



Decreto 28 EXENTO

APRUEBA NORMA TÉCNICA N° 127 DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, RELACIONADA CON EL DECRETO N° 3, DE 2010, MEDIANTE EL CUAL SE APROBÓ EL REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO

MINISTERIO DE SALUD; SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA



Fecha Publicación: 28-ENE-2012

Tipo Versión: Última Versión De : 30-DIC-2020

Url Corta: <http://bcn.cl/2n0cy>

APRUEBA NORMA TÉCNICA N° 127 DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, RELACIONADA CON EL DECRETO N° 3, DE 2010, MEDIANTE EL CUAL SE APROBÓ EL REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO

Num. 28 exento.- Visto: Lo dispuesto en el artículo 4° del Libro I del decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley 2.763, de 1979, y de las leyes 18.469 y 18.933; las disposiciones del decreto supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, mediante el cual se aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, y teniendo presente las facultades concedidas en el decreto supremo N° 28, de 2009, del Ministerio de Salud, dicto el siguiente

Decreto:

Artículo primero.- Ratifíquese y téngase por aprobada como Norma Técnica, emitida en aplicación de las disposiciones del numeral 6° del artículo 5° del decreto supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud "Las Buenas Prácticas de Manufactura", aprobadas previamente mediante resolución exenta N° 2.088, de 6 de diciembre de 1999, de este Ministerio, y recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), contenidas en el informe 32° y 33° del Comité de Expertos de dicha entidad, en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas y aprobada mediante resolución WHA 47.11, de 10 de mayo de 1994, de la Asamblea Mundial de la Salud.

NOTA

El artículo primero del Decreto 159 Exento, Salud, publicado el 25.04.2013, dispone actualizar la presente norma, en el sentido de nominar la Norma Técnica N° 127 como "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos" y, asimismo, incorpora su nuevo texto que está conformado por un documento principal y cinco anexos, sin embargo, no publica el contenido de estos últimos.

NOTA

NOTA 1

NOTA 1

El N° 1 del Decreto 28 Exento, Salud, publicado el 30.12.2020, dispone actualizar la presente norma, en el sentido de incorporar su nuevo texto que está conformado por un documento principal y seis anexos, sin embargo, sólo publica el contenido del Anexo N° 6.

Artículo segundo.- Una copia debidamente visada de la norma técnica que se aprueba y de este decreto, se mantendrá en el Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesionales Médicas de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, entidad que a su vez deberá velar por su oportuna publicación en la página web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, para su adecuado conocimiento y difusión, debiendo además asegurar que las copias y reproducciones que se emitan, guarden estricta concordancia con el texto original aprobado.

Artículo tercero.- La Norma Técnica que se aprueba a través del presente decreto, comenzará a regir desde la publicación del mismo en el Diario Oficial.

Anótese, comuníquese y publíquese.- Por orden del Presidente de la República, Jaime Mañalich Muxi, Ministro de Salud.

Transcribo para su conocimiento decreto exento N° 28/2012.- Saluda atentamente a Ud., Sylvia Fabiola Santander Rigollet, Subsecretaria de Salud Pública (S).

ANEXO N° 6:

NORMA TÉCNICA BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS

Norma Técnica N°127, sobre Buenas Prácticas de Manufactura (BPM/GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos, aprobada mediante decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud.

INTRODUCCIÓN

Los radiofármacos constituyen un grupo de productos que, preparados para ser usados con una finalidad terapéutica o diagnóstica, contienen uno o más radionucleidos y son administrados en una concentración que no afectará los procesos bioquímicos del organismo, de manera que puede observarse su biodistribución.

La fabricación y la manipulación de los radiofármacos, constituyen operaciones potencialmente peligrosas. El nivel de riesgo depende del tipo de radiación, de la energía de la radiación y del periodo de semidesintegración de los isótopos radiactivos utilizados.

Estos medicamentos han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación con finalidades tanto diagnósticas como terapéuticas. Contienen pequeñas cantidades de principios activos, con un radionucleído unido a ellas de manera que se pueda conseguir una imagen

Decreto 65 EXENTO,
SALUD
D.O 30.12.2020

por emisión de fotones o positrones. A menudo, estos radiofármacos no muestran ningún efecto farmacodinámico medible. La radiación es una propiedad general de todos los radiofármacos, cuya administración hace que el paciente reciba una dosis de radiación inevitable.

En el caso de los productos radiofarmacéuticos con fines terapéuticos, la irradiación es la que produce el efecto que se busca. La evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos debe incluir, además de los parámetros generales, aspectos radiofarmacológicos y de protección contra las radiaciones, la dosimetría de la radiación para el usuario y los trabajadores expuestos.

