

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUDES DE
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE
PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA
MEDICA
Serie de Guías ANMAT –SG007
-Año 2014-

**GUIA para la Evaluación de solicitudes de autorización de
Preparaciones Radiofarmaceuticas**

Serie de Publicaciones ANMAT- Serie de Guías- SG007
Buenos Aires- Año 2014-

Dirección

Administrador Nacional

Dr. Carlos A. Chiale

Autores

Farm. Sabrina Aletti

Bioq. Patricia Aprea

PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS

- GUÍA PARA EVALUACIÓN DE SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN -

- DISPOSICIÓN (A.N.M.A.T) N° 2009/2007 –

INDICE

I-	<i>Objetivo</i>	Pag 4
II-	<i>Introducción</i>	Pag 4
III-	<i>Ámbito de aplicación</i>	Pag 5
IV-	<i>Glosario</i>	Pag 5
V-	<i>Pautas para la presentación de solicitudes de autorización de preparaciones radiofarmacéuticas</i>	Pag 7
	<i>V-a) Pautas generales</i>	Pag 7
	<i>V-b) Solicitud de registro de una nueva preparación radiofarmacéutica</i>	Pag 9
	<i>V-c) Solicitud de registro de una preparación radiofarmacéutica considerada similar a otra ya autorizada</i>	Pag 29
	<i>v-d) Solicitud de registro de una preparación radiofarmacéutica considerada similar a otra ya autorizada con modificación de excipientes o componentes no activos</i>	Pag 40

I- OBJETIVO

La finalidad de esta Guía es conocer las pautas, documentación y requisitos a tener en cuenta para la evaluación de solicitudes de registro de los Medicamentos denominados Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso “in vivo”.

II- INTRODUCCIÓN

Las Preparaciones Radiofarmacéuticas son medicamentos que han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación con fines diagnósticos y terapéuticos. Contienen una pequeña cantidad de principio activo, conocido como “trazador”, que se marca con un radionucleído y emite una dosis de radiación utilizada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Desde el punto de vista diagnóstico, la radiación emitida se utiliza para medir su distribución en un compartimiento biológico, como indicador de una función fisiológica, o para obtener una imagen gammagráfica de la acumulación del radiofármaco en un órgano diana, lo que permite determinar la morfología y/o función de dicho órgano.

A través del Decreto 150/92 de fecha 20 de Enero de 1992, se reglamenta el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos y se define como medicamento a: “Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra”. Quedan reglamentados así, estos productos.

Posteriormente y a través de la Resolución (ex M.S. y A.S.) N° 102/98 de fecha 13 de Febrero de 1998, se define los Productos para Diagnóstico de Uso “in vivo” como “productos administrados a seres humanos con el propósito de contribuir al diagnóstico de una enfermedad u otras condiciones, incluida la evaluación del estado de salud, con la finalidad de curar, tratar o prevenir una enfermedad o sus secuelas, cuya efectividad diagnóstica se encuentre comprobada y que en las dosis o concentraciones administradas no posean efecto terapéutico alguno”. Las Preparaciones Radiofarmacéuticas destinadas al diagnóstico por imágenes se encuentran por lo tanto comprendidas en la definición Productos para Diagnóstico de uso “in vivo” de dicha Resolución.

A partir de la Disposición N° 2009/2007 ANMAT, de fecha 09 de Abril de 2007, se establecen las Pautas, documentación y requisitos a presentar para solicitar la autorización de los medicamentos clasificados como Preparaciones Radiofarmacéuticas a ser administrados en seres humanos con fines diagnósticos o de monitoreo.

III- AMBITO DE APLICACION

La Disposición 2009/07 aplica a todas las Preparaciones Radiofarmacéuticas para diagnóstico de uso humano cuya inscripción al registro de A.N.M.A.T sea solicitada.

IV- GLOSARIO

Productos para Diagnóstico por imágenes- medicamentos que administrados a seres humanos con fines de diagnóstico o monitoreo, son utilizados con técnicas por imágenes tales como la Tomografía Computada (CT), ultrasonografía, resonancia magnética nuclear, centellografía u otros, quedando clasificados en dos categorías generales: Medios de Contraste y Preparaciones Radiofarmacéuticas. (Disposición 2009/07)

Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso “in vivo”- Medicamentos que comprenden productos radiactivos que contienen un radionucleído, pudiendo estar este unido a un ligando o carrier, y que son utilizados en imágenes planares, tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT), tomografía de emisión de positrones (PET) u otras técnicas diagnósticas. A los efectos previstos en la Disposición (A.N.M.A.T) 2009/07, se consideran Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso “in vivo” a los productos destinados a ser usados en el diagnóstico o monitoreo de una enfermedad o manifestación de una enfermedad en seres humanos, que exhiben desintegración espontánea de un nucleído inestable con la emisión de partículas nucleares o fotones, estando comprendidos los juegos de reactivos no radiactivos y generadores de nucleídos utilizados en la preparación de estos productos.

Generador de radionucleido- Cualquier sistema que incorpora un radionucleido *madre* fijado a una matriz apropiada, a partir del cual se produce un radionucleído *hija*, la que se eluye o separa de la madre por cualquier método apropiado. La hija será empleada en una Preparación Radiofarmacéutica.

Juego de reactivos (kit) para preparaciones radiofarmacéuticas- Es todo producto farmacéutico para ser reconstituido y/o combinado con radionucleidos en la preparación radiofarmacéutica final, usualmente con anterioridad a su administración.

Marcación radiactiva- procedimiento para combinar el radionucleído con el juego de reactivos con la finalidad de obtener una preparación radiofarmacéutica lista para su administración.

Pureza radionucleídica- Es la fracción porcentual de radiactividad del radionucleido declarado de una preparación radiofarmacéutica en relación a su actividad total

Pureza radioquímica- Es la fracción porcentual de radiactividad del radionucleido declarado que esta presente en la Preparación Radiofarmacéutica en la forma química declarada en relación a la radiactividad total de ese radionucleido

Pureza química- Es la fracción porcentual de la masa de sustancia bajo la forma química indicada y la masa total de materia contenida en la fuente, exceptuando los excipientes y disolventes eventuales.

Biodistribución o Distribución biológica- Fracción de la actividad administrada que se localiza n los diferentes tejidos, órganos o sistema del organismo

Portador isotopico- Isotopo estable del mismo elemento que el radionucleido correspondiente a la preparación radiofarmacéutica, presente o agregado a la preparación radiactiva en la misma forma química que se encuentra el radionucleido.

Actividad (A)- Número de núcleos radiactivos que desintegra en la unidad de tiempo. La unidad de actividad en el Sistema Internacional es 1 Becquerel o 1 Becquerelio (Bq) que corresponde a 1 desintegración por segundo

Actividad especifica- Radiactividad de un radionucleido por unidad de masa del elemento o de la forma química de la que forma parte

Concentración de actividad- es la radiactividad de un radionucleido por unidad de volumen o de masa de la preparación radiactiva

Radiactividad total- es la radiactividad del radinucleido expresado por unidad de la forma de la preparación radiofarmacéutica (frasco, capsula, ampolla, generado, etc)

Fuente radiactiva- material radiactivo empleado por su propiedad de emitir radiaciones ionizantes

V- PAUTAS PARA EVALUAR LA PRESENTACION DE SOLICITUDES DE AUTORIZACION DE PREPARACIONES RADIOFARMACEUTICAS

DE LA CONFORMACION DE DOSSIER DE PRODUCTO

V-a) PAUTAS GENERALES

Para solicitar la inscripción en el Registro de A.N.M.A.T de Preparaciones Radiofarmacéuticas de uso “in vivo” el laboratorio solicitante deberá confeccionar un dossier el cual será presentado a la A.N.M.A.T conjuntamente con la documentación que se describe en el presente capítulo.

