas debido al uso de un radiofármaco PET.

Sección 12: Archivos (Parte 212) / Archivos (Guía-0071)

La Parte 212 establece que todos los documentos deberán ser mantenidos por un periodo de por lo menos un año desde la fecha de liberación del producto final; mientras que la Guía-0071 hace una lista de los documentos que deberán ser apropiadamente mantenidos.

Sección 13: Saneamiento (Guía-0071)

Establece que debe existir un sistema especializado de desecho para los efluentes radioactivos; además de cumplirse con las regulaciones de la Comisión Canadiense de Seguridad Nuclear.

Sección 14: Muestras (Guía-0071)

Establece que una muestra de materia prima no radioactiva deberá ser retenida por el fabricante por tres meses después del último uso en la fabricación, a menos que existan otras especificaciones; mientras que las muestras del producto final deberán ser retenidas como mínimo por tres meses desde que el

producto final es liberado, considerando las pruebas retrospectivas que no se realizaron.

Sección 15: Estabilidad (Guía-0071)

La Guía-0071 establece un programa de estabilidad más detallado respecto a los parámetros a considerar para su desarrollo; mientras que la Parte 212 hace mención sobre la estabilidad en la sección de laboratorio de control como se ha mencionado antes.

Sección 16: Productos estériles (Guía-0071)

Establece una lista de actividades que deberían desarrollarse en áreas o sistemas asépticos. Se consideran actividades como la adición del diluyente usando jeringas, componentes que podrían ser necesarios conectar después del llenado del producto final, muestreo del producto final, ensamblado de la unidad de radiosíntesis, prueba de la integridad del filtro esterilizante, velocidad del aire en las áreas asépticas entre otras.

1.2.5. Normas internacionales de protección radiológica

A continuación se hace una breve mención de las principales organizaciones y algunas publicaciones referentes a los aspectos de protección radiológica que pueden servir de consulta en la práctica radiofarmacéutica.

Las principales organizaciones internacionales encargadas de desarrollar un sistema internacional para la protección radiológica son: Organización Internacional de Energía

Atómica (OIEA), Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR), Comité Científico de la Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR) y la Asociación Internacional de Protección Radiológica (AIPR). Estas 4 organizaciones son los pilares de la protección radiológica y cada una de ellas cumple un papel importante en los temas de protección radiológica y el uso óptimo de las fuentes radiactivas. En este sentido la OIEA establece normas de seguridad y las prepara para su aplicación, la CIPR genera recomendaciones que son el fundamento de las normas básicas de protección radiológica, la UNSCEAR elabora informes científicos basados en el estudio de los efectos de la radiación ionizante y la AIPR promueve la participación de los diferentes profesionales en el campo de la protección radiológica.

A nivel nacional cada país tiene organismos que basados en el sistema internacional de protección radiológica establecen el marco regulatorio para el uso de fuentes radiactivas y los temas de protección radiológica; siendo entre los más representativos la Comisión Reguladora Nuclear de los Estados Unidos (CRN), Comisión Canadiense de Seguridad Nuclear (CNSC) y en la Unión Europea la Comunidad Europea de Energía Atómica (EURATOM).

En la tabla 13 se mencionan algunas de las principales publicaciones de la OIEA relacionadas con los temas de protección radiológica, uso de fuentes radiactivas,

producción de radionucleidos por ciclotrón, producción de radiofármacos y la gestión de la calidad. Estas publicaciones demuestran el importante papel que cumple la OIEA el desarrollo de la radiofarmacia.

Tabla 13. Publicaciones de la Organización Internacional de Energía Atómica

PROTECCIÓN RADIOLÓGICA Y FUENTES RADOACTIVAS
Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation Safety Guide.2002.
International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. 2003.
Optimización de la protección radiológica en el control de la exposición ocupacional. 2005.
Strategy and Methodology for Radioactive Waste Characterization. 2007.
Security in the Transport of Radioactive Material. 2008.
Security of Radioactive Sources. 2009.
PRODUCCIÓN DE RADIONUCLEIDOS POR CICLOTRÓN
Cyclotron Produced Radionuclides: Guidelines for Setting Up a Facility. 2009.
Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. 2009.
Cyclotron Produced Radionuclides: Principles and Practice. 2009.
RADIOFARMACIA: PRODUCCIÓN Y GESTIÓN DE LA CALIDAD
Radioisotope Handling Facilities and Automation of Radioisotope Production. 2005.
Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy: A Safe and Effective Approach.2008.

Auditorías de gestión de la calidad en prácticas de medicina nuclear. 2009.
Strategies for Clinical Implementation and Quality Management of PET Tracers. 2009.
Competency Based Hospital Radiopharmacy Training. 2010.
Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [¹⁸ F]Fluorodeoxyglucose (FDG). 2012.

1.3. Tercera etapa: Elaboración del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones.

En esta etapa se desarrolló el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones, que tiene como objetivo ser una propuesta que sirva para el desarrollo de un sistema de calidad adecuado para la fabricación de los radiofármacos PET.

La producción de radiofármacos PET debe realizarse bajo los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, con especial énfasis en la parte de producción de productos estériles en el caso sean inyectables y normas de protección radiológica. Además de considerar las características que diferencian a los radiofármacos PET de los radiofármacos convencionales.

En el Perú no existe una reglamentación específica referente a la fabricación de los radiofármacos PET; por lo que, para la elaboración del presente manual, se han considerado los documentos analizados en la primera parte, pero que necesitan ser

adaptados para poder ser implementados en centros productores de radiofármacos PET. Es importante mencionar que debido a que las BPM publicadas por la DIGEMID⁽⁶⁾ corresponden al Informe 32, se ha considerado revisar el Informe 45 de BPM de la OMS publicado en el 2011⁽⁵⁰⁾, a fin de tomar en cuenta conceptos como la “revisión de la calidad del producto” y “gestión de riesgo” en el manual elaborado.

De acuerdo con lo analizado en la segunda parte, se puede apreciar que los documentos referidos a las buenas prácticas de manufactura de radiofármacos y radiofármacos PET presentan diferencias en estructura, alcance y contenido debido al diferente desarrollo de la práctica radiofarmacéutica de cada país o región. Por otro lado, el desarrollo de los radiofármacos PET se ve reflejado en la publicación de nuevas monografías, actualización de capítulos de la Farmacopea Europea y la de los Estados Unidos; así como la aprobación de comercialización de nuevos productos radiofarmacéuticos PET; además de la publicación de recientes guías referidas exclusivamente al aseguramiento de la calidad y fabricación de fludesoxiglucosa ¹⁸F, el radiofármaco PET de mayor aplicación clínica a nivel mundial.

La tabla 14 basada en la regulación peruana y los aspectos propios de los radiofármacos PET, refleja los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET. Un mayor alcance entre las diferencias de los radiofármacos PET y los radiofármacos tecnecios puede ser consultado en la publicación de la OIEA Strategies for Clinical Implementation and Quality Management of PET Tracers, 2009⁽⁵¹⁾.

Tabla 14. Principios de las Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones

RADIO	FÁRMACO	PET
<p style="text-align: center;"><i>PROTECCIÓN RADIOLÓGICA</i></p> <p>Ley 28028: Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante</p> <p>Reglamento de la Ley 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante (D.S. N.º 039-2008-EM)</p> <p>Reglamento de Seguridad Radiológica (D.S. N.º 009-97-EM)</p> <p>Norma Técnica SF.001.2011 Requisitos de Seguridad Física en Fuentes Radiactivas (R.P. 131-11-IPEN/PRES)</p>	<p style="text-align: center;"><i>BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA</i></p> <p>Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. DIGEMID 1999. Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM</p> <p>Normas complementarias y de apoyo. Capítulo XVII, Productos Farmacéuticos Estériles.</p> <p>Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos. Resolución Ministerial N° 805-2009-MINSA Publicado: 25 de Noviembre del 2009</p>	<p style="text-align: center;"><i>RADIOFÁRMACOS EMISORES DE POSITRONES</i></p> <p>-Radiofármacos PET poseen una vida media física corta. -Son producidos en un Ciclotrón, algunos en generadores. -Son moléculas biológicamente activas que son sintetizadas con un isótopo unido covalentemente a un sitio específico dentro de la molécula. -Requieren tiempos de síntesis cortos, necesidad de precursores. Son posibles moléculas simples con N-13 y O-15. -Control de calidad elaborado, ya que el radiofármaco PET es sintetizado cada día. -Se permite la liberación paramétrica si esta validado. -Múltiples síntesis en el mismo día por la corta vida media física. -Son emisores β^+, $\gamma=2x511$ KeV; requieren 70 mm de blindaje de plomo. -Dosis preferentemente en jeringas, listas para inyectar minimizando la manipulación. -Debe ser Estéril y tener niveles de endotoxinas por debajo de 175/V (IU)</p>

Basado en lo anterior se ha elaborado la propuesta del Manual de Buenas Prácticas Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones (Anexo), que en su estructura presenta 24 capítulos con especial énfasis al tema de protección radiológica, estabilidad y producción estéril. El contenido de los capítulos establecidos en el presente manual, tiene como base los manuales, guías y capítulos de farmacopeas anteriormente analizadas. Es importante mencionar que algunas de las recomendaciones propuestas en el presente manual pueden ser contrarias a las recomendaciones de las BPM de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID, por lo que la implementación del manual debe ser realizada teniendo en cuenta el marco regulatorio nacional y los diversos aspectos de nuestra realidad nacional, por este motivo la segunda parte de este trabajo pretende dar un mayor alcance al respecto.

2. Implementación de un Sistema de Gestión de la Calidad (Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET y Normas ISO 9001:2008)

La implementación de un Sistema de Gestión de Calidad es un paso crítico para el desarrollo de toda organización, por este motivo se plantea una propuesta que permita la implementación del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para tomografía por emisión de positrones y las Normas ISO 9001:2008. Este sistema integrado de gestión, permitirá minimizar costos, burocracia, documentación, etc, en favor del mantenimiento y mejora continua de toda la organización, garantizando la obtención de un medicamento seguro, eficaz y de calidad con el objetivo de satisfacer a los clientes.

De acuerdo con Claver⁽⁵²⁾ no existe una secuencia universal para implantar un sistema de gestión de la calidad, ya que cada organización es diferente y se debe ajustar estas etapas a sus particularidades. Sin embargo, como señala Camisón⁽⁵³⁾ la implantación del SGC acorde con la norma ISO 9001 precisa de un proceso organizado y cuidadosamente planificado.

Para implementar el sistema integrado de gestión de la calidad propuesto en un Centro Radiofarmacéutico PET, se han establecido las siguientes etapas:

- a) Decisión y compromiso de la dirección.
- b) Planificación y organización del proyecto
- c) Autodiagnóstico preliminar
- d) Información, sensibilización y formación
- e) Desarrollo del Sistema de Gestión de la Calidad
- f) Documentación del Sistema de Gestión de la Calidad.
- g) Implantación del Sistema de Gestión de la Calidad.
- h) Seguimiento y mejora del sistema

Se desarrollan las etapas en las cuales se deben considerar las características propias de un centro radiofarmacéutico PET, las recomendaciones del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones propuesto y el marco regulatorio nacional.

2.1. Información, sensibilización y formación

El éxito de la implantación de un sistema de gestión de calidad esta basada en la participación activa y constructiva de todo el personal de la organización. Se debe brindar información completa del proyecto de implementación y el beneficio para la organización, así como concientizar a cada miembro del rol que cumple en el sistema. En los programas de capacitación se deben establecer temas referentes al sistema de gestión de la calidad, buenas prácticas de manufactura de radiofármacos y normas de protección radiológica con la finalidad que cada persona cumpla de manera adecuada con sus funciones.

2.2. Desarrollo del Sistema de Gestión de la Calidad

Bajo los requisitos del marco legal nacional se desarrolla el Sistema de Gestión de Calidad basado en el Manual Elaborado de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET y la Norma ISO 9001:2008. A continuación se identifican las normas legales y reglamentos aplicables a un centro de producción de radiofármacos PET, se establece la correspondencia entre el manual elaborado y la NTP-ISO 9001:2009 y por último se identifican los procesos estratégicos, clave y de apoyo de un centro radiofarmacéutico PET.

2.2.1. Identificación de Normas Legales y Reglamentos.

Se identifican todas las normas y reglamentos nacionales que son aplicables a un centro de producción de radiofármacos PET (Tabla 15).

Como se ha mencionado anteriormente muchos de estos reglamentos necesitan ser adaptados a las particularidades de la fabricación de radiofármacos por lo que el manual elaborado cumplirá un rol fundamental en el desarrollo del sistema de gestión de la calidad.

Tabla 15. Normas Legales y Reglamentos aplicables a un centro de producción de radiofármacos PET

DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS (DIGEMID)	
Legislación/Normatividad	Título
Ley N° 26842 Publicado: 20 de Julio de 1997	Ley General de Salud
Ley N° 29459 Publicado: 26 de Noviembre del 2009	Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios
Resolución Ministerial N° 737-2010/MINSA Publicado: 22 de Setiembre del 2010	Directiva Administrativa N°-165 -MINSA/DIGEMID V.O1 Directiva Administrativa para la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura en Laboratorios Nacionales y Extranjeros

Decreto Supremo N° 016-2011/SA Publicado: 30 de Julio del 2011	Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios
Decreto Supremo N° 014-2011/SA Publicado: 30 de Julio del 2011	Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos
Resolución Ministerial N° 805-2009-MINSA Publicado: 25 de Noviembre del 2009	Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos
Resolución Ministerial N° 539-99-SA/DM Aprobado: 30 de Octubre de 1999 Publicado: 06 de Noviembre de 1999	Guía de Inspección para Establecimientos de Producción Farmacéutica
Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM Aprobado: 08 de Febrero de 1999 Publicado: 11 de Febrero de 1999	Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos

OFICINA TÉCNICA DE LA AUTORIDAD NACIONAL (OTAN-IPEN)	
Legislación/Normatividad	Título
Ley 28028	Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante
D.S. N. ° 039-2008-EM	Reglamento de la Ley 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante
D.S. N. ° 009-97-EM	Reglamento de Seguridad Radiológica
R.P. 131-11-IPEN/PRES	Norma Técnica SF.001.2011 Requisitos de Seguridad Física en Fuentes Radiactivas

2.2.2. Compatibilidad del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET con las Normas ISO 9001:2008

La Norma ISO 9001:2008 se basa en la gestión de procesos por lo que se puede extender a toda la organización a diferencia de las BPM de radiofármacos PET que establece recomendaciones referentes a la fabricación del producto. Para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad ISO 9001: 2008, se ha utilizado la Norma Técnica Peruana NTP-ISO 9001:2009⁽¹⁰⁾. La tabla 16 refleja que ambos sistemas presentan elementos comunes que se pueden combinar. Un sistema de gestión integrado puede lograr que la organización disminuya costos, burocracia y documentación puntos claves para la implementación en

organizaciones que pueden ser pequeñas como los centros productores de radiofármacos PET.

Tabla 16. Correspondencia entre la Norma NTP-ISO 9001:2009 y la propuesta del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET

SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD NTP-ISO 9001:2009		MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE RADIOFÁRMACOS PARA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES	
Introducción (Titulo solamente)			1 INTRODUCCIÓN PRINCIPIO
Generalidades	0.1	1 6	
Enfoque basado en procesos	0.2		
Relación con la Norma ISO 9004	0.3		
Compatibilidad con otros sistemas de gestión	0.4		
Objeto y campo de aplicación (Titulo solamente)	1	2	3 FINALIDAD 5 OBJETIVO ALCANCE
Generalidades	1.1	3	
Aplicación	1.2	5	
Referencias normativas	2	4	4 BASE LEGAL
Términos y definiciones	3	7	7 GLOSARIO DE TÉRMINOS
Sistema de gestión de la calidad (Titulo solamente)	4	8	8 GARANTÍA DE CALIDAD
Requisitos Generales	4.1		
Requisitos de la documentación (Titulo solamente)	4.2		
Generalidades	4.2.1		

Manual de calidad	4.2.2	15	DOCUMENTACIÓN
Control de los documentos	4.2.3		
Control de los registros	4.2.4		
		9	SEGURIDAD Y PROTECCIÓN RADIOLÓGICA
Responsabilidad de la dirección (Titulo solamente)	5		
Compromiso de la dirección	5.1		
Enfoque al cliente	5.2		
Política de la calidad	5.3		
Planificación (Titulo solamente)	5.4		
Objetivos de la calidad	5.4.1		
Planificación del sistema de gestión de la calidad	5.4.2		
Responsabilidad, autoridad y comunicación (Titulo solamente)	5.5		
Responsabilidad y autoridad	5.5.1		
Representante de la dirección	5.5.2		
Comunicación interna	5.5.3		
Revisión por la dirección (Titulo solamente)	5.6		
Generalidades	5.6.1		
Información de entrada para la revisión	5.6.2		
Resultados de la revisión	5.6.3		

Gestión de los recursos (Titulo solamente)	6		
Provisión de recursos	6.1	12	PERSONAL Protección radiológica
Recursos humanos (Titulo solamente)	6.2	13	INSTALACIONES
Generalidades	6.2.1	14	EQUIPOS
Competencia, formación y toma de conciencia	6.2.2		
Infraestructura	6.3		
Ambiente de trabajo	6.4		
Realización del producto (Titulo solamente)	7		
Planificación de la realización del producto	7.1		
Procesos relacionados con el cliente (Titulo solamente)	7.2	10	GESTIÓN DE QUEJAS
Determinación de los requisitos relacionados con el producto	7.2.1	16	PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO
Revisión de los requisitos relacionados con el producto	7.2.2	17	CONTROL DE CALIDAD Control de material auxiliar, materia prima, material de acondicionamiento e insumos
Comunicación con el cliente	7.2.3		
Diseño y desarrollo (Titulo solamente)	7.3		Controles y criterios de aceptación para productos radiofarmacéuticos PET terminados
Planificación del diseño y desarrollo	7.3.1		
Elementos de entrada para el diseño y desarrollo	7.3.2		
Resultados del diseño y desarrollo	7.3.3		

Revisión del diseño y desarrollo	7.3.4	18	ESTABILIDAD
Verificación del diseño y desarrollo	7.3.5		
Validación del diseño y desarrollo	7.3.6		
Control de los cambios del diseño y desarrollo	7.3.7	19	PRODUCCIÓN ESTÉRIL
Compras (Titulo solamente)	7.4		
Proceso de compras	7.4.1	20	ENVASADO Y ETIQUETADO
Información de las compras	7.4.2		
Verificación de los productos comprados	7.4.3		
Producción y prestación del servicio (Titulo solamente)	7.5	21	MUESTRAS DE REFERENCIA Y RETENCIÓN
Control de la producción y de la prestación del servicio	7.5.1		
Validación de los procesos de la producción y de la prestación del servicio	7.5.2	22	DISTRIBUCIÓN
Identificación y trazabilidad	7.5.3		
Propiedad del cliente	7.5.4	23	GESTIÓN DE DESECHOS RADIATIVOS
Preservación del producto	7.5.5		
Control de los equipos de seguimiento y de medición	7.6		

Medición, análisis y mejora (Titulo solamente)	8		
Generalidades	8.1		
Seguimiento y medición (Titulo solamente)	8.2	24	AUTOINSPECCIÓN
Satisfacción del cliente	8.2.1		
Auditoria interna	8.2.2		
Seguimiento y medición de los procesos	8.2.3	11	RETIRO O DEVOLUCIÓN DE UN PRODUCTO
Seguimiento y medición del producto	8.2.4		
Control del producto no conforme	8.3		
Análisis de datos	8.4		
Mejora (Titulo solamente)	8.5		
Mejora continua	8.5.1		
Acción correctiva	8.5.2		
Acción preventiva	8.5.3		

2.2.3. Identificación de los procesos del sistema de gestión de la calidad: procesos estratégicos, operativos y de soporte.

En la fabricación de radiofármacos PET un solo vial puede ser el resultado de toda la producción, y de acuerdo a las necesidades de actividad (mCi o MBq) solicitadas por los clientes, será fraccionado. En este punto la logística para la producción, control de calidad y distribución del radiofármaco PET es un punto crítico debido a la corta vida media de estos productos, un retraso en alguno de los procesos puede significar no cumplir con las necesidades

del cliente. A todo esto debe sumarse la dificultad para la realización del mantenimiento de equipos complejos (ciclotrón y módulos de síntesis), procesos de síntesis con rendimientos variables debido a múltiples factores y capacitación del personal.

Por lo tanto, la determinación y gestión de los diferentes procesos relacionados entre sí dentro de una organización, promoverá el funcionamiento eficaz de esta a través del control continuo de los procesos individuales dentro del sistema de procesos.

Un enfoque de este tipo, cuando se utiliza dentro de un sistema de gestión de la calidad, enfatiza la importancia de⁽¹⁰⁾:

- a) la comprensión y el cumplimiento de los requisitos,
- b) la necesidad de considerar los procesos en términos que aporten valor,
- c) la obtención de resultados del desempeño y eficacia del proceso, y
- d) la mejora continua de los procesos con base en mediciones objetivas,

En la figura 4 se muestra el mapa de procesos de un centro de producción de radiofármacos PET, donde se ha identificado la interacción de los diferentes procesos y se han clasificado en procesos estratégicos, claves y de apoyo.

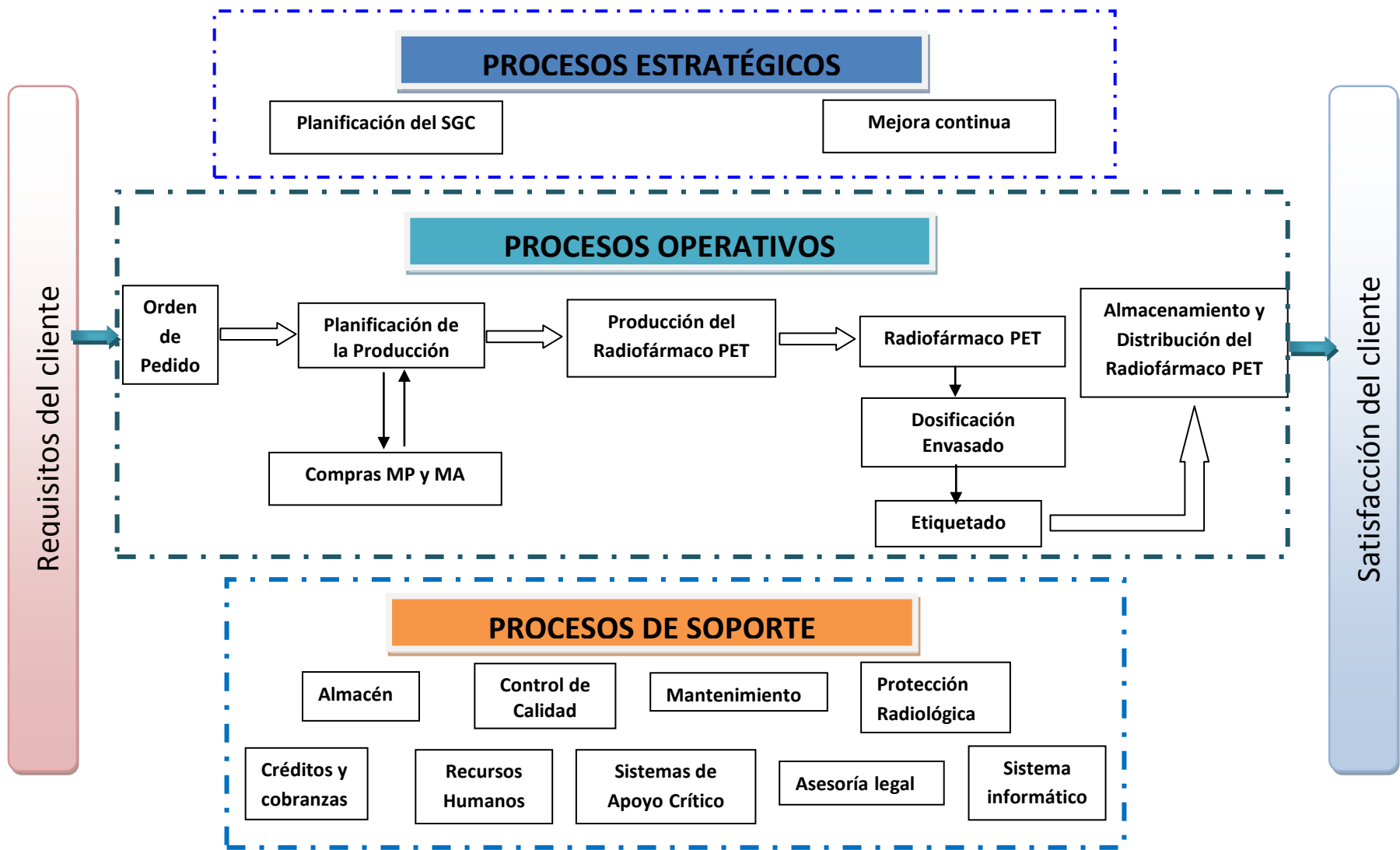


Figura 4. MAPA DE PROCESOS: IDENTIFICACIÓN DE LA INTERACCIÓN DE PROCESOS EN UN CENTRO RADIOFARMACÉUTICO PET.

2.3. Documentación del Sistema de Gestión de la Calidad

Una organización tiene flexibilidad en la manera en que selecciona la documentación de su sistema de gestión de la calidad. Cada organización individual debería desarrollar la cantidad de documentación que necesite para demostrar la eficacia de la planificación, operación, control y mejora continua de su sistema de gestión de la calidad y de sus procesos.

En la tabla 17 se muestra una lista de documentos base que son requeridos por la NTP ISO 9001:2009 y el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones.

Tabla 17. Lista de documentos del Sistema de Gestión de Calidad

Política de la calidad y objetivos
Manual de calidad
Manual de funciones
Acta de revisión por la dirección
Gestión de riesgos para la calidad
Revisiones de calidad de producto
Plan de emergencia e instructivos referidos a la seguridad radiológica
Sistema de contabilidad de fuentes (ubicación y descripción de fuentes)
Programa de capacitación
Programa de mantenimiento y calificación de instalaciones
Limpieza de instalaciones
Monitoreo ambiental
Programa de control radioactivo
Control al ingreso de áreas limpias
Programa de mantenimiento, calibración y calificación de equipos
Calificación de proveedores
Validación de los sistemas informatizados

Validación de los procesos de fabricación
Órdenes de pedido
Órdenes de fabricación
Fórmula maestra
Registro de proceso de lote
Especificaciones y procedimientos del material auxiliar, materia prima, material de acondicionamiento e insumos
Especificaciones y procedimientos del producto radiofarmacéutico PET terminado
Programa de estabilidad
Procedimiento de liberación del lote
Procedimiento de liberación condicional final
Procedimiento de envasado y etiquetado
Procedimientos para las muestras de referencia y retención
Procedimiento de distribución
Procedimiento de gestión de quejas
Procedimiento de retiro y devolución del producto
Procedimiento de gestión de desechos radiactivos
Informe de auditoria
Informe de no conformidad
Informe de acción correctiva

2.4. Implantación del Sistema de Gestión de la Calidad

La implantación del sistema, es una fase que se debe solapar a la anterior, de forma que se vayan introduciendo escalonadamente los procedimientos e instrucciones de trabajo al ritmo que se vayan definiendo y aprobando. La gradualidad de la implantación es muy recomendable para facilitar la absorción por las personas del cambio de modelo organizativo, así como para ir testando las decisiones y la idoneidad del diseño de los procedimientos, junto con la detección de las primeras no conformidades. Debe recordarse que introducir un nuevo SGC no ha de conducir a la parálisis de la empresa, que

debe proseguir sus actividades al mejor ritmo posible al tiempo que van calando en los grupos y los empleados los nuevos métodos de trabajo⁽⁵³⁾.

Los aspectos de la fabricación de radiofármacos PET mencionados en el Manual diseñado y no contemplados por el Manual de BPM DIGEMID⁽⁶⁾ deberán ser sometidos a evaluación por el ente regulador para su aprobación en la implementación (Tabla 18).

Tabla 18. Aspectos de la implementación a evaluar

Aspectos	Descripción
Personal	El número de personal debe ser de acuerdo al tamaño y complejidad de las operaciones. Una sola persona altamente calificada puede realizar toda la fabricación. Se deben documentar las autoverificaciones.
Instalaciones	La posibilidad de utilizar un área para diversos fines (síntesis radioquímica, control de calidad y envasado).
Documentación	Se debe tener en cuenta el corto periodo de almacenamiento de documentos debido al tiempo de vida del producto. Se propone 1 año.
Control de calidad	Se considera apropiado el certificado de análisis del proveedor para determinar el cumplimiento de las especificaciones del material auxiliar, materia prima, material de acondicionamiento e insumos. En el caso de precursores se recomienda la realización de una prueba de identidad (p.ej., determinación del punto de fusión u otras pruebas adecuadas).
	Condiciones para la liberación del producto antes de completar todas las pruebas.
	La Liberación condicionada final de un lote cuando no sea posible completar una prueba de control de calidad debido a una falla en el equipo de análisis. Los productos radiofarmacéuticos PET no pueden ser liberados sin determinar su identidad y pureza radioquímica. No podrá liberarse

	otro lote hasta que se halla corregido el mal funcionamiento del equipo analítico y completado el análisis omitido.
Estabilidad	Las recomendaciones establecidas para el estudio de estabilidad deberán ser sometidas a evaluación.
Envasado y Etiquetado	Realización del etiquetado antes de la fabricación debido a las consideraciones radioactivas. Además si el envase final no es adecuado para el etiquetado, la etiqueta debe aparecer en el contenedor blindado.
Muestras de referencia y retención	El tiempo de almacenamiento de las muestras de producto final deberá ser evaluado. En el manual propuesto se recomienda 3 meses.
Distribución	La posibilidad de distribuir un producto terminado antes de disponer de los resultados de todos los ensayos pertinentes y siempre que se haga bajo condiciones controladas.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con la revisión de la reglamentación nacional, el Manual de BPM de Productos Farmacéuticos (DIGEMID 1999)⁽⁶⁾ no considera los aspectos propios de la fabricación de los radiofármacos PET por lo que necesita ser adaptado. Además, la mayoría de radiofármacos PET son de administración parenteral así que deben de cumplir con los requisitos de esterilidad y condiciones asépticas de acuerdo a las normas complementarias de fabricación de productos farmacéuticos estériles, cuando sea posible. Este es un punto crítico debido a temas de protección radiológica y al corto tiempo de vida media de los radionucleidos emisores de positrones. Por otro lado, los estudios de estabilidad de los radiofármacos requieren que se consideren aspectos no contemplados en la Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos, Resolución Ministerial N° 805-2009-MINSA⁽¹¹⁾.

Desde el punto de vista de la práctica con fuentes radioactivas, no existe un reglamento específico o más detallado sobre instalaciones radioactivas que contengan un ciclotrón considerando los requisitos de seguridad radiológica, y otras operaciones que se realizan con material radioactivo como parte del proceso de fabricación y control del producto.

En cuanto a los documentos internacionales analizados, los manuales de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos y Radiofármacos PET presentan diferencias en alcance, estructura y contenido. Estas diferencias también se pueden observar entre los diferentes capítulos y monografías de la Farmacopea de los Estados Unidos y la Farmacopea Europea, además de las recientes revisiones. Es importante resaltar los diferentes documentos de orientación que han sido publicados por la FDA, EAMN y OIEA en los aspectos de buenas prácticas de manufactura de radiofármacos PET y temas de protección radiológica, respectivamente.

La propuesta del Manual de Buenas de Prácticas de Manufactura de Radiofármacos PET, elaborado, está basado en los principios y conceptos internacionales aplicados a la fabricación de los radiofármacos PET; presenta 23 capítulos con especial énfasis en las normas complementarias referidas a la fabricación de productos estériles, protección radiológica y estabilidad. Algunas de las recomendaciones propuestas en el presente manual pueden ser contrarias a lo establecido por el Manual de BPM de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID, por lo que la implementación del manual debe ser realizada teniendo en cuenta el marco regulatorio nacional y los diversos aspectos de nuestra realidad nacional.

El Sistema de Gestión de Calidad propuesto está basado en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones y las Normas ISO 9001:2008. Para su implementación en un Centro Radiofarmacéutico PET se proponen 8 etapas. En esta parte se logró identificar y establecer las normas legales y reglamentos nacionales, la compatibilidad del manual elaborado con las Normas ISO 9001:2008, los procesos estratégicos, claves y de apoyo, la documentación necesaria y aquellas recomendaciones realizadas en el manual elaborado que deben ser sometidas a evaluación ante el ente regulador.

V. CONCLUSIONES

- a) Al no existir una normativa nacional que considere la fabricación de radiofármacos, la presente propuesta pretende ser un documento orientativo en la fabricación de los radiofármacos PET que permita la adaptación de las BPM de productos farmacéuticos, considerando las normas de protección radiológica y los aspectos propios de la fabricación de este tipo de medicamentos, que son únicos.
- b) La propuesta de implementación del Manual de Buenas Prácticas Manufactura de Radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones integrado con un Sistema de Gestión de Calidad ISO 9001:2008, permite la aplicación de un Sistema de Calidad a favor del mantenimiento y mejora continua de toda la organización, garantizando la obtención de un medicamento seguro, eficaz y de calidad con el objetivo de satisfacer a los clientes.
- c) Las guías existentes para el diseño y desarrollo de estudios de estabilidad para productos farmacéuticos no pueden adoptarse totalmente por lo que un enfoque apropiado para los radiofármacos debe ser desarrollado.

VI. RECOMENDACIONES

- a) Es necesario que en el Perú se elabore la regulación necesaria sobre una base científica que permita el adecuado desarrollo de esta tecnología y evite poner límites innecesarios.
- b) Los Químicos Farmacéuticos encargados de asegurar la calidad de los medicamentos deben recibir una formación básica en este campo, con conocimientos en: física nuclear, radiobiología, protección radiológica, aplicación de los radiofármacos en diagnóstico y terapia, producción de radioisótopos, producción de radiofármacos, control de calidad de radiofármacos y ensayos clínicos, con la finalidad de poder aplicar los principios de las BPM de radiofármacos, desarrollar investigación científica y comprender los aspectos regulatorios.
- c) Se debe realizar una investigación más profunda sobre los datos que son necesarios evaluar para demostrar la estabilidad de los radiofármacos PET y establecer su período de validez.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ávila MA, Alva H. Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México. *El Residente*, setiembre-diciembre 2010; 5(3): 103-10. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/elresidente>
2. Martí JM, Peñuelas I, Quincoces G, Sánchez CI. PET Tomografía molecular de pequeños animales: Fundamentos. Pamplona: Navarra Gráfica de Ediciones; 2005.
3. Moreira R. Principios y elementos de un ciclotrón [monografía en Internet]. Montevideo: XIV Seminario de Ing. Biomédica; 2005 [acceso 24 de julio de 2012]. Disponible en: <http://www.nib.fmed.edu.uy/sem2005.htm>
4. Mallol J. Manual de Radiofarmacia. 1 ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2008.
5. Peñuelas Sánchez I. Radiofármacos PET. *Rev Esp Med Nuclear* 2001; 20(6): 477-98.
6. DIGEMID. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Lima. Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM; 1999.
7. Brandan ME, Díaz P, Ostrosky P. La ciencia para todos [sede Web]. México, D.F.: Fondo de Cultura Económica; 1995 [acceso 24 de julio de 2012]. La radiación al servicio de la vida. Disponible en: <http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/099/html/laradser.htm>

8. Acuerdo Regional de Cooperación para la Promoción de la Ciencia y la Tecnología Nucleares en América Latina y el Caribe. Manual de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas, ARCAL XV Producción y Control de Radiofármacos; julio 1998.
9. INDECOPI. NTP-ISO 9000:2007, Sistemas de Gestión de la Calidad. Fundamentos y Vocabulario. 5 ed. Lima: INDECOPI; 2007.
10. INDECOPI. NTP-ISO 9001:2009, Sistemas de Gestión de la Calidad. Requisitos. 5 ed. Lima: INDECOPI; 2009.
11. DIGEMID. Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos. Lima. Resolución Ministerial N° 805-2009-MINSA; 2009.
12. DIGEMID. Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos. Lima. Decreto Supremo N° 014-2011/SA; 2011.
13. DIGEMID. Guía de Inspección para Establecimientos de Producción Farmacéutica. Lima. Resolución Ministerial N° 539-99-SA/DM; 1999.
14. DIGEMID. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima. Decreto Supremo N° 016-2011/SA; 2011.
15. Reglamento de la Ley 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante. Lima. Decreto Supremo N. ° 039-2008-EM; 2008.
16. Reglamento de Seguridad Radiológica. Lima. Decreto Supremo N. ° 009-97-EM; 1997.

17. Norma Técnica SF.001.2011 Requisitos de Seguridad Física en Fuentes Radiactivas. Lima. Resolución de Presidencia. 131-11-IPEN/PRES; 2011.
18. Santos R. Regulamentação de Radiofármacos: União Européia, Estados Unidos e Brasil. Lat Am J Pharm 2008; 27(6): 906-8.
19. Gad Consulting Services. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Regulations and Quality. New Jersey: John Wiley & Sons; 2008.
20. World Health Organization (WHO). Annex 3 Guidelines on Good Manufacturing Practices for Radiopharmaceutical Products. Ginebra: WHO; 2003. Technical Report Series No. 908.
21. Decistoforo C, Peñuelas I. Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe? Q J Nucl Med Mol Imaging 2009; 53(4): 394-401.
22. Pharmaceutical Inspection Convention-Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S). Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments (PE 010-3). PIC/S secretariat; 2008 october.
23. Decristoforo C. Challenges in the Small-Scale Preparation of Radiopharmaceuticals - A European Perspective. FABAD J Pharm Sci, setiembre 2007; 32(3): 131-8. Disponible en: <http://fabad.org/fabad.org/pdf/volum32/issue3/131-138.pdf>

24. Pharmaceutical Inspection Convention-Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Annex 3 Manufacture of radiopharmaceuticals. PIC/S secretariat; 2009 september.
25. Gopal BS. Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations. 2 ed. Cleveland: Springer; 2010.
26. Hung JC, Callahan RJ. USP and PET Radiopharmaceuticals. J Nucl Med enero 2004; 45(1): 13-6. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/45/1/13N.full.pdf+html>
27. Breslow K, Schwarz SW. Final PET CGMP regulation. J Nucl Med, marzo 2010; 51(3): 15-6. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/51/3/15N.full.pdf+html>.
28. Hung JC, Schwarz SW, Zigler SS, Ravichandran R. Revision of USP General Chapter Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography—Compounding. Pharmacopeial Forum, enero-febrero 2011; 37(1): 2-8. Disponible en: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/stimuliArticleGP823.pdf
29. Hung JC. How Flexible Is USP General Chapter? J Nucl Med, enero 2011; 52(1): 14-6. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/52/1/14N.full.pdf+html>
30. Vallabhajosula S. Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. 1 ed. New York: Springer; 2009.

31. Gopal SB. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 6 ed. Cleveland: Springer; 2010.
32. Decristoforo C, Schwarz SW. Radiopharmacy: regulations and legislations in relation to human applications. Drug Discov Today Technol, 2011; 8(2-4): 71-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1740674911000321>
33. Health Products and Food Branch/ Health Canada. Annex to the Good Manufacturing Practices Guidelines: Good Manufacturing Practices (GMP) for Positron Emitting Radiopharmaceuticals (PERs) (Guide-0071); 2006.
34. Japan Radioisotope Association. Standards for Compounds Labeled with Positron Nuclides Approved as Established Techniques for Medical use. Tokio: Subcommittee on medical application of cyclotron-produced radionuclides, Medical Science and Pharmaceutical Committee; 2001. [acceso 24 de julio de 2012]. Disponible en: http://www.jrias.or.jp/report/pdf/yakuzaikijun-2001E_20061010.pdf
35. Japan Radioisotope Association. Description of the Established Standard Techniques of Labeling Compounds with Positron Nuclides for use as Radiopharmaceuticals. Tokio: Subcommittee on medical application of cyclotron-produced radionuclides, Medical Science and Pharmaceutical Committee; 2001. [acceso 24 de julio de 2012]. Disponible en: http://www.jrias.or.jp/report/pdf/yakuzaikijyun001kaisetue_20080421.pdf
36. Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA). Guideline for Quality Assurance and Quality Control of ¹⁸F-FDG (2-desoxi-2-fluoro-D-glucosa); 2011. [acceso 24 de julio de 2012]. Disponible en:

http://www.fnca.mext.go.jp/english/pet/guideline_2.pdf

37. U.S. Food and Drug Administration. Title 21 Code of Federal Regulations Parts 210, 211, and 212 Current good manufacturing practice for positron emission tomography drugs. [acceso 24 de julio de 2012]. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2010-title21-vol4/pdf/CFR-2010-title21-vol4-part212.pdf>
38. U.S. Food and Drug Administration. Guidance: PET Drugs—Current Good Manufacturing Practice (CGMP); 2009 [acceso 24 de julio de 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070306.pdf>
39. The United States Pharmacopeial Convention. USP 32-NF 27: Farmacopea de los Estados Unidos de América-Formulario Nacional. Rockville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; 2009.
40. U.S. Food and Drug Administration. Guidance: PET Drugs—Current Good Manufacturing Practice (CGMP) (Small Entity Compliance Guide); 2011 [acceso 24 de julio de 2012]. Disponible: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM266640.pdf>
41. U.S. Food and Drug Administration. Draft Guidance: FDA Oversight of PET Drug Products Questions and Answers; 2012 [acceso 24 de julio de 2012]. Disponible: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM290024.pdf>

42. EANM Radiopharmacy Committee. Guideline on current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the preparation of Radiopharmaceuticals. EANM: 2007. Disponible en: http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf
43. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37(5): 1049-62. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-010-1407-3#>
44. WHO Department of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies (EMP). The International Pharmacopoeia [sede Web]. 4 ed. Ginebra:WHO; 2008 [actualizada en el 2011; acceso 24 de julio de 2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>
45. Farmacopea de los Estados Unidos (USP). USP 35-NF 30: Farmacopea de los Estados Unidos-Formulario Nacional. Rockville, Maryland: USP; 2012.
46. European Directorate of Quality of Medicines (EDQM). European Pharmacopoeia, Radiopharmaceutical preparations (0125). 5 ed. Strasbourg: EDQM; 2005.
47. European Directorate of Quality of Medicines (EDQM). Compounding of radiopharmaceuticals (5.19). *Pharmeuropa* [revista en internet] 2011 octubre. [acceso 24 de julio de 2012]; 23(4). Disponible en: <http://pharmeuropa.edqm.eu/PharmeuropaArchives/>

48. European Pharmacopoeia Online [sede Web]. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare; 2012 [acceso 24 de julio de 2012]. Farmacopea europea online. 7 ed. Disponible en: <http://online6.edqm.eu/ep707/>.
49. Eudralex. Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals. Bruselas: European commission; 2008. Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. [acceso 24 de julio de 2012] Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
50. World Health Organization (WHO). Annex 3 WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: main principles. Ginebra: WHO; 2011. Technical Report Series, No. 961.
51. Organización Internacional de Energía Atómica. Strategies for Clinical Implementation and Quality Management of PET Tracers. Viena: OIEA; 2009.
52. Claver E, Molina Azorín JF, Tarí JJ. Gestión de la calidad y gestión medioambiental: Fundamentos, herramientas, normas ISO y relaciones. 3 ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2011.
53. Camisón C, Cruz S, González T. Gestión de la Calidad: conceptos, enfoques, modelos y sistemas. 1 ed. Madrid: Pearson Educación S.A.; 2007.
54. Ferrel OC, Hartline MD. Estrategia de marketing. 3 ed. México, D.F.: Thomson Editores; 2006.

VIII. ANEXO

MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE RADIOFÁRMACOS PARA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. FINALIDAD
3. OBJETIVO
4. BASE LEGAL
5. ALCANCE
6. PRINCIPIO
7. GLOSARIO DE TÉRMINOS
8. GARANTÍA DE CALIDAD
9. SEGURIDAD Y PROTECCIÓN RADIOLÓGICA
10. GESTIÓN DE QUEJAS
11. RETIRO O DEVOLUCIÓN DE UN PRODUCTO
12. PERSONAL
13. INSTALACIONES
14. EQUIPOS
15. DOCUMENTACIÓN
16. PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO
17. CONTROL DE CALIDAD
18. ESTABILIDAD
19. PRODUCCIÓN ESTÉRIL
20. ENVASADO Y ETIQUETADO
21. MUESTRAS DE REFERENCIA Y RETENCIÓN
22. DISTRIBUCIÓN
23. GESTIÓN DE DESECHOS RADIATIVOS
24. AUTOINSPECCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La fabricación y la manipulación de los radiofármacos son potencialmente peligrosas. El nivel de riesgo depende del tipo de radiación, de la energía de la radiación y del periodo de semidesintegración de los radioisótopos. Hay que prestar especial atención a la prevención de la contaminación cruzada, a la retención de los contaminantes de radionucleidos y a la eliminación de los residuos.

Debido al corto periodo de validez de sus radionucleidos, los radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (radiofármacos PET) pueden liberarse al mercado antes de que se completen todos los análisis de control de calidad. En este caso, es fundamental que exista una descripción precisa y detallada de todo el procedimiento de liberación, incluida las responsabilidades del personal implicado y una continua evaluación de la eficacia del sistema de garantía de calidad.

El sistema del blanco y el sistema de transferencia del ciclotrón a la celda de síntesis puede considerarse como la primera etapa en la fabricación de los radiofármacos PET.

Los radiofármacos PET de administración parenteral deben cumplir los requisitos de esterilidad (exigidos a los productos parenterales) y, cuando proceda, las condiciones asépticas de trabajo para la fabricación de medicamentos estériles descritas en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura DIGEMID.

2. FINALIDAD

El presente manual tiene como finalidad ser un documento orientativo para la correcta fabricación de los radiofármacos PET, contribuyendo a garantizar la obtención de un medicamento seguro, eficaz y de calidad.

3. OBJETIVO

Disminuir los riesgos inherentes a la producción farmacéutica a fin de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los productos radiofarmacéuticos PET.

4. BASE LEGAL

Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM, que aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos.

D.S. N° 016-2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

Ley 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante.

D.S. N° 039-2008-EM, que aprueba el Reglamento de la Ley 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante.

D.S. N° 009-97-EM, que aprueba el Reglamento de Seguridad Radiológica.

5. ALCANCE

Esta directriz se aplica a los procedimientos de fabricación utilizados por los fabricantes industriales, Centros/Institutos de Medicina Nuclear y Centros de Tomografía por Emisión de Positrones (en adelante, Centros PET) para la producción y control de calidad de los radiofármacos para tomografía por emisión de positrones.

6. PRINCIPIO

La fabricación de radiofármacos PET debe realizarse de acuerdo con los principios básicos de las Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Este documento debe ser considerado como complementario a los requerimientos de las BPM.

En el desarrollo del presente manual se han tenido en cuenta los principios y conceptos adoptados internacionalmente para los radiofármacos y radiofármacos PET; por ejemplo: Organización Mundial de la Salud (OMS), Convención de Inspección Farmacéutica y Programa de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S), Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), División de Productos y Alimentos Saludables del Ministerio de Salud de Canadá, entre otros.

La fabricación de radiofármacos implica el cumplimiento de la normativa vigente sobre el uso de materiales radioactivos y protección radiológica, además de las recomendaciones de la Organización Internacional de Energía Atómica, OIEA.

Las especificaciones y los procedimientos de los ensayos de control de calidad de los radiofármacos PET se especifican en la Farmacopeas reconocidas por la normativa vigente o en su autorización de comercialización.

7. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Actividad: Intensidad de desintegración de un radioisótopo o radionucleido, que corresponde al número de transformaciones nucleares que ocurren en una unidad de tiempo. Debe ser expresada en Becquerelios, pudiendo utilizarse también el Curie.

Actividad específica: La radioactividad de un radionucleido por unidad de masa del elemento o compuesto. La unidad de actividad específica se expresa en unidades de radioactividad por unidad de masa en gramos o en moles; por ejemplo: mCi/ μ g [MBq/ μ g], Ci/mmol [GBq/mmol].

Área controlada: Toda zona en la que son o pudieran ser necesarias medidas de protección y disposiciones de seguridad específicas para controlar las exposiciones normales, y para prevenir las exposiciones potenciales o limitar su magnitud.

Área supervisada: Toda zona que no está definida como zona controlada pero en la que se mantienen, en examen, las condiciones de exposición ocupacional, aunque normalmente no sean necesarias medidas protectoras ni disposiciones de seguridad concretas.

Becquerelio: Es la unidad de la actividad radioactiva en el Sistema Internacional, que se define como 01 desintegración nuclear por segundo. Su símbolo es Bq y por ser muy pequeña se le emplea precedida de un prefijo numérico que la múltiple.

Blanco: Sustancia química o material que se va irradiar o bombardear con partículas nucleares para obtener el radionucleido deseado.

Bulto radioactivo: Embalaje con su contenido radioactivo conforme se presenta para ser transportado.

Celda caliente: Estaciones de trabajo blindadas protegidas para la fabricación y manipulación de materiales radioactivos. Las celdas calientes no están diseñadas necesariamente como aisladores.

Ciclotrón: Acelerador de tipo circular que mediante un campo magnético y un sistema de radiofrecuencia acelera partículas cargadas. Estas partículas finalmente se dirigen hacia el blanco dando lugar a las reacciones nucleares.

Concentración: La unidad de concentración es la cantidad de radioactividad por unidad de volumen al momento de la calibración; por ejemplo: mCi/mL [MBq/mL].

Contaminación radioactiva: Presencia de sustancias radioactivas dentro de una materia o en su superficie, o en el cuerpo humano o en otro lugar donde no son deseables o pudieran ser nocivas.

Curie: Es la unidad de actividad radioactiva que aún continúa utilizándose, es igual a $3,7 \times 10^{10}$ desintegraciones nucleares por segundo. Su símbolo es Ci.

Desecho radioactivo: Material radioactivo o material contaminado radioactivamente en cantidades mayores que los niveles de exención, para los cuales no se prevé uso posterior.

Dosimetría: Medición de la intensidad de dosis de radiación recibida en función de la naturaleza de fuente de radiación y del tiempo de exposición.

Dosis: Medida de la radiación que recibe o absorbe una persona.

Efecto determinístico: Efecto de la radiación para el que existe por lo general una dosis umbral por encima de la cual la severidad del efecto se incrementa al elevarse la dosis.

Efectos estocásticos: Efectos de la radiación, que se producen por lo general sin un nivel umbral de dosis, cuya probabilidad es proporcional a la dosis y cuya severidad es independiente de dosis.

Embalaje: Conjunto de componentes necesarios para alojar completamente el contenido radioactivo a transportarse.

Fabricación: Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, despacho de productos terminados, y los controles relacionados con estas operaciones.

Liberación condicionada final: Se refiere a una liberación final para administración en pacientes antes haber completado las pruebas requeridas debido a una falla del equipo analítico.

Lote: Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces

es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

Material de Empaque: Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el empaqueo de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de empaqueo se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto, y secundarios cuando no lo están.

Módulo de síntesis: Equipo utilizado para la síntesis de sustancias radioactivas en la fabricación de radiofármacos PET. El sistema puede ser controlado mediante gráficos de programas informáticos.

Nivel de exención: Nivel de actividad o concentración o exposición debajo del cual no se justifica el control regulador debido a su bajo riesgo.

Producción: Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, a través del proceso y el envasado, hasta llegar al producto terminado.

Pureza radionucleídica: Se refiere a la porción de radioactividad debida al radionucleido deseado en la radioactividad total medida.

Pureza radioquímica: Se refiere a la fracción del radionucleido declarado presente en la forma química declarada.

Radioactividad o radiactividad: Propiedad de ciertos núcleos de átomos de elementos químicos, de emitir radiaciones por transformaciones nucleares espontáneas.

Radiofármaco PET o Producto radiofarmacéutico PET: Forma farmacéutica terminada que contiene una sustancia radioactiva (ingrediente farmacéutico activo) que presenta núcleos inestables de desintegración espontánea mediante la emisión de positrones para producir un efecto directo en el diagnóstico o seguimiento de una enfermedad o manifestación de una enfermedad en humanos, o para el seguimiento del tratamiento de una enfermedad o procedimientos terapéuticos (Ejemplo, en terapia para tumores).

Radionucleido: Nucleido que sufre transformación espontánea de su núcleo con emisión de radiación ionizante.

Sistema del blanco: Componente del ciclotrón correspondiente a las cavidades donde se colocaran los blancos.

Vida media ($T_{1/2}$): Es el tiempo requerido para que una actividad dada de un radionucleido alcance la mitad de su valor inicial.

8. GARANTÍA DE CALIDAD

- a) La garantía de calidad es aún de mayor importancia en la fabricación de los productos radiofarmacéuticos PET, debido a sus características particulares, como son los pequeños volúmenes producidos y, en determinados casos, la necesidad de administrar el producto antes de que todos los análisis se hayan llevado a cabo.
- b) Al igual que el resto de los productos farmacéuticos, los productos han de estar correctamente protegidos frente a la contaminación y la contaminación cruzada. Sin embargo, el medio ambiente y los trabajadores han de estar también protegidos contra las radiaciones. Esto hace que el papel de un sistema de garantía de calidad eficaz sea de suma importancia.

- c) Es importante registrar y evaluar rigurosamente los datos generados durante el control de las instalaciones y de los procesos como parte del proceso de liberación del producto.
- d) Los principios de calificación y de validación también han de aplicarse a la fabricación de radiofármacos. El alcance de la calificación y de la validación se ha de determinar en base a una gestión de riesgos que combine las buenas prácticas de manufactura y protección radiológica.
- e) Se han de realizar revisiones de calidad regulares periódicas o escalonadas de los medicamentos comercializados. El objetivo de estas revisiones es verificar la repetibilidad de los procesos existentes, la pertinencia de las especificaciones en curso, tanto de materias primas como de producto terminado, para destacar cualquier tendencia y para identificar mejoras de proceso y de producto. Estas revisiones deben hacerse y documentarse, por lo general, anualmente.
- f) La gestión de riesgos para la calidad, es un proceso de evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos que afectan a la calidad de un medicamento que se realiza sistemáticamente. Se puede aplicar de forma tanto prospectiva como retrospectiva.

9. SEGURIDAD Y PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

- a) El objetivo principal de la protección radiológica es evitar la aparición de efectos biológicos deterministas y limitar al máximo la probabilidad de aparición de los estocásticos. Todas las prácticas propuestas y continuas y las fuentes adscritas a ellas, deben cumplir los siguientes principios.

- Justificación. Ninguna práctica o fuente adscrita a la práctica será autorizada a no ser que se produzca en los individuos expuestos o en la sociedad un beneficio suficiente para compensar los daños que por radiación pudiera causar.
 - Limitación. Las exposiciones normales de personas no serán mayores a los límites especificados por la normativa nacional.
 - Optimización. La protección y seguridad se optimizarán de forma que la magnitud de las dosis individuales, el número de personas expuestas y la probabilidad de sufrir exposiciones, sean las más bajas que razonablemente puedan alcanzarse, considerando debidamente factores sociales y económicos prevalentes del país.
- b) En cada organización deberá implementarse y mantenerse una cultura de seguridad que considere principios rectores y procedimientos prioritarios en cuanto a seguridad y protección, detección y corrección de problemas que afectan a la seguridad y protección, responsabilidades de cada individuo desde el nivel superior, líneas jerárquicas claras, disposiciones organizativas y de comunicación.
- c) Se debe contar con un programa de sistemas de seguridad y protección radiológica. El programa de protección radiológica debe incluir los procedimientos de monitoreo de áreas, de contaminación, de gestión de desechos radiactivos, y de emisión de efluentes con material radiactivo. El monitoreo de la contaminación superficial debe realizarse con un medidor que indique valores o disponga de factores de conversión en Bq/cm².
- d) Se debe establecer un Plan de Emergencia e instructivos específicos para actuar ante casos de emergencia que puedan ocurrir en el laboratorio,

durante el transporte o a las fuentes. Además de mantener un registro periódico anual de entrenamiento para ejecutar el plan de emergencia.

- e) Las fuentes de radiaciones serán guardadas y operadas en condiciones apropiadas de seguridad física que impidan su robo, deterioro y, a toda persona no autorizada, realizar acciones para las cuales no está autorizada. Deberá mantenerse un sistema de contabilidad donde se conste la ubicación y descripción de la fuente, la actividad y forma de las sustancias radiactivas bajo responsabilidad del titular registrado o licenciado.
- f) Las regulaciones nacionales y guías sobre seguridad y protección radiológica de la Autoridad Nuclear Nacional deberán ser consultadas.

10. GESTIÓN DE QUEJAS

- a) Se debe desarrollar y seguir procedimientos escritos para la recepción y gestión de todas las quejas relacionadas a la calidad, pureza o posible reacción adversa de un producto radiofarmacéutico PET.
- b) Estos procedimientos deben incluir la revisión por una persona designada, de tal manera que cualquier queja relacionada con una posible falla en las especificaciones de un producto radiofarmacéutico PET conlleve a una investigación para determinar la causa de dicha falla.
- c) Se debe mantener un registro escrito de cada queja concerniente a un producto radiofarmacéutico PET. El registro debe incluir el nombre y la concentración del radiofármaco PET, el número de lote, el nombre de quien realiza la queja, la fecha en que se recibió la queja, la naturaleza de la queja y la respuesta. También debe incluir los resultados de cualquier investigación y seguimiento.

- d) Un producto radiofarmacéutico PET devuelto por una queja o por cualquier otra razón no puede ser reprocesado y debe ser tratado como material radiactivo de acuerdo con la normativa nacional vigente.

11. RETIRO O DEVOLUCIÓN DE UN PRODUCTO

- a) Se debe disponer de procedimientos escritos que indiquen las medidas a adoptar para el retiro de los productos defectuosos liberados al mercado.
- b) Dado que la devolución de productos radiactivos no resulta práctica, el objetivo del procedimiento de retiro de estos productos se encuentra relacionado con la necesidad de prevenir su uso en el paciente en lugar de lograr el recupero efectivo de los mismos. De resultar necesario, la devolución de productos radiactivos debe llevarse a cabo de conformidad con las regulaciones nacionales e internacionales en materia de transporte de material radiactivo.

12. PERSONAL

- a) En un establecimiento de fabricación de radiofármacos emisores de positrones, el responsable del establecimiento deberá ser un químico farmacéutico o una persona calificada con amplios conocimientos en radiofármacos emisores de positrones y en tomografía por emisión de positrones. Es razonable esperar que las calificaciones de la persona incluyan experiencia en ciencias radiofarmacéuticas o medicina nuclear.
- b) Todas las actividades de fabricación deben realizarse bajo la responsabilidad de personal con competencia adicional en materia de protección contra la radiación. El personal implicado en la producción, el

control analítico o la liberación de radiofármacos deberá estar formado adecuadamente en los aspectos específicos del sistema de gestión de calidad de los radiofármacos. La persona calificada será el responsable global en la liberación de los productos.

- c) Se debe contar con el número suficiente de personal de acuerdo al tamaño y complejidad de las operaciones. De ser necesario se debe realizar la autoverificación que implica la confirmación y documentación de la propia acción del operador en etapas importantes de la fabricación de radiofármacos PET. Para un centro radiofarmacéutico PET que produce uno o dos lotes de un producto diariamente (o semanalmente), puede ser adecuado tener sólo el personal necesario (típicamente por lo menos dos personas) para cumplir con todas las funciones de producción y garantía de calidad. La persona calificada puede ejercer las funciones tanto de garantía de calidad como de control de calidad y liberación del lote. En el caso que una sola persona sea designada para desarrollar las funciones de producción y garantía de calidad, esta persona debe ser altamente calificada. En un centro radiofarmacéutico PET con una sola persona encargada de realizar las tareas de producción y control de calidad, se recomienda que la persona vuelva a verificar su trabajo.

- d) Todo el personal (incluido el de mantenimiento y limpieza) que trabaje en las áreas donde los productos radioactivos se fabriquen deberán recibir formación adicional específica para estos tipos de procedimientos y productos.

- e) El personal requerido para trabajar en áreas radiactivas, limpias o asépticas deberá ser cuidadosamente seleccionado, para garantizar que puede seguir apropiadamente los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y que no presenta ninguna enfermedad o condición que pueda comprometer

la integridad del producto. El control de salud del personal deberá solicitarse antes de su empleo y, periódicamente, luego de su ingreso. Ante cualquier alteración en el estado de salud del personal (por ejemplo: hematológicas) puede requerirse la exclusión temporal de la persona para alejarla de la exposición a la radiación.

- f) Solo el mínimo número de personal requerido deberá estar presente en las áreas limpias y asépticas cuando el trabajo este en progreso. Los procedimientos de inspección y control deberán ser realizados, dentro de lo posible, fuera de estas áreas.
- g) Durante los días de trabajo, el personal puede pasar entre áreas radiactivas y no radiactivas solo si son respetadas las reglas de seguridad de protección radiológica.
- h) Cuando las instalaciones de producción sean compartidas con instituciones de investigación, el personal de investigación debe estar formado adecuadamente en las Buenas Prácticas de Manufactura y el responsable de Garantía de Calidad debe revisar y aprobar las actividades de investigación para garantizar que no presentan ningún peligro para la fabricación de los radiofármacos PET.
- i) Para asegurar la fabricación de los radiofármacos PET, el personal deberá tomar cursos periódicos y recibir entrenamiento sobre los últimos desarrollos en los diferentes campos de interés. Deberán ser mantenidos los registros de la capacitación y realizar una evaluación de la eficacia del programa de entrenamiento.

Protección radiológica

- a) Todo el personal involucrado en la producción, mantenimiento y control deberá seguir las normas pertinentes para la manipulación del producto radiactivo y ser monitorizado por posible contaminación o exposición a la radiación.
- b) El personal debe contar con licencia para manipular material radiactivo ya sea para la operación de un equipo (ciclotrón, unidades de radiosíntesis, generadores, etc.), mantenimiento de los mismos o tareas de protección radiológica. La licencia debe ser otorgada por la Autoridad Nuclear Nacional.
- c) El personal ocupacionalmente expuesto debe contar con dosimetría personal provista por una entidad autorizada por la Autoridad Nuclear Nacional.
- d) Los incidentes de exposición o contaminación anormal deben ser investigados, corregidos y registrados apropiadamente.
- e) Las regulaciones nacionales y guías sobre seguridad y protección radiológica de la Autoridad Nuclear Nacional deberán ser consultadas.

13. INSTALACIONES

- a) Los laboratorios donde se manipula material radioactivo deberán ser especialmente diseñados teniendo en consideración aspectos de protección radiológica, además de aquellos relacionados con la limpieza y esterilidad. Los drenajes deben evitarse siempre que sea posible, a menos que sea esencial debería excluirse de las áreas asépticas.

- b) Toda instalación donde se manipule fuentes de radiación deberán establecer áreas controladas y área supervisadas, que estarán delimitadas por medios físicos o apropiados y señalizados en los puntos de acceso. Las áreas controladas deben disponer de un sistema de control y alarma. Los requisitos de la señalización y otros requerimientos deben estar de acuerdo a las normas de la autoridad en temas de protección radiológica.

- c) Las instalaciones utilizadas para la manipulación de material radiactivo deberá estar claramente identificada y el acceso debe estar restringido al personal autorizado. A pesar de que la misma área o ambiente puede ser designada para diversos fines, tales como la síntesis radioquímica, control de calidad, envasado o almacenamiento, siempre que sea posible cada zona debe estar separada por una barrera física.

- d) Los productos radioactivos han de fabricarse en áreas controladas (control ambiental y radioactivo). Todas las etapas de la fabricación han de realizarse en instalaciones dedicadas a radiofármacos con un sistema de contención.

- e) Se debe controlar la radioactividad y la calidad microbiológica y de partículas en las estaciones de trabajo y su entorno, de acuerdo con lo establecido durante la calificación de la ejecución del proceso.

- f) Deben existir programas de mantenimiento preventivo y calificación, que garanticen que todos los locales empleados en la fabricación de radiofármacos son adecuados y están calificados. Estas actividades serán realizadas por personal competente y se mantendrán los registros y anotaciones de las mismas.

- g) Deben adoptarse las precauciones necesarias para evitar contaminación radioactiva en la instalación. Deben ponerse en marcha los controles pertinentes que permitan detectar la contaminación radioactiva; directamente mediante la utilización de detectores de radiación o indirectamente mediante muestreos de superficie rutinarios. Deben mantenerse registros indicando la tasa de exposición en los ambientes designados como áreas controladas y supervisadas.
- h) No se recirculará el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radioactivos a no ser que esté justificado. Se diseñarán las salidas de aire de forma que se minimice la posible contaminación ambiental por partículas y gases radioactivos y se adoptarán las medidas adecuadas para proteger las áreas controladas de la contaminación microbiana y por partículas.
- i) Para contener las partículas radioactivas, puede ser necesario mantener una presión de aire menor en los lugares donde se exponen los productos que en las zonas circundantes. No obstante, siempre hay que proteger al producto de la contaminación ambiental, lo cual puede conseguirse utilizando, por ejemplo, tecnologías de barrera o esclusas que actúen como sumideros de presión.

14. EQUIPOS

- a) Se deben implementar programas de mantenimiento preventivo, calificación, calibración, procedimientos de limpieza y uso que garanticen que los equipos son capaces de producir resultados válidos repetidamente; evitando que puedan afectar en forma negativa a la identidad, potencia, calidad y pureza del radiofármaco emisor de positrones, o la obtención de

resultados erróneos o no válidos. Estas actividades deberán ser registradas de acuerdo a los procedimientos establecidos.

- b) Los equipos han de construirse y mantenerse de manera que las superficies en contacto con los productos no reaccionen con los mismos, ni absorban o añadan sustancias, que puedan alterar la calidad de los radiofármacos emisores de positrones.
- c) Deben establecerse e implantarse medidas para evitar la contaminación cruzada procedente del personal, materiales, radionucleidos, etc. Cuando sea necesario se emplearán equipos cerrados o que dispongan de un sistema de contención. En caso de que se empleen equipos abiertos o cuando los equipos cerrados se abran, se adoptarán las precauciones necesarias con el fin de minimizar el riesgo de contaminación. La evaluación del riesgo deberá demostrar que el nivel de limpieza ambiental propuesto es el adecuado para el tipo de producto que se está fabricando.
- d) Deberán estar disponibles procedimientos que describan la responsabilidad, frecuencia de limpieza y mantenimiento del sistema del blanco del ciclotrón, incluyendo la ventana del blanco.
- e) El equipamiento para medir la radiactividad deberá ser blindado o ubicado de manera que se evite cualquier fuente de fondo de radiación.
- f) Los módulos de síntesis antes de su uso inicial para la producción de radiofármacos PET deberán ser validados contra las especificaciones del radiofármaco que se está fabricando. En particular se debe demostrar que el producto radiofarmacéutico PET para inyección estéril y libre de pirógenos se puede producir repetidamente.

Recomendaciones

- Limpieza de los módulos de síntesis según el manual del usuario.

 - Revisar la conexión de todos los tubos, incluyendo el remplazo de los recipientes de reacción, recolección, cartuchos, columnas de purificación, y vial final de recepción del producto, según sea necesario.

 - Asegurar que la monitorización y dispositivos de registros para los parámetros importantes de la síntesis química, tales como: temperatura, presión, flujo, hora y fecha, están funcionando correctamente.

 - Garantizar que los sistemas informáticos de control, en su caso, registren correctamente, y que el programa o los parámetros del proceso se utilizan de forma correcta.
- g) Los equipos para la producción y análisis de radiofármacos PET pueden ser utilizados para producir múltiples lotes de uno o más productos radiofarmacéuticos PET. Por lo que se debe demostrar mediante estudios documentados la efectividad de los procesos de limpieza entre partidas. Se deben controlar todas las impurezas a niveles que cumplan con las especificaciones establecidas para identidad, concentración, calidad y pureza.
- h) Los autoclaves usados en las áreas de producción para radiofármacos pueden ser colocados detrás de un blindaje de plomo para minimizar la exposición a la radiación de los operadores. Inmediatamente después de su uso debe verificarse la no existencia de contaminación, para minimizar la posibilidad de contaminación cruzada por otros radionucleidos.

15. DOCUMENTACIÓN

- a) Todos los documentos relativos a la fabricación de radiofármacos PET deben elaborarse, revisarse, aprobarse y distribuirse según procedimientos escritos.
- b) Debe existir para cada producto una fórmula maestra autorizada y registros del proceso de lote. Los registros del proceso de lotes deben incluir la historia completa de fabricación de cada lote de radiofármaco PET demostrando que el mismo ha sido elaborado, controlado, envasado y distribuido de conformidad con procedimientos escritos.
- c) Los registros para la recepción, el almacenamiento, uso y eliminación de material radiactivo deberán ser mantenidos y llevados conforme a la reglamentación vigente en materia de radioprotección.
- d) Las especificaciones de las materias primas, materiales de etiquetado y de acondicionamiento, intermedios críticos y productos radiofarmacéuticos PET terminados deben establecerse y documentarse; así como, las especificaciones de otros elementos críticos de la fabricación que pudieran tener un impacto crítico sobre la calidad, tales como: elementos auxiliares de proceso, conexiones o equipos de filtración esterilizante.
- e) Se deben establecer criterios de aceptación para los productos radiofarmacéuticos PET, incluidos los criterios de las especificaciones para la liberación y de las especificaciones al final del periodo de validez, (por ejemplo, la identidad química del radioisótopo, la concentración radioactiva, la pureza radionucleídica y la actividad específica).

- f) La información del registro del proceso de lote deberá incluir lo siguiente, como mínimo:
- Lista de pruebas que se realizan antes de la liberación.
 - Lista de pruebas que se realizan después de la liberación.
 - Resultados de todos los parámetros del ensayo, según especificación del producto.
 - Registro de las desviaciones y pruebas adicionales, si fueran necesarias.
 - Registro de la cantidad total de radiactividad por lote al final de la síntesis y al momento de la calibración.
 - Volumen total por lote.
 - Actividad específica o concentración radiactiva en el momento de calibración.
- g) Los registros de utilización, limpieza, desinfección o esterilización y mantenimiento de los equipos principales han de mostrar el nombre del producto y número de lote, cuando proceda, así como la fecha, hora y firma de las personas implicadas en esas operaciones.
- h) Los registros y documentos referidos a la fabricación de un radiofármaco PET deben de mantenerse por lo menos por un periodo de un año desde la fecha de liberación final, incluyendo la liberación final condicional.

16. PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO

- a) Se deben establecer procedimientos escritos de producción y controles de proceso para asegurar y documentar que todos los parámetros claves son controlados. En la fórmula maestra debe describirse todos los pasos de

producción, que serán documentados en los registros de lote. Las desviaciones de cualquier procedimiento deberán estar justificadas.

- b) Con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada radioactiva o de mezcla, debe evitarse la producción de distintos productos radioactivos en la misma área de trabajo (por ejemplo, celdas calientes, unidades de flujo laminar) y al mismo tiempo.
- c) Debe prestarse especial atención a la validación, incluida la validación de los sistemas informatizados. Los sistemas informatizados utilizados en la producción de los radiofármacos emisores de positrones deberán ser validados con una serie de producciones para demostrar que funciona de acuerdo a los fines propuestos. Los cambios en el sistema informatizado, incluyendo actualizaciones de software deberán ser revalidados.
- d) Normalmente, los parámetros críticos deben identificarse antes o durante la validación y deben definirse los rangos necesarios para garantizar unas operaciones reproducibles.
- e) En general, debido a la vida media física corta de la mayoría de los radionucleidos emisores de positrones, la mayoría de los productos son liberados sin completar ciertas pruebas. Las pruebas iniciales de validación desarrolladas, deben seguirse por pruebas periódicas. En tales situaciones, la eficacia del sistema de aseguramiento de la calidad debe ser periódicamente evaluada.
- f) Se debe dar una especial atención a la validación de los métodos de esterilización. En el caso de los productos de llenado aséptico debe llevarse a cabo el ensayo de integridad del filtro de membrana, teniendo en cuenta la necesidad de una protección contra la radiación y del mantenimiento de

la esterilidad del filtro. La refiltración puede ser considerada si el filtro no cumple con las especificaciones.

- g) Debe disponerse de un listado de equipamiento y dispositivos críticos incluyendo: balanzas, hornos para despirogenización, dosímetros, filtros esterilizantes, etc. Estos deben ser calibrados y controlados a intervalos regulares y verificados diariamente o antes del inicio de la producción, teniendo en cuenta que un error en la lectura y funcionamiento de los mismos pueden potencialmente causar un perjuicio al paciente. Los resultados de estos ensayos deben incluirse en los registros diarios de producción.
- h) En caso de utilizar gas inerte para el llenado de los viales el mismo deberá ser filtrado a fin de evitar la contaminación microbiana.
- i) Por motivos de exposición a la radiación, se acepta que la mayor parte del etiquetado del envase primario se realice antes de la fabricación. Las etiquetas de los viales estériles vacíos y cerrados pueden contener información parcial antes del llenado, siempre que esto no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial una vez lleno.

17. CONTROL DE CALIDAD

- a) Siempre que el establecimiento lo permita, las responsabilidades de Garantía de la Calidad y Control de calidad deben estar organizadas en grupos separados.
- b) El laboratorio de control de calidad deberá estar diseñado, equipado y ser de un tamaño adecuado para el almacenamiento de documentos y

muestras, preparación de los registros correspondientes, y la realización de todos los ensayos necesarios.

- c) La unidad de control de calidad es la responsable para autorizar la liberación de un lote particular de materia prima, material de envase y producto radiofarmacéutico PET.
- d) Todos los productos terminados son mantenidos en cuarentena (almacenados o en tránsito) y son identificados así hasta su liberación por el departamento de control de calidad.
- e) Debe establecerse un procedimiento escrito que describa la valoración de los datos de producción y de análisis que deberá considerarse antes del despacho de los lotes.
- f) Debe establecerse un procedimiento que describa las medidas a adoptar por la persona calificada en el caso de que, una vez despachado el producto y antes de la caducidad, los resultados obtenidos en los ensayos no sean satisfactorios (estén fuera de especificaciones). Estos hechos deberán investigarse para poder adoptar medidas correctoras y preventivas con el fin de evitar que se repitan estas situaciones. Este proceso debe documentarse.
- g) Cuando sea necesario, debe proporcionarse información al personal clínico responsable. Para ello, deberá implantarse un sistema de trazabilidad de radiofármacos PET.

Control de material auxiliar, materia prima, material de acondicionamiento e insumos

- a) Se deben establecer, mantener y seguir procedimientos escritos que describan la recepción, ingreso, identificación, almacenamiento, manipulación, muestreo, y aprobación o rechazo del material auxiliar, materia prima, material de acondicionamiento e insumos.
- b) Se deben mantener registros de envío por cada lote de materia prima y material de acondicionamiento. Los registros deben incluir la identidad y cantidad de cada envío; el nombre del proveedor y número de lote, fecha de recepción, resultados de cualquier prueba realizada, la ubicación del material rechazado y la fecha de caducidad (cuando sea aplicable).
- c) La aprobación de los proveedores debe incluir una evaluación que garantice de forma adecuada que el material cumple, sistemáticamente, las especificaciones. Las materias primas, los materiales de acondicionamiento y los elementos auxiliares de procesos críticos deben adquirirse de proveedores aprobados.
- d) Se deben establecer especificaciones escritas para la identidad, concentración, calidad y pureza de ingredientes, reactivos, blancos y gases.
- e) Se deben establecer especificaciones escritas para la identidad y calidad de viales vacíos estériles, líneas de transferencia, llaves de paso estériles y otros componentes usados en el ensamble del vial del producto radiofarmacéutico PET.
- f) Se deben establecer condiciones escritas para la identidad, concentración, calidad y pureza de insumos analíticos (Ejemplo: disolventes, columnas

cromatográficas y estándares auténticos), medios de pruebas de esterilidad y reactivos para pruebas de endotoxinas usados en el análisis de productos farmacéuticos para PET.

- g) Se considera apropiado el certificado de análisis del proveedor para determinar el cumplimiento de las especificaciones. Se recomienda la realización de una prueba de identidad para precursores (Ejemplo: determinación del punto de fusión u otras pruebas adecuadas). Si el certificado no está disponible o si el material es producido en el centro fabricante de radiofármacos PET, éste será responsable de realizar los ensayos y tener disponible todas las especificaciones.
- h) En los blancos recuperados se debe asegurar que esté libre de cualquier residuo radionucleido, radioquímico o contaminante químico; se deberá establecer criterios de aceptación. El método para la recuperación del blanco (Ejemplo: agua O18) deberá ser documentado.
- i) La recepción de bultos conteniendo radionucleidos emisores de positrones (Ejemplo: F-18, Sr-82), deberá ser inicialmente procesada de acuerdo con la regulación aplicable a los materiales radioactivos de la Autoridad Nuclear Nacional.
- j) La reutilización del blindaje de plomo en los generadores es permitida solo después de una completa evaluación de los riesgos involucrados, incluyendo los posibles efectos negativos en la integridad del producto. Disposiciones específicas para su autorización deben ser establecidas antes de su comercialización.

Controles y criterios de aceptación para productos radiofarmacéuticos PET terminados

- a) Se deben establecer especificaciones escritas para la identidad, concentración, calidad y pureza de cada producto radiofarmacéutico PET. Para productos destinados a la administración parenteral, se deben incluir especificaciones sobre esterilidad y endotoxinas bacterianas.
- b) Los métodos de producción para varios productos radiofarmacéuticos PET puede variar en diferentes centros y, por lo tanto, el control de calidad del producto final también puede variar. En general se deberán seguir las siguientes recomendaciones:
- Desarrollar procedimientos escritos para las pruebas de control de calidad. Las pruebas deben incluir pero no limitarse a la determinación de la apariencia, actividad específica, concentración radioactiva, pureza radioquímica, pH, osmolaridad, pureza radionucleídica, catalizadores, solventes residuales, estabilizadores, etc. En el caso de generadores se debe realizar el control de calidad del eluido en aspectos físico-químicos, radiológicos y biológicos.
 - Algunas pruebas de control de calidad se pueden omitir basándose en datos obtenidos de controles realizados durante el proceso o de estudios realizados sobre el proceso. Un ejemplo de este tipo de procedimiento es la exención de la determinación de clorodesoxiglucosa cuando se analiza fludesoxiglucosa ^{18}F .
 - La corta vida media de los radionucleidos emisores de positrones y de los radiofármacos PET, con frecuencia, impide completar todas las pruebas de control de calidad, por lo que se debe determinar por escrito

que pruebas son realizadas antes y después de la liberación del producto.

- c) La prueba de endotoxinas debe ser realizada antes de la liberación del lote. En el caso de productos radiofarmacéuticos con radionucleidos de vidas medias muy cortas se debe completar la prueba en un sublote destinado a la pruebas de control de calidad antes de la liberación de los siguientes sublotes.
- d) El periodo de incubación para pruebas de esterilidad debe comenzar dentro de las 30 horas posteriores a la esterilización. Se puede exceder el periodo de 30 horas debido a fines de semana o días feriado siempre y cuando se demuestre que dicha extensión no reduce de manera significativa la viabilidad de un organismo indicador adecuado en la muestra.
- e) Puede ser apropiado liberar condicionalmente un lote cuando no sea posible completar una prueba de control de calidad debido a una falla en el equipo de análisis. Los productos radiofarmacéuticos PET no pueden ser liberados sin determinar su identidad y pureza radioquímica. La liberación condicional final puede realizarse siempre que todos los datos históricos de producción y análisis del proceso aseguren la culminación exitosa de las pruebas de control de calidad. No podrá liberarse otro lote hasta que se halla corregido el mal funcionamiento del equipo analítico y completado el análisis omitido.
- f) Los productos que no cumplan los criterios de aceptación deben rechazarse. Si se reprocesa el material, deben seguirse procedimientos previamente establecidos y el producto terminado debe cumplir los criterios de aceptación antes de su liberación. Los productos devueltos no pueden

reprocesarse y deben almacenarse como residuos radioactivos. Se debe documentar las investigaciones y las acciones correctivas realizadas.

18. ESTABILIDAD

- a) Se debe establecer un programa escrito de estabilidad para evaluar las características de los productos radiofarmacéuticos PET. Las muestras analizadas para la estabilidad deberán ser representativas de cada lote y almacenadas en condiciones adecuadas.

- b) Cualquier cambio significativo en la producción u obtención del radioisótopo o radiofármaco que pueda afectar la estabilidad del producto radiofarmacéutico PET, incluyendo el material de envasado que pueda entrar en contacto directo con el producto, requerirá repetir el estudio de estabilidad. Las siguientes recomendaciones deberán ser seguidas:
 - El tiempo de vida útil deberá ser indicado a partir de la fecha y hora de fabricación del producto radiofarmacéutico PET.

 - El estudio de estabilidad debe ser diseñado de manera que los datos cubran los peores casos, tales como la alta actividad específica, alta radioactividad total o concentración radiactiva, según especificación.

 - El estudio de estabilidad debe incluir la determinación de la compatibilidad del material de envasado (tapones, viales o jeringas) en contacto directo con el producto radiofarmacéutico PET.

 - En los estudios de estabilidad se deben considerar las situaciones de transporte con exposición a condiciones extremas temperatura. La estabilidad durante el transporte deberá ser validada cuando el usuario

final no realiza el control de calidad del producto final, por ejemplo servicios de medicina nuclear.

- c) Los estudios de estabilidad se deben realizar en condiciones de temperatura y humedad bien definidas, según sea apropiado, y por lo menos en tres muestras de un mismo lote. Se deben analizar los parámetros apropiados para establecer la estabilidad del radiofármaco PET en las condiciones propuestas. Los parámetros a analizar incluyen la pureza radioquímica, apariencia, pH, esterilidad, determinación de endotoxinas bacterianas, entre otros.
- d) Cuando un producto radiofarmacéutico PET es transferido a un contenedor secundario, la estabilidad por el tiempo almacenado queda demostrada. La estabilidad es determinada por el envasado final de la forma farmacéutica.
- e) Los resultados de cada análisis de estabilidad deberán ser documentados y utilizados para determinar apropiadamente las condiciones de almacenamiento, la fecha de expira y la hora.
- f) Para cada producto radiofarmacéutico PET aprobado, deberá realizarse una prueba de estabilidad, utilizando por lo menos un lote por año.

19. PRODUCCIÓN ESTÉRIL

- a) Los productos radiofarmacéuticos PET estériles pueden obtenerse mediante fabricación aséptica o por esterilización terminal. En todo caso, las instalaciones deben mantener un nivel de limpieza ambiental adecuado al tipo de actividad que se lleve a cabo. En la fabricación de medicamentos estériles, las zonas de trabajo donde el producto o los envases estén expuestos al ambiente, las exigencias en cuanto a la limpieza del ambiente

deberán cumplir los requisitos de la fabricación de medicamentos estériles del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura DIGEMID vigente.

- b) En la fabricación del producto radiofarmacéutico PET se puede realizar una evaluación del riesgo para determinar cuáles son las diferencias de presión pertinentes, así como la dirección del flujo del aire y la calidad del aire.
- c) En el caso de utilizar sistemas cerrados y automáticos (síntesis química, purificación, filtración esterilizante en línea), un ambiente de grado C (normalmente “celdas calientes”) se considerará adecuado. Las celdas calientes deben disponer de un nivel elevado de limpieza del aire, con aire de alimentación filtrado, cuando estén cerradas. Las actividades de producción aséptica deben llevarse a cabo en un área de grado A.
- d) Las actividades listadas deberán ser desarrolladas en sistemas o áreas asépticas.
 - Antes de empezar a fabricar, el montaje del equipo esterilizado y de sus piezas (tubos, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados para líneas de transmisión de fluidos selladas) debe realizarse en condiciones asépticas.
 - La adición de un diluyente estéril a un vial estéril usando una jeringa. Así como cualquier penetración, o creación de una vía abierta en el sistema de envase estéril, y algunas técnicas de muestreo posterior al llenado.
 - El muestreo para el control del producto final y el fraccionamiento del volumen total en viales estériles o jeringas antes de la liberación deberá ser llevado en un área de grado A.

- e) La filtración estéril requiere un filtro de 0,22 micras (o menos). La integridad del filtro debe ser verificada por un método apropiado como el punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión.

- f) La velocidad del aire en las zonas asépticas (Ejemplo: cabinas de flujo laminar) debe ser suficiente para mantener las partículas lejos de la zona de trabajo. Siempre que sea posible, la configuración del equipo no debe alterar el flujo laminar. Las diferentes áreas en el proceso de fabricación deben estar separados por barreras físicas siempre que sea posible y puede ser complementado con barreras físicas parciales (Ejemplo: cortinas de aire) cuando sea necesario.

20. ENVASADO Y ETIQUETADO

- a) Se deben establecer procedimientos escritos para el control de las etiquetas, incluyendo las etiquetas con espacio en blanco, las emitidas en la producción y la conciliación. Las muestras de las etiquetas se deben adjuntar en el registro de lotes de producción.

- b) Durante todo el proceso, los productos y contenedores blindados deberán estar claramente identificados con etiquetas. Debido a las consideraciones radioactivas, los viales vacíos pueden ser pre-etiquetados con información parcial dejando un área que permita la inspección del contenido. Si el envase final no es adecuado para el etiquetado, la etiqueta debe aparecer en el contenedor blindado.

- c) La etiqueta en el envase final del producto radiofarmacéutico PET, debe incluir como mínimo:
 - Nombre del producto radiofarmacéutico PET y forma farmacéutica
 - Número de lote asignado

- Declaraciones o símbolos de advertencia (radioactivo)
- d) La etiqueta en el blindaje del producto radiofarmacéutico PET, debe incluir:
- Nombre del producto radiofarmacéutico PET y forma farmacéutica
 - Número de lote asignado
 - Vía de administración
 - Fecha y hora de calibración
 - Declaraciones o símbolos de advertencia (radioactivo)
 - Radioactividad total en MBq (mCi)
 - Concentración en MBq/mL (mCi/mL) al momento de la calibración
 - Volumen
 - Fecha y hora de caducidad
 - Sustancias agregadas
 - El nombre del establecimiento productor donde se fabricó el producto radiofarmacéutico PET o el nombre del distribuidor y nombre del responsable del establecimiento productor
 - Cualquier otra advertencia
 - Cualquier otra información relevante: condiciones de almacenamiento
 - Información obligatoria relacionada a la regulación del transporte de material radioactivo
- e) Información específica del producto e indicaciones para su uso deberán ser adjuntados en el envasado.

21. MUESTRAS DE REFERENCIA Y RETENCIÓN

- a) Las muestras de materia prima radioactiva no son requeridas.
- b) En el caso de los productos radiofarmacéuticos PET, se deben retener suficientes muestras de cada lote de producto formulado a granel por lo

menos durante tres meses tras la caducidad del producto terminado, a menos que se justifique lo contrario mediante una gestión de riesgos.

- c) Las muestras de cada lote deberán ser retenidas en cantidad suficiente y almacenada bajo condiciones apropiadas que permitan la verificación de todas las pruebas de control del lote. Las muestras de retención también son usadas con fines de investigación cuando un lote no cumple ciertas especificaciones, como la esterilidad.
- d) Las muestras de la materia prima empleada en la fabricación -que no sean solventes, gases, ni agua- deben conservarse al menos durante un año tras la liberación del producto. Este periodo puede acortarse si el periodo de estabilidad del material es más corto y así lo indica la especificación pertinente.
- e) Se podrán acordar con la autoridad competente otras condiciones en relación con el muestreo y la retención de materia prima y de productos fabricados de forma individual o en pequeñas cantidades o cuando su almacenamiento pudiera implicar problemas especiales.

22. DISTRIBUCIÓN

- a) Se deben mantener registros de distribución de cada producto radiofarmacéutico PET, que incluyan los siguientes datos como mínimo:
 - Nombre, dirección y teléfono de las instalaciones receptores de cada producto radiofarmacéutico PET.
 - Nombre, cantidad, número de lote del producto radiofarmacéutico PET enviado.
 - Fecha y hora del producto radiofarmacéutico PET enviado.

- b) En el caso de los productos radiofarmacéuticos PET, es posible distribuir un producto terminado antes de que se disponga de los resultados de todos los ensayos pertinentes y siempre que se haga bajo condiciones controladas. No obstante, la administración del producto en el centro receptor no podrá realizarse hasta que no se hayan recibido estos resultados, sean satisfactorios y sean valorados por una persona designada al efecto.
- c) Se debe contar con la validación de los bultos o embalajes de transporte, que deberá ser solicitado a la autoridad nuclear nacional reguladora del uso seguro de las fuentes de radiaciones ionizantes.
- d) El transporte de material radiactivo debe realizarse en bultos cuyo diseño satisfagan los requisitos aplicables del Reglamento de Transporte Seguro de Material Radiactivo del OIEA y en un vehículo de transporte exclusivo cuyo personal esté instruido en los procedimientos de seguridad y emergencia.
- e) El vehículo de transporte debe contar con dispositivos de sujeción de los bultos radiactivos así como materiales para lucha contra fuego y para enfrentar incidentes de contaminación accidental.
- f) En forma previa al inicio del transporte, se deberá efectuar un monitoreo de los niveles de radiación en la posición del conductor y a 1 metro del vehículo. Deberá registrarse el índice de transporte y colocarse la etiqueta de categoría I, II o III, respectivamente.
- g) Los requisitos aplicables al transporte de material radiactivo serán aquellos establecidos en el Reglamento para el transporte seguro de materiales radiactivos del Organismo Internacional de Energía Atómica, así como otras

normas específicas que establezca o considere necesario aplicar la Autoridad Nuclear Nacional.

23. GESTIÓN DE DESECHOS RADIATIVOS

- a) Se debe mantener un registro de desechos radiactivos producidos y gestionados (desechos radiactivos sólidos, efluentes gaseosos del sistema de ventilación y efluentes líquidos). En caso de desechos radiactivos sólidos se debe considerar la tasa de exposición medida por bulto desechado, distancia de medición y fecha.
- b) Los desechos radiactivos sólidos antes de ser eliminados como residuo común se deben retener como mínimo 10 periodos de semidesintegración y, además, se debe verificar que la tasa de exposición en contacto no supere los límites establecidos por la legislación vigente.
- c) La descarga de efluentes gaseosos del sistema de ventilación o de efluentes líquidos no debe superar los límites establecidos por la legislación vigente.
- d) Las regulaciones nacionales y guías sobre seguridad y protección radiológica de la Autoridad Nuclear Nacional deberán ser consultadas.

24. AUTOINSPECCIÓN

- a) La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Manufactura de Radiofármacos PET por parte del fabricante, en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de

Manufactura de Radiofármacos PET y recomendar las medidas correctivas necesarias. Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán los resultados de la autoinspección, evaluación y conclusión y medidas correctivas recomendadas.