

# Buenas Prácticas en la producción de radiofármacos

**Jorge Cruz Arencibia**

Centro de Isótopos. Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba  
jcruz@centis.edu.cu

## Resumen

En el trabajo se expone la evolución de los criterios de calidad de las producciones farmacéuticas y su reflejo en la producción de radiofármacos en el Centro de Isótopos. Las tendencias se han movido desde el control de la calidad del producto final hasta el abarcador concepto de Gestión de la Calidad. Del análisis se concluye que el Centro de Isótopos cuenta con un adecuado sistema de Buenas Prácticas de Fabricación de Radiofármacos resultado de 15 años de atención sistemática, creciente y calificada en correspondencia con las tendencias en el mundo, la jerarquía dada al tema en la institución y al papel de control, educación y ayuda continua del órgano regulador cubano, el Centro Estatal para el Control de la Calidad de Medicamentos. Ello está avalado porque el Centro de Isótopos tiene licenciados todos sus procesos productivos y registrados los productos que comercializa. Se dan las condiciones para pasar al establecimiento y certificación de un sistema de gestión de la calidad.

*Palabras clave:* radiofármacos, garantía de calidad, certificación, cultura de seguridad

## Good practice in the production of radiopharmaceuticals

### Abstract

In the paper the evolution of concepts regarding the quality of the pharmaceutical products is analyzed in the framework of the production of radiopharmaceuticals at CENTIS. The world trends range from the quality control of the final product to the comprehensive concept of quality management. It is concluded from the analysis that CENTIS has an appropriate system of Good Manufacturing Practice as a result of 15 years of systematic, growing and qualified attention to the issue, in correspondence with the world tendencies and the continuous support of CECMED, the Cuban regulatory authority. That is certified by the fact that all the production processes of CENTIS have been licensed and all the CENTIS products in the market have been registered. The existing conditions at CENTIS are favorable to establish and certificate a Quality Management System.

*Key words:* radiopharmaceuticals, quality assurance, certification, safety culture

## Introducción

El concepto Calidad en la industria farmacéutica define los atributos de identidad, pureza, potencia, estabilidad y uniformidad de un medicamento, de manera que su utilización sea segura y eficaz. Es por ello que los productores y suministradores de medicamentos deben satisfacer requisitos sanitarios, de seguridad biológica, química, medioambiental, asociados a su uso confiable y provechoso. Entre las principales regulaciones tendientes a garantizar estos propósitos se encuentran las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), conjunto de medidas e indicadores que aseguran la fabricación de los medicamentos de manera consistente, bajo estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización [1].

Las BPF surgen como consecuencia de incidentes de importancia en la producción y distribución de me-

dicamentos que obligaron a tomar medidas para garantizar, tanto su seguridad como eficacia. La evolución de este importante aspecto se resume en que se pasó:

- del control de calidad del producto final a la gestión de calidad,
- del control de operaciones críticas o parciales al control de todo el proceso de fabricación.

El principal resultado conceptual y práctico en la búsqueda de soluciones que aseguren la calidad de los productos farmacéuticos en un sentido amplio es la incorporación del concepto de Sistema de Gestión de la Calidad (SGC). Ello se basa en que los ensayos de calidad y la realización de la producción bajo determinados estándares son condiciones necesarias, pero no suficientes para el propósito indicado. La clave está en gestionar la calidad mediante el establecimiento de una política organizacional basada en BPF en conjunción con las normas ISO, en ocuparse de que esa política

sea aceptada por todos y en fomentar en el colectivo de trabajo una cultura de la calidad. Resumiendo, mantener un adecuado control sobre la base de una disciplina de trabajo, que aseguren la consistencia y la fiabilidad del producto. En la industria farmacéutica el SGC tiene como propósito que el fabricante suministre un producto de acuerdo con las especificaciones de calidad y en correspondencia con los requerimientos regulatorios.

El SGC tiene tres componentes principales interrelacionados entre sí: el Aseguramiento de la Calidad (AC), el Control de Calidad (CC) y las BPF [2]. La incorporación obligatoria de elementos de la familia de las ISO 9000 complementa, de alguna manera, la evolución de las BPF.

En tanto medicamentos, la producción de radiofármacos también está sujeta al cumplimiento de estas normas, para lo cual se han promulgado diversas regulaciones, las que se enriquecen continuamente a partir del desarrollo tecnológico, la experiencia acumulada y los intercambios permanentes entre fabricantes y órganos reguladores. El presente trabajo expone el estado actual de las BPF de radiofármacos en el Centro de Isótopos (CENTIS) como proceso de perfeccionamiento continuo.