Tener en cuenta si el producto a registrar es un producto nuevo o un producto similar a otro ya autorizado; o bien, siendo similar a otro ya autorizado existan cambios de excipientes o componentes no activos

A los fines del registro de una Preparación radiofarmacéutica para Diagnóstico de uso “in vivo” se considera como Producto Similar a aquel que contiene la(s) misma(s) sustancia(s) activas como base de su formulación, así como forma(s) farmacéutica(s), vía(s) de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros correlativos similares al producto registrado en el país o países de la Unión Europea, o de los Estado Unidos de América, Japón, Canadá, Confederación Helvética, Israel o Australia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil, envase primario

Recordar!

☞ Cuando una Preparación Radiofarmacéutica de uso “in vivo” pueda ser utilizada con fines diagnósticos y terapéuticos, deberá registrarse la misma, por separado, según la reglamentación vigente para cada uno de los fines propuestos.

En todos los casos para solicitar la autorización el solicitante deberá presentar el siguiente Formulario con los datos detallados en los puntos 1.3 a 5 (Formulario correspondiente al ANEXO I- Disposición (A.N.M.A.T.) 2009/07).

FORMULARIO

A.N.M.A.T. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	REGISTRO DE PRODUCTOS DE DIAGNÓSTICO PARA USO "IN VIVO"	CÓDIGO (.....)
	PRODUCTOS O PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS	
	REQUERIMIENTOS GENERALES	
1.3	DATOS DEL SOLICITANTE	
1.3.1	<i>Datos del Titular:</i>	
1.3.2	<i>Dirección Técnica:</i>	
1.3.3	<i>Datos del Representante Legal:</i>	
1.3.4	<i>Datos del Titular del Certificado (para productos importados):</i>	
1.4	NOMBRE DEL PRODUCTO	
1.4.1	<i>Marca Comercial:</i>	
1.4.2	<i>Nombre Propio o Común:</i>	
2	REQUERIMIENTOS DEL PRODUCTO	
2.1	GENERALES	
2.2	COMPOSICIÓN Y COMPONENTES	
2.2.1	<i>Principio Activo:</i>	
2.2.2	<i>Componentes No Activos:</i>	
2.3	MÉTODOS DE ELABORACIÓN	
2.4	MÉTODOS DE CONTROL	
2.4.1	<i>Control de materia prima:</i>	
2.4.2	<i>Control de envases:</i>	
2.4.3	<i>Controles durante el proceso:</i>	
2.4.4	<i>Control del producto terminado:</i>	
2.5	ESTABILIDAD DE LA FORMA FARMACÉUTICA	
3	RÓTULOS EXTERNOS (original, duplicado y triplicado)	
4	RÓTULOS INTERNOS (original, duplicado y triplicado)	
5	INSTRUCCIONES DE USO (original, duplicado y triplicado)	

V-b) SOLICITUD DE REGISTRO DE UNA NUEVA PREPARACIÓN RADIOFARMACÉUTICA

El establecimiento **Elaborador y/o Importador** deberá haber presentado la documentación e información que se detalla a continuación:

1.REQUERIMIENTOS GENERALES

1.1 NOTA DE PRESENTACIÓN:

Verificar que la nota de presentación deberá contemplar la siguiente información:

- Motivo de la presentación.
- Nombre y domicilio del establecimiento Elaborador / Importador.
- Nombre del Producto.
- Nombre, firma y aclaración del Representante Legal y Director Técnico.

Recordar!

☞ Las presentaciones de solicitudes de autorización de Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso “in vivo” se debe incluir en forma expresa las indicaciones o destinos de uso de los mismos según las siguientes categorías

Categoría 1- Delineación de Estructura: Productos destinados a la localización de estructuras anatómicas o a la distinción entre estructuras anatómicas normales y anormales.

Categoría 2- Evaluación del Estado Funcional, Fisiológico o Bioquímico: Productos destinados a la evaluación de procesos funcionales, fisiológicos o bioquímicos normales cuando una alteración en los mismos sea comun a diversas patologías o condiciones, no teniendo indicaciones diagnósticas para una patología o condición particular.

Categoría 3- Establecimiento o Detección de una Enfermedad o Patología: Productos utilizados como ayuda en la detección, localización o caracterización de una enfermedad o estado patológico específico.

Categoría 4- Monitoreo diagnóstico o seguimiento terapéutico de un paciente: Productos que mediante la obtención de imágenes proveen información que permite el monitoreo diagnóstico o la toma de decisiones apropiadas para el seguimiento terapéutico del paciente.

Para tener en cuenta

☞ En el caso de que las indicaciones de uso sean diferentes a las contempladas en la clasificación establecida por Disposición (A.N.M.A.T) N° 2009/07, se deberá

describir la indicación propuesta y demostrar la eficacia del producto para dicha indicación presentando los métodos utilizados.

Si para un mismo producto las indicaciones de uso se encuentran comprendidas en más de una categoría, esto debe estar expresamente indicado en la nota de solicitud de autorización del producto.

1.2 DOCUMENTACIÓN

La documentación que deberá haberse adjuntado al dossier de registro comprende:

1.2.1. Copia de la Disposición de Habilitación del establecimiento importador y /o elaborador de medicamentos otorgada por la A.N.M.A.T.,

1.2.2. Copia de la Disposición de nombramiento del Director Técnico del establecimiento otorgada por la A.N.M.A.T.

1.2.3. Copia de la Habilitación extendida por la Autoridad Regulatoria Nuclear para el establecimiento (Permiso Institucional), y para el profesional responsable en la manipulación de material radioactivo (Permiso Individual).

1.2.4. En caso de tercerizar etapas de elaboración, Contrato con el establecimiento elaborador y copia de la Disposición de Habilitación otorgada por A.N.M.A.T. de dicho establecimiento.

No olvidar que:

En caso de contar con un elaborador alternativo, para un producto determinado (previa autorización de la Autoridad Sanitaria), verificar además del Contrato y de la copia de la Habilitación de A.N.M.A.T del Establecimiento contratado, la metodología de elaboración, que deberá coincidir en un todo con el proceso productivo autorizado.

1.2.5. Contrato con el establecimiento que realizará controles de calidad específicos y copia de habilitación del mismo en caso de tercerizar ensayos de control de calidad considerados de alta complejidad.