La actividad del radiofármaco decae con el tiempo de acuerdo a su desintegración radiactiva. El período de semidesintegración del radionucleído a menudo es tan corto que debe ser liberado antes de completar todos los ensayos del control de calidad. Por lo expuesto, es imprescindible el cumplimiento de lo establecido en las "Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Radiofarmacéuticos". Un aseguramiento de calidad eficaz es de esencial importancia en la fabricación de radiofármacos, debido a sus características particulares, como son los pequeños volúmenes producidos y, en determinados casos, la necesidad de administrar el producto antes de que los análisis hayan concluido.

Del mismo modo, también se deben considerar otras regulaciones aplicables, tanto para la protección de los trabajadores y el medio ambiente como para la población en general. Según lo establecido en la regulación nacional, los radiofármacos son considerados medicamentos y, por ende, los preparados industrialmente deben ser autorizados por la Agencia Regulatoria Nacional de Medicamentos como especialidades farmacéuticas.

1. ÁMBITO DE APLICACIÓN

1.1. Los productos radiofarmacéuticos deberán dar cumplimiento a las disposiciones regulatorias vigentes en Chile en materia de productos farmacéuticos.

Las directrices contenidas en la presente Norma Técnica tienen como objetivo principal establecer los requisitos específicos indispensables para la fabricación de productos radiofarmacéuticos y están destinadas a complementar como anexo, a lo establecido para productos farmacéuticos estériles y no estériles en la Norma Técnica N° 127, sobre Buenas Prácticas de Manufactura (BPM/GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos, aprobada mediante decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud.

Considerando lo anterior, los establecimientos que fabriquen productos radiofarmacéuticos estériles, deberán dar cumplimiento además de lo establecido en la presente norma, a lo establecido para ellos en el Anexo N° 2 "Buenas Prácticas de Manufacturas de Productos Estériles", de la Norma Técnica N°127, la que la actualice o modifique.

1.2. Los productos radiofarmacéuticos pueden clasificarse en cuatro categorías:

- a. Radiofármacos listos para su uso;

- b. Kits fríos o juegos de reactivos;
- c. Radionucleido/Radionucleido Precursor;
- d. Generadores de radionucleidos.

1.3. Esta norma técnica será aplicable a los procedimientos de fabricación utilizados por los laboratorios farmacéuticos de producción de productos radiofarmacéuticos e instituciones de investigación que elaboren radiofármacos.

1.4. Los establecimientos que fabriquen, almacenen, distribuyan, comercialicen y transporten productos radiofarmacéuticos deberán dar cumplimiento, además, a la reglamentación vigente en seguridad radiológica, salud ocupacional y protección del medio ambiente, de manera de garantizar que estos procesos se realicen con adecuados controles, tendientes a asegurar la calidad y trazabilidad del producto y la seguridad del personal.

1.5. Para efectos de la presente norma, se adoptarán las siguientes definiciones:

1) Actividad específica: Es la cantidad de radioactividad por unidad de masa de un compuesto. Se puede expresar como Curie/gramos (Ci/g), miliCurie/miligramos (mCi/mg), Desintegraciones Por Minuto/miligramos (DPM/mg), entre otras medidas estandarizadas.

2) Celdas Calientes: Son estaciones de trabajo herméticas para la fabricación, preparación y manipulación de materiales radioactivos y que deben estar blindadas con los elementos necesarios para la protección contra las radiaciones ionizantes que estos materiales emiten. No son consideradas como un aislante para el producto.

3) Ciclotrón: Acelerador de partículas de trayectoria circular usado para el bombardeo del núcleo de los átomos para producir transmutaciones y radiactividad artificial.

4) Dosimetría: Es la medición de la dosis radioactiva o radiación ionizante absorbida.

5) Dosimetría del Trabajador Expuesto: Es el cálculo de la dosis absorbida y el registro histórico de las dosis de radiaciones ionizantes, como resultado de la exposición a la radiación en el desempeño de las funciones laborales.

6) Dosimetría Interna al Paciente: Es aquella que registra las dosis por la incorporación de elementos radioactivos al paciente.

7) Efecto Estocástico: Efecto en la salud, inducido por la radiación, cuya probabilidad de darse aumenta al incrementar la dosis de radiación, y cuya gravedad (cuando se produce) es independiente de la dosis. Los efectos estocásticos pueden ser somáticos o hereditarios y por lo general se producen sin un nivel de dosis umbral.

8) Generador: Cualquier sistema que incorpore un radionucleido o radioisótopo (padre) que en su desintegración origina otro radionucleido (hijo), el cual se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

9) Impurezas radioquímicas: Son resultantes de la descomposición inducida por la radiación y/o de procedimientos de preparación indebidos.

10) Instalación Radiactiva: Recinto o dependencia habilitado especialmente para producir, tratar, manipular,

almacenar o utilizar materiales radioactivos u operar equipos generadores de radiaciones ionizantes.

11) Kits Fríos o juego de Reactivos: Cualquier preparado no radiactivo elaborado industrialmente, que al combinarse con el radionucleido reaccionan para obtener el radiofármaco final.

12) Periodo de Semidesintegración o semiperiodo: Tiempo necesario para que la actividad de cualquier fuente radiactiva decaiga a la mitad de su valor inicial.

