

## Buenas prácticas en la fabricación de radiofármacos en Cuba

### Good Practices in the Manufacture of Radiopharmaceuticals in Cuba

Yoany Cuesta Rojas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-19600-3350>

Olga Isabel Rivera Fernández<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6573-0002>

<sup>1</sup>Instituto de Neurología y Neurocirugía. Dr. “José Rafael Estrada Pérez”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Dr. “Miguel Enríquez”. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [olga.rivera@infomed.sld.cu](mailto:olga.rivera@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** Los radiofármacos son sustancias químicas que requieren de instalaciones adecuadas que cumplan con las condiciones necesarias para prevenir la contaminación de los productos y proteger al personal de las radiaciones. Debido a las particularidades de estas sustancias, resulta imprescindible el cumplimiento de las buenas prácticas en su fabricación.

**Objetivo:** Describir el comportamiento de las buenas prácticas en la fabricación de radiofármacos en Cuba.

**Métodos:** Se realizó una investigación cualitativa en la que se aplicaron los métodos teóricos analítico sintético e inductivo-deductivo. Se consultaron 25 documentos entre artículos, publicaciones, tesis de grado y disposiciones legales. Para su selección se tuvieron en cuenta la actualidad y pertinencia de los contenidos, apoyados en el análisis documental y de información.

**Conclusiones:** Es importante que las buenas prácticas en la fabricación y manipulación de radiofármacos estén supervisadas por programas de control de la calidad que garanticen la eficacia de los radiofármacos antes de su administración. La finalidad de estas normativas es regular los requisitos que deben ser exigidos a las unidades de radiofarmacia y establecer las

pautas que les corresponden cumplir a estas unidades para la correcta preparación de radiofármacos de uso humano.

**Palabras clave:** radiofármacos; buenas prácticas de fabricación; control de calidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Radiopharmaceuticals are chemical substances that require adequate facilities that meet the necessary conditions to prevent product contamination and to protect the personnel from radiation. Due to the particularities of these substances, compliance with good manufacturing practices is essential.

**Objective:** To describe the behavior of good practices in the manufacture of radiopharmaceuticals in Cuba.

**Methods:** A qualitative investigation was carried out in which, as theoretical methods, the synthetic-analytical and inductive-deductive methods were applied. Among articles, publications, thesis and legal regulations, 25 documents were consulted. For their selection, the update and relevance of the contents was taken into account, supported by documentary and information analysis.

**Conclusions:** It is important that good practices in the manufacture and handling of radiopharmaceuticals be supervised by quality control programs that guarantee the efficacy of radiopharmaceuticals before administration. The purpose of these regulations is to regulate the requirements that must be demanded from radiopharmacy units and establish the guidelines that correspond to these units for the correct preparation of radiopharmaceuticals for human use.

**Keywords:** radiopharmaceuticals; good manufacturing practices; quality control.

Recibido: 23/01/2020

Aceptado: 27/05/2020

## Introducción

La radiofarmacia, como área importante de la medicina nuclear, ocupa un espacio relevante dentro de la investigación. Se puede definir como la ciencia de la preparación y dosificación del radiofármaco de calidad farmacéutica. A su vez, un radiofármaco es un fármaco en el que se incorpora un radionúclido en una concentración que no afecta los procesos bioquímicos normales y se administra por diferentes vías, con fines, principalmente, de diagnóstico. Por tanto, la radiofarmacia como servicio al paciente, incluye conocimientos científicos y requiere criterio para juzgar profesionalmente cómo mejorar la salud a través del uso seguro y eficiente de sustancias radiactivas para diagnóstico o terapia.<sup>(1)</sup>

Los radiofármacos constituyen un grupo de medicamentos especiales dentro de los medicamentos de uso humano que presentan dos características diferenciales, su carácter radiactivo y la exigencia, en la mayoría de los casos, de someterlos a un proceso de preparación antes de su uso. Estas características condicionan su periodo de validez y plantean la necesidad de establecer una regulación específica para su fabricación. Los radiofármacos de diagnóstico no tienen acción farmacológica, pero su administración en humanos hace imperativo que se cumplan los requisitos exigidos para los productos farmacéuticos convencionales, además de los específicos por tratarse de sustancias radiactivas.

En el diseño de un nuevo radiofármaco, es necesario considerar el balance riesgo-beneficio que resulta de su utilización en humanos. De ahí que la presente revisión tenga como objetivo describir el comportamiento de las buenas prácticas en la fabricación de radiofármacos en Cuba.