Acerca de los Contratos de Producción y Análisis

Las Buenas Prácticas de Fabricación y Control requieren que los contratos de producción y análisis (solos los autorizados por la Autoridad Sanitaria Nacional), estén correctamente definidos, acordados y controlados para evitar malos entendidos que puedan influir en un producto, trabajo o análisis de control de calidad no satisfactorio. También requiere que haya un contrato escrito entre el

contratante y el contratado, el cual establezca claramente las responsabilidades de cada parte. (Disp. (A.N.M.A.T). N° 2819/04 ítem 7- Contrato de Producción y Análisis).

No olvidar que el contrato debe establecer la forma en la cual la persona autorizada, libera cada lote de producto para la venta o extiende un certificado de análisis, y que ésta ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote ha sido fabricado y controlado en cumplimiento con los requisitos de la autorización de comercialización.

El contrato debe describir el manejo de materias primas, intermedios, productos a granel y productos terminados, si son rechazados.

1.2.6. Verificar que en caso de Productos Importados, el establecimiento Importador haya presentado además la siguiente documentación:

- ▶ Contrato de Representación con el Elaborador del producto.
- ▶ Certificado de autorización del producto como medicamento en el país de origen.
- ▶ Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y Control del establecimiento elaborador emitido por la Autoridad Sanitaria competente del país de origen.
- ▶ Constancia de autorización del producto emitida por la Autoridad Sanitaria de por lo menos un país de la Unión Europea, o de los Estados Unidos de América, Canadá, Japón, Confederación Helvética, Israel o Australia.
- ▶ Si el producto fuese elaborado en un país fuera de los considerados, además de la constancia antes citada, el Importador deberá solicitar al I.NA.ME. inspección de la planta elaboradora, siendo requisito indispensable que dicho país cuente con Legislación Sanitaria específica para el registro de estos productos y de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación por parte del establecimiento elaborador.

1.2.7. Comprobante de Pago del arancel correspondiente.

1.3. DATOS DEL SOLICITANTE:

1.3.1. Deberán indicarse los siguientes datos del Titular:

- ▶ Nombre o Razón Social
- ▶ Domicilio de Empresa
- ▶ Número de Disposición de Habilitación de A.N.M.A.T.

1.3.2. Deberán indicarse los siguientes datos de la Dirección Técnica:

- ▶ Nombre del Director Técnico
- ▶ Número de Disposición Habilitante de A.N.M.A.T.
- ▶ Número de Matrícula

1.3.3. Deberán indicarse los siguientes datos del Responsable Legal

- ▶ Nombre
- ▶ Domicilio

1.3.4. Para Productos Importados deberá indicarse además los siguientes datos del Titular del Certificado

- ▶ Nombre
- ▶ Domicilio de la Planta Elaboradora

1.4. NOMBRE DEL PRODUCTO:

1.4.1. Deberá indicarse la Marca Comercial

1.4.2. Deberá indicarse el Nombre Propio o el Nombre Común.

2.REQUERIMIENTOS DEL PRODUCTO

2.1. REQUERIMIENTOS GENERALES

Evaluar que se encuentren indicados los requerimientos del Producto que se detallan a continuación:

- ▶ Nombre comercial del Producto
- ▶ Nombre Propio o Común
- ▶ Principio Activo
- ▶ Código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)
- ▶ Fórmula Molecular
- ▶ Fórmula Estructural de la molécula marcada o de los Precursores de los Radiofármacos
- ▶ Indicaciones de uso
- ▶ Forma Farmacéutica
- ▶ Forma de Presentación
- ▶ Concentración y Dosis
- ▶ Vía de Administración
- ▶ Envase primario

Tener en cuenta que deberá indicarse las características del envase primario; tipo de material, tapón, dimensiones, color, entre otros

- ▶ Período de Vida útil

Tener en cuenta que deberá estar indicado el período de tiempo y las condiciones de almacenamiento en las cuales el producto se mantiene dentro de las especificaciones establecidas. Para ello debe haberse presentado el estudio de estabilidad realizado que demuestra el período de vida útil propuesto

Recordar!

La Farmacopea Argentina VII ed. establece que el periodo de vida útil de los juegos de reactivos (kits) se debe determinar de acuerdo a las normas generales establecidas para medicamentos

► Condiciones de conservación

Tener en cuenta que debe definirse claramente el rango de temperatura que asegure la estabilidad del producto durante el período de vida útil.

Ejemplos: Temperatura ambiente: 15-25 °C

Temperatura Heladera: 2- 8 °C

Temperatura congelamiento: inferior a 0°C

- Período de Vida útil del Radiofármaco preparado
- Condiciones de conservación del Radiofármaco preparado: Deberá estar definido el rango de temperatura que asegure que las Preparaciones radiofarmacéuticas son estables durante el período de vida útil (días, horas, etc.).

No olvidar:

La Farmacopea Argentina VII Ed. establece, además, que estos productos deben ser almacenados en envases herméticos, con el blindaje apropiado a las normas de radioprotección nacionales y/o internacionales vigentes

- Contraindicaciones
- Advertencias y precauciones de uso
- Interacciones con otros medicamentos
- Efectos indeseables
- Propiedades farmacológicas
- Propiedades farmacocinéticas
- Datos de biodisponibilidad: *esta información deberá estar presentada para aquellos productos nuevos y /o que requieran estudios de demostración de equivalencia de acuerdo a la Disposición N° 3185/99 A.N.M.A.T. de*

recomendaciones técnicas contenidas en el documento “Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo”.

- ▶ *Datos de estudios preclínicos: estos datos deberán estar presentados solo para aquellos productos que no tengan similar. Para ello deberá seguirse los lineamientos establecidos en el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica vigente y sus modificatorios.*
- ▶ *Datos de estudios clínicos: estos datos deberán presentarse solo para aquellos productos que no tengan similar. Para ello deberá seguirse los lineamientos establecidos en el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica vigente y sus modificatorios.*

Además de la información general requerida deberá encontrarse además en el dossier la siguiente información.

Para RADIONUCLEÍDOS PRECURSORES:

- ▶ Identificación del radionucleído indicando nombre y símbolo químico
- ▶ Pureza Radioquímica
- ▶ Pureza Radionucleídica
- ▶ Actividad
- ▶ Concentración de Actividad
- ▶ Actividad Específica

No olvidar:

✎ *Deberán estar indicadas las especificaciones, descriptos los métodos utilizados para cada ensayo y la bibliografía correspondiente. Esta información deberá estar conforme con las monografías de la Farmacopea Argentina VII ed. o de monografías de farmacopeas internacionalmente reconocidas en las versiones vigentes.*

✎ *En el caso de que no exista la monografía codificada, deberán haberse presentado los ensayos realizados al producto, con la validación del método utilizado en cada caso.*

Cabe aclarar que, si se realiza un determinado ensayo según la monografía de una farmacopea específica, se deberán realizar todos los demás ensayos según la misma farmacopea. Es decir, no es correcto determinar, por ejemplo, la Pureza Radioquímica según la USP y la Pureza Radionucleídica según la Farmacopea Europea. Si se eligió Pureza Radioquímica según monografía de USP, Pureza Radionucleídica, Actividad, etc., deberán realizarse según lo establecido en la monografía de la USP.

