

Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.

Continuación de la Disposición 2819/04 ANMAT

ANEXO VII

Buenas Prácticas de Fabricación de Preparaciones Radiofarmacéuticas.

1. ALCANCES

Los presentes lineamientos se encuentran destinados a complementar aquellos establecidos en las Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos y medicamentos estériles.

La regulación aplicable al control de preparaciones o productos radiofarmacéuticos se encuentra determinada en gran medida, por la naturaleza de estos productos y los métodos de fabricación.

A los fines de la presente norma, las preparaciones o productos radiofarmacéuticos se clasifican en:

(a) Productos radiactivos listos para su uso

(b) Generadores de radionucleídos

(c) Componentes no radiactivos ("kits fríos" o "juegos de reactivos") utilizados en la preparación de compuestos marcados con un componente radiactivo (generalmente el eluido de un generador de radionucleídos)

(d) Precursores utilizados en la radiomarcación de otras sustancias previo a su administración (por ejemplo muestras de pacientes)

2. GENERALIDADES

La fabricación y manipulación de medicamentos radiofarmacéuticos constituyen operaciones que implican riesgos potenciales inherentes a la naturaleza de estos productos asociados al tipo de radiación emitida y a la vida media de los isótopos radiactivos utilizados.

La elaboración de Preparaciones Radiofarmacéuticas debe ser realizada de conformidad con los principios básicos de Buenas Prácticas de Fabricación. En particular la elaboración y control de estos medicamentos deben contemplar las precauciones relacionadas con la radioprotección, prevención de contaminación cruzada y diseminación de contaminantes radiactivos y la eliminación de desechos radiactivos, establecidas en reglamentacio-

nes nacionales e internacionales.

Las consideraciones contempladas en el presente Anexo deben ser entendidas como suplementarias a los requerimientos generales de B.P.F. y específicas para estos productos.

Debido a que algunas preparaciones radiofarmacéuticas son liberadas y administradas al paciente a poco de su elaboración, el control de calidad resulta en ciertos casos retrospectivo. Por lo expuesto, el cumplimiento estricto de B.P.F. resulta imprescindible así como también una evaluación continua de la eficacia del Sistema de Calidad.

PERSONAL

3.1 Las actividades de elaboración e importación de productos radiofarmacéuticos debe ser realizada bajo la responsabilidad de un profesional con formación académica y experiencia demostrada en radiofarmacia y radioprotección. El mismo deberá contar con la autorización de la Autoridad Nuclear Competente.

3.2. El personal afectado a las operaciones de fabricación y manipulación de productos radiactivos debe poseer formación complementaria ya sea de post grado o mediante entrenamiento técnico, y experiencia apropiada para dichas funciones. Asimismo deberá recibir información y formación sobre los aspectos relacionados con la radioprotección.

3.3. El personal afectado al manipuleo de productos radiactivos o a tareas que deban realizarse en áreas limpias o asépticas debe ser cuidadosamente seleccionado. A tal fin deberá considerarse su capacidad para seguir estrictamente los principios de B.P.F. y su estado de salud de manera tal que la integridad de los productos no se encuentre comprometida.

3.4 La evaluación del estado de salud deberá realizarse antes del empleo del

personal y periódicamente luego de su ingreso. Ante cualquier alteración del mismo el personal deberá ser separado de actividades que impliquen su exposición a radiaciones.

3.5. En las áreas Limpias o asépticas sólo deberá estar presente el personal mínimo necesario para la ejecución del trabajo.

3.6. Durante la elaboración de radiofármacos, juegos de reactivos o productos estériles, el acceso a estas áreas estará restringido. Los procedimientos de inspección y control deberán ser realizados, dentro de lo posible, fuera de estas áreas.

3.7. La movilización del personal entre áreas radiactivas y no radiactivas sólo podrá realizarse si son respetadas estrictamente normas de seguridad de radioprotección.

3.8. Deberá establecerse un sistema de capacitación continua del personal que contemple su entrenamiento en Buenas Prácticas de Fabricación, manejo seguro de materiales radiactivos y procedimientos de radioprotección y permita a su vez su acceso al conocimiento de 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.