13) Radiomarcación: Es el paso mediante el cual se consigue la unión de moléculas o estructuras a un átomo radioactivo, confiriéndole propiedades específicas.

14) 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.

15) Pureza radionucléidica: En una preparación radiofarmacéutica se refiere a la proporción de actividad debida al radionúclido deseado en la actividad total medida. La pureza radionucléidica es importante para la estimación de la dosis de radiación recibida por el paciente cuando se le administra la preparación.

16) Radionucleido: Es el isótopo radioactivo del elemento que será utilizado en tratamiento o diagnóstico.

17) Radionucleidos Precursores o Precursores Radiactivos: Todo radionucleido utilizado en el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

18) Radiofármacos listos para su uso: Son aquellas especialidades farmacéuticas constituidas por una o más sustancias químicas u orgánicas marcadas con un radionucleido o radioisótopo destinado a ser usado en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades, cualquiera sea la vía de administración empleada, debiendo cumplir con los requisitos de su forma farmacéutica respectiva.

19) Reactor: Instalación capaz de iniciar, mantener y controlar las reacciones de fisión en cadena que tiene lugar en el núcleo del reactor. El reactor está compuesto por el combustible, el refrigerante, los elementos de control, los materiales estructurales y el moderador en el caso de los reactores nucleares térmicos. En estas instalaciones es posible producir radionúclidos.

20) Vida Media Radionucléidica: Es el parámetro que expresa naturalmente el ritmo de la desintegración de un radionucleido y se define como el promedio de duración de los átomos del mismo hasta su transformación espontánea.

2. PERSONAL

2.1. Los laboratorios farmacéuticos de producción de radiofármacos, deberán contar con los responsables sanitarios dispuestos en artículo 148 del DS N°3/2010 del Ministerio de Salud. Sin perjuicio de aquellos establecimientos que atendida su complejidad estén autorizados por el Instituto de Salud Pública, a que el profesional a cargo de la Dirección Técnica podrá asumir, además, las funciones y responsabilidades del Jefe de Producción y que el Jefe de Control de Calidad podrá

asumir las del Jefe de Aseguramiento de la Calidad.

Tratándose de laboratorios acondicionadores, el profesional a cargo de la Dirección Técnica podrá asumir, además, las funciones y responsabilidades del Jefe de Producción; por su parte, el Jefe de Control de Calidad podrá asumir las del Jefe de Aseguramiento de la Calidad.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el inciso anterior, los cargos de Director Técnico y Jefe de Control de Calidad deberán ser desempeñados por profesionales Químicos Farmacéuticos, en forma independiente.

2.2. El personal deberá cumplir con las responsabilidades descritas en el Párrafo Sexto "El Personal y las Responsabilidades", del DS N°3/2010, del Ministerio de Salud.

2.3. El Jefe de Producción debe ser independiente del Jefe de Control de Calidad, siendo responsables técnicamente de sus respectivas obligaciones descritas en el DS N°3/2010, del Ministerio de Salud.

2.4. Los trabajadores ocupacionalmente expuestos a radiaciones ionizantes, deberán cumplir con las disposiciones y procedimientos de protección radiológica, establecidos en la reglamentación vigente; por tanto, el personal deberá contar con resolución de autorización de desempeño y control dosimétrico provisto por su empleador.

2.5. En materia de protección radiológica, las actividades de fabricación, manipulación, almacenamiento y distribución de productos radiofarmacéuticos, deberán estar sujetas al control de un profesional de la empresa encargado de la protección radiológica. El personal involucrado en la producción, el control analítico y la liberación de radiofármacos, deberá estar autorizado para la operación con sustancias radiactivas. A su vez, el personal correspondiente deberá contar con capacitación en los aspectos específicos del sistema de gestión de calidad.

2.6. Todo el personal, antes de ser contratado y periódicamente luego de su ingreso, deberá someterse a controles de salud, conforme a la legislación vigente para estas materias. Cualquier cambio en la salud personal (por ejemplo, en hematología) o sobreexposición puede requerir su separación de las actividades para evitar mayor exposición a la radiación, hasta que la condición ya no represente un riesgo.

2.7. La dosimetría personal de los trabajadores ocupacionalmente expuestos comprenderá la dosis recibida por irradiación externa y la dosis recibida por incorporación de radionucleídos, cuando corresponda. La periodicidad de la evaluación de la dosimetría personal será indicada por el Instituto de Salud Pública, en conformidad a la reglamentación vigente.

2.8. En las áreas limpias o asépticas sólo deberá estar presente el personal mínimo necesario para la ejecución del trabajo. El acceso a estas áreas debe ser restringido durante la preparación de los radiofármacos, kits o producción de estériles. Los procedimientos de inspección y control deben ser realizados, siempre que sea posible, desde fuera de estas áreas.