Para GENERADORES DE RADIONUCLEÍDOS

- ▶ Descripción general del sistema
- ▶ Identificación de los radionucleídos presentes indicando nombre y símbolo químico
- ▶ Instrucciones para la elución
- ▶ Características de pureza del eluido
- ▶ Dosimetría del eluido

2.2. REQUERIMIENTOS DE COMPOSICIÓN Y COMPONENTES

Deberán estar detallados los componentes activos y todos los componentes inactivos presentes en la formulación e indicarse claramente la composición cuali-cuantitativa del producto indicando las unidades métricas de volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente, de acuerdo con las informaciones de los rótulos y las indicaciones de uso.

Evaluar:

2.2.1. Principio Activo: Deberá estar indicado el contenido porcentual o por unidad de la forma farmacéutica.

2.2.2. Componentes no activos: Verificar que se indique el contenido porcentual o por unidad de la forma farmacéutica de los componentes no activos e identificar los mismos por sus nombres químicos.

- ▶ Correctivos.
- ▶ Antioxidantes.
- ▶ Emulgentes.
- ▶ Tensioactivos.
- ▶ Vehículos y Excipientes
- ▶ Otros: como catalizadores de reacción, conservantes, etc.

2.3. MÉTODOS DE ELABORACIÓN

Respecto a los métodos de elaboración verificar que este indicada la siguiente información:

✎ Fórmula patrón, lote piloto y tamaño de lote propuesto, indicando el listado completo de componentes (se encuentren o no presentes en el producto terminado) y las cantidades utilizadas en la formulación del lote.

La Fórmula Maestra o Fórmula Patrón es la documentación básica de un producto y así como el método de elaboración debe ser establecida por cada establecimiento elaborador.

La misma debe incluir la siguiente información:

- a) el nombre del producto, con un código de referencia que se refiere a sus especificaciones;*
- b) una descripción de la forma farmacéutica, la potencia del producto y tamaño de lote;*
- c) una lista de todas las materias primas a utilizarse (si corresponde con sus respectivas Denominaciones Comunes Internacionales), indicando la cantidad de cada una, usando el nombre y referencia que son exclusivos para cada sustancia (se debe incluir cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso);*
- d) una indicación del rendimiento final esperado con los límites de aceptación y de rendimientos intermedios relevantes, cuando corresponda;*
- e) una indicación del lugar de proceso y de los principales equipos a ser empleados;*
- f) los métodos o una referencia a los mismos, a ser usados en la preparación de los principales equipos, en particular los métodos de limpieza, (especialmente cuando ésta se realiza después de un cambio de producto), armado, calibración, esterilización, uso, etc.;*
- g) instrucciones detalladas de los pasos a seguir del procesamiento (verificación de materiales, tratamientos previos, secuencia en que se agregan materiales, tiempo de las operaciones de mezclado, temperaturas, etc.);*
- h) instrucciones referentes a los controles durante el proceso con sus límites máximos y mínimos de operación;*
- i) cuando fuere necesario, requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el rotulado y cualquier otra condición de almacenamiento;*
- j) precauciones especiales a adoptarse.*

☒ Manual de Producción propuesto: Debe haberse definido el sistema de Producción con el que se compromete la empresa a elaborar el producto

☒ Instrucciones para la elaboración y procesamiento. Debe estar detallado paso a paso la elaboración del producto, describiendo los detalles operativos en forma ordenada y consecutiva

☒ Verificar que se encuentre descriptos los métodos de elaboración incluyendo métodos de síntesis y purificación en el caso que corresponda, indicando infraestructura necesaria y el equipamiento utilizado.

☒ En el caso de que se tercerice alguna de las etapas de elaboración deberá estar indicada la misma y el establecimiento elaborador contratado para dicha tarea.

2.4. MÉTODOS DE CONTROL

En el caso de tercerizar algún ensayo de control de calidad considerado de alta complejidad, deberá estar indicado nombre del establecimiento y lugar dónde se realizará el ensayo.

2.4.1. CONTROL DE MATERIA PRIMA

Deben estar descriptas las materias primas con sus respectivas especificaciones, indicando farmacopeas o códigos oficiales en las que figuran.

La Guía de Buenas Prácticas de Fabricación, establece que el elaborador de Preparaciones radiofarmacéuticas deberá realizar todos los controles cualitativos y cuantitativos establecidos en las especificaciones de materia prima; también establece que éstos sólo podrán reemplazarse por un sistema de certificación del material si el proveedor de los mismos se encuentra calificado y bajo las siguientes condiciones:

-existencia de historia de producción confiable

-el elaborador o proveedor de la materia prima es auditado regularmente

-por lo menos un ensayo de identidad es realizado por el elaborador del producto radiofarmacéutico.

Componentes Activos:

Para los componentes activos deberá encontrarse descripto:

☒ Técnica de muestreo

☒ Origen de los principios activos

☒ Caracteres generales

- ☒ Fórmula empírica
- ☒ Nombre químico
- ☒ Sinonimia
- ☒ Fórmula desarrollada
- ☒ Peso molecular
- ☒ Solubilidad
- ☒ Aspecto
- ☒ Ensayos de identificación y pureza indicando sus respectivos límites de aceptabilidad

Componentes Inactivos:

Para los componentes utilizados en la formulación del producto deberá estar indicado especificaciones y calidad de los mismos, junto con las farmacopeas o los códigos oficiales en los que figuran.

También deberá indicarse:

- ensayos generales y
- ensayos de identificación y pureza con sus respectivos límites de aceptabilidad.

Otros Componentes

Deberá estar presentado un listado de todos los demás componentes utilizados durante los procesos de síntesis y purificación del producto, si correspondiere (por ejemplo: reactivos, químicos, solventes, reactivos) indicando especificaciones y calidad de los mismos, e informar las farmacopeas o códigos oficiales en los que figuran.

También deberá indicarse:

- ensayos generales,
- ensayos de identificación y pureza indicando sus respectivos límites de aceptabilidad.

Sustancias de Referencia:

Deberá estar indicado las sustancias de referencia utilizadas y sus especificaciones.

2.4.2. CONTROL DE ENVASES

La adquisición del material de acondicionamiento, de acuerdo a los lineamientos de la Disp. (A.N.M.A.T) N° 2819/04., de Buenas Prácticas de Fabricación, deberá

realizarse de proveedores calificados y auditados por el titular del registro. También deberá contarse con procedimientos para el manipuleo y control de los envases, como en el caso de las materias primas.

El Envase Primario es el recipiente inmediato que contiene el medicamento; es decir aquel envase que está en contacto directo con el medicamento en la forma farmacéutica determinada. Constituye una barrera frente a agentes físicos (oxígeno, luz, humedad), químicos y biológicos.

El Envase Secundario es el envase definitivo de distribución y comercialización dentro del cual se coloca el envase primario que contiene el medicamento. Ejemplos: blindajes, cajas, estuches.

No olvidar:

☞ El Envase, además de proteger al producto

:- no debe reaccionar con el producto

- no debe alterar el olor ni sabor del producto

- debe ser inocuo y no tóxico

- debe cumplir con los controles y desafíos para materiales de uso farmacéutico.

☞ Al analizar la vida útil del producto deben tenerse en cuenta los envases y materiales de empaque: un empaque inadecuado puede alterar la formulación más estable por lo que deben evaluarse los materiales utilizados para cada producto en particular y las condiciones del empaque.

