

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 1 de 13

## 1. OBJETIVO:

Brindar un documento guía en el cual se describan los requisitos generales para realizar la solicitud y evaluación de Registro Sanitario de productos radiofarmacéuticos.

## 2. ALCANCE:

Esta guía contempla los siguientes productos:

- Radiofármacos listos para su uso.
- Productos no radiactivos (kits para la preparación radiofarmacéutica) para combinación con un componente radiactivo (generalmente el eluido de un generador de radionúclidos).
- Generadores de radionúclidos.
- Precursores radiofarmacéuticos en solución para marcar radiactivamente otras sustancias antes de la administración.

Se encuentran fuera del alcance de esta guía: los radionúclidos presentes en fuentes selladas, las preparaciones magistrales de radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y las materias primas autorizadas destinadas a utilizarse dentro de preparaciones magistrales.

## 3. RESPONSABILIDADES:

Esta guía es un documento de consulta para los titulares de registros sanitarios e importadores de productos radiofarmacéuticos descritos en el alcance de la guía. Debe ser conocida, aplicada y actualizada por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

## 4. OBSERVACIONES Y CONSIDERACIONES SOBRE LA EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN TÉCNICA PARA PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS.

Los productos radiofarmacéuticos se encuentran en la categoría V09 y V010, conforme a la normativa de Clasificación Anátomo -Terapéutica y Química (ATC) para medicamentos.

En Colombia las autorizaciones de comercialización mediante el registro sanitario de medicamentos, están enmarcadas en los requisitos técnicos y legales definidos en los Decretos 677 de 1995, 843 de 2016 y 1782 de 2014. Esta guía proporciona información sobre los requisitos técnicos generales que constituyen la solicitud de registros sanitarios y renovaciones de registros sanitarios de los productos descritos en el alcance de la guía, la cual incluye los productos siguientes:

- Radiofármacos listos para su uso: Medicamentos que contienen uno o más radionúclidos en una forma que puede usarse directamente en medicina (radiofármacos listos para usar, por ejemplo, cápsulas de yoduro (<sup>131</sup>I) de sodio).
- Kits para la preparación radiofarmacéutica: productos no radiactivos utilizados para elaborar radiofármacos por combinación con un componente radiactivo (generalmente el eluido de un generador de radionúclidos).
- Generadores de radionúclidos: cualquier sistema que incorpora un radionúclido padre fijo que produce por decaimiento radiactivo un radionúclido hijo el cual se separa por elución o por cualquier otro método para utilizarse en una preparación radiofarmacéutica.
- Precursores radiofarmacéuticos en solución: radionúclidos producidos industrialmente para el mercado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

## 5. DOCUMENTOS DE REFERENCIA:

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 2 de 13

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Guidelines.

Decreto número 1782 de 2014 del Ministerio de Salud y Protección Social, por el cual se establecen los requisitos sanitarios y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos para el trámite del registro sanitario.

Decreto número 677 de 1995, por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.

Guideline on Radiopharmaceuticals, committee for human medicinal products (CHMP), European Medicines Agency.

Eudralex Vol 4: Good Manufacturing Practice, Annex 3 – Radiopharmaceuticals.

Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. Eur J Nucl Med Mol Imaging. EANM 2008.

A guideline on summary of product characteristics (SmPC), Sections 11 and 12 related to radiopharmaceuticals, European Medicines Agency.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use ICH harmonised tripartite guideline pharmaceutical development Q8(R2) Current Step 4 version, August 2009.

Radiopharmaceuticals, Final text for addition to The International Pharmacopoeia, World Health Organization, (November 2008).

<https://www.ema.europa.eu/en>

<https://www.fda.gov/>

<https://www.swissmedic.ch>

<https://www.canada.ca/>

<https://www.usp.org/>

<https://www.edqm.eu/>

## 6. DOCUMENTOS REQUERIDOS PARA LA SOLICITUD DEL REGISTRO SANITARIO:

La solicitud de registros sanitarios y renovaciones de registros sanitarios siguen los lineamientos de los Decretos: 677 de 1995, 843 de 2016 y 1782 de 2014.

