

ANEXO 3

FABRICACION DE RADIOFÁRMACOS

PRINCIPIO

La fabricación de radiofármacos debe llevarse a cabo de conformidad con los principios de Buenas Prácticas de Fabricación para los productos medicinales Parte I y II. En este anexo se refiere específicamente a algunas de las prácticas, que puede ser específicas para los radiofármacos.

Nota i. Preparación de los radiofármacos en radiofarmacias (hospitales o ciertas farmacias), utilizando generadores y kits con una autorización de comercialización o una licencia nacional, no está cubierto por esta directriz, salvo indicación contraria en la regulación nacional.

Nota ii. De acuerdo con la normativa de protección de radiación se debe velar por que cualquier exposición médica es bajo la responsabilidad clínica de un profesional. En la práctica de medicina nuclear diagnóstica y terapéutica un experto en física médica debe estar disponible.

Nota iii. Este anexo es también aplicable a los radiofármacos utilizados en los ensayos clínicos.

Nota iv. Transporte de radiofármacos está regulado por la Asociación Internacional de Energía Atómica (OIEA) y los requisitos de protección radiológica.

Nota v. Se reconoce que existen métodos aceptables, distintos de los descritos en este anexo, que son capaces de alcanzar los principios de Garantía de Calidad. Otros métodos deben ser validados y proporcionar un nivel de Garantía de Calidad por lo menos equivalentes a los establecidos en este anexo.

INTRODUCCIÓN

1. La fabricación y la manipulación de los radiofármacos es potencialmente peligroso. El nivel de riesgo depende, en particular, sobre los tipos de radiación, la energía de la radiación y la vida media de los isótopos radiactivos. Se debe prestar particular atención a la prevención de la contaminación cruzada, a la retención de contaminantes de radionucleidos y la eliminación de residuos.
2. Debido a la corta vida útil de sus radionucleidos, algunos radiofármacos pueden ser liberados antes de la finalización de todas las pruebas de control de calidad. En este caso, la exacta y detallada descripción de todo el procedimiento de liberación que incluye las responsabilidades del personal involucrado y la evaluación continua de la eficacia del sistema de aseguramiento de la calidad es esencial.

3. Esta guía es aplicable a los procedimientos de fabricación empleados por los fabricantes industriales, Centros / Institutos Nucleares y Centros de PET, para la producción y control de calidad de los siguientes tipos de productos:

- (A) Radiofármacos
- (B) Radiofármacos emisores de positrones (PET)
- (C) Precursores radiactivos para la producción de radiofármacos
- (D) Generadores de radionucleidos

Tipo de fabricación	No - GMP *	GMP parte II y I (Aumento) incluyendo anexos pertinentes			
A, B, C	Producción Reactor / Ciclotrón	Síntesis Química	Etapas de purificación	Procesamiento, Formulación y Dispensado	Esterilización final o aséptica
D	Producción Reactor / Ciclotrón	Procesamiento			

* El blanco y el sistema de transferencia del ciclotrón a la preparación de la síntesis pueden ser consideradas como las primera etapas de la fabricación de la sustancia activa.

4. El fabricante final del Radiofármaco deben describir y justificar los pasos para la fabricación de la sustancia activa y del producto final en los cuales aplican las GMP (parte I o II) en las etapas específicas de proceso / fabricación.
5. La preparación de radiofármacos Implica el cumplimiento de las normas sobre protección radiológica.
6. Los radiofármacos que se administran por vía parenteral deben cumplir con requisitos de esterilidad para parenterales y, donde sea relevante, las condiciones de trabajo aséptico para la fabricación de medicamentos estériles, que están cubiertos en la Guía de PIC/S GMP, Anexo 1.
7. Especificaciones y métodos de prueba de control de calidad para los radiofármacos más comúnmente usados se especifican en la Farmacopea Europea (u otro relevante) o en la autorización de comercialización.

Ensayos Clínicos

8. Los radiofármacos destinados a ser utilizados en los ensayos clínicos en la investigación de medicamentos deben además ser producidos de acuerdo con el principios de GMP de la Guía de PIC/S, Anexo 13.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

9. La garantía de calidad es aún más importante en la fabricación de radiofármacos, debido a sus características particulares, volúmenes bajos y en algunas circunstancias la necesidad de administrar el producto antes de que se completen las pruebas.