En el dossier de registro deberá estar incluida por lo tanto la siguiente información:

- descripción los envases, primario y secundario y los sistemas de cierre, incluyendo la descripción física: ej. dimensiones, forma, volumen, color, diámetro de la boca, condiciones de rosca, hermeticidad del cierre, etc.
- descripción los materiales y la calidad de los mismos
- descripción la composición de los tapones y virolas,
- descripción la compatibilidad del envase y del sistema de cierre.

También deberá indicarse:

- Técnicas de muestreo
- Controles realizados y sus límites de aceptación

2.4.3. CONTROLES DURANTE EL PROCESO

Los controles durante el proceso son aquellos ensayos realizados durante la producción para verificar el proceso y, en caso de ser necesario, ajustarlo para garantizar que el producto cumpla con sus especificaciones. No implica solamente realizar ensayos físicos, químicos y biológicos, sino también de las variables del proceso de fabricación de que se trate, como por ejemplo, temperatura, tiempos de operación, etc. Cada forma farmacéutica posee características propias y controlables durante la fabricación, cuya medición permite evaluar sus parámetros de calidad. El control de mantenimiento y limpieza de áreas y equipos puede considerarse también como parte del control durante el proceso.

Importante!

Los lotes de productos radiofarmacéuticos con radionucleídos de períodos 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. Es por eso crítico y esencial, que se realicen controles durante el proceso de elaboración como establece la Disp. (A.N.M.A.T) N° 2819/04 , en su Anexo VII, de Buenas Prácticas de Fabricación de Preparaciones Radiofarmacéuticas.

2.4.4. Para el CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO:

Deberá estar indicado:

- Especificaciones del producto terminado
- Técnicas de muestreo
- Aspecto: claridad, color y libre de partículas extrañas.
- Ensayos de identificación
- Ensayos de pureza
- Ensayos farmacotécnicos
- pH
- Osmolaridad
- Ensayos de pirogénos / endotoxinas
- Ensayo de esterilidad
- Control higiénico
- Ensayos de toxicidad

☒ Determinación del Volumen contenido

☒ Otros ensayos según tipo de producto

Para los **Juegos de reactivos o kits**, se deberá presentar:

☒ Identificación y los requisitos de calidad en relación a los precursores radioactivos que se utilizarán en la preparación del radionucleído

☒ Pureza radioquímica

☒ Tamaño y número de partículas (cuando corresponda)

☒ Contenido de agregados de albúmina (cuando corresponda)

☒ Biodistribución

☒ Aquellos ensayos de control de calidad indicados específicamente en Farmacopea Nacional o farmacopeas internacionalmente reconocidas

Para los **Generadores de Radionucleídos** deberá presentarse la siguiente información:

☒ Control de Calidad de los eluidos:

-Determinación de pH

-Determinación de aluminio

-Pureza radionucleídica indicando límites de aceptabilidad

-Determinación química de Molibdeno-99

-Determinación de impurezas gamma emisoras

-Pureza radioquímica indicando límite de aceptabilidad

-Actividad específica

☒ Control de Calidad de parámetros de elusión:

-Determinación del perfil de elusión de los generadores

-Determinación del rendimiento de la elusión

Para los **Radionucleídos precursores** se deberá indicar:

-Pureza radionucleídica

-Pureza radioquímica

-Actividad específica

2.5. ESTABILIDAD DE LA FORMA FARMACÉUTICA:

La estabilidad de un producto farmacéutico, es la capacidad que presenta una determinada formulación, en un envase específico, de mantener las especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas durante el período de vida útil. El objetivo de realizar ensayos de estabilidad es proveer evidencia de cómo la

calidad de una droga o producto varía en el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad, luz; y permitir establecer condiciones de almacenamiento, período de reanálisis y período de vida útil.

Respecto al Estudio de Estabilidad de la Forma Farmacéutica deberá presentarse la siguiente información:

☞ Selección del número de lotes. *El estudio de estabilidad se debe realizar sobre por lo menos tres lotes de igual formulación y concentración, en los envases primarios definitivos. Estos lotes deben ser preparados en la medida de lo posible con principios activos y excipientes pertenecientes a lotes diferentes. Las mismas condiciones de ensayo aplicadas a esos tres lotes permiten verificar si las variaciones normales de calidad de las materias primas y/o condiciones de fabricación tiene incidencia sobre la estabilidad del producto final. En caso afirmativo, se podrá definir exigencias particulares sobre la calidad de las materias primas y/o poner en evidencia los parámetros a controlar durante la elaboración. Los ensayos a realizar durante el estudio de estabilidad deben cubrir no solamente la estabilidad química y biológica sino también los cambios en las propiedades físicas y características organolépticas, atributos microbiológicos y ensayos funcionales.*

☞ Período de expiración propuesto. *En el caso de que los productos deban ser reconstituidos para su administración se deben establecer las condiciones de almacenamiento y las correspondientes fechas de vencimiento para el producto antes y después de reconstituido.*

☞ Procedimientos de ensayo: se deberá informar también, el tiempo de estudio y la frecuencia de los ensayos.

Recuerde:

En el capítulo <1040> Estudios de Estabilidad, de la FA VII Ed., se indican las condiciones de los estudios de larga duración, acelerados y tiempos mínimos. También establece que los estudios de larga duración son obligatorios y que deben tener un mínimo de doce meses de duración, mientras que los estudios de estabilidad acelerado y los de condición intermedia son optativos.

☞ Condiciones de conservación: deberá estar informado el rango de temperatura, humedad, luz, etc, para los cuales el producto se mantiene estable durante el período de vida útil.

☞ Resultados analíticos del estudio de estabilidad.

☞ Los tres primeros lotes de producción deben ser incluidos en el protocolo de estabilidad. Posteriormente un lote de producción por año debe ser incluido en el estudio de estabilidad.

3. RÓTULOS EXTERNOS

Deberán haberse presentado por triplicado los Proyectos de Rótulos Externos conteniendo la siguiente información:

- ☞ Nombre del producto y nombre del radionucleído
- ☞ Clasificación ATC
- ☞ Uso a que está destinado
- ☞ Composición cuali-cuantitativa.
- ☞ Forma farmacéutica y vía de administración
- ☞ Contenido del envase
- ☞ Condiciones de conservación o almacenamiento
- ☞ Fecha de vencimiento
- ☞ Número de lote o partida
- ☞ Nombre y domicilio del elaborador
- ☞ Nombre y domicilio del importador (para el caso de productos importados)
- ☞ Director Técnico de la empresa
- ☞ Leyenda: Autorizado por A.N.M.A.T. Certificado N°
- ☞ Leyenda VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR
- ☞ Advertencia: Los radiofármacos deben ser usados por profesional responsable ante la Autoridad Regulatoria Nuclear en el manipuleo de material radiactivo.
- ☞ Logotipo de material radiactivo (cuando corresponda)

4. RÓTULOS INTERNOS

Deberá haberse presentado por triplicado los Proyectos de Rótulos Internos conteniendo la siguiente información:

