



**REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED**

BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS

**ANEXO No. 05
DE LA REGULACIÓN No. 16-2012**

**DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS**

CONTENIDO	PÁGINA
1. GENERALIDADES	3
2. DEFINICIONES.....	4
3. PERSONAL.....	5
4. INSTALACIONES	6
5. EQUIPAMIENTO.....	8
6. DOCUMENTACIÓN	9
7. PRODUCCIÓN.....	10
8. CONTROL DE CALIDAD.....	12
9. MONITOREO.	15
10. VALIDACIÓN.	15
11. ETIQUETADO Y ENVASE.....	15
12. DISTRIBUCIÓN.....	16
13. QUEJAS.....	16
14. RETIRO.....	17
15. DESECHOS	17
16. BIBLIOGRAFÍA.....	17

1 GENERALIDADES

- 1.1. Los radiofármacos constituyen un grupo de productos que, preparados para ser usados con una finalidad terapéutica o diagnóstica, contiene uno o más radionúclidos y que son administrados en una concentración que no afectará los procesos bioquímicos del organismo, de manera que puede observarse su biodistribución. La fabricación y manipulación de estos productos, constituyen operaciones que implican riesgos potenciales inherentes a su naturaleza, asociados a las características de la radiación emitida, la forma de incorporación al organismo y el tiempo de semidesintegración de los isótopos radioactivos utilizados.
- 1.2. Por el corto período de semidesintegración de sus isótopos, la mayoría de los radiofármacos son liberados antes del completamiento de todos los ensayos del control de la calidad.
- 1.3. La fabricación y el control de los radiofármacos, se realizarán de conformidad con las Buenas Prácticas de Producción, cumpliendo además con lo que se estipula en las Normas Básicas de Seguridad Radiológica dictadas por la Resolución Conjunta del Ministerio de Salud Pública y el de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente y en consonancia con la "Guía de Seguridad para la Práctica de Medicina Nuclear", establecida por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear (CNSN) y otras regulaciones aplicables vigentes para la protección de los trabajadores, del medio ambiente y de la población en general.
- 1.4. Los radiofármacos se clasifican en cuatro categorías:
 - a) Radiofármacos listos para el uso.
 - b) Generadores de radionúclidos.
 - c) Componentes no radiactivos ("*kits* fríos" o "juegos de reactivos") utilizados en la preparación de compuestos marcados con un isótopo radiactivo (generalmente eluido de un generador de radionúclidos).
 - d) Precursores utilizados en la radiomarcación de otras sustancias previo a su administración (por ejemplo, muestras de pacientes).
- 1.5. Los radiofármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos inorgánicos, orgánicos, péptidos, proteínas, anticuerpos monoclonales y fragmentos de estos, así como oligonucleótidos marcados con radionúclidos con una vida media desde unos pocos minutos a varios días.
- 1.6. La presente Regulación es una actualización del Anexo 5 "Buenas Prácticas de Fabricación de Radiofármacos" y constituye un complemento a la regulación vigente, "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" y tiene como objetivo establecer los requisitos indispensables para la fabricación y comercialización de los radiofármacos, siendo de estricto cumplimiento para todas las entidades involucradas, total o parcialmente, en operaciones de fabricación de productos radiofarmacéuticos, y aplica a:
 - a) La preparación de radiofármacos en centros de medicina nuclear.
 - b) La producción de radiofármacos en institutos científicos.
 - c) La producción de radiofármacos por la industria.
- 1.7. Los radiofármacos en la fase de investigación/desarrollo, destinados a su utilización en ensayos clínicos, se fabricarán cumpliendo lo establecido en esta Regulación.
- 1.8. Las entidades que fabriquen radiofármacos estériles, cumplirán además con lo establecido en las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles, que constituyen el Anexo 04 de la Regulación vigente, "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos".

2. DEFINICIONES

- 2.1. **Actividad de un material radioactivo:** Número de transformaciones nucleares por unidad de tiempo. La unidad fundamental de radioactividad, es el curio (Ci).
- 2.2. **Aislador:** Unidad descontaminada que cumple con la Clase A y proporciona un aislamiento riguroso y continuo de su interior con el ambiente exterior.
- 2.3. **Becquerel (Bq):** En el Sistema Internacional de Unidades, (SI), es la unidad de medida de las transformaciones nucleares, y se define como una desintegración nuclear por segundo.
- 2.4. **Calibrador de dosis:** Instrumento que se utiliza para determinar la actividad del material radiactivo expresada en becquerel (Bq) o Curio (Ci).
- 2.5. **Celdas calientes:** Estaciones de trabajo blindadas protegidas para la fabricación y manipulación de materiales radioactivos. Las celdas calientes no están diseñadas necesariamente como aisladores.
- 2.6. **Curio (Ci):** Unidad fundamental de actividad, se define como $3,7 \times 10^{10}$ desintegración nucleares por segundo. El milicurio (mCi) y el microcurio (μ Ci) son subunidades de uso común. Ambas tienen una relación estrecha en el uso con el Becquerel, siendo $1\text{mCi} = 37\text{MBq}$.
- 2.7. **Componente:** Cualquier ingrediente destinado a la producción de un radiofármaco incluidos los utilizados en las etapas iniciales y que no aparecen en el producto final.
- 2.8. **Dosis:** Actividad de un radiofármaco expresada en Bq/kg o Ci/kg para realizar un estudio diagnóstico o producir un efecto terapéutico.
- 2.9. **Estación de trabajo:** Espacio donde se realizan las operaciones. Puede ser un aislador o una celda caliente, aislados completamente del ambiente circundante, o una cabina de seguridad abierta al ambiente por su parte delantera.
- 2.10. **Excipiente o excipiente farmacéutico:** Sustancia o mezcla de sustancias que, en las cantidades presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica y cuya función es asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del medicamento.
- 2.11. **Fecha de calibración:** Fecha y hora arbitrariamente asignada para el momento en el que se calcula la actividad del producto.
- 2.12. **Fecha de vencimiento:** Fecha límite para el uso del producto. El período de vencimiento (es decir, el tiempo transcurrido entre la fecha de fabricación y la fecha de vencimiento) se basa en el conocimiento de las propiedades radioactivas del producto y los resultados de los estudios de estabilidad de la forma farmacéutica terminada.
- 2.13. **Fecha de fabricación:** Fecha en la cual se completa el ciclo de fabricación del producto terminado. Puede establecerse también como la fecha en la que se inicia el último ensayo de potencia válido.
- 2.14. **Fecha de valoración:** Fecha (y hora, si fuera aplicable) en la cual se realiza la valoración concreta de la actividad.