2.9. Durante el trabajo diario, el personal involucrado en actividades de producción, almacenamiento y control

analítico de productos radiactivos deberá dar cumplimiento estrictamente a las BPM y las Normas de Seguridad y Protección Radiológica.

2.10. Todo el personal (incluido el de mantenimiento y limpieza) que trabaje en áreas donde se fabriquen los productos radioactivos, deberá recibir una capacitación inicial en las BPM, los procedimientos que se aplican, el manejo seguro de materiales radiactivos y los procedimientos de seguridad radiológica, incluida la gestión de los desechos.

2.11. Deberá establecerse un sistema de capacitación continua del personal que contemple su entrenamiento en BPM, manejo seguro de materiales radiactivos y procedimientos de protección radiológica, incluyendo los procesos de inducción y entrenamiento del personal, en coordinación con los organismos que señala la ley N° 16.744, que establece normas sobre Accidentes del Trabajo y Enfermedades Profesionales y que considere, a su vez, el acceso al conocimiento de los últimos desarrollos en su campo de interés. Se deberán mantener los registros de las capacitaciones y realizar una evaluación de la eficacia del sistema.

3. INSTALACIONES

3.1. Los productos radiofarmacéuticos deberán fabricarse bajo condiciones controladas, desde el punto de vista radioactivo y ambiental. Todas las etapas de la fabricación deberán realizarse en instalaciones aisladas o independientes, conforme a lo señalado en el artículo 135, del DS N° 3/2010, del Ministerio de Salud.

Las instalaciones radioactivas tomarán la clasificación, conforme a la legislación vigente, de primera categoría y además deberán contar con la autorización sanitaria otorgada por el Instituto de Salud Pública para su funcionamiento.

Como principio general, las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas, acondicionadas y mantenidas para adaptarse a las operaciones que se llevarán a cabo dentro de las mismas. Las áreas donde sean manipuladas sustancias radiactivas deberán estar diseñadas considerando aspectos relacionados con la protección radiológica de los trabajadores, sus áreas de trabajo, y la prevención del riesgo de contaminación con sustancias radiactivas al producto y al medio ambiente, además de aquellos relativos a limpieza y esterilidad, cuando corresponda. Las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deberán ser lisas, impermeables, sin grietas, ni fisuras; no deben liberar partículas y deben permitir su fácil limpieza y descontaminación.

Las actividades a desarrollar en las instalaciones son consideradas como radiofarmacia de alta complejidad, que incluyen procesos como:

- i. Producción de radiofármacos con radionucleídos provenientes de reactor nuclear, ciclotrón o provenientes de generador.
- ii. Elaboración de radiofármacos a partir de materias primas y radionucleídos, incluyendo operaciones de

liofilización.

iii. Radiomarcación de juego de reactivos o kit fríos, empleando radionucleídos.

iv. Reenvase y/o reempaque de radiofármacos preparados con radionucleídos y materias primas, para elaborar productos listos para su uso.

3.2. Cuando corresponda, se deberá disponer de sistemas específicos para el tratamiento y almacenamiento transitorio de efluentes radiactivos y materiales contaminados, considerando el decaimiento radioactivo de los radionucleídos presentes. Dichos sistemas deben ser efectivos y cuidadosamente mantenidos de manera de prevenir la contaminación o exposición del personal a desechos radiactivos, tanto dentro como fuera de las instalaciones. No está permitido descargar desechos radiactivos a los sistemas de drenaje y alcantarillado.

3.3. Los desagües deben ser excluidos de las zonas asépticas. Cualquier desagüe instalado en otras áreas limpias debe ser de material adecuado y regularmente desinfectado. Deben tomarse las precauciones para evitar la contaminación del sistema de drenaje con efluentes radiactivos.

En relación a las condiciones sanitarias ambientales en los lugares de trabajo, éstos deberán dar cumplimiento a las disposiciones que indica la reglamentación vigente, en cuanto a la exposición a agentes físicos, químicos y biológicos, condiciones de iluminación y de los sistemas de calefacción y ventilación, sea por medios naturales o artificiales, que contribuyan a proporcionar condiciones ambientales confortables, garantizando la comodidad del personal que trabajará con vestimenta protectora.

3.4. Todas las instalaciones y áreas deberán encontrarse en buen estado de conservación y limpieza, en condiciones sanitarias y libres de contaminación radiactiva; realizándose revisiones regulares y reparaciones cuándo y dónde resulte necesario. Se dispondrá de los controles pertinentes, que permitan detectar una posible contaminación radioactiva. Las instalaciones tendrán espacio suficiente para llevar a cabo las operaciones, permitiendo un eficiente flujo de trabajo y una comunicación y supervisión efectiva.

3.5. El sistema de aire (HVAC) de las áreas productivas de productos radiofarmacéuticos debe cumplir con los requerimientos para la prevención de contaminación de los productos, la exposición del personal a la radiactividad y la protección del medio ambiente. Deben mantenerse patrones adecuados de presión y aire, por métodos apropiados de aislamiento. Los sistemas de tratamiento de aire, tanto el correspondiente a las áreas radiactivas y no radiactivas, deben estar provistos de sistemas de alerta que permitan advertir al personal sobre cualquier fallo de éstos.