Los Kits para la preparación radiofarmacéutica con componentes de origen biológico, (ejemplo: macroagregados de albúmina humana) deberán solicitar el trámite del registro sanitario dando cumplimiento a los requisitos sanitarios y el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos del Decreto 1782 de 2014 y su campo de aplicación. En los demás casos contemplados en el alcance de la presente guía, la solicitud de trámite y evaluación de registro sanitario se enmarca dentro del Decreto 677 de 1995 y demás normatividad vigente de Registros sanitarios de medicamentos de síntesis química.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 3 de 13

## 6.1. REQUISITOS LEGALES

- Recibo de pago por la tarifa legal correspondiente.
- Diligenciar el formato único de medicamentos o solicitud expresa, suscrita por el representante legal de la empresa titular o un apoderado legalmente constituido.
- Poder debidamente otorgado a un abogado, si el titular actúa a través de apoderado.
- Autorización del fabricante al importador para importar, distribuir, comercializar y ser el titular del Registro Sanitario del producto en Colombia.
- Certificado de existencia y representación legal del titular, fabricante o del importador, según corresponda.
- Contrato de fabricación (Art. 24, Decreto 677 de 1995), cuando corresponda.
- Certificado de Producto Farmacéutico – CPP vigente expedido por una autoridad sanitaria del país de origen o un país de referencia.
- Certificado de Venta Libre – CVL vigente expedido por la autoridad sanitaria del país de origen en el cual conste que el producto esté autorizado para ser comercializado en el país de origen.
- Certificado BPM vigente expedida por el INVIMA o por una autoridad sanitaria de un país de referencia (Decreto 549 de 2001 y Decreto 162 de 2004).
- Certificado de marca emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio en el cual conste que la marca está registrada o en trámite, a nombre del titular del Registro Sanitario. Si la marca está registrada a nombre de un tercero, adicionalmente debe adjuntar autorización de uso de marca.

NOTA: Todos los documentos de carácter legal provenientes del exterior, deben venir con el sello de apostille o con el sello de consularización, con traducción oficial al idioma español.

## 6.2. REQUISITOS DE CALIDAD

Para la evaluación de calidad dentro de una solicitud de registro sanitario de un producto radiofarmacéutico, el interesado deberá diligenciar el formulario de solicitud debidamente suscrito, acompañando de la documentación dispuesta en la normatividad vigente de registros sanitarios. Es adecuado reunir la documentación de calidad que se someterá a estudio, en un formato común denominado CTD (Documento Técnico Común, por sus siglas en inglés). Dentro del alcance de la presente guía, se señalan los módulos 2 y 3. El Módulo 2 del CTD o resumen general de calidad, incluye suficiente información de cada sección para proporcionar al revisor de calidad una visión general de las características de calidad del producto. El Módulo 3 del CTD, enfatiza en los parámetros clave críticos del producto y proporciona justificaciones en los casos que así lo requiera. El Módulo 3 o módulo de calidad es la sección de la solicitud de registro sanitario que proporciona una estructura y un formato armonizados para presentar información del desarrollo farmacéutico, la identidad química o radionuclídica, los procesos de obtención o de fabricación, y los controles a los que aplique. El contenido del módulo 3 incluye además cuando aplique, secciones sobre la obtención y controles del radiometal como sustancia farmacológica o Drug Substance (DS) y del producto radiofarmacéutico terminado o Drug Product (DP). A continuación se describe el contenido de los módulos 2 y 3 del CTD.

### 6.2.1. MÓDULO 2: RESÚMEN GENERAL DE CALIDAD

Ítem	Descripción
2.3.S	Sustancia activa (DS)
2.3.S.1	Información General
2.3.S.2	Fabricación: Información sobre el fabricante y una breve descripción del proceso de fabricación (incluida, por ejemplo, referencia de los materiales de partida, pasos críticos y procesamiento) además los controles de calidad realizados en la producción rutinaria y consistente para obtener materiales de calidad apropiada.

**GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA**

	<p>Para los radionúclidos debe especificarse la fuente de cualquier material diana para la irradiación, y el sitio (s) en las que se produce la irradiación del material diana utilizado en la obtención del radionúclido de partida, como se describe en 3.2.S.2.3.</p> <p>Una discusión sobre la selección y justificación de los pasos y procesos críticos de fabricación, controles y criterios de aceptación. Identificación de los procesos intermedios críticos, como se describe en 3.2.S.2.4. Una descripción de la validación y / o evaluación del proceso, como se describe en 3.2.S.2.5. Un breve resumen de los principales cambios de fabricación realizados a lo largo del desarrollo y las conclusiones de la evaluación utilizada para medir la consistencia del producto, como se describe en 3.2.S.2.6.</p>
2.3.S.3	<p>Caracterización: Cuando aplique, un resumen de la interpretación de la evidencia de estructura e isomerismo, como se describe en 3.2.S.3.1, se debe proporcionar información sobre el estereoisómero de la sustancia farmacológica que se utiliza en el producto final destinado a la comercialización.</p>
2.3.S.4	<p>Controles de la sustancia activa: Un breve resumen de la justificación de la(s) especificación(s), los procedimientos analíticos y su validación. Se debe proporcionar la especificación como se describe en 3.2.S.4.1. Un resumen tabulado de los análisis de lotes de 3.2.S.4.4, con representación gráfica en su caso.</p>
2.3.S.5	<p>Estándares de referencia: Solo si corresponde se debe incluir información o presentación tabulada.</p>
2.3.S.6	<p>Sistema de empaque y cierre: debe incluirse una breve descripción y discusión de la información, de 3.2.S.6</p>
2.3.S.7	<p>Estabilidad Esta sección debe incluir un resumen de los estudios realizados (condiciones, lotes, procedimientos analíticos) y una breve discusión de los resultados y conclusiones, la propuesta de las condiciones de almacenamiento, fecha de nueva prueba o vida útil, según corresponda, como se describe en 3.2.S.7.1. Debe incluirse el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, como se describe en 3.2.S.7.2.</p>
2.3.P	<p>Producto radiofarmacéutico (DP)</p>
2.3.P.1	<p>Descripción y composición del medicamento Se debe proporcionar información como se describe en 3.2.P.1.</p>
2.3.P.2	<p>Desarrollo farmacéutico (nombre, forma de dosificación) Se debe presentar una discusión sobre la información y los datos de 3.2.P.2. , y un resumen tabulado de la composición de las formulaciones utilizadas en ensayos clínicos.</p>
2.3.P.3	<p>Fabricación e Información sobre el fabricante: Una breve descripción del proceso de fabricación y los controles destinados a dar como resultado la producción rutinaria y consistente de productos de calidad adecuada. Un diagrama de flujo, según lo dispuesto en 3.2.P.3.3. Una breve descripción de la validación y / o evaluación del proceso, como se describe en 3.2.P.3.5.</p>
2.3.P.4	<p>Control de excipientes Debe incluirse un breve resumen sobre la calidad de los excipientes, como se describe en 3.2.P.4.</p>
2.3.P.5	<p>Controles de producto terminado (DP) Un breve resumen de la justificación de la(s) especificación(es), un resumen de los procedimientos analíticos, la validación, y caracterización de impurezas. Se deben proporcionar las especificaciones de 3.2.P.5.1. Un resumen tabulado de los análisis de lotes proporcionados en 3.2.P.5.4., se debe incluir gráficos cuando sea apropiado.</p>
2.3.P.6	<p>Estándares de referencia Se debe incluir información cuando corresponda).</p>
2.3.P.7	<p>Sistema de envase y cierre Se debe incluir una breve descripción y discusión de la información de los sistemas de envase y cierre como se describe en 3.2.P.7.</p>
2.3.P.8	<p>Estabilidad Un resumen de los estudios realizados (condiciones, lotes, procedimientos analíticos) y una breve</p>