- ☞ Nombre del producto
- ☞ Uso a que está destinado
- ☞ Contenido del envase
- ☞ En el caso de preparaciones líquidas debe indicarse la radiactividad total del envase o la concentración de radiactividad por mililitro a una fecha determinada, indicando la hora, de ser necesario.
- ☞ Número de lote
- ☞ Fecha de vencimiento
- ☞ Condiciones de conservación
- ☞ Nombre del elaborador
- ☞ Nombre del importador (cuando corresponda)
- ☞ Logotipo de material radiactivo (cuando corresponda)

5. INSTRUCCIONES DE USO

Deberá haberse presentado por triplicado los Proyectos de Instrucciones de uso con la siguiente información:

- ☞ Nombre del producto
- ☞ Indicaciones de uso
- ☞ Presentación
- ☞ Fórmula cuali-cuantitativa
- ☞ Forma farmacéutica
- ☞ Dosis y vía de administración
- ☞ Características del envase primario
- ☞ Período de vida útil y condiciones de conservación
- ☞ Farmacología clínico y toxicología de la Preparación Radiofarmacéutica indicando vías de eliminación y vida media.
- ☞ Dosimetría de la radiación
- ☞ Indicaciones
- ☞ Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
- ☞ Contraindicaciones
- ☞ Efectos indeseables
- ☞ Incompatibilidades

- ☞ Advertencias y precauciones para su uso, administración y posterior eliminación
- ☞ Medicamento autorizado por ANMAT CERTIFICADO N°
- ☞ Nombre y domicilio de elaborador
- ☞ Nombre del Director Técnico
- ☞ Nombre y domicilio del importador

Deberá haberse cumplimentado también con la siguiente información, de acuerdo al tipo de producto:

JUEGOS DE REACTIVOS:

- ☞ Indicaciones de las propiedades físicas y especificaciones de calidad del material utilizado para la marcación en el proceso de obtención del radiofármaco. Identificación y requisitos de calidad en relación a los precursores radioactivos que puedan usarse para la preparación del radiofármaco.
- ☞ Indicaciones para la preparación del radiofármaco, incluyendo volumen, actividad y período de vida útil y condiciones de conservación del radiofármaco.
- ☞ Indicaciones respecto de la necesidad de efectuar los siguientes controles previo a la administración del radiofármaco: a) medir la dosis a administrar mediante un sistema de calibración adecuado; b) verificar la pureza radioquímica; c) realizar la inspección visual para elementos particulados y variación de color en caso de preparaciones de inyectables.

RADIONUCLEÍDOS PRECURSORES:

- ☞ Identificación del Radionucleído: nombre y símbolo químico
- ☞ Pureza radioquímica, radionucleídica, y otras características importantes para la preparación del radiofármaco.

GENERADORES DE RADIONUCLEÍDOS:

- ☞ Identificación de los radionucleídos que contiene, con nombre y símbolo químico
- ☞ Instrucciones para la elución.
- ☞ Características de pureza del eluido, indicando métodos de análisis para su preparación.
- ☞ Dosimetría del eluido.
- ☞ Recomendaciones para su uso.

ESTUDIOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Para solicitar autorización de Preparaciones Radiofarmacéuticas de uso “in vivo” el elaborador del producto deberá haber establecido la eficacia diagnóstica y seguridad del producto, ambas demostradas mediante los estudios clínicos correspondientes.

El Anexo II de la Disposición (A.N.M.A.T.) 2009/07 establece las pautas a tener en cuenta al momento de presentar dicha información.

1.EVALUACIÓN DE EFICACIA:

Para establecer la Eficacia de un producto deberá evaluarse la capacidad del mismo para proveer información clínica de utilidad relacionada con las indicaciones de uso. Para ello se proponen cuatro categorías:

- Categoría 1: deberá demostrarse mediante estudio clínico la capacidad de localizar estructuras anatómicas y caracterizar su anatomía.
- Categoría 2: deberá demostrarse mediante estudio clínico la capacidad para medir funciones o procesos fisiológicos, bioquímicos o moleculares.
- Categoría 3: deberá demostrarse mediante estudio clínico que el producto posee suficiente exactitud para detectar o caracterizar una enfermedad o patología.
- Categoría 4: deberá demostrarse mediante estudio clínico la utilidad del producto para el monitoreo diagnóstico o el seguimiento terapéutico del paciente.

2.EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD:

Para establecer la seguridad del producto se deberá incluir la siguiente información:

- La farmacología y toxicología de la Preparación Radiofarmacéutica, incluyendo el radionucleído, carrier o ligando cuando corresponda.
- Riesgos de un diagnóstico incorrecto.
- Reacciones adversas del producto tales como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, respuesta inmunológica, cambios en las funciones fisiológicas o bioquímicas de los tejidos blanco y no blanco, detección de signos o síntomas clínicos, entre otras.
- Resultados de experiencias previas en humanos con la droga, o con el carrier o ligando utilizado en la Preparación Radiofarmacéutica para diagnóstico de uso “in vivo”, cuando la misma entidad química como droga o como carrier o ligando de una Preparación Radiofarmacéutica para diagnóstico de uso “in vivo” haya sido utilizada en un producto previamente estudiado.
- Resultados de experiencias previas del producto utilizado con otros fines al propuesto.
- Dosimetría de la radiación.

V-c) SOLICITUD DE REGISTRO DE UNA PREPARACIÓN

RADIOFARMACÉUTICA CONSIDERADA SIMILAR A OTRA YA AUTORIZADA

Para realizar la solicitud de una Preparación Radiofarmacéutica considerada similar a otra ya autorizada el establecimiento **Elaborador y/ o Importador** deberá haber presentado la documentación e información que se detalla a continuación, establecida en el ANEXO III de la Disposición (A.N.M.A.T.) 2009/07.

1. REQUERIMIENTOS GENERALES

- Documentación e información detallada en Requerimientos Generales del ANEXO I, ítems 1.1 al 1.4.2, ya expuesta anteriormente

2. DEMOSTRACIÓN DE LA SIMILARIDAD

Documentación que demuestre que el producto es similar a uno ya autorizado por la A.N.M.A.T. o por la Autoridad Sanitaria de un país de la Unión Europea, o de los Estado Unidos de América, Japón, Canadá, Confederación Helvética, Israel o Australia, según:

2.1. COMPONENTES ACTIVOS

El solicitante deberá haber demostrado la similaridad del componente activo del producto propuesto con el componente del producto autorizado presentando como evidencia rótulos e instrucciones de uso del producto autorizado.

2.2. CONDICIONES DE USO

El solicitante deberá haber demostrado la similaridad de las condiciones de uso recomendadas o sugeridas para el producto cuya autorización se solicita presentando como evidencia rótulos e instrucciones de uso del producto autorizado.

2.3. VIA DE ADMINISTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA, CONCENTRACIÓN

El solicitante deberá demostrar que la/las vía/s de administración, forma/s farmacéutica/s y concentración/es, son similares a las del producto autorizado, presentando como evidencia rótulos e instrucciones de uso del producto autorizado.

2.4. TABLA COMPARATIVA ENTRE EL PRODUCTO PROPUESTO Y EL PRODUCTO AUTORIZADO:

Deberá haberse presentado la siguiente tabla con la información solicitada, para permitir la comparación entre las principales características del Producto que se solicita registrar y el producto ya autorizado, considerado similar.