3.6. No se deberá recircular el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radioactivos. Se deberán diseñar los ductos de extracción de aire de forma de evitar la contaminación ambiental por partículas y gases radioactivos y se adoptarán las medidas adecuadas para proteger las áreas controladas de la contaminación microbiana y material particulado.

3.7. Para evitar la contaminación del producto, 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 para evitar el riesgo de contaminación. La evaluación del riesgo deberá demostrar que el nivel de limpieza propuesto es el adecuado para el tipo de producto que se está fabricando.

3.8. Para contener las partículas radioactivas, en la elaboración de productos radiofarmacéuticos se debe trabajar en áreas bajo presión negativa en un entorno de presión positiva que garantice que se cumplen los requisitos de calidad del aire.

Cabe destacar que para la protección del producto sobre la contaminación ambiental, se pueden utilizar tecnologías de barreras o esclusas de aire, que actúan como pozos de presión.

3.9. Se deberá disponer de unidades manejadoras de aire (UMAS) independientes para las áreas radioactivas y áreas no radioactivas. El aire proveniente de las áreas donde hayan sido manipulados materiales radioactivos deberá ser eliminado a través de filtros apropiados, u otros sistemas de retención que contengan la sustancia radiactiva verificando la operatividad del sistema en forma periódica.

Las descargas contenidas en los filtros u otro sistema de retención de partículas y sustancias radiactivas, deben ser tratadas como desechos radiactivos, al igual que los materiales contaminados, considerando para ello el periodo de semidesintegración del material radiactivo y su radioactividad.

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

3.11. El acceso a las áreas de producción deberá efectuarse a través de esclusas que permitan el cambio de vestimenta, y deberá restringirse sólo al personal autorizado, quienes deberán contar con los equipos de protección personal de acuerdo al riesgo a cubrir, conforme a la normativa vigente.

3.12. Se deberá controlar la tasa de exposición, concentración derivada en aire, la concentración derivada en superficie entre otros, la calidad microbiológica y el material particulado en las estaciones de trabajo y su entorno, de acuerdo con lo establecido durante la calificación de la ejecución del proceso.

3.13. Deberán existir programas de mantenimiento preventivo, calificación y calibración, que garanticen que todas las instalaciones y equipos utilizados en la fabricación de radiofármacos son adecuadas y están calificadas. Estas actividades deberán ser realizadas por personal capacitado, manteniendo los registros respectivos.

3.14. Las áreas de almacenamiento no requerirán de construcción de paredes especiales. Los productos radioactivos, que se necesite almacenar, se colocarán en un recinto exclusivo, en recipientes blindados de materiales apropiados al tipo de emisor y radioactividad, como son plomo, tungsteno o material equivalente, que garantice la protección radiológica en correspondencia con las

características del material a almacenar (tipo de radiación, periodo de semidesintegración y energía). Las superficies del piso, paredes, cielo y los estantes o lugares para colocar los contenedores blindados, deben ser perfectamente lavables y lisas.

3.15. Se dispondrá de áreas separadas para el material radiactivo y materias primas no radioactivas, con entradas separadas.

4. EQUIPAMIENTOS

4.1. En la preparación de productos radiofarmacéuticos se utiliza una amplia variedad de equipamiento. Cuando se utilizan equipos de cromatografía en la preparación y purificación de productos, deberá evitarse la contaminación cruzada radioactiva, esto puede realizarse mediante el uso de equipos dedicados a uno o varios productos marcados con el mismo radionucleído. Deberá estar definido el periodo de vida útil de las columnas.

Se debe tener especial precaución en la limpieza, esterilización y operación de los liofilizadores utilizados en la preparación de los kits de reactivos.

4.2. Se debe disponer de una lista de equipos críticos, incluidos equipos tales como calibrador de dosis (cámara de ionización), radiocromatógrafos, balanzas, incubadora u horno de despirogenado, dosímetros, filtros de esterilización, entre otros. Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, construidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados y mantenidos según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo en el ambiente de trabajo. Los resultados de estos ensayos deben incluirse en las planillas diarias de fabricación.

4.3. Se deberá disponer de equipos y dispositivos específicos calibrados para la medición radiactiva, así como de estándares radiactivos de referencia. Cuando esto no sea posible se podrán utilizar procedimientos documentados como alternativa.

4.4. La calibración y verificación de los calibradores de dosis (cámara de ionización o activímetros) y otros instrumentos usados para las mediciones de actividad de radionucleídos, será realizada con materiales de referencia apropiados. Se podrá emplear una fuente de control certificada de un radionúclido de periodo de semidesintegración largo y de distintas magnitudes energéticas, para chequeo diario de instrumentos. La calibración de los activímetros se llevará a cabo periódicamente o de acuerdo a lo establecido por el proveedor calificado.