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 5 de 13

<p>discusión de los resultados y conclusiones de los estudios de estabilidad y análisis de datos. Deben proporcionarse las conclusiones con respecto a las condiciones de almacenamiento y la vida útil del producto y, si corresponde, se deben proporcionar las condiciones de almacenamiento y vida útil aplicables al producto en uso. Un resumen tabulado de los resultados de estabilidad de 3.2.P.8.3, con representación gráfica en su caso, debe incluirse. Se debe proporcionar el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, como se describe en 3.2.P.8.2.</p>
---

### 6.2.2. MÓDULO 3. CALIDAD

Ítem	Descripción
3.1	Tabla de contenido del módulo 3 Se debe proporcionar una tabla de contenido para la solicitud presentada.
3.2.	Cuerpo de la información – Drug Substance (DS)
3.2.S.	Nombre de la sustancia activa
3.2.S.1	<p>Información general</p> <p>Generadores de radionúclidos: los radionúclidos padre e hijo se consideran como sustancias activas.</p> <p>Kits para la preparación radiofarmacéutica: la sustancia activa se considera que es la parte de la formulación que se destina a transportar o unirse al radioisótopo o para permitir su unión. Además, la forma radioquímica obtenida después del radiomarcaje con un radioisótopo adecuado debe ser descrita.</p> <p>Precusores radiofarmacéuticos en solución: la sustancia activa se considera que es el radioisótopo dentro de la formulación que se destina al marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.</p> <p>Radiofármacos listos para su uso: la sustancia activa se considera que es el radioisótopo dentro de la formulación.</p>
3.2.S.1.1	Nomenclatura: se debe proporcionar información sobre la nomenclatura de la sustancia activa. Por ejemplo: Nombre internacional no propietario recomendado (INN); Nombre del compendio si es relevante; Nombre (s) químico (s); Otros nombres no propietarios, por ejemplo, nombre nacional, nombre adoptado de los Estados Unidos (USAN), nombre japonés aceptado (JAN); Nombre Aprobado Británico (BAN), y Número de registro del Chemical Abstracts Service (CAS).
3.2.S.1.2	Estructura: La fórmula estructural, que incluye la estereoquímica relativa y/o absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa cuando aplique.
3.2.S.1.3	Propiedades generales: se debe proporcionar una lista de las propiedades fisicoquímicas y otras propiedades relevantes de la sustancia activa, incluyendo las propiedades inherentes al radioisótopo (s), en el caso que aplique.
3.2.S.2	Fabricación de la sustancia activa
3.2.S.2.1	Fabricante (s) (nombre de los fabricantes) El nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos los contratistas, y cada sitio de producción propuesto o instalación involucrada en la fabricación de la sustancia activa.
3.2.S.2.2	Descripción del proceso de fabricación y los controles del proceso de la sustancia activa: Se debe proporcionar información que describa adecuadamente el proceso de fabricación y los controles del proceso de la sustancia activa descrita. Se debe proporcionar un diagrama de flujo del proceso o procesos, que incluya fórmulas, pesos, rangos de rendimiento, estructuras químicas de materiales de partida, radioisótopos de partida, solventes, productos intermedios, reactivos y sustancias que reflejan e identifican las condiciones de producción.

**GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA**

	Se debe presentar una narrativa procesal secuencial del proceso de fabricación. La narrativa debe incluir, por ejemplo, cantidades de materias primas, solventes, catalizadores y reactivos que reflejan la escala representativa de lotes de fabricación para fines comerciales; identificación de pasos críticos, controles de procesos, equipos y operación condiciones (p. ej., temperatura, presión, pH, tiempo). Los procesos alternativos deben explicarse y describirse con el mismo nivel de detalle que el proceso primario. Los pasos de reprocesamiento deben identificarse y justificarse. Cualquier dato para apoyar esta justificación debe ser referenciado o presentado en 3.2.S.2.5. Para los precursores radiofarmacéuticos en solución y para los radiofármacos listos para su uso, se debe proporcionar detalles de todos los procesos de fabricación, (debe considerarse desde el material objetivo de irradiación hasta la obtención del radioisótopo de aplicación clínica (como sustancia activa), esto incluye al radioisótopo padre de los generadores de radionúclidos.
3.2.S.2.3	Control de materiales: Materiales utilizados en la fabricación de la sustancia activa (p. Ej., Materias primas, partida materiales, solventes, reactivos, catalizadores, radionucleídos) deben estar en la lista identificando dónde está cada material utilizado en el proceso. Debe proporcionarse, según corresponda, la información sobre la calidad y el control de estos materiales. Información que demuestre que los materiales (incluidos los de origen biológico, por ejemplo, agregados de albúmina humana) cumplen con los estándares apropiados para su uso previsto (incluida la autorización o el control de agentes adventicios).
3.2.S.2.4	Controles de pasos críticos e intermedios: Pasos críticos: pruebas y criterios de aceptación (con justificación que incluyen datos experimentales) realizados en los pasos críticos identificados en 3.2.S.2.2 del proceso de fabricación para asegúrese de que el proceso esté controlado. Pasos Intermedios: información sobre la calidad y el control de los pasos intermedios aislados durante el proceso.
3.2.S.2.5	Validación y / o evaluación del proceso: Los estudios de validación y / o evaluación de procesos para el procesamiento aséptico y la esterilización deben incluirse.
3.2.S.2.6	Desarrollo del proceso de fabricación: Se debe proporcionar una descripción y discusión de los cambios significativos realizados en el proceso de fabricación y / o sitio de fabricación de la sustancia activa utilizada en producir a escala de producción si aplica. Para los lotes debe hacerse referencia a los datos de la sustancia activa proporcionados en la sección 3.2.S.4.4.
3.2.S.3	Caracterización de la sustancia activa.
3.2.S.3.1	Aclaración de la estructura y otras características: La confirmación de la estructura basada, por ejemplo, en rutas sintéticas, esquemas de decaimiento radiactivo y análisis espectrales debe ser suministrada. Información como el potencial de isomerismo, actividad específica, o composición radioisotópica debe suministrarse cuando corresponda.
3.2.S.3.2	Impurezas: se debe proporcionar información sobre las impurezas, químicas, radioquímicas, radionuclídicas, biológicas, cuando aplique.
3.2.S.4	Control de sustancias activas
3.2.S.4.1	Especificaciones de la sustancia activa.
3.2.S.4.2	Procedimientos analíticos: se deben proporcionar los procedimientos analíticos empleados para analizar la sustancia activa.
3.2.S.4.3	Validación de procedimientos analíticos: Se debe proporcionar la Información de validación analítica, incluidos datos experimentales para el análisis y los procedimientos utilizados para analizar la sustancia activa.
3.2.S.4.4	Análisis de lotes: descripción de los lotes y los resultados de los análisis de lotes.
3.2.S.4.5	Justificación de las especificaciones: justificación para las especificaciones de la sustancia activa.
3.2.S.5	Estándares de referencia: información sobre los estándares de referencia o los materiales de referencia utilizados para las pruebas de la sustancia activa.
3.2.S.6	Sistema de envase y cierre: proporcionar una descripción de los sistemas de envase y cierre incluyendo la identidad de los materiales de construcción de cada componente de envase y sus especificaciones. Incluir descripción e identificación (dimensiones críticas con dibujos, cuando