	Producto Autorizado	Producto Propuesto
Condición e Indicación de uso		
Componente/ s Activo/ s		
Vía/ s de administración		
Forma farmacéutica		
Concentración		

3. REQUERIMIENTOS DEL PRODUCTO

La información presentada será similar a la establecida en el Anexo I de la Disposición (A.N.M.A.T) 2009/07 expuesta anteriormente, quedando exceptuada la presentación referida a Estudios preclínicos y clínicos. Es decir, deberá presentarse la siguiente información:

3.1. REQUERIMIENTOS GENERALES:

Requerimientos del Producto que se detallan a continuación:

- ▶ Nombre comercial del Producto
- ▶ Nombre Propio o Común
- ▶ Principio Activo
- ▶ Código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)
- ▶ Fórmula Molecular
- ▶ Fórmula Estructural de la molécula marcada o de los precursores de los Radiofármacos
- ▶ Indicaciones de uso
- ▶ Forma Farmacéutica
- ▶ Forma de Presentación:
- ▶ Concentración y Dosis
- ▶ Vía de Administración: Ej. Intravenosa, Oral, etc
- ▶ Envase primario: deberá indicarse las características del envase primario; tipo de material, tapón, dimensiones, color, etc.
- ▶ Período de Vida útil:
- ▶ Condiciones de conservación
- ▶ Período de Vida útil del Radiofármaco preparado

- ▶ Condiciones de conservación del Radiofármaco preparado: Se debe definir el rango de temperatura que asegure que las Preparaciones radiofarmacéuticas son estables durante el período de vida útil (días, horas, etc.) del Radiofármaco preparado.
- ▶ Contraindicaciones
- ▶ Advertencias y precauciones de uso
- ▶ Interacciones con otros medicamentos
- ▶ Efectos indeseables
- ▶ Propiedades farmacológicas
- ▶ Propiedades farmacocinéticas
- ▶ Datos de biodisponibilidad

Además de la información general requerida deberá encontrarse la siguiente información.

Para RADIONUCLEÍDOS PRECURSORES:

- ▶ Identificación del radionucleído indicando nombre y símbolo químico
- ▶ Pureza Radioquímica
- ▶ Pureza Radionucleídica
- ▶ Actividad
- ▶ Concentración de Actividad
- ▶ Actividad Específica

Para GENERADORES DE RADIONUCLEÍDOS

- ▶ Descripción general del sistema
- ▶ Identificación de los radionucleídos presentes indicando nombre y símbolo químico
- ▶ Instrucciones para la elución
- ▶ Características de pureza del eluido
- ▶ Dosimetría del eluido

3.2. REQUERIMIENTOS DE COMPOSICIÓN Y COMPONENTES

Deberán estar detallados los componentes activos y todos los componentes inactivos presentes en la formulación e indicarse claramente la composición cuali-cuantitativa del producto indicando las unidades métricas de volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente, de acuerdo con las informaciones de los rótulos y las indicaciones de uso.

2.2.1. Principio Activo: Contenido porcentual o por unidad de la forma farmacéutica.

2.2.2. Componentes no activos: Contenido porcentual o por unidad de la forma farmacéutica los componentes no activos e identificar los mismos por sus nombres químicos.

- ▶ Correctivos.
- ▶ Antioxidantes.
- ▶ Emulgentes.
- ▶ Tensioactivos.
- ▶ Vehículos y Excipientes
- ▶ Otros: como catalizadores de reacción, conservantes, etc.

3.3. MÉTODOS DE ELABORACIÓN

Respecto a los métodos de elaboración:

- ▶ Fórmula patrón, lote piloto y tamaño de lote propuesto, indicando el listado completo de componentes (se encuentren o no presentes en el producto terminado) y las cantidades utilizadas en la formulación del lote.
- ▶ Manual de Producción propuesto
- ▶ Instrucciones para la elaboración y procesamiento.
- ▶ Describir los métodos de elaboración incluyendo métodos de síntesis y purificación en el caso que corresponda, indicando infraestructura necesaria y el equipamiento utilizado.
- ▶ En el caso de que se tercerice alguna de las etapas de elaboración se deberá indicar la misma y el establecimiento elaborador contratado para dicha tarea.

3.4. MÉTODOS DE CONTROL

En el caso de tercerizar algún ensayo de control de calidad considerado de alta complejidad, deberá indicarse nombre del establecimiento y lugar dónde se realizará el ensayo.

3.4.1. CONTROL DE MATERIA PRIMA

Deberán estar descriptas las materias primas con sus respectivas especificaciones, indicando farmacopeas o códigos oficiales en las que figuran.

Para los Componentes Activos se deberá describir:

- ▶ Técnica de muestreo
- ▶ Origen de los principios activos

- Caracteres generales
- Fórmula empírica
- Nombre químico
- Sinonimia
- Fórmula desarrollada
- Peso molecular
- Solubilidad
- Aspecto
- Ensayos de identificación y pureza indicando sus respectivos límites de aceptabilidad

Componentes Inactivos:

Para los componentes utilizados en la formulación del producto deben indicarse especificaciones y calidad de los mismos, e informar las farmacopeas o los códigos oficiales en los que figuran.

También deberá indicarse:

- ensayos generales y
- ensayos de identificación y pureza con sus respectivos límites de aceptabilidad.

Otros Componentes

Deberá haberse presentado listado de todos los demás componentes utilizados durante los procesos de síntesis y purificación del producto, si correspondiere (por ejemplo: reactantes, químicos, solventes, reactivos) indicando especificaciones y calidad de los mismos, e informar las farmacopeas o códigos oficiales en los que figuran.

También deberá indicarse:

- ensayos generales,
- ensayos de identificación y pureza indicando sus respectivos límites de aceptabilidad.
- sustancias de referencia con sus especificaciones

3.4.2. CONTROL DE ENVASES

Verificar la presentación de:

- descripción de los envases, primario y secundario y los sistemas de cierre, incluyendo la descripción física: ej. dimensiones, forma, volumen, color, diámetro de la boca, condiciones de rosca, hermeticidad del cierre, etc.
- descripción de los materiales y la calidad de los mismos
- descripción de la composición de los tapones y virolas,

- d descripción de la compatibilidad del envase y del sistema de cierre.