### **Buenas Prácticas de Fabricación de Radiofármacos**

Los radiofármacos tienen determinada especificidad: son productos perecederos por lo que son distribuidos antes de que concluyan los ensayos de calidad; requieren instalaciones dedicadas que combinen los requisitos, tanto de prevención de la contaminación de los productos como de la protección del personal de la acción de las radiaciones. Estos aspectos definen las particularidades de la fabricación de radiofármacos y, por lo tanto, la necesidad de un enfoque específico para el cumplimiento de las BPF.

### **Aspectos que forman parte de las BPF [3]**

#### **Organización y personal**

La consistencia en la calidad de un producto depende de quien lo produce. Cada integrante del proceso productivo debe tener el conocimiento y el adiestramiento necesarios para realizar la tarea que tiene asignada, más aún los supervisores y jefes, encargados principales del cumplimiento de las BPF y del AC. El trabajo en condiciones asépticas requiere buenas prácticas de higiene por parte de los operadores, teniendo en cuenta que con frecuencia los radiofármacos no son sometidos a esterilización final por vapor. Ropa especial, guantes, zapatos, cubre cabezas, ambiente limpio, conducta apropiada en el recinto de producción. En CENTIS se dispone de procedimientos normalizados de operación para los aspectos tecnológicos, higiénicos, de seguridad radiológica y microbiana, incluidos los relacionados con las tareas de control y monitoreo.

Luego de un lento pero efectivo proceso de interacción con los órganos reguladores, se ha alcanzado adecuada organización al respecto. Ha contribuido a ello un elemento clave, la separación de las funciones de producción y de calidad. El área de Calidad tiene la facultad de aprobar o rechazar todos los componentes y procedimientos, los requerimientos de los productos, la de revisar los registros de producción a fin de detectar errores e investigar las causas de estos, examinar todo el proceso productivo y finalmente liberar los productos para su uso clínico. Sin embargo, queda importante terreno por recorrer en relación con el desempeño del factor más importante y activo, el hombre. Por buenos que sean los procedimientos normalizados de operación y las guías productivas, si cada uno de los que participan en la producción no las sigue y no presta toda la atención y el cuidado durante el proceso, no se obtendrán los resultados esperados.

#### **Edificio e instalaciones**

Como regla son funciones del volumen y la nomenclatura de producción. En cualquier caso se debe disponer de locales especialmente diseñados para evitar contaminación cruzada y garantizar que el flujo de materiales tenga un ordenamiento lógico. Lo más crítico es el control de partículas viables y no viables en las áreas de fabricación, fundamentalmente aquellas destinadas al procesamiento aséptico. Los puntos más vulnerables donde se exponen envases o materiales estériles debe ser clase 100, y monitoreadas con frecuencia para asegurar que se cumplan las especificaciones requeridas. Las instalaciones se deben mantener en condiciones higiénicas adecuadas, por medio de limpieza rutinaria y controladas por monitoreo continuo.

En relación con CENTIS, su nomenclatura y volumen de producción ha evolucionado continuamente desde su inicio en 1996. Los criterios aplicados al diseño y construcción del edificio de producción del CENTIS cumplen con los requisitos de terminación, zonificación y segregación de áreas, circulación de material radiactivo y de personal que se recomiendan internacionalmente para instalaciones de este tipo. Las normativas y modificaciones relacionadas con los aspectos de seguridad radiológica son tratadas en otro artículo de esta revista. La situación con el cumplimiento de las BPF ha requerido atención continua y sistemática, además de dos inversiones mayores en correspondencia con una estrategia, donde a partir de las características de los productos, sus vías de administración y las peculiaridades de los procesos de fabricación, se definieron los requerimientos de las instalaciones de producción y los requisitos a cumplir.

Las dos inversiones mayores realizadas fueron:

- Sala blanca o área limpia convencional para los componentes no radiactivos de los radiofármacos. En operación desde el 2004.
- Generadores de Mo-Tc: al tratarse de una de las principales líneas de producción, requirió impor-

tantes modificaciones. Algunos aspectos de estas se tratan en otro artículo del presente número.

### **Producción y procesos productivos**

Existe un grupo de premisas con diferente grado de exigencia como son:

- Dos grupos de productos al momento de su producción: no radiactivos y radiactivos.
- Instalaciones dedicadas.
- Producciones repetitivas de pequeños tamaños de lotes. Imposibilidad de aplicación del principio de producción en campañas.
- Necesidad de importar la materia prima isotópica y de realizar producciones competitivas.