## Métodos

Se realizó una investigación cualitativa en la que se aplicaron los métodos teóricos analítico sintético e inductivo-deductivo. Se consultaron 25 documentos entre artículos, publicaciones, tesis de grado y disposiciones legales. Para su selección se tuvieron en cuenta la actualidad y pertinencia de los contenidos, apoyados en el análisis documental y de información.

El método analítico-sintético se aplicó a partir de los documentos consultados lo que facilitó la identificación de directrices y definiciones importantes para el estudio, así como la precisión de algunos aspectos significativos que pudieron expresarse de manera lógica. La aplicación del método inductivo-deductivo, por su parte, permitió, a partir de premisas generales y particulares, la conformación de conceptos y conclusiones.

Se utilizaron el análisis documental y el análisis de información para la valoración de la información recopilada sobre los factores y elementos que intervienen en la fabricación de radiofármacos en Cuba.

## Características y gestión de los radiofármacos

Un radiofármaco es toda sustancia que contiene isótopos radioactivos dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, puede ser administrado en los seres humanos con fines de diagnósticos o terapéuticos. El objetivo de los radiofármacos de blancos moleculares específicos es obtener imágenes utilizando herramientas desarrolladas por la biología molecular, pero con métodos aplicables *in vivo*.<sup>(2)</sup>

En los últimos años se ha demostrado la utilidad diagnóstica de los péptidos radiomarcados para la detección específica de diversas neoplasias mediante la obtención de imágenes moleculares por técnicas de medicina nuclear. El radionúclido se elige de acuerdo a sus características nucleares: tiempo de vida media, tiempo de radiación emitida, toxicidad y disponibilidad.<sup>(3)</sup> Los radiofármacos constituyen un grupo de medicamentos con características específicas que los diferencian de otros medicamentos y se clasifican en cuatro categorías:

- Radiofármacos listos para el uso.
- Generadores de radionúclidos.
- Componentes no radiactivos (kits fríos o juegos de reactivos) utilizados en la preparación de compuestos marcados con un isótopo radiactivo (generalmente eludido de un generador de radionúclidos).
- Precursores utilizados en la radiomarcación de otras sustancias previo a su administración (por ejemplo, muestras de pacientes).

Su fabricación y manipulación entrañan un riesgo para la salud debido a la emisión de radiaciones ionizantes. Por su corta vida útil, algunos radiofármacos se liberan para su uso antes de finalizar determinadas pruebas de control de calidad, por lo que adquiere gran valor la evaluación continua de la efectividad del sistema de gestión de la calidad de la entidad productora.<sup>(3)</sup> Los radiofármacos, además de cumplir con las buenas prácticas de producción, deben cumplir con lo que estipulan las normas básicas sobre los peligros de las radiaciones ionizantes. Las que han sido establecidas por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear (CNSN) para la protección de los trabajadores, del medio ambiente y de la población en general.

El objetivo de la Regulación 16/2000, “Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos”, es establecer los requisitos indispensables para el cumplimiento de las condiciones exigidas en la fabricación y comercialización de los radiofármacos. Estas son de estricto cumplimiento en todas las entidades vinculadas a algunas de las etapas comprendidas desde la fabricación hasta el consumo de medicamentos.<sup>(4)</sup>

El sistema de gestión de la calidad, a su vez, es la parte del sistema de gestión de la organización enfocada en el logro de resultados y complementa otros objetivos de la organización, relacionados con el crecimiento, los recursos financieros, la rentabilidad, el medio ambiente, la seguridad y la salud ocupacional. Las diferentes partes del sistema de gestión de una organización pueden integrarse al sistema de gestión de la calidad y funcionar como un sistema de gestión único que utiliza elementos comunes. Lo que puede facilitar la planificación, la asignación de recursos, el establecimiento de objetivos complementarios y la evaluación de la eficacia global de la organización.<sup>(5)</sup>

El sistema de gestión se puede auditar de acuerdo a los requisitos de Normas Internacionales ISO 9001 e ISO 14001. Estas auditorías del sistema de gestión pueden llevarse a cabo de forma separada o combinada. La adopción de un sistema de gestión de la calidad (Norma ISO 9001:2008) debería ser una decisión estratégica de la organización. Esta norma internacional especifica los requisitos para un sistema de gestión de la calidad cuando una organización necesita demostrar su capacidad para proporcionar regularmente productos que satisfagan los requisitos del cliente, los legales y reglamentarios aplicables, y cuando aspira a aumentar esa satisfacción a través de la aplicación eficaz del sistema, para lo que incluye,

también, los procesos para la mejora continua del sistema y el aseguramiento de la conformidad.<sup>(5)</sup>

### **Control de calidad de radiofármacos**

Los controles que se realizan a los radiofármacos comprenden una serie de pruebas cuyo objetivo es asegurar la identidad, pureza, seguridad biológica y eficacia del preparado antes de su administración. Estos controles tienen una gran importancia en aquellos productos de preparación extemporánea, asegurando las características del producto final.