- 2.15. **Generador:** Sistema que permite una separación radioquímica efectiva de un radionúclido (denominado hijo), a partir de otro radionúclido precursor (denominado padre). Según las propiedades del radionúclido hijo puede emplearse directamente como radiofármaco o ser utilizado para el marcaje de otras sustancias.
- 2.16. **Impurezas radioquímicas:** En una preparación radiofarmacéutica las impurezas pueden ser el resultado de la descomposición y de procedimientos de preparación indebidos. La radiación causa la descomposición del agua, uno de los ingredientes principales de la mayoría de los preparados radiofarmacéuticos, lo cual produce átomos reactivos de hidrógeno y radicales hidroxilo entre otros, además de peróxido de hidrógeno. Este último se forma en presencia de radicales oxígeno, los cuales se originan a partir de la descomposición radiolítica del oxígeno disuelto. La radiación también puede afectar al preparado radiofarmacéutico en sí mismo, produciendo un aumento de iones, radicales y estados excitados. Estas especies se pueden combinar entre sí o con las especies activas formadas a partir del agua.
- 2.17. **Muestras autólogas:** Son células o proteínas pertenecientes a un mismo paciente.
- 2.18. **Preparación extemporánea:** La marcación de un juego de reactivos u otro preparado hospitalario equivalente, muestras autólogas y otras biomoléculas, con un precursor radiactivo o radionúclido producido por un generador para obtener un radiofármaco listo para su uso.
- 2.19. **Precursor radiactivo:** Radionúclido producido industrialmente para ser utilizado en la preparación extemporánea de radiofármacos.
- 2.20. **Pureza radioquímica:** En una preparación radiofarmacéutica se refiere a la fracción del radionúclido declarado presente en la forma química declarada. La pureza radioquímica de los preparados radiofarmacéuticos se determina por técnicas analíticas de separación tales como; cromatografía en columna, papel o en capa delgada u otras técnicas apropiadas, según se especifique en la monografía individual correspondiente.
- 2.21. **Pureza radionuclídica:** En una preparación radiofarmacéutica se refiere a la proporción de actividad debida al radionúclido deseado en la actividad total medida. La pureza radionuclídica es importante para la estimación de la dosis de radiación recibida por el paciente cuando se le administra la preparación. Las impurezas radionuclídicas pueden surgir de impurezas en los materiales originales, diferencias en los valores de diferentes secciones cruzadas de producción competentes y funciones de excitación a la energía o energías de las partículas que bombardean durante la producción.
- 2.22. **Radiofármaco:** Medicamento especial que cuando está preparado para su uso, contiene uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos) en su composición y se utiliza en seres humanos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.
- 2.23. **Período de semidesintegración:** Tiempo necesario para que se desintegren la mitad de los núcleos de una muestra inicial de un radioisótopo.
- 2.24. **Vida útil:** Período de tiempo durante el cual un medicamento, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad. Es usada para establecer la fecha de vencimiento de cada lote.

3. PERSONAL

- 3.1. Todas las actividades de fabricación se realizarán bajo la responsabilidad de una persona competente, con un nivel de conocimientos prácticos demostrados y experiencia en radiofarmacia y seguridad radiológica, así como en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).
- 3.2. La liberación final de los productos se realizará solo por una persona cualificada autorizada.
- 3.3. Se prestará especial atención a la selección del personal destinado a trabajar en áreas controladas y supervisadas (zonas calientes) y en áreas limpias, asegurando su compromiso con las reglamentaciones en materia de protección radiológica y las BPF.
- 3.4. Todo el personal (incluido el de mantenimiento y limpieza) que trabaje en zonas controladas y supervisadas (zonas calientes) y áreas limpias donde los productos radioactivos se fabriquen, recibirán una capacitación inicial en las BPF, los procedimientos que se aplican, el manejo seguro de materiales radiactivos y los procedimientos de seguridad radiológica, incluida la gestión de los desechos.
- 3.5. Se establecerá un sistema de capacitación continua del personal que contemple su entrenamiento en BPF, manejo seguro de materiales radiactivos y procedimientos de radio protección y que permita a su vez su acceso al conocimiento de los últimos desarrollos en los diferentes campos de interés. Se mantendrán los registros de la capacitación y se realizará una evaluación de la eficacia del sistema.
- 3.6. La evaluación del estado de salud de los trabajadores ocupacionalmente expuestos, se realizará antes de la contratación del personal y periódicamente luego de su ingreso. Ante cualquier suceso o incidente se tomarán las medidas necesarias, las cuales estarán en su mayoría previstas en el Manual de Seguridad Radiológica de la institución y que incluye la separación del personal de las actividades que impliquen su exposición a radiaciones.
- 3.7. Todo el personal involucrado en actividades de producción, almacenamiento y control de productos radiactivos seguirán estrictamente las normas establecidas para el manejo de estos productos y serán monitoreados para identificar posibles exposiciones a radiaciones o contaminación.
- 3.8. Cuando las instalaciones de producción sean compartidas con actividades de investigación, el personal investigador, estará formado en las BPF y el responsable de Gestión de Calidad revisará y aprobará las actividades que se van a realizar para garantizar que no presentan peligro alguno para la fabricación de radiofármacos.