4.5. Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas de producción de preparaciones radiofarmacéuticas, deberán estar provistas de la protección adecuada, a fin de minimizar la exposición de los operadores a la radiación. Inmediatamente después de finalizada su utilización, se deberá verificar que el nivel de contaminación residual esté en un rango que minimice la posibilidad de contaminación cruzada por radiactividad entre productos en los próximos ciclos de esterilización.

4.6. Los equipos deberán ser de material inerte, 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.

4.7. Las estaciones de trabajo cerradas son los aisladores y las celdas calientes (hot cells). Las estaciones de trabajo abiertas corresponden a las cabinas de seguridad o de flujo de aire unidireccional parcialmente abiertas en la parte delantera.

4.8. El aislador y las celdas calientes, serán monitoreados de forma sistemática y revisados visualmente. Las fugas de la estación y el sistema de manipulación a distancia, deberán ser revisados conforme a protocolos internos. La integridad puede verse afectada por cortes de electricidad, fallas de válvulas, insuficiente sobrepresión, agujeros en guantes y costuras u otras fugas.

4.9. Las estaciones de trabajo y su entorno deben ser controlados con respecto a la radioactividad, partículas y calidad microbiológica, según lo establecido en la calificación de desempeño (PQ).

5. PRODUCCIÓN

5.1. La producción al mismo tiempo de diferentes productos radioactivos en la misma zona de trabajo, es decir, en hot cells unicámaras o cabinas de flujo laminar, no debe realizarse, con el fin de evitar el riesgo de contaminación cruzada o confusión.

5.2. Los procesos de producción deben ser realizados siguiendo Procedimientos Operativos Estándar (POE), los que deben estar disponibles durante toda la operación, deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados para todas las operaciones de manufactura. Todos los registros en las planillas de fabricación deben ser iniciados por un operador y verificados de forma independiente por otro operador o supervisor.

5.3. Las especificaciones de las materias primas, radionucleídos y generadores de radionucleídos deben incluir detalles de su fuente, origen y, cuando corresponda, método de manufactura, y los controles utilizados para asegurar su adecuación para el uso propuesto. En ciertos casos justificados ante la Autoridad Sanitaria, la liberación de un producto terminado podrá estar condicionada a los resultados satisfactorios obtenidos en los ensayos de los insumos y materias primas.

5.4. Los radiofármacos estériles pueden obtenerse mediante procesamiento aséptico o mediante esterilización terminal. En ambos casos, las instalaciones mantendrán un nivel de limpieza ambiental adecuado al tipo de actividad que se lleve a cabo, según se establece en la Norma Técnica N° 127, Anexo N°2, "Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos Estériles".

5.5. Antes del inicio de la producción diaria a modo general se comprobará que:

a. El fondo radiactivo se encuentre dentro de los límites de aceptación establecidos para la instalación, conforme a lo señalado en la regulación vigente, respecto a protección radiológica.

b. Los dispositivos de monitoreo funcionen

correctamente.

c. Todos los equipos y sistemas involucrados en el proceso de manufactura se encuentren operativos.

5.6. Antes de llevar a cabo la elaboración de un radiofármaco PET y SPECT, deberán llevarse a cabo, siempre en función de la naturaleza del equipo, las siguientes verificaciones:

a) El módulo ha sido limpiado adecuadamente siguiendo los procedimientos establecidos.

b) Los viales, reactores, columnas/cartuchos de purificación y otros materiales necesarios se han reemplazado y conectado adecuadamente.

c) Los sistemas de monitorización y registro (de temperatura, presión, flujo, entre otros) funcionan adecuadamente.

d) El programa control y los parámetros operacionales de éste son los adecuados.

5.7. Para la elaboración de radiofármacos, se podrá aplicar una valoración del riesgo, para determinar los diferenciales de presión adecuados, dirección de flujo de aire y la calidad de aire determinada.

5.8. Todos los envases que contengan productos radiofarmacéuticos, independiente de su etapa de fabricación, deberán estar identificados mediante etiquetas adheridas de manera segura y de acuerdo a la normativa vigente.

5.9. La alimentación del aire a las celdas calientes será con aire filtrado, garantizando un nivel de limpieza en correspondencia con su clasificación.

5.10. En el caso de los sistemas cerrados y automatizados (síntesis química, purificación, en línea de filtración estéril) será adecuado un entorno grado C. Las cámaras de contención de radiación deben cumplir con un alto grado de limpieza de aire, con aire de alimentación filtrada al estar cerrado.

5.11. Para el proceso de llenado aséptico debe llevarse a cabo el ensayo de integridad del filtro de membrana, asegurando la protección contra la radiación y el mantenimiento de la esterilidad del filtro.

5.12. Para procesos productivos asépticos que se ejecuten en sistemas abiertos, deberán contemplarse en un área grado A con un área de entorno grado B. La clasificación de las áreas limpias se encuentra estipulada en el punto 4.5 del Anexo N°2, "Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos Estériles" de la Norma Técnica N° 127, aprobada mediante decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud.