Para los flujos de producción se partió de un enfoque que buscaba reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiana de los radiofármacos durante su fabricación. Para ello el proceso se diseñó de modo que las etapas donde no se emplee material radiactivo tengan un peso específico muy alto dentro del flujo tecnológico y que, de esta forma, se minimicen las etapas que conlleven el uso de material radiactivo y, por tanto, el trabajo en instalaciones que no siempre cumplen con la clasificación establecida desde el punto de vista farmacéutico. Este enfoque ha demostrado ser pertinente, dado que el mercado no es grande y por tanto, tampoco los recursos financieros disponibles.

### **Equipamiento**

Existe en CENTIS un rango de equipos vinculados a los procesos productivos, algunos, específicos para la producción de radiofármacos. Son de tres tipos: de preparación de la producción, los directamente vinculados al proceso productivo y equipos de control de calidad. Se han aprobado procedimientos orientados a asegurar que cada equipo sea apropiado para su uso, fácil de operar y confiable. Un importante trabajo se ha desarrollado en las áreas de Aseguramiento Ingeniero para mantener en disposición operativa bajo condiciones de BPF equipos y dispositivos, devenidos obsoletos desde este punto de vista. Está establecido un programa de validación de acuerdo con las regulaciones nacionales, que se aplica fundamentalmente al equipamiento crítico. Una producción consistente y la calidad del producto van a depender de la confiabilidad y funcionamiento estable del equipamiento, lo que obliga a su validación durante la instalación y puesta en marcha, así como posteriormente a intervalos regulares. En las normativas internas se consigna cuándo, por quién y cómo se debe efectuar la validación y registrar los resultados. Asimismo, se tiene en cuenta el mantenimiento preventivo, la disposición de reservas de repuestos críticos, un protocolo de limpieza asociado al equipo y su uso. Los mantenimientos de todo tipo y la disposición de piezas de repuesto, constituyen un factor crítico que ha requerido de atención permanente en busca de alternativas viables, como la fabricación por medios propios.

### **Componentes, envases y embalajes**

La calidad del producto está directamente relacionada con los materiales que lo integran o que pueden entrar en contacto con él: ingredientes activos, vehículos, bulbos, tapones. De acuerdo con las BPF en CENTIS se dispone de procedimientos escritos con las especificaciones, compra, ensayos de aceptación, etiquetado, embalaje, almacenamiento y uso de estos insumos. Se consideran por separado a los efectos de un mayor rigor de atención. La baja concentración del componente activo en los radiofármacos obliga a seleccionar contenedores que no adsorban el producto radiactivo o interactúen con él, disminuyendo su pureza radioquímica.

### **Documentación**

El registro del cumplimiento de las BPF, de la calidad del producto y de su control, de todo lo que tiene lugar en el proceso productivo es parte esencial del aseguramiento de la calidad. Lo que no se registra es como si no hubiera ocurrido, hay que hacer lo que está escrito y registrar todo lo que se hace. La documentación es vía principal para conocer si se siguen las BPF. Los elementos esenciales que conforman el sistema documental en CENTIS son: Manual y Política de Calidad, Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) y Registro de lotes. La documentación sirve además, para que el colectivo comprenda cómo se organiza y lleva a cabo el proceso productivo, permite evaluar la trazabilidad y constituye la base para auditar este. Todo ello es ya práctica rutinaria en CENTIS.

### **Validación**

Constituye una evaluación crítica del proceso de fabricación, entendido este como todas las operaciones que comprenden la adquisición de materias primas, materiales e insumos, producción, control de la calidad, liberación, almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos y los controles relacionados con estas operaciones. De esa manera la validación es la acción documentada que demuestra que todo procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema realmente brinda los resultados esperados. Se trata pues, de un estudio sistemático para demostrar que el proceso dará lugar de manera consistente a los mismos resultados. Debe ser visto como un componente del diseño de la calidad del producto, diferente a los ensayos de calidad o la aprobación de las materias primas. Dentro de la organización productiva en CENTIS se dispone de un plan maestro de validación que comprende todos los aspectos señalados y el control de su ejecución.

### **Controles de laboratorio**

Se refiere al establecimiento de especificaciones apropiadas, estándares de operación y metódicas, así como su control. En CENTIS cada lote de producción

de radiofármacos es controlado desde el punto de vista de estándares establecidos de pureza radionuclídica, química y radioquímica, entre otros parámetros específicos de cada producto, como puede ser el tamaño de partículas. Los ensayos de esterilidad y pirógenos se llevan a cabo en el menor tiempo posible. Antes de liberar el lote se revisan los registros de producción y su correspondencia con las BPF, el análisis de las materias primas y otros factores que indiquen que los resultados están en conformidad con los requisitos establecidos.