También verificar:

- Técnicas de muestreo
- Controles realizados y sus límites de aceptación

3.4.3. CONTROLES DURANTE EL PROCESO

3.4.4. Para el CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTO TERMINADO:

Evaluar:

- ▶ Especificaciones del producto terminado
- ▶ Técnicas de muestreo
- ▶ Aspecto: claridad, color y libre de partículas extrañas.
- ▶ Ensayos de identificación
- ▶ Ensayos de pureza
- ▶ Ensayos farmacotécnicos
- ▶ pH
- ▶ Osmolaridad
- ▶ Ensayos de pirogénos / endotoxinas
- ▶ Ensayo de esterilidad
- ▶ Control higiénico
- ▶ Ensayos de toxicidad
- ▶ Determinación del Volumen contenido
- ▶ Otros ensayos según tipo de producto

Para los **Juegos de reactivos o kits**, deberá evaluarse además:

- ▶ Identificación y requisitos de calidad en relación a los precursores radioactivos que se utilizarán en la preparación del radionucleído
- ▶ Pureza radioquímica
- ▶ Tamaño y número de partículas (cuando corresponda)
- ▶ Contenido de agregados de albúmina (cuando corresponda)
- ▶ Biodistribución
- ▶ Aquellos ensayos de control de calidad indicados específicamente en Farmacopea Nacional o farmacopeas internacionalmente reconocidas

Para los **Generadores de Radionucleídos** evaluar la siguiente información:

- ▶ Control de Calidad de los eluidos:
 - Determinación de pH
 - Determinación de aluminio
 - Pureza radionucleídica indicando límites de aceptabilidad

- Determinación química de Molibdeno-99
- Determinación de impurezas gamma emisoras
- Pureza radioquímica indicando límite de aceptabilidad
- Actividad específica
 - Control de Calidad de parámetros de elución:
- Determinación del perfil de elución de los generadores
- Determinación del rendimiento de la elución

Para los **Radionuclídos precursores** evaluar:

- Pureza radionucleídica
- Pureza radioquímica
- Actividad específica

3.5. ESTABILIDAD DE LA FORMA FARMACÉUTICA:

Respecto al Estudio de Estabilidad de la Forma Farmacéutica evaluar:

- Selección del número de lotes.
- Período de expiración propuesto
- Procedimientos de ensayo: se deberá informar también, el tiempo de estudio y la frecuencia de los ensayos
- Condiciones de conservación
- Resultados analíticos del estudio de estabilidad
- Los tres primeros lotes de producción deben ser incluidos en el protocolo de estabilidad. Posteriormente un lote de producción por año debe ser incluido en el estudio de estabilidad.

RÓTULOS EXTERNOS

Verificar la presentación por triplicado los Proyectos de Rótulos Externos y evaluar:

- Nombre del producto y nombre del radionucleído
- Clasificación ATC
- Uso a que está destinado
- Composición cuali-cuantitativa.
- Forma farmacéutica y vía de administración
- Contenido del envase
- Condiciones de conservación o almacenamiento
- Fecha de vencimiento
- Número de lote o partida
- Nombre y domicilio del elaborador

- ▶ Nombre y domicilio del importador (para el caso de productos importados)
- ▶ Director Técnico de la empresa
- ▶ Leyenda: Autorizado por A.N.M.A.T. Certificado N°
- ▶ Leyenda VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR
- ▶ Advertencia: Los radiofármacos deben ser usados por profesional responsable ante la Autoridad Regulatoria Nuclear en el manipuleo de material radiactivo.
- ▶ Logotipo de material radiactivo (cuando corresponda)

RÓTULOS INTERNOS

Verificar presentación por triplicado los Proyectos de Rótulos Internos y evaluar:

- ▶ Nombre del producto
- ▶ Uso a que está destinado
- ▶ Contenido del envase
- ▶ En el caso de preparaciones líquidas debe indicarse la radiactividad total del envase o la concentración de radiactividad por mililitro a una fecha determinada, indicando la hora, de ser necesario.
- ▶ Número de lote
- ▶ Fecha de vencimiento
- ▶ Condiciones de conservación
- ▶ Nombre del elaborador
- ▶ Nombre del importador (cuando corresponda)
- ▶ Logotipo de material radiactivo (cuando corresponda)

INSTRUCCIONES DE USO

Verificar presentación por triplicado los Proyectos de Instrucciones de uso y evaluar:

- ▶ Nombre del producto
- ▶ Indicaciones de uso
- ▶ Presentación
- ▶ Fórmula cuali-cuantitativa
- ▶ Forma farmacéutica
- ▶ Dosis y vía de administración
- ▶ Características del envase primario
- ▶ Período de vida útil y condiciones de conservación

- ▶ Farmacología clínico y toxicología de la Preparación Radiofarmacéutica indicando vías de eliminación y vida media.
- ▶ Dosimetría de la radiación
- ▶ Indicaciones
- ▶ Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
- ▶ Contraindicaciones
- ▶ Efectos indeseables
- ▶ Incompatibilidades
- ▶ Advertencias y precauciones para su uso, administración y posterior eliminación
- ▶ Medicamento autorizado por ANMAT CERTIFICADO N°
- ▶ Nombre y domicilio de elaborador
- ▶ Nombre del Director Técnico
- ▶ Nombre y domicilio del importador

Evaluar también la siguiente información de acuerdo al tipo de producto:

JUEGOS DE REACTIVOS:

- ▶ Indicaciones de las propiedades físicas y especificaciones de calidad del material utilizado para la marcación en el proceso de obtención de radiofármaco. Identificación y requisitos de calidad en relación a los precursores radioactivos que puedan usarse para la preparación del radiofármaco.
- ▶ Indicaciones para la preparación del Radiofármaco, incluyendo volumen, actividad y período de vida útil y condiciones de conservación del Radiofármaco.
- ▶ Indicaciones respecto de la necesidad de efectuar los siguientes controles previo a la administración del Radiofármaco: a) medir la dosis a administrar mediante un sistema de calibración adecuado; b) verificar la pureza radioquímica; c) realizar la inspección visual para elementos particulados y variación de color en caso de preparaciones de inyectables.

RADIONUCLEÍDOS PRECURSORES:

- ▶ Identificación del Radionucleído: nombre y símbolo químico
- ▶ Pureza radioquímica, radionucleídica, y otras características importantes para la preparación del radiofármaco.

GENERADORES DE RADIONUCLEÍDOS:

- ▶ Identificación de los radionucleídos que contiene, con nombre y símbolo químico
- ▶ Instrucciones para la elución.
- ▶ Características de pureza del eluido, indicando métodos de análisis para su preparación.
- ▶ Dosimetría del eluido.
- ▶ Recomendaciones para su uso.

V-d) SOLICITUD DE REGISTRO DE UNA PREPARACIÓN RADIOFARMACÉUTICA CONSIDERADA SIMILAR A OTRA YA AUTORIZADA CON MODIFICACION DE EXCIPIENTES O COMPONENTES NO ACTIVOS

En aquellos casos en los que se solicite autorización de una Preparación Radiofarmacéutica para Diagnóstico de uso “in vivo” considerada similar a otra ya autorizada pero que exista una modificación de excipientes o de componentes no activos, evaluar que dicha modificación no altera la seguridad del producto ni la cantidad y /o concentración del principio activo en el producto terminado.

A tal fin evaluar:

- ✎ Similaridad con un producto autorizado en cuanto a la vía de administración, componente inactivo y en el mismo intervalo de concentración;
- ✎ Justificación del cambio del componente inactivo;
- ✎ Comparación de las propiedades físicas y químicas (pH, osmolaridad, toxicidad, etc.);
- ✎ Información que demuestre que la codificación de los componentes inactivos no modifica esas propiedades.

**GUIA para EVALUACION DE SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN DE PREPARACIONES RADIOFARMACEUTICAS**
Serie de Publicaciones ANMAT- Series de Guías ANMAT SG007
-Buenos Aires- Año 2014