5.13. El llenado de productos esterilizados en su envase final se deberá realizar a lo menos en un área de entorno grado C. La clasificación de las áreas limpias se encuentra estipulada en el punto 4.5 del Anexo N°2, "Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos Estériles", de la Norma Técnica N° 127, de 2012, del Ministerio de Salud.

5.14. La elaboración de productos radiofarmacéuticos derivados de sangre o plasma humano deberá realizarse en

áreas segregadas y con equipos dedicados, dentro del laboratorio farmacéutico de producción.

5.15. La elaboración, manipulación y fraccionamiento de gases radioactivos deberán realizarse en áreas acondicionadas para tal fin.

5.16. El montaje de los equipos de esterilización y de sus piezas (tubos, filtros estériles, viales estériles sellados y cerrados en un paso de fluido sellado) debe realizarse en condiciones asépticas, previo al inicio de la fabricación.

5.17. La elaboración de kits reactivos deberá realizarse según las recomendaciones generales aplicables a productos farmacéuticos estériles, contenidas en la Norma Técnica N° 127, Anexo N° 2, "Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos Estériles", aprobada mediante decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud.

5.18. En caso de utilizar un gas inerte para el llenado de los viales, tal como nitrógeno, este deberá ser filtrado a fin de eliminar posibles contaminaciones microbianas.

5.19. Caso de kit o dispositivos desechables de un solo uso, se deberá utilizar conforme a las indicaciones de uso del proveedor y según las recomendaciones generales aplicables a productos farmacéuticos estériles, contenidas en la Norma Técnica N° 127, Anexo N°2.

6. ACONDICIONAMIENTO Y ROTULADO

6.1. Los productos radiofarmacéuticos serán apropiadamente rotulados y envasados para garantizar su protección de la alteración, la contaminación, mezclas y daños durante las condiciones establecidas de transporte, distribución, manipulación y uso.

6.2. El acondicionamiento de radiofármacos deberá ser realizado siguiendo la regulación vigente en materia de protección, seguridad y transporte de material radiológico.

6.3. Todos los contenedores o blindajes y envases de los productos, deben estar claramente rotulados durante todo el ciclo de vida del producto terminado. Un área del envase primario debe dejarse descubierta para permitir la inspección visual del contenido.

6.4. Los contenedores o blindajes, utilizados para la protección radiológica de los frascos o jeringas que contienen radiofármacos se limpiarán y descontaminarán antes de su ingreso en la estación de trabajo para ser reutilizados. Previo a su reutilización se deberán retirar todas las etiquetas existentes.

6.5. Las indicaciones en relación al rotulado de los envases, etiquetas, folleto de información al profesional y folleto de información al operador se ajustarán a lo establecido en la legislación vigente, y a lo señalado Título III "De los Envases y el Rotulado" del DS N°3/2010, y lo exigido en el decreto N°12, de 1985, del Ministerio de Minería, que aprueba el Reglamento para el Transporte Seguro de Materiales Radiactivos, y considerando las regulaciones nacionales e internacionales pertinentes.

6.6. Las operaciones de etiquetado y envase del lote,

serán adecuadamente controladas y registradas para prevenir posibles mezclas de productos diferentes.

6.7. En caso de usar etiquetas para la rotulación y por motivos de exposición a la radiación, se acepta que la mayor parte del proceso de etiquetado del envase primario se realice antes de la fabricación. Las etiquetas de los viales estériles vacíos y cerrados, podrán contener información parcial antes del llenado, siempre que esto no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial una vez lleno.

7. REGISTROS DE PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN

7.1. Todos los documentos relativos a la fabricación de productos radiofarmacéuticos deben elaborarse, revisarse, aprobarse y distribuirse según procedimientos escritos y en conformidad a las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura.

7.2. Los registros de producción de cada unidad específica o lote, deberán proporcionar trazabilidad completa de la fabricación de cada uno de los productos radiofarmacéuticos, demostrando que han sido fabricados, controlados, envasados y distribuidos de acuerdo con los procedimientos escritos.

7.3. Deberán mantenerse registros independientes para la recepción, el almacenamiento, el uso y la eliminación de materiales radiactivos de acuerdo con las regulaciones de protección radiológica respectivas.

7.4. Se mantendrán registros de cada unidad específica o lote recibido de materias primas no radiactivas y del material de envase-empaque. El registro incluirá la identidad y la cantidad de cada lote, 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, cuando corresponda.

7.5. En este tipo de productos, el enfoque de retiro de productos del mercado se encuentra relacionado con el fin de prevenir su uso en el paciente en vez de lograr la recuperación efectiva de los mismos. Si es necesario, el retiro de productos radiactivos se efectuará considerando lo dispuesto en las regulaciones nacionales e internacionales vigentes en materia de transporte de material radiactivo y en conformidad a un procedimiento escrito.