10. Al igual que con todos los productos farmacéuticos, los productos deben estar bien protegidos contra la contaminación y la contaminación cruzada. Sin embargo, el medio ambiente y los operadores también deben estar protegidos contra la radiación. Esto significa que el papel de un sistema eficaz de garantía de calidad es de suma importancia.
11. Es importante que los datos generados por el monitoreo de instalaciones y procesos son rigurosamente registrados y evaluados como parte de la liberación proceso
12. Los principios de la calificación y validación deben aplicarse a la fabricación de radiofármacos y un enfoque de gestión de riesgos se debe utilizar para determinar el grado de calificación / validación, centrándose en una combinación de Buenas Prácticas de Fabricación y protección radiológica

PERSONAL

13. Todas las operaciones de fabricación deben llevarse a cabo bajo la responsabilidad de personal con competencia adicional en protección radiológica. Personal involucrado en la producción, control analítico y liberación de radiofármacos debe ser debidamente capacitado en aspectos específicos de radiofármacos del Sistema de Gestión de Calidad. La persona autorizada debe tener la completa responsabilidad para la liberación de los productos.
.
14. Todo el personal (incluidos los relacionados con la limpieza y mantenimiento) empleado en áreas donde los productos radiactivos se fabrican deben recibir formación adicional adaptada a esta clase de productos.
15. Cuando las instalaciones de producción se comparten con instituciones de investigación, el personal de investigación debe estar debidamente entrenado en normas de Buenas Practicas de Fabricación y la función de control de calidad debe revisar y aprobar las actividades de investigación para asegurarse de que no plantean ningún peligro para la fabricación de radiofármacos

INSTALACIONES Y EQUIPO

General

16. Productos radiactivos deben ser fabricados en áreas controladas (ambientales y radiactivas). Todas las etapas de fabricación deben llevarse a cabo en instalaciones dedicadas a radiofármacos y auto contenidas.
17. Se deben establecer e implementar medidas para prevenir la contaminación cruzada de personal, materiales, radionucleidos, etc. Equipo contenido o cerrado debe ser utilizado cuando sea apropiado. Cuando se utiliza equipo abierto, o el equipo se abre, se deben tomar precauciones para minimizar el riesgo de contaminación. La valoración de riesgos debe demostrar que el nivel de limpieza del medio ambiente propuesto es adecuado para el tipo de producto que se fabrica.
18. El acceso a las áreas de fabricación debe ser a través de un área de uso de batas y debe ser restringido al personal autorizado
.

19. Las estaciones de trabajo y su entorno deben ser controlados con respecto a radiactividad, partículas y calidad microbiológica según lo establecido en la calificación de desempeño (PQ).
20. Mantenimiento preventivo, programas de calibración y calificación deben ser realizados para asegurar que todas las instalaciones y equipos utilizados en la fabricación de radiofármacos son adecuados y calificados. Estas actividades deben ser llevadas a cabo por personal competente y los registros y bitácoras deben mantenerse.
21. Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación radiactiva en las instalaciones. Controles apropiados deben estar el sitio para detectar cualquier contaminación radiactiva, ya sea directamente a través del uso de detectores de radiación o indirectamente a través de una rutina de hisopado.
22. El equipo debe ser construido de manera que las superficies que entran en contacto con el producto no son reactivas, aditivas o de absorción con el fin de alterar la calidad del radiofármaco.
23. La re-circulación de aire extraído de la zona donde los productos radioactivos se manejan debe evitarse a menos que sea justificada. Las salidas de aire deben ser diseñadas para minimizar la contaminación ambiental por partículas radiactivas y gases y se deben tomar las medidas adecuadas para proteger a las zonas controladas de contaminación por partículas y microbiana. .
24. Con el fin de contener partículas radiactivas, puede ser necesario que la presión de aire donde los productos están expuestos sea más baja, en comparación con las zonas circundantes. Sin embargo, todavía es necesario proteger el producto de la contaminación ambiental. Esto se puede conseguir mediante, por ejemplo, utilizando tecnología de barrera o esclusas de aire, actuando como pozos de presión.