El control de calidad se realiza atendiendo a las características del radiofármaco, así como su vía de administración y se puede agrupar en:

- Controles biológicos: son, fundamentalmente, el control de esterilidad y el de pirógenos.
- Controles fisicoquímicos: se realizan los controles organolépticos, del tamaño y número de partículas, pH y pureza química.
- Controles radiactivos: son los controles de calidad que los hacen diferenciables al resto de los medicamentos y se basan en la determinación.

### **Buenas prácticas de fabricación de radiofármacos**

Los radiofármacos tienen determinada especificidad, ya que son productos perecederos por lo que deben ser distribuidos antes de que concluyan los ensayos de calidad. Además, requieren de instalaciones dedicadas que combinen los requisitos, tanto de prevención de la contaminación de los productos, como los de 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 buenas prácticas de fabricación. La que debe llevarse a cabo de conformidad con los principios de buenas prácticas de fabricación para los productos farmacéuticos, descritos en El Anexo No. 5 de La Regulación 16/2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos

Farmacéuticos”. Este anexo se refiere a algunas de las prácticas específicas para los radiofármacos:<sup>(6)</sup>

- La preparación de los radiofármacos en centros de medicina nuclear.
- La producción de radiofármacos en institutos científicos.
- La producción de radiofármacos por la industria.

De acuerdo con la normativa de protección de radiación se debe velar por que cualquier exposición médica esté bajo la responsabilidad clínica de un profesional. Para la práctica de la medicina nuclear diagnóstica y terapéutica siempre debe estar disponible un experto en física médica. El transporte de radiofármacos en Cuba está regulado por lo establecido en las “Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales” vigente, y se debe cumplir con lo establecido por el CNSN en esta materia, en correspondencia con la Asociación Internacional de Energía Atómica (OIEA) y los requisitos de protección radiológica.

Se reconoce que existen métodos aceptables, distintos de los descritos en El Anexo 5 de La Regulación 16/2012, que son capaces de alcanzar los principios de garantía de la calidad. Además, otros métodos deben ser validados y deben proporcionar un nivel de garantía de la calidad por lo menos equivalente a los establecidos.

### **Documentación**

El expediente maestro de los radiofármacos debe contener, además de lo establecido en la regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos” vigente, lo siguiente: <sup>(6)</sup>

- El nombre y fortaleza del radiofármaco en mBq/mL o mCi/mL.
- Una lista de los componentes por nombre y código de referencia.
- La identificación de las partes principales de los equipos a usar en la producción.

- El peso o medida, en unidades del Sistema Internacional, de cada componente que se empleará.
- Una declaración de los límites del rendimiento radioquímico, es decir, el mínimo porcentaje de rendimiento, más allá del cual se realiza una investigación para adoptar las medidas correctivas/preventivas apropiadas.
- Una lista completa de los procedimientos de producción que serán aplicados, los procedimientos de muestreo y ensayos, las especificaciones del producto final, los componentes, así como cualquier acotación especial y las medidas de seguridad que se observarán.
- La descripción del material de envase primario y secundario incluyendo muestras de las etiquetas usadas.

### **Personal**

Todas las actividades de fabricación se deben realizar bajo la responsabilidad de una persona competente, con un nivel de conocimientos prácticos demostrados y experiencia en Radiofarmacia y seguridad radiológica, así como en las “Buenas Prácticas de Fabricación”.

### **Instalaciones**

Las instalaciones se deben diseñar y construir de conformidad con los elementos básicos establecidos en la regulación vigente (“Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos”, y en los casos que procedan, en su anexo 04 “Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles”). Además, deben tener en cuenta los elementos relativos a la seguridad radiológica asociada con la fabricación y manipulación de productos radiofarmacéuticos.

### **Equipamiento**

Los equipos, instrumentos y accesorios deben ser diseñados, contruidos, ubicados adaptados y mantenidos según establece la Regulación 16/2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos” vigente.

Antes del inicio de la producción diaria se debe comprobar que.

- El fondo radiactivo se encuentre dentro de los límites de aceptación establecidos para el local.
- El módulo de síntesis se haya limpiado y purgado de acuerdo con los procedimientos establecidos.
- Las mangueras, recipientes de reacción, columnas o cartuchos y cualquier otro material o aditamento hayan sido sustituidos e instalados adecuadamente.
- Los dispositivos de monitoreo (por ejemplo, temperatura, presión, caudal) funcionen correctamente.
- El sistema automatizado de control, si procede, funcione correctamente y registre los parámetros del proceso.