3.9. Todo personal involucrado en actividades de producción, almacenamiento y control de productos radiactivos debe seguir estrictamente las normas establecidas para el manejo de estos productos y ser monitoreados por posibles exposiciones a radiaciones y/o contaminación.

4. INFRAESTRUCTURA EDILICIA - EQUIPAMIENTO

4.1 Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas y mantenidas conforme a las operaciones que sean realizadas en las mismas.

4.2. Las áreas donde sean manipulados materiales radiactivos deberán estar diseñadas teniendo en consideración aspectos relacionados con la radioprotección, además de aquellos relativos a las condiciones de Limpieza y esterilidad, cuando corresponda.

4.3. De acuerdo al riesgo radiológico las áreas de clasificarán en controladas, supervisadas y de libre circulación debiendo estar definidos los requisitos de acceso.

4.4. Las superficies internas (pisos, paredes y techos) no deben desprender partículas, deben ser lisas, impermeables y libres de grietas y permitir su fácil limpieza y decontaminación.

4.5. Debe disponerse de sistemas específicos para la eliminación de efluentes radiactivos. Estos sistemas deben ser efectivos y cuidadosamente mantenidos de manera de prevenir contaminación o exposición del personal a desechos radiactivos tanto dentro como fuera de las instalaciones. Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes radiactivos.

4.6. Todas las instalaciones y áreas deben encontrarse en buen estado de conservación y limpieza, realizándose revisiones regulares y reparaciones cuando y donde resulte necesario.

4.7. Las instalaciones deben proveer suficiente espacio para llevar a cabo las operaciones permitiendo un eficiente flujo de trabajo y una comunicación y supervisión efectiva. Todas las instalaciones deben encontrarse limpias, en condiciones sanitarias y libre de contaminación radiactiva.

4.8. La iluminación, sistemas de calefacción y ventilación, y de resultar necesario de acondicionamiento de aire, debe estar diseñado para mantener una temperatura satisfactoria y humedad relativa que aseguren el confort del personal que deba trabajar con vestimenta protectora.

4.9. El sistema de ventilación de las áreas productivas de preparaciones radiofarmacéuticas debe cumplir con los requerimientos para la prevención de contaminación de los productos y la exposición del personal a la radiactividad.

4.10. Los sistemas de aire, tanto el correspondiente a las áreas radiactivas como a las no radiactivas, deben estar provistos de alarmas que permitan advertir al personal sobre posibles fallas del sistema.

4.11. Las áreas de producción y fraccionamiento deberán contar con blindajes y visores blindados.

4.12. La elaboración de productos radiofarmacéuticos derivados de sangre o plasma humano deberán realizarse en áreas segregadas y con equipos dedicados.

4.13. Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas productivas de preparaciones radiofarmacéuticas deberán estar provistas de la protección adecuada a fin de minimizar la exposición de los operadores a la radiación. Inmediatamente luego de su utilización, deberá verificarse la ausencia de contaminación en las mismas a fin de minimizar la posibilidad de contaminación cruzada por radiactividad entre productos en los próximos ciclos de autoclavado.

4.14. A fin de prevenir riesgos por contaminación cruzada, deberán adoptarse todas o algunas de las siguientes medidas:

- (a) Procesamiento y envasado en áreas segregadas

- (b) Evitar la fabricación simultánea de más de un producto radiactivo en el mismo puesto de trabajo a fin de disminuir el riesgo de contaminación cruzada o sustitución, excepto que se encuentren efectivamente segregados.

- (c) Transferencia de material a través de airlocks, extracción de aire, cambio de vestimenta y lavado y descontaminación cuidadosa del equipamiento.

- (d) Protección contra riesgos de contaminación por recirculación de aire no tratado o por reingreso accidental de aire extraído.

- (e) Utilización de sistemas cerrados de elaboración.

- (f) Prevención de formación de aerosoles.

- (g) Utilización de recipientes esterilizados.

4.15. Todos los envases que contengan preparaciones radiofarmacéuticas, independientemente de su estado dentro del proceso de manufactura, deberán estar correctamente identificados mediante rótulos seguros.