Producción estéril

25. Los radiofármacos estériles se pueden dividir en aquellos, que son fabricados asépticamente, y aquellos, que se esterilizan terminalmente. La instalación debe mantener el nivel adecuado de limpieza del medio ambiente para el tipo de la operación que se realiza. Para la fabricación de productos estériles la zona de trabajo donde los productos o contenedores pueden estar expuestos al medio ambiente, los requisitos de limpieza deben cumplir con los requisitos descritos en la Guía PIC/S de GMP, Anexo 1.
26. Para la fabricación de radiofármacos una valoración del riesgo se puede aplicar para determinar las diferenciales de presión adecuadas, dirección del flujo de aire y la calidad del aire.
27. En el caso de uso de sistemas cerrados y automatizados (síntesis química, purificación, en línea filtración estéril) un entorno de grado C (por lo general "cámaras de contención de radiación" - hot-cell) será adecuado. Cámaras de contención de radiación deben cumplir con un alto grado de limpieza de aire, con aire de alimentación filtrada, cuando está cerrado. Actividades asépticas deben llevarse a cabo en un grado A.
28. Antes del comienzo de la fabricación, el montaje de equipo esterilizado y consumible (tubos, filtros esterilizados y viales estériles sellados y cerrados en un paso de fluido sellado) debe realizarse en condiciones asépticas

DOCUMENTACIÓN

29. Todos los documentos relacionados con la fabricación de radiofármacos deben ser preparados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo a procedimientos escritos.
30. Especificaciones deben ser establecidas y documentados para las materias primas, etiquetado y envases intermedios críticos y el radiofármaco terminado. Las especificaciones también deben estar en el sitio para cualquier otro elemento crítico utilizado en el proceso de fabricación, tales como ayudas de proceso, juntas, kits de filtrado estéril, que podrían impactar críticamente en la calidad.
31. Se deben establecer criterios de aceptación para el radiofármaco incluyendo criterios para la liberación y especificaciones de la vida útil (ejemplos: identidad química del isótopo, concentración radiactiva, pureza y actividad específica).
32. Los registros del equipo principal utilizado, la limpieza, desinfección, esterilización y mantenimiento deben mostrar el nombre del producto y número de lote, donde sea apropiado, además de la fecha, hora y la firma de las personas involucradas en estas actividades.
33. Los registros deben conservarse durante al menos 3 años a menos que otro periodo de tiempo es especificado en los requisitos nacionales.

PRODUCCIÓN

34. La producción de diferentes productos radiactivos en la misma zona de trabajo (es decir, en cámaras de contención de radiación - hot-cell, unidad de Aire de Flujo laminar), al mismo tiempo, se debe evitar con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada o confusión.
35. Especial atención se debe prestar a la validación incluyendo la validación de sistemas computarizados debe llevarse a cabo de acuerdo con la Guía PIC/S de GMP, Anexo 11. Nuevos procesos de fabricación deben ser validados prospectivamente.
36. Los parámetros críticos normalmente deben ser identificados antes o durante la validación y los intervalos necesarios para la operación reproducible deben definirse.
37. Las pruebas de integridad del filtro de membrana se deben realizar para productos llenados asépticamente, teniendo en cuenta la necesidad de protección contra las radiaciones y mantenimiento de la esterilidad del filtro.
38. Debido a la exposición de radiación se acepta que la mayor parte del etiquetado del contenedor directo, se realice antes de la fabricación. Viales cerrados vacíos estériles pueden ser etiquetados con información parcial antes de llenar siempre que este procedimiento no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial lleno.

CONTROL DE CALIDAD

39. Algunos radiofármacos pueden tener que ser distribuidos y utilizados en base a una evaluación de la documentación del lote y antes de que todas las pruebas químicas y de microbiología se han completado. La liberación del producto radiofarmacéutico puede llevarse a cabo en dos o más etapas, antes y después de la prueba analítica completa:
- a) La evaluación de los registros del lote procesado por una persona designada, lo cual debe cubrir las condiciones de producción y pruebas analíticas realizadas hasta aquí, antes de permitir el transporte del radiofármaco en estatus de cuarentena al departamento clínico.
- b) La evaluación de los datos analíticos finales, asegurando que todas las desviaciones de los procedimientos regulares están documentados, justificados y debidamente liberados antes de la certificación documentada por la persona autorizada. Donde ciertos resultados de las pruebas no están disponibles antes del uso del producto, la persona autorizada debe condicionalmente certificar el producto antes de su uso y, finalmente, debe certificar el producto después de que se obtienen todos los resultados de la pruebas.
40. La mayoría de los radiofármacos son para uso dentro de un corto tiempo y el período de validez con respecto a la vida útil radiactivo, deberá indicarse claramente.
41. Los radiofármacos con radionucleidos con vidas medias largas deben ser probados para mostrar, que cumplen todos los criterios de aceptación pertinentes antes de la liberación y certificación por la persona autorizada.
42. Antes de que las pruebas se realicen, las muestras se pueden almacenar para permitir que la radiactividad decaiga lo suficiente. Todas las pruebas, incluyendo la prueba de esterilidad se deben realizar tan pronto como sea posible.
43. Debe ser establecido un procedimiento escrito detallando la evaluación de los datos de producción y de análisis, estos deben ser considerados antes de que el lote sea despachado.
44. Los productos que no cumplan con los criterios de aceptación deben ser rechazadas. Si el material es reprocesado, procedimientos preestablecidos se deben seguir y producto terminado debe cumplir con los criterios de aceptación antes de la liberación. Los productos devueltos pueden no ser reprocesado y debe ser almacenado como desechos radiactivos.
45. Un procedimiento también debe describir las medidas que deberá adoptar la Persona Autorizada si se obtienen resultados insatisfactorios (fuera de especificación) después del despacho y antes de la expiración. Este tipo de eventos se deben investigar para incluir las acciones correctivas y preventivas pertinentes adoptadas para prevenir futuros eventos. Este proceso debe ser documentado.
46. La información debe darse a las personas responsables clínicos, si es necesario. Para facilitar esto, un sistema de trazabilidad debe aplicarse para radiofármacos.
47. Un sistema para verificar la calidad de los materiales de partida debe estar el sitio. La probación de proveedores debe incluir una evaluación que dé garantías suficientes de que el

material cumple consistentemente las especificaciones. Los materiales de partida, materiales de embalaje y ayudas críticas del proceso deben ser adquiridos de proveedores aprobados.

MUESTRAS DE REFERENCIA Y DE RETENCIÓN

48. Para radiofármacos muestras suficientes de cada lote del producto a granel formulado debe mantenerse durante al menos seis meses después de la expiración del medicamento terminado a menos que se justifique de otro modo a través de la gestión de riesgos.
49. Las muestras de materiales de partida, excepto los disolventes gases o agua utilizada en el proceso de fabricación debe mantenerse durante al menos dos años después de la liberación del producto. Ese plazo podrá reducirse si el período de estabilidad del material tal como se indica en la especificación correspondiente es más corto.
50. Otras condiciones pueden ser definidas de común acuerdo con la autoridad competente, para el muestreo y retención de los materiales de partida y productos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiese plantear problemas especiales.

DISTRIBUCIÓN

51. La distribución del producto terminado en condiciones controladas, antes de que todos los resultados de las pruebas correspondientes estén disponibles, es aceptable para los radiofármacos, siempre que el producto no es administrado por el Instituto receptor hasta que resultados satisfactorios de las pruebas se han recibido y evaluado por una persona designada.

GLOSARIO

Preparación: manejo y radiomarcaje de kits con radionúclidos eluidas de generadores o precursores radiactivos dentro de un hospital. Kits, generadores y precursores deben tener una autorización de comercialización o una licencia nacional.

Fabricación: la producción, control de calidad, liberación y la entrega de los radiofármacos desde la sustancia activa y materiales de partida.

Hot-cells: las estaciones de trabajo blindadas para la fabricación y manipulación de materiales radiactivos. Hot-cells no están diseñadas como un aislador.

Persona autorizada: Persona reconocida por la autoridad cuando posee la experiencia y formación científica y técnica básica necesaria.