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 7 de 13

	<p>corresponda). Los métodos de análisis no compendiales deben ser incluidos con validación cuando sea el caso. Para componentes de empaque secundarios no funcionales (por ejemplo, aquellos que no proporcionan protección adicional), solo se debe suministrar una breve descripción. La idoneidad debe discutirse con respecto a, por ejemplo, la elección de materiales, protección contra la humedad y la luz, compatibilidad de los materiales de construcción con la sustancia activa y la seguridad de los materiales construcción.</p>
3.2.S.7	Estabilidad de la sustancia activa
3.2.S.7.1	Resumen de estabilidad y conclusiones: describir los tipos de estudios realizados, los protocolos utilizados y los resultados de los estudios. El resumen debe incluir resultados de estudios de degradación forzada y en condiciones de estrés, así como conclusiones con respecto a las condiciones de almacenamiento y fecha de vencimiento o vida útil, según corresponda.
3.2.S.7.2	Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad: Se debe proporcionar el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y el compromiso de realizar estudios de estabilidad.
3.2.S.7.3	Datos de estabilidad: Resultados de los estudios de estabilidad (por ejemplo, estudios de degradación forzada y condiciones de estrés) debe presentarse en un formato apropiado, como tablas, gráficos o narrativa. Información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos.
3.2.P.	Producto Terminado – Drug Product (DP)
3.2.P.1	<p>Descripción y composición del producto (DP) Se debe proporcionar una descripción del producto radiofarmacéutico y su composición. La información siempre debe incluir, por ejemplo: Descripción : de la forma de dosificación Composición: lista de todos los componentes de la forma de dosificación, y su cantidad por unidad (incluidos los excesos, si los hay), la función de los componentes y una referencia a sus estándares de calidad (por ejemplo, monografías compendiales o especificaciones del fabricante) Descripción del eluyente acompañante (en el caso de generadores de radionúclidos) o cuando sea el caso. Tipo de envase y cierre utilizado para la forma de dosificación. Radioisótopo adecuado para radiomarcarse si corresponde, por ejemplo para los kits de preparación radiofarmacéutica.</p>
3.2.P.2	Desarrollo farmacéutico: La sección de desarrollo farmacéutico debe contener información sobre el desarrollo del producto (DP). Incluir estudios realizados para establecer que la forma de dosificación, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de envase y cierre, los atributos microbiológicos e instrucciones de uso son apropiados para el propósito especificado en la solicitud de Registro Sanitario. Los estudios descritos aquí son distintos de las pruebas de control de rutina realizadas de acuerdo con las especificaciones. Adicionalmente esta sección debe identificar y describir los atributos de formulación y proceso (parámetros críticos) que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento del producto y la calidad del producto. Datos de respaldo y resultados de estudios específicos o literatura publicada puede incluirse o adjuntarse a la sección de desarrollo farmacéutico.
3.2.P.2.1	Componentes del producto (DP)
3.2.P.2.1.1	<p>Sustancia activa: La compatibilidad de la sustancia activa con los excipientes incluidos en 3.2.P.1 debe ser analizada; además, las características fisicoquímicas clave. Fórmula estructural y condensada de los principios activos: La fórmula estructural debe indicar la posición del radionúclido cuando sea posible. Para los kits radiofarmacéuticos la estructura del compuesto radiomarcado debe describirse si es posible.</p>
3.2.P.2.1.2	Excipientes: La elección de los excipientes enumerados en 3.2.P.1, su concentración, sus características que puede influir en el rendimiento del producto debe discutirse en relación con sus respectivas funciones.
3.2.P.2.2	Producto (DP)

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 8 de 13

3.2.P.2.2.1	<p>Desarrollo de la formulación: Se debe proporcionar un breve resumen que describa el desarrollo del producto teniendo en cuenta la ruta propuesta de administración y uso. Se debe proporcionar información sobre la actividad, actividad específica, portadores, excipientes, con detalles de función, especificaciones de pureza, pH, etc.</p> <p>Kits para la preparación radiofarmacéutica, generadores de radionúclidos y precursores radiofarmacéuticos: En particular, las posibles interferencias con la radiomarcación deben documentarse. Esto se aplica especialmente si sustancias como el plástico y el metal pueden interferir con la radiomarcación o la adsorción de la sustancia activa.</p>
3.2.P.2.2.2	Excesos: Cualquier exceso en las formulaciones descritas en 3.2.P.1 debe estar justificado descrito y justificado.
3.2.P.2.2.3	Propiedades fisicoquímicas y biológicas: Parámetros relevantes para el rendimiento del producto radiofarmacéutico, como: pH, distribución del tamaño de partícula, agregación, polimorfismo, actividad biológica o potencia, portadores, actividad específica, debe