## Resultados

En relación con los procesos productivos CENTIS ha obtenido licencias de fabricación de:

- Generadores de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$
- Liofilizados para marcaje con  $^{99m}\text{Tc}$
- Ioduro de Sodio marcado con  $^{131}\text{I}$ , solución oral
- Fosfato de Sodio  $^{32}\text{P}$ , inyección IV
- Iodobencilguanidina  $^{131}\text{I}$ , inyección IV
- Fosfato Crómico marcado con  $^{32}\text{P}$ , suspensión para inyección IA
- Cloruro de Itrio  $^{90}\text{Y}$ , precursor para marcaje

Todo ello vinculado a la puesta en operación de instalaciones mayores bajo BPF.

Muy relacionado con lo anterior, pero más específicamente asociado a la calidad y uso de radiofármacos, CENTIS ha obtenido el Registro Sanitario de los productos antes mencionados.

El Registro Sanitario es la autorización expedida por la autoridad reguladora para comercializar un medicamento de uso humano en determinado territorio, una vez evaluada como satisfactoria su calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante. Proceso lento y costoso. La naturaleza de los radiofármacos y su mercado ha dado lugar a que en EE.UU. y Europa se discuta con frecuencia la necesidad de flexibilizar los requisitos para el registro de los radiofármacos. Se aluden dos razones principales: la vida en extremo corta de algunos de ellos, particularmente los usados en tomografía de emisión de positrones, y las bajas concentraciones del producto activo, cuya influencia en el orden toxicológico es en gran medida irrelevante [4,5]. Al mantenerse los mismos requisitos regulatorios para los radiofármacos que para los fármacos convencionales da lugar a que las firmas productoras evalúen con cuidado las inversiones y la recuperación de estas. El mercado de radiofármacos es especializado y no llega a competir con el de otros fármacos de uso necesariamente más extendido. Se insiste, por la experiencia adquirida, en que los tiempos de otorgamiento de registro se acorten y se revisen determinados requisitos que se consideran demasiado rígidos para el caso de los radiofármacos, en particular para los de uso diagnóstico. En relación con esto se aprecia una mayor flexibilidad en las regulaciones del órgano cubano, el Centro Estatal para el Control de la Calidad de Medicamentos (CECMED), sin detrimento del rigor que siempre lo ha caracterizado.

## Proyección: productos e instalaciones

La etapa actual de CENTIS obliga a un salto de calidad en el cumplimiento de las BPF al poner énfasis de manera significativa en los radiofármacos terapéuticos, de particular cuidado en el proceso productivo e importancia actual [6]. En varios artículos de esta revista se hace referencia a esos radiofármacos. En el orden de las instalaciones se prevé a corto plazo la instalación de una celda clase A para la dosificación y la esterilización por filtración de los productos que no se pueden someter a esterilización por vapor. El enfoque esencial es sostener lo alcanzado y dar pasos para la certificación de un Sistema de Gestión de la Calidad.

## Conclusiones

CENTIS cuenta con un adecuado sistema de Buenas Prácticas de Fabricación de Radiofármacos resultado de 15 años de atención sistemática, creciente y calificada en correspondencia con las tendencias en el mundo, la jerarquía dada al tema en la institución y al papel de control, educación y ayuda continua del órgano regulador cubano, el CECMED. Ello está avalado, porque CENTIS tiene licenciados todos sus procesos productivos y registrados los productos que comercializa. Se dan las condiciones para pasar al establecimiento y certificación de un Sistema de Gestión de la Calidad.

## Referencias bibliográficas

- [1]. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Regulación 16-2012. La Habana: CECMED,.
- [2]. European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. Consumer goods, Pharmaceuticals, Brussels, 25 October 2005. EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part I, Chapter 1 Quality Management.
- [3]. European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. Consumer goods, Pharmaceuticals, Brussels, 10 October 2006 EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Draft Annex 3, Manufacture of Radiopharmaceuticals.
- [4]. PASSCHIER J. Regulatory and Practical Considerations for Choosing the Right Synthesis Module. 15th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals. Scotland, UK, April 2010.
- [5]. SWANSON D, GRAM M, et al. Current Good Manufacturing Practice for PET Drug Products in the United States. *J. Nucl. Med.* 2009; 50(8): 26NH-28N.
- [6]. MURPHY PS, BERGSTROM M. Radiopharmaceuticals for oncology drug development: a pharmaceutical industry perspective. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15(9): 957-965.

**Recibido:** 3 de septiembre de 2012

**Aceptado:** 4 de octubre de 2012