### **Sistema regulatorio en Cuba**

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos se creó como órgano regulatorio en Cuba el 21 de abril de 1989, respaldado por la Resolución No. 73. En el año 2011 amplió su alcance y pasó a ser el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) aprobado en la Resolución No. 153.

El Ministerio de Salud Pública (Minsap) instituyó en el año 1996 el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, el que se encargaría del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden influir sobre la salud humana y al que se subordinan otras entidades, conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de las que se incluye el CECMED.<sup>(4,7)</sup>

Por la Resolución Ministerial No. 120/1994 se facultó al CECMED para emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de la que es rector. Por lo que en la actualidad es la institución encargada de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en esa regulación, así como proponer cualquier modificación que se considere pertinente.

## Conclusiones

Es importante que las buenas prácticas en la fabricación y manipulación de radiofármacos estén supervisadas por programas de control de la calidad que garanticen la eficacia de los radiofármacos antes de su administración. La finalidad de estas normativas es regular los requisitos exigibles a las unidades de radiofarmacia y establecer las pautas que deben cumplir estas unidades para la correcta preparación de radiofármacos de uso humano.

## Referencias bibliográficas

1. Vásquez M, Huanca E, Zambrana A, Gunnar M, Castro O, Carvajal E. Precisión y exactitud del calibrador de dosis: capintec crc 12 del laboratorio de radio-farmacia del instituto de medicina nuclear sucre control. Universidad Mayor, Real y pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca. Bolivia-Sucre: Facultad de Medicina; 2014. [acceso 3/05/2019]. Disponible en:  
<https://www.ecorfan.org/bolivia/handbooks/ciencias%20de%20la%20salud%20I/Articulo%207.pdf>
2. Rodríguez Sánchez AM. Establecimientos de Controles de Calidad para F-FDG Sintetizada por Hidrólisis Básica y Evaluación de Cristalino de POE de Radiofarmacia PET con EPD, OSL y TLD. [tesis para optar al título profesional de Máster en Física Médica]. [Argentina]: Universidad Nacional de Cuyo; 2016. [acceso 3/05/2019]. Disponible en:  
[http://ricabib.cab.cnea.gov.ar/579/1/1Rodriguez\\_S%C3%A1nchez.pdf](http://ricabib.cab.cnea.gov.ar/579/1/1Rodriguez_S%C3%A1nchez.pdf)
3. Sánchez Rodríguez S. Optimización del proceso de fabricación de una formulación liofilizada para la obtención del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-E-[c (rgdfk)] 2". [tesis para obtener el título de Químico farmacéutico biólogo]. [México]: Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química; 2013. [acceso 3/05/2019]. Disponible en:  
<http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14126/399330.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Ámbito Regulador. Órgano oficial regulatorio. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Buenas Prácticas para la fabricación de productos Radiofármacos. Regulación no. 16 del 2000. Anexo No. 05. Número: 00-34. ISSN 1684-1832. Cuba:

CECMED; 2004. [acceso 02/08/2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/cub/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=cecmmed&alias=518-cecmmed-2004-ambreg-00-34&Itemid=226](https://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=cecmmed&alias=518-cecmmed-2004-ambreg-00-34&Itemid=226)

5. Ariza Alva FF. Diseño de un manual de buenas prácticas de manufactura de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones y su implementación en un Centro Radiofarmacéutico PET. [tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico]. [Lima, Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013. [acceso 3/05/2019]. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2873/Ariza\\_af.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2873/Ariza_af.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

6. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médico. Buenas prácticas de producción de radiofármacos, directrices sobre buenas prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos, anexo no. 05 de la regulación no. 16-2012. Cuba: CECMED; 2012 [acceso 10/09/2019]. Disponible en: [http://www.cecmmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg\\_bpf\\_radiofarmacos.pdf](http://www.cecmmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_bpf_radiofarmacos.pdf)

7. Ámbito Regulator. Órgano oficial regulatorio. Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos. Guía para la realización de los estudios Farmacogenómicos durante el desarrollo de los medicamentos. Número: 00-318. ISSN 1684-1832. Cuba: CECMED; 2018. [acceso 10/09/2019]. Disponible en: <http://www.cecmmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/guiafarmacogenomico.pdf>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Yoany Cuesta Rojas*: conceptualización; curación de datos; redacción - borrador original.

*Olga Isabel Rivera Fernández*: conceptualización; curación de datos; administración del proyecto; redacción - borrador original.