Cabe señalar, que de acuerdo de lo establecido en el artículo 71 del DS N° 3/2010, del Ministerio de Salud, el titular del registro sanitario es el responsable de comunicar de inmediato al Instituto de Salud Pública y a la Subsecretaría de Salud Pública los retiros de productos del mercado que practiquen, informando los motivos y medidas adoptadas para este efecto.

7.6. El fabricante de productos radiofarmacéuticos deberá demostrar que el sistema de retiro de productos adoptado, permite llevar la operatoria eficazmente y dentro de periodos de tiempo relativamente cortos. Además, deberá disponer de un procedimiento con las acciones que adoptará en caso que el producto haya sido administrado al paciente.

7.7. Cuando sea pertinente, la devolución de productos

radiactivos se efectuará considerando lo dispuesto en las regulaciones nacionales e internacionales vigentes en materia de transporte de material radiactivo y en conformidad a un procedimiento escrito.

7.8. Se deberán mantener registros de distribución para cada producto radiofarmacéutico, los que al menos incluirán lo siguiente:

a. El nombre, dirección y número de teléfono de la instalación receptora de cada lote de un producto radiofarmacéutico.

b. El nombre y la cantidad del producto radiofarmacéutico enviado.

c. El número de lote del producto radiofarmacéutico enviado.

d. La fecha en que se envía el producto y adicionalmente la hora (considerando el huso horario).

7.9. Se deberán llevar registros que incluyan fecha, hora, nombre y firma de la persona responsable de los equipos principales, de su utilización, limpieza, desinfección o esterilización y mantenimiento de ellos.

7.10. Las áreas de producción y sus equipos serán verificados para comprobar su estado de limpieza y aptitud para el uso. Se mantendrá un registro de las operaciones.

7.11. El registro de producción y control del lote de productos radiofarmacéuticos se mantendrá por un período de al menos un año posterior al vencimiento del producto.

7.12. Se deberá mantener un registro actualizado de dosis recibida por el personal expuesto.

7.13. Las especificaciones de las materias primas, materiales de envase, empaque y productos terminados, deben estar documentadas con sus respectivos criterios de aceptación conforme a lo autorizado en el registro sanitario.

7.14. Las especificaciones de producto terminado para los productos radiofarmacéuticos, incluirán: la concentración radioactiva, la pureza radionucléidica, la pureza radioquímica, entre otros. La actividad específica de productos radiofarmacéuticos, se deberá determinar si la localización es dependiente de la masa o la toxicidad es importante.

8. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

8.1. Algunos radiofármacos pueden ser distribuidos y utilizados antes de que algunos de los análisis químicos y microbiológicos hayan concluido, previo a una evaluación de la documentación del lote o unidad específica.

Antes de permitir la liberación de producto final en ruta para productos que lo requieran (aún en el estado de cuarentena), se deberá realizar una evaluación de los registros de fabricación, llevada a cabo por una persona designada al efecto, que tenga en cuenta las condiciones de producción y los controles analíticos llevados a cabo hasta el momento.

8.2. Si alguno de los resultados no está disponible antes del uso del producto, una persona autorizada(1) lo certificará de forma condicionada antes de que se utilice,

evaluando previamente los resultados de los análisis, garantizando que las desviaciones de los procedimientos normales están documentados, justificados y liberados. Una vez que se obtengan los resultados de los ensayos se emitirá el certificado de análisis del producto final.

8.3. 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 liberar el producto para la administración segura al paciente. Por lo antes expuesto, la validación del proceso de elaboración empleada resulta crítica en la implementación y cumplimiento de un Programa de Aseguramiento de la Calidad esencial.

8.4. Previo a la liberación del o los productos y a la distribución de productos radiofarmacéuticos, se deberá disponer de procedimientos documentados que describan todos los aspectos relacionados a la producción y al control de calidad que deben ser considerados, examinados y evaluados.

Asimismo, deberá existir un procedimiento escrito en el que se encuentren establecidas las medidas correctivas y preventivas que adoptará el fabricante en caso que una vez despachado el producto y antes de su fecha de vencimiento se obtengan resultados fuera de especificaciones. Además, en el desarrollo de la investigación de los resultados fuera de especificaciones, se deberá considerar la notificación de inmediato al médico responsable para determinar el impacto que pudiera tener sobre el paciente y las medidas a implementar en caso que haya sido administrado.

8.5. Las áreas de Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad deberán estar estructuradas y ser gestionadas por separado.

(1) Persona Autorizada: persona reconocida por la Autoridad Nacional Regulatoria, que tiene la responsabilidad de asegurar que cada lote del producto terminado ha sido fabricado, analizado y aprobado para su liberación en conformidad con la ley y regulación vigente del país. De acuerdo con las disposiciones vigentes del DS 3/2010, corresponde al Jefe de Aseguramiento de la Calidad. (Norma Técnica N°127, de 2013, del Ministerio de Salud, aprobado mediante decreto Axento N° 159, de 2013, del Ministerio de Salud).