4.16. La elaboración de productos estériles debe realizarse en áreas bajo presión positiva. Por lo general, el material radiactivo debe ser manipulado en áreas específicamente diseñadas mantenidas bajo presión negativa.

4.17. La elaboración de productos radiactivos estériles debe ser llevada a cabo en áreas bajo presión negativa rodeada de un área con presión positiva, asegurando el cumplimiento de los requisitos en cuanto a la calidad del aire.

4.18. Deberá disponerse de unidades de manejo de aire independientes para las áreas radiactivas y áreas no radiactivas. El aire proveniente de las áreas donde hayan sido manipulados materiales radiactivos deberá ser eliminado a través de filtros apropiados, verificando su desempeño periódicamente.

4.19. Las cañerías, válvulas y filtros de venteo deben estar diseñados de forma tal que permitan la validación de limpieza y descontaminación.

4.20. Los productos radiactivos deben ser almacenados, tratados, manipulados acondicionados y controlados en locales separados destinados a tal fin.

5. PRODUCCION

5.1. Todos los procesos de producción deberán ser realizados siguiendo procedimientos escritos, llevando los registros correspondientes. Los mismos deben ser periódicamente revisados y actualizados.

5.2. Todos los registros de producción deben estar inicialados por el operador y verificado en forma independiente por otro operador o supervisor.

5.3. Las especificaciones de la materia prima deben incluir 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 materia prima.

5.4. Deberá prestarse especial consideración en la validación de métodos de esterilización.

5.5. En la preparación del producto radiofarmacéutico es utilizado una amplia variedad de equipamiento. Cuando se utilicen técnicas cromatográficas para la preparación y purificación de productos

deberá evitarse la contaminación cruzada radioactiva, por lo general mediante el uso de equipos dedicados a uno o varios productos marcados con el mismo radionucleido. Deberá estar definido el período de vida útil de las columnas.

5.6. Deben tomarse recaudos en la limpieza, esterilización y funcionamiento de los liofilizadores utilizados en la preparación de juegos de reactivos.

5.7. Debe disponerse de un listado de equipamiento y dispositivos críticos incluyendo balanzas, estufas de depirogenado, dosímetros, filtros esterilizantes, etc.

5.8. 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

5.9. Deberá disponerse de equipos y dispositivos específicos para la medición radioactiva como así también de estándares de referencia. Para la medición de vida media muy corta deberá contactarse con la Autoridad Nuclear competente para la calibración del equipamiento.

5.10. La elaboración y control de kits reactivos deberá realizarse según las recomendaciones generales de Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos estériles.

5.11. En caso de utilizar gas inerte para el llenado de los viales el mismo deberá ser filtrado a fin de evitar la contaminación microbiana.

5.12. El acondicionamiento y transporte de radiofármacos deberá ser realizado siguiendo las normas vigentes en materia de radioprotección.

6. DOCUMENTACION

6.1. El sistema de documentación deberá seguir los lineamientos generales contemplados en la B.P.F.

6.2. Los registros para la recepción, el

almacenamiento, uso y descarte de material radiactivo deberán ser mantenidos y llevados conforme a la reglamentación vigente en materia de radioprotección.

6.3. Los registros de procesamiento de lotes deben incluir 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.

6.4. Debe llevarse un registro de distribución de todos los productos, y disponer de procedimientos escritos que indiquen las medidas a adoptar para el recupero de productos defectuosos liberados al mercado.

6.5. Dado que la devolución de productos radiactivos no resulta práctica, el objetivo del procedimiento de recupero 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 y/o internacionales en materia de transporte de material radiactivo.

6.6. El elaborador del producto radiofarmacéutico deberá poder demostrar que el sistema de recupero adoptado permite llevar la operatoria eficazmente y dentro de períodos relativamente cortos.

7. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

7.1. Los lotes de productos radiofarmacéuticos con radionucleídos de período de semidesintegración demasiado corto son por lo general liberados para su administración antes de la obtención de los resultados de los ensayos de control de calidad. En estos casos los ensayos constituyen controles del proceso de elaboración. Por lo expuesto, la validación del proceso de elaboración empleado resulta crítica y la implementación y cumplimiento de un Programa de Aseguramiento de la calidad esencial.