4. INSTALACIONES

- 4.1. Las instalaciones se diseñarán y construirán de conformidad con los elementos básicos establecidos en la regulación vigente, "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos", y en los casos que procedan, en su anexo 04, "Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles" así como los elementos relativos a la seguridad radiológica asociada con la fabricación y manipulación de productos radiofarmacéuticos.
- 4.2. Se pondrá especial énfasis a los niveles de radioactividad a manipular, autorizados por el CNSN, y a las características específicas de cada producto.
- 4.3. Todas las etapas de la fabricación se realizarán en instalaciones dedicadas a radiofármacos, con un sistema de contención efectivo.

- 4.4. De acuerdo con el riesgo radiológico las áreas se clasificarán en controladas, supervisadas y de libre circulación, en adición a la clasificación de la limpieza establecida en la norma ISO 14644-1 y adoptada por las “Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles” anexo 04 de la regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos” vigente. Se definirán los requisitos de acceso a cada una de ellas y estarán identificadas apropiadamente.
- 4.5. El acceso a las áreas de producción se hará a través de esclusas y será restringido al personal autorizado. Existirán esclusas con buena separación para realizar el cambio de ropa y barreras para colocarse el cubre-zapatos, donde sea necesario. Contarán con duchas y lavamanos que poseerán grifos “manos libres”, para la descontaminación en caso necesario.
- 4.6. El acceso a las áreas limpias se realizará a través de esclusas según se indica en las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles”, anexo 04 de la regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos” vigente.
- 4.7. Se dispondrá de sistemas específicos para la eliminación de efluentes radiactivos. Estos sistemas serán efectivos y cuidadosamente mantenidos de manera que se prevenga la contaminación o exposición del personal a desechos radiactivos, tanto dentro como fuera de las instalaciones.
- 4.8. Las instalaciones se mantendrán en buen estado de conservación y limpieza, en condiciones sanitarias y libres de contaminación radiactiva; se dispondrá de los controles pertinentes, que permitan detectar una posible contaminación radioactiva.
- 4.9. Se implementarán programas de mantenimiento preventivo, verificación y calibración, que garanticen que todos los locales y equipos empleados en la fabricación de radiofármacos son adecuados y están certificados. Estas actividades serán realizadas por personal competente y se mantendrán los registros correspondientes.
- 4.10. Las instalaciones tendrán espacio suficiente para llevar a cabo las operaciones, permitiendo un eficiente flujo de trabajo y una comunicación y supervisión efectiva.
- 4.11. El sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento del aire (CVAA), asegurará la prevención de la contaminación de los productos y la exposición del personal a la radioactividad a la vez que mantendrá una temperatura y humedad relativa que garanticen el confort del personal que trabajará con vestimenta protectora.
- 4.12. El sistema de CVAA dispondrá de alarmas que permita advertir al personal sobre posibles fallas de este.
- 4.13. No se recirculará el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radioactivos. Se diseñarán las salidas de aire de forma que se minimice la posible contaminación ambiental por partículas y gases radioactivos, adoptándose las medidas adecuadas para proteger las áreas controladas de la contaminación microbiana y por partículas.
- 4.14. Se dispondrá de unidades manejadoras de aire (UMA) independientes para las áreas, de acuerdo a su clasificación y actividad que en ellas se realiza.
- 4.15. Se establecerán e implementarán medidas para evitar la contaminación cruzada procedente del personal, los materiales, los radionúclidos, etc. Cuando sea necesario se emplearán equipos cerrados o que dispongan de un sistema de contención, equipados

con blindajes y visores blindados. 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. El nivel de limpieza ambiental requerido se establecerá mediante una evaluación de riesgo y sobre la base de las regulaciones vigentes, teniendo en cuenta el tipo de producto que se fabricará.

- 4.16. Las operaciones asépticas serán realizadas en áreas clasificadas según se establece en “Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles” anexo 04 de la regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos” vigente.
- 4.17. La elaboración de productos radiofarmacéuticos derivados de sangre o plasma humano se realizará en áreas segregadas y con equipos dedicados.
- 4.18. La elaboración de productos radiactivos se llevará a cabo en áreas bajo presión negativa, rodeadas de un área con presión positiva, asegurando el cumplimiento de los requisitos en cuanto a la calidad del aire.
- 4.19. Los radiofármacos estériles pueden obtenerse mediante procesamiento aséptico o mediante esterilización terminal. En todo caso, las instalaciones mantendrán un nivel de limpieza ambiental adecuado al tipo de actividad que se lleve a cabo, según se establece en las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles vigentes. En el caso de utilizar sistemas cerrados automáticos (síntesis química, purificación, filtración esterilizante en línea), en una celda caliente se considera adecuado un ambiente de grado C. La alimentación del aire a las celdas calientes será con aire filtrado, garantizando un nivel de limpieza en correspondencia con su clasificación.
- 4.20. Las áreas de almacenamiento no requerirán de construcción de paredes especiales. Los productos radioactivos, que se necesite almacenar, se colocarán en recipientes blindados de plomo, tungsteno o material equivalente, que garantice la protección radiológica en correspondencia con las características del material a almacenar (tipo de radiación, período de semidesintegración y energía). Las superficies del piso y los estantes o lugares para colocar los contenedores blindados deben ser perfectamente lavables y lisas.
- 4.21. Se dispondrá de áreas separadas para la recepción del material radiactivo y materias primas, preferiblemente con entradas separadas.

5. EQUIPAMIENTO

- 5.1. Los equipos, instrumentos y accesorios estarán diseñados, contruidos, ubicados, adaptados y mantenidos según establece la Regulación 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos” vigente.
- 5.2. Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas productivas de preparaciones radiofarmacéuticas estarán provistas de la protección adecuada, a fin de minimizar la exposición de los operadores a la radiación. Inmediatamente después de finalizada su utilización, se verificará que el nivel de contaminación residual esté en un rango que minimice la posibilidad de contaminación cruzada por radioactividad entre productos en los próximos ciclos de esterilización.
- 5.3. Los guantes de los aisladores y celdas calientes, así como las mangas de los manipuladores de las celdas calientes serán revisados visualmente antes de su uso. Se realizará, a intervalos regulares la prueba de fuga a las celdas calientes y aisladores.

- 5.4. El montaje del equipo esterilizado así como de sus piezas (mangueras tubos, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados, líneas de transmisión de fluidos selladas, etc.) se realizará en condiciones asépticas.
- 5.5. Se realizará una evaluación del riesgo, para determinar dónde es necesario introducir los materiales dentro de las estaciones de trabajo, a través de una esclusa de materiales interbloqueada.
- 5.6. La calibración y verificación de los calibradores de dosis y otros instrumentos usados para las mediciones de actividad de radionúclidos, será realizada con soluciones de referencia apropiadas. Se podrá emplear una fuente de control certificada de un radionúclido de semidesintegración largo, para chequeo diario de instrumentos. La calibración de los calibradores de dosis o activímetros se llevará a cabo anualmente. Los controles de calidad se realizarán de acuerdo a la Regulación ER e-2 "Implantación del Protocolo Nacional para el Control de Calidad de la Instrumentación en Medicina Nuclear", del Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM), fechada el 9 de noviembre de 2004.
- 5.7. Antes del inicio de la producción diaria se comprobará que:
 - a) El fondo radiactivo se encuentre dentro de los límites de aceptación establecidos para el local.
 - b) El módulo de síntesis se haya limpiado y purgado de acuerdo con los procedimientos establecidos.
 - c) Las mangueras, recipientes de reacción, columnas o cartuchos y cualquier otro material o aditamento hayan sido sustituidos e instalados adecuadamente.
 - d) Los dispositivos de monitoreo (por ejemplo, temperatura, presión, caudal) funcionen correctamente.
 - e) El sistema automatizado de control, si procede, funcione correctamente y registre los parámetros del proceso.

6. DOCUMENTACIÓN

- 6.1. El expediente maestro de los radiofármacos contendrá, además de lo establecido en la regulación "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" vigente, lo siguiente:
 - a) El nombre y fortaleza del radiofármaco, en mBq/mL o mCi/mL.
 - b) Una lista de los componentes por nombre, código de referencia.
 - c) La identificación de las partes principales de los equipos a usar en la producción.
 - d) El peso o medida, en unidades del Sistema Internacional, de cada componente que se empleará.
 - e) Una declaración de los límites del rendimiento radioquímico, es decir, el mínimo porcentaje de rendimiento, más allá del cual se realiza una investigación para adoptar las medidas correctivas/preventivas apropiadas.
 - f) Una lista completa de los procedimientos de producción que serán aplicados, los procedimientos de muestreo y ensayos, las especificaciones del producto final, los componentes, así como cualquier acotación especial y las medidas de seguridad que se observarán.
 - g) La descripción del material de envase primario y secundario incluyendo muestras de las etiquetas usadas.
- 6.2. El registro de producción y control del lote producido de un radiofármaco incluirá, como mínimo la siguiente información:
 - a) Nombre y fortaleza del radiofármaco, en mBq/mL o mCi/mL, medida inmediatamente después de la producción. Fecha y hora en que se realizó la medición.
 - b) Número de lote u otro identificador específico del lote producido.

- c) Pasos fundamentales del proceso productivo según se describen en el Expediente Maestro del producto aprobado.
 - d) Peso u otra medida de cantidad, así como el código de referencia de los componentes usados.
 - e) Fecha y hora de la ejecución de las etapas críticas de producción.
 - f) Identificación de las partes principales de los equipos utilizados en el proceso.
 - g) Resultados de los ensayos realizados al lote.
 - h) Etiquetas utilizadas.
 - i) Nombre y firma de la persona responsable que supervisó o chequeó cada etapa crítica del proceso.
 - j) Resultado de cualquier investigación realizada.
- 6.3. Las especificaciones de los radiofármacos, incluirán los índices de calidad al final del período de validez (por ejemplo, la concentración radioactiva, la pureza radionuclídica y radioquímica y la actividad específica).
- 6.4. Los registros de uso, limpieza, desinfección o esterilización y mantenimiento de los equipos principales incluirán el nombre del producto y número de lote, cuando proceda, así como la fecha, hora y firma de las personas implicadas en esas operaciones.
- 6.5. El registro de producción y control del lote de radiofármaco se mantendrán por un período de al menos un año posterior al vencimiento del producto.
- 6.6. Los registros de producción de lotes incluirán la historia completa de fabricación de cada lote de radiofármaco, demostrando que el mismo ha sido elaborado, controlado, envasado y distribuido de conformidad con procedimientos escritos.
- 6.7. Se confeccionará un registro de distribución de todos los productos y un procedimiento escrito que indique las medidas a adoptar para la retirada de productos defectuosos liberados al mercado.
- 6.8. Las áreas de producción y sus equipos serán chequeados para comprobar su estado de limpieza y aptitud para el uso. Se mantendrán registros de estas operaciones.
- 6.9. Se documentarán los controles de proceso incluyendo la verificación de que todos los materiales utilizados cumplen con las especificaciones y han sido liberados para su uso.

7. PRODUCCIÓN

- 7.1. Se establecerán suficientes controles de proceso que aseguren la consistencia del cumplimiento con las normas aplicables de identidad, fortaleza, calidad y pureza del radiofármaco.
- 7.2. Las especificaciones de las materias primas incluirán detalles de su fuente, origen y, cuando corresponda, el método de elaboración y los controles utilizados para asegurar su adecuación para el uso propuesto. En ciertos casos la liberación del producto terminado se encuentra condicionada por los resultados satisfactorios obtenidos en los ensayos de los insumos y materias primas.
- 7.3. Siempre que sea posible, los productos serán preparados usando sistemas cerrados, tales como la transferencia de un recipiente estéril sellado a otro. La punción aséptica del tapón de los viales se minimizará tanto como sea posible.
- 7.4. Se acepta que los productos que pueden ser sometidos a esterilización terminal en su envase final sean llenados en un ambiente grado C. Las etapas previas en la obtención

de estos productos, como es la síntesis radioquímica, se realizará igualmente en un ambiente grado C.

- 7.5. Cualquier operación aséptica realizada en sistemas abiertos se ejecutará en un ambiente grado A. En el caso de utilizar sistemas cerrados para el llenado de un producto final en un contenedor único, para ser aplicado inmediatamente, se acepta un ambiente grado C, sustentado en un evaluación de riesgo.
- 7.6. Existirán procedimientos para la transferencia de los generadores y cualquier otro material dentro del área de preparación o estación de trabajo de forma que se minimice el riesgo de contaminación.
- 7.7. El grado requerido del ambiente donde se instalarán las estaciones de trabajo dependerá de varios factores, los que serán considerados mediante una evaluación de riesgos documentada e incluirá el tipo de estación de trabajo empleada y el método de preparación del producto que se realizará en ella. En la siguiente tabla se muestran los estándares esperados para las operaciones dadas.

Procedimiento de preparación aplicado.	Estación de trabajo abierta.	Estación de trabajo cerrada (aislador, celda caliente)
Aséptico abierto.	B*	D
Aséptico cerrado	C	D
Esterilización terminal abierta	D	D
Esterilización terminal cerrada	D	D

* Se admite para radiofármacos de aplicación inmediata un área grado C, sujeta a una evaluación de riesgos documentada.

Las estaciones de trabajo cerradas se refieren a los aisladores y celdas calientes. Las estaciones de trabajo abiertas se refieren a las cabinas de seguridad o de flujo de aire unidireccional parcialmente abiertas en la parte delantera.

En los procesos de producción asepticos, donde se realicen operaciones en sistemas abiertos fuera de la estación de trabajo, el ambiente será grado B.

- 7.8. La cantidad de componentes y otros materiales almacenados en las estaciones de trabajo se mantendrá al mínimo posible para evitar alteraciones del patrón de aire dentro de esta.
- 7.9. Todos los materiales utilizados en un procesamiento aséptico, tales como mangueras, filtros, etc., serán esterilizados antes de su uso, y serán utilizados solo una vez en el proceso, después de lo cual serán nuevamente fregados y esterilizados. Estos serán pre-ensamblados antes de su esterilización de forma que se reduzcan al mínimo las conexiones asepticas a realizar antes de su uso.
- 7.10. Todos los envases que contengan preparaciones radiofarmacéuticas, independientemente de su estado dentro del proceso de fabricación, estarán correctamente identificados mediante rótulos seguros.
- 7.11. Los contenedores utilizados para la protección radiológica de los frascos o jeringas que contienen radiofármacos se limpiarán y desinfectarán antes de su ingreso en la estación de trabajo para ser reutilizados. Se prestará especial atención al retiro de todas las etiquetas usadas. Se emplearán preferiblemente contenedores de tungsteno o material similar debido a que otros, como los de plomo, desprenden partículas.
- 7.12. Si se emplean contenedores de plomo se tomarán medidas adecuadas para proteger el ambiente de las posibles partículas que se desprendan.

- 7.13. Dependiendo del riesgo microbiológico al producto, la preparación de cápsulas y otros productos no estériles se llevará a cabo en un ambiente controlado con la protección radiológica adecuada.
- 7.14. Se considera la síntesis como la primera parte de la preparación de algunos radiofármacos. Es posible el uso de la unidad de síntesis para la preparación de diferentes productos; en estos casos se tendrá en cuenta el riesgo de contaminación cruzada y se tomarán las medidas apropiadas para evitarla, como son el uso de componentes dedicados o mediante la validación de la efectividad de los procedimientos de limpieza aplicados.
- 7.15. Los procedimientos de síntesis serán controlados preferiblemente por sistemas automatizados validados. Si el proceso de síntesis se realiza de forma manual, existirán instrucciones detalladas para realizar cada paso del proceso, los que se registrarán exhaustivamente.
- 7.16. Se verificará la integridad de los filtros utilizados en los pasos de filtración esterilizante, como la prueba de punto de burbuja, flujo de difusión o mantenimiento de la presión. El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración se determinarán durante la validación y cualquier diferencia significativa de estos parámetros durante la fabricación de rutina se registrarán e investigarán. Pudiera no ser posible realizar la prueba de integridad antes de la filtración, especialmente en los filtros de venteo, pero la prueba de integridad después de la filtración se realizará en todos los casos.
- 7.17. La limpieza de las áreas críticas, tales como las estaciones de trabajo, será realizada por el personal de producción. Las habitaciones pueden ser limpiadas por un personal auxiliar que tenga la formación adecuada en BPF y en protección radiológica.
- 7.18. Los procedimientos de higienización emplearán agentes esporicidas y garantizarán la plena exposición de todas las superficies del aislador al agente químico. Se desarrollarán y validarán métodos de higienización. Los residuos resultantes del proceso de descontaminación no incidirán sobre los productos o superficies de contacto.
- 7.19. Todas las etapas críticas del proceso de producción y control serán supervisadas por una persona con calificación con experiencia.
- 7.20. Las materias primas, incluyendo el material radiactivo, material de envase y embalaje estarán avalados por su correspondiente certificado de calidad. Después de su recepción serán almacenados en cuarentena hasta su aprobación por control de calidad.
- 7.21. Los materiales que se empleen para el envase y embalaje de productos radiactivos cumplirán con los requisitos exigidos en las regulaciones establecidas por el CECMED y el CNSN.

8. CONTROL DE CALIDAD

- 8.1 Por lo general la vida media de los productos radiofarmacéuticos imponen que las pruebas de control de calidad sean completadas en un período de tiempo corto. Sin embargo, algunos ensayos como el de esterilidad requieren de mucho tiempo para realizarse y los resultados no estarán disponibles para la liberación del lote, de igual forma ocurre con los resultados del monitoreo ambiental. En este caso, es fundamental que exista una descripción precisa y detallada de todo el proceso de fabricación y de las tendencias observadas de los rendimientos y otros parámetros del proceso, que permita proporcionar la confianza de que el producto se puede liberar para la administración

- segura al paciente.
- 8.2 En dependencia de la vida media del radiofármaco, se establecen tres etapas para su liberación:
 - a) Liberación para despachar al centro donde se administra, Servicio de Medicina Nuclear (SMN).
 - b) Liberación para la administración a los pacientes en el SMN.
 - c) La liberación final, cuando todos los resultados de las pruebas incluyendo pruebas de esterilidad están concluidos y disponibles.
 - 8.3 Existirá un procedimiento que establezca los mecanismos de aviso entre el centro donde se fabricó el radiofármaco y el SMN, que asegure que este no se utilice antes de la liberación para la administración al paciente.
 - 8.4 Existirá un procedimiento para la investigación de los resultados fuera de especificación, (rfe). Este procedimiento describirá las medidas que serán adoptadas si se obtiene un rfe en la tercera etapa de liberación, liberación final, y si el producto ya fue administrado al paciente.
 - 8.4.1 Ante un rfe, en la etapa de liberación final, se notificará de inmediato al médico responsable para determinar el impacto que pudiera tener sobre el paciente.
 - 8.5 En algunas ocasiones, durante la etapa de liberación para la administración al paciente, la investigación de un rfe no es posible en el corto plazo de tiempo de que se dispone, por lo que la acción de elección será el rechazo del lote; el evento se investigará exhaustivamente de forma que se llegue a determinar la causa raíz o más probable y se puedan aplicar las acciones correctivas y preventivas apropiadas.
 - 8.6 Los resultados fuera de tendencia serán investigados exhaustivamente y cualquier decisión que se tome sobre la liberación o no del lote será justificada y documentada.
 - 8.7 Se tomará un número suficiente de muestras de retención del producto terminado, para la realización de un nuevo análisis, las mismas serán retenidas por un período de tiempo científicamente justificado. Normalmente no es necesario tomar muestras de retención de los generadores y kits.
 - 8.8 Si no es posible realizar ensayos de control de la calidad del producto final, para demostrar que fueron utilizados los componentes indicados, se realizarán ensayos de identidad de cada contenedor de los componentes que se convierten en ingredientes activos o no, el ensayo se realizará aplicando las técnicas analíticas específicas para cada uno de ellos. Para cualquier otro, como los solventes orgánicos utilizados en los procesos de síntesis que no forman parte del producto final, se acepta su liberación para su uso mediante los certificados de calidad emitidos por proveedores evaluados según establecen las "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" vigente.
 - 8.9 Se examinará una muestra representativa de cada lote del material de envase primario.
 - 8.10 El almacenamiento de los componentes y material de envase, se realizará de forma tal que se evite la contaminación, las mezclas y el deterioro y asegure que son y siguen siendo adecuados para el uso previsto.
 - 8.11 Se mantendrán registros de cada partida recibida de los componentes y del material de envase primario. El registro incluirá la identidad y la cantidad de cada partida, el nombre y número de lote del proveedor, la fecha de recepción, los resultados de cualquier prueba realizada, la disposición del material rechazado, así como la fecha de caducidad

(donde sea aplicable).

- 8.12 El laboratorio de control de la calidad establecerá procedimientos escritos para cada ensayo que aplique, así como los registros correspondientes para documentar los resultados.
- 8.13 El laboratorio de control dispondrá de procedimientos de muestreo y ensayo diseñados de forma tal que se asegure que los componentes, productos intermedios en proceso y producto final, cumplen con los estándares aplicables, incluyendo la estabilidad, identidad, potencia, calidad y pureza.
- 8.14 Los métodos de análisis serán adecuados para el uso previsto y serán lo suficientemente sensibles, específicos, precisos y reproducibles.
- 8.15 Todos los equipos utilizados en la realización de los ensayos contarán con el certificado de aptitud emitido por el órgano competente.
- 8.16 El laboratorio establecerá y seguirá procedimientos escritos que aseguren que el equipamiento utilizado en los ensayos sea periódicamente calibrado, inspeccionado, comprobado y mantenido, así como que estas acciones son registradas adecuadamente.
- 8.17 El laboratorio mantendrá registros de todos los ensayos realizados, donde se evidencie el cumplimiento de las especificaciones e incluirán:
 - a) La identificación de la muestra recibida para la prueba.
 - b) Una descripción de cada método utilizado en el ensayo de la muestra, un registro de todos los cálculos realizados en el marco de cada prueba, y una declaración del peso o la medida de la muestra utilizada para cada prueba.
 - c) Un registro completo de los datos obtenidos en el transcurso de cada ensayo, incluyendo la fecha y hora que se realizó el mismo, los gráficos, diagramas, y espectros de la instrumentación del laboratorio, debidamente identificados.
 - d) Los resultados de los ensayos obtenidos y cómo se comparan con los criterios de aceptación establecidos.
 - e) Nombre y firma del analista.
- 8.18 Antes de la liberación para la administración al paciente, se completarán todas las determinaciones de laboratorio que demuestren que el lote final del radiofármaco cumple con las especificaciones, excepto aquellas, debidamente autorizadas, como el ensayo de esterilidad, que no pudieran realizarse en el tiempo de vida media del producto.
- 8.19 Se establecerán procedimientos que aseguren que el radiofármaco no se aplicará al paciente antes de haber completado satisfactoriamente los siguientes pasos:
 - a) Se han completado todos los ensayos que corresponda según se establece en el apartado 8.18.
 - b) La documentación de los resultados analíticos del lote han sido revisados, así como todos los datos obtenidos, y que estos demuestran que el producto cumple con las especificaciones de calidad, excepto el ensayo de esterilidad u otros autorizados.
 - c) La liberación para la administración al paciente ha sido autorizada mediante firma por una persona cualificada autorizada.
- 8.20 El ensayo de esterilidad se ejecutará lo más rápido posible, generalmente dentro de las 30 horas posteriores a la liberación, para los productos con períodos de semidesintegración corta, o hasta que decaiga la actividad y sea segura su manipulación, para los de vida media más larga. Como parte de la verificación del ensayo se probará, además de realizar las pruebas de fungistasis y bacteriostasis, que

el tiempo de espera, antes de la realización del ensayo de esterilidad, no afecta los resultados de este.

9. MONITOREO

- 9.1 Las áreas limpias se monitorearán según indican las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles vigentes, en general las estaciones de trabajo, se monitorearán de forma rutinaria “en operación” y los sitios de muestreo estarán basados en un estudio formal de evaluación de riesgos, considerando los resultados históricos y aquellos obtenidos durante la clasificación de las áreas.
- 9.2 El aislador y las celdas calientes serán monitoreados de forma sistemática (tanto microbiológicamente como en cuanto a partículas) y el monitoreo incluirá pruebas frecuentes de la ausencia de fugas de la estación y del sistema guante/manga. La integridad puede verse afectada por cortes de electricidad, fallas de válvulas, insuficiente sobrepresión, agujeros en guantes y costuras u otras fugas.

10. VALIDACIÓN

- 10.1. Para los radiofármacos inyectables, producidos mediante procesos asépticos, se simularán todas las etapas de estos, utilizando medios de cultivos, según establece el anexo 04 de la regulación 16-2012, “Buenas Prácticas de Fabricación de productos estériles”.
- 10.2. La simulación reproducirá exactamente todas las etapas del proceso, la transferencia con una jeringuilla de un recipiente a otro o mediante la utilización de líneas de transferencia, la dilución, la toma de muestras y todas aquellas operaciones que se realicen sobre el producto durante su preparación.
- 10.3. No se requiere la simulación del proceso de síntesis.

11. ETIQUETADO Y ENVASE

- 11.1 Los productos radiofarmacéuticos serán apropiadamente etiquetados y envasados para garantizar su protección de la alteración, la contaminación, mezclas y daños durante las condiciones establecidas de transportación, distribución, manipulación y uso.
- 11.2 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.
- 11.3 Se garantizará que las etiquetas sean legibles y estén adheridas al envase, durante las condiciones establecidas de procesamiento, almacenamiento, manipulación, distribución y uso.
- 11.4 La información declarada en la etiqueta se corresponderá con la registrada en el registro de producción del lote.
- 11.5 Las etiquetas de los contenedores utilizados para la protección de la radiación del producto, mostrará:
 - a) el nombre del medicamento y número de lote.
 - b) el nombre del radionúclido.
 - c) el nombre del fabricante o de la empresa.
 - d) la radioactividad por dosis unitaria:

- i. Para preparaciones líquidas, la radioactividad total en el recipiente, o la concentración radiactiva en una fecha determinada y si es necesario, hora y el volumen de líquido en el recipiente.
 - ii. Para las preparaciones sólidas, la radioactividad total en una fecha determinada, si fuera necesario, la hora.
 - iii. Para las cápsulas, la radioactividad de cada una en una fecha determinada, y si es necesario, hora y el número de unidades en el recipiente.
- e) el símbolo internacional de radiación ionizante.
- 11.6 En la etiqueta del envase externo secundario mostrará:
- a) nombre del producto y número de lote;
 - b) forma farmacéutica;
 - c) vía de administración;
 - d) la composición cualitativa y cuantitativa;
 - e) los isótopos radiactivos y la cantidad de radioactividad en el momento de su expedición;
 - f) la vía de administración;
 - g) la fecha de caducidad;
 - h) las condiciones especiales de conservación;
 - i) nombre y dirección completa del fabricante, logotipo del titular;
 - j) la información obligatoria en relación con las normas de transporte de materiales radiactivos;
 - k) el símbolo internacional de radiación ionizante.
- 11.7 Las operaciones de etiquetado y envase del lote serán adecuadamente controladas y registradas para prevenir posibles mezclas de productos diferentes.

12. DISTRIBUCIÓN

- 12.1 La distribución de los productos radiofarmacéuticos solo será ejecutada si previamente los mismos han sido liberados para ser despachados al sitio de la administración.
- 12.2 Para la transportación de los productos radiofarmacéuticos, además de lo establecido en las Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales, vigente, se cumplirá con lo establecido por el CNSN sobre esta materia.
- 12.3 Se mantendrán registros de distribución para cada producto radiofarmacéutico, los que incluirán, pero no se limitarán a:
- a) El nombre, dirección y número de teléfono de la instalación receptora que recibe cada lote de un producto radiofarmacéutico.
 - b) El nombre y la cantidad del producto radiofarmacéutico enviado.
 - c) El número de lote el producto radiofarmacéutico enviado.
 - d) La fecha en que se envía el producto y adicionalmente la hora en casos de radiofármacos de período de semidesintegración muy cortos (horas).

13. QUEJAS

- 13.1 Las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos serán examinadas cuidadosamente y de conformidad con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse incluyendo el retiro del radiofármaco. Se delimitarán las responsabilidades y se procederá con las acciones correctivas y preventivas si corresponde.
- 13.2 Se establecerá, como parte de la vigilancia de la calidad de un producto elaborado, un registro para las quejas sobre defectos y reacciones adversas del medicamento.

- 13.3 Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para la recepción y manejo de las quejas que se reciban sobre la calidad, la pureza o posibles reacciones adversas de los productos radiofarmacéuticos.
- 13.4 El manejo de cada queja recibida se consignará en un registro designado al efecto, el que incluirá, pero no se limitará a:
- El nombre y la concentración del producto.
 - El número de lote.
 - El nombre de la entidad y persona que formula la queja.
 - La fecha de recepción de la queja.
 - La descripción de la queja.
 - La respuesta dada a la queja.
 - Las conclusiones de la investigación y su seguimiento.
- 13.5 Los productos radiofarmacéuticos devueltos a causa de una queja o por cualquier otra razón no serán reprocesados y se destruirán de acuerdo con procedimientos escritos aprobados.
- 13.6 Los datos relacionados con las quejas serán analizados y se informará a la Autoridad Nacional Reguladora, CECMED, cuando se detecte que hay desviaciones de las especificaciones.

14. RETIRO.

- 14.1 Existirá un sistema para retirar un radiofármaco en forma rápida y efectiva del mercado, cuando esté presente un defecto o exista sospecha de ello. Se establecerá un procedimiento escrito de esta actividad. Los productos retirados serán tratados como se indica en el acápite 13.5.
- 14.2 Dado que la devolución de productos radiactivos no resulta práctica, el objetivo del procedimiento de retirada de estos productos se encuentra relacionado con la necesidad de prevenir su uso en el paciente en lugar de lograr la recuperación efectiva de los mismos. De resultar necesario, la devolución de productos radiactivos se llevará a cabo de conformidad con las regulaciones nacionales e internacionales vigentes. en materia de transporte de material radiactivo.

15. DESECHOS

- 15.1 La entidad contará con las instalaciones correspondientes para el tratamiento de los desechos radiactivos y no-radiactivos, que cumplan con las regulaciones vigentes para el almacenamiento de acuerdo con sus características. Se establecerán procedimientos escritos para esta actividad.
- 15.2 Se cumplirá con lo establecido por el CNSN para el manejo y tratamiento de los desechos radiactivos.

16. BIBLIOGRAFÍA

- 16.1 ANMAT. Anexo VII – Disposición ANMAT N° 2819/2004 (con las modificaciones de la disp. ANMAT N° 4844/2005), Buenas Prácticas de Fabricación de Preparaciones Radiofarmacéuticas, Argentina, 2005.
- 16.2 CECMED. Regulación No. 16-2012, Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, Cuba, 2012.
http://www.cecmecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/BPPF/2010-2012/Reg/Reg_16-2012.pdf

- 16.3 CECMED. Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles, Anexo No. 04 de la Regulación No. 16-2012, Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, Cuba, 2011.
http://www.cecmecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/BPPF/2010-2012/Reg/Reg_16-06%20Anexo-04.pdf.
- 16.4 CECMED. Regulación No. 11-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales”.
http://www.cecmecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/BPPF/2010-2012/Reg/Reg_11-2012.pdf
- 16.5 CECMED. Implantación del Protocolo Nacional para el Control de Calidad de la Instrumentación en Medicina Nuclear,
<http://www.cecmecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/Equipos%20Medicos/ER-e2.pdf>
- 16.6 CNSN. Rev. 01/11. Guía de Seguridad para la Práctica de Medicina Nuclear, Cuba, 2011.
- 16.7 EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2008, Annex 3 Manufactures of Radiopharmaceuticals, EU, 2008.
- 16.8 FDA. Code of Federal Regulations Title 21, Volume 4 Revised as of April 1, 2012, PART 212, Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drugs, EUA, 2012.
- 16.9 FDA. CDER, PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP) (Small Entity Compliance Guide), EUA 2011.
- 16.10 IAEA. Radioisotopes and Radiopharmaceuticals series No. 3, Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose (FDG), 2012.
- 16.11 Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S. Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments, Annex 3: Good Practices for the Preparation of Radiopharmaceuticals in Healthcare Establishments. PE 010-4, 1 March 2014.
- 16.12 Resolución Conjunta CITMA – MINSAP. “Normas Básicas de Seguridad Radiológica”, Gaceta Oficial Ordinaria Nro. 1 del 2002, La Habana 4 de enero de 2002.
- 16.13 WHO. Technical Report Series, No. 908, 2003, Annex 3, Guidelines on Good Manufacturing Practices for Radiopharmaceutical Products, 2003.
- 16.14 USP 36. Farmacopea de los Estados Unidos de América, <821>, Radioactividad, EUA, 2012.