7.2. Las principales responsabilidades de Aseguramiento de Calidad y/o control de calidad son:

(a) Preparación de instrucciones detalla-

das para cada ensayo y análisis.

(b) Asegurar la identificación adecuada y la segregación de muestras para analizar evitando mezclas, sustituciones o contaminación cruzada.

(c) Asegurar que el monitoreo ambiental y la validación de equipos y procesos sean llevados a cabo de manera apropiada a fin de evaluar la adecuación de las condiciones de elaboración.

(d) Liberar o rechazar materias primas, insumos y productos intermedios

(e) Aprobar o rechazar material de acondicionamiento y rotulado

(f) Aprobar o rechazar cada lote de producto terminado.

(g) Evaluar la adecuación de las condiciones bajo las cuales las materias primas, insumos, producto intermedio y producto terminado son almacenados

(h) Evaluar la calidad y estabilidad de los productos terminados y, cuando resulte necesario, de las materias primas y de los productos intermedios.

(i) Establecer las fechas de vencimiento sobre la base del período de vida útil y su relación con condiciones específicas de almacenamiento y un programa de Estabilidad.

(j) Establecer y revisar las especificaciones y los procedimientos de control.

(k) Asumir la responsabilidad por las muestras de retención de productos radiofarmacéuticos.

(l) Asumir la responsabilidad para mantener registros adecuados de distribución de productos radiofarmacéuticos.

7.3. La distribución de productos radiofarmacéuticos de vida media muy corta, liberados previo a la finalización de todos los controles, no releva al Profesional Responsable de su obligación de tomar la decisión sobre la conformidad del lote, debiendo quedar ésta formalmente registrada. En estos casos deberá disponerse de procedimientos escritos que describan todas los aspectos relacionados a la producción y al control de calidad que deben ser considerados, examinados y evaluados previo a la liberación del lote.

Asimismo deberá existir un procedimiento escrito en el que se encuentren establecidas las acciones a tomar en caso de obtener resultados no satisfactorios una vez finalizado los controles de calidad

7.4. Las responsabilidades de Aseguramiento de la Calidad y Control de calidad deben estar organizadas en grupos separados.

7.5. Aseguramiento de la calidad debe incluir el monitoreo y validación de los procesos productivos.

7.6. Control de calidad deberá ser independiente de producción y funcionar como una unidad autosuficiente en áreas destinadas a tal fin.

El laboratorio deberá estar diseñado, instalado y equipado de manera de poder llevar a cabo todos los ensayos necesarios, llevar los registros correspondientes y permitir el correcto almacenamiento de muestras y documentación.

7.7. El elaborador de Preparaciones radiofarmacéuticas deberá realizar todos los controles cualitativos y cuantitativos establecidos en las especificaciones de materia prima. Estos sólo podrán ser reemplazados por un sistema de certificación del material por parte del proveedor calificado y bajo las siguientes condiciones:

(a) Existencia de historia de producción confiable

(b) El elaborador o proveedor de la materia prima es auditado regularmente

(c) Por lo menos un ensayo de identidad es realizado por el elaborador del producto radiofarmacéutico.

7.8. Los procedimientos de muestreo deben ser adecuados para el propósito del muestreo, el tipo de controles y la naturaleza del material a muestrear (por ejemplo tamaño pequeño de lote, contenido radiactivo, etc.). El procedimiento debe estar descrito en un protocolo escrito.

7.9. Deberán conservarse muestras de referencia de cada lote de producto intermedio o producto terminado en cantidad suficiente, bajo condiciones de almacenamiento que permitan repetir los ensayos o verificar los ya realizados en caso de ser requerido. Estas muestras deben ser conservadas por períodos apropiados en conforme al período de semidesintegración del componente radiactivo involucrado, no siendo esto aplicable para radiofármacos de vida media muy corta.

8. ROTULADO

Todos los productos deben encontrarse claramente identificados mediante rótulos los que deben permanecer en sus envases respectivos durante todas las etapas productivas y condiciones de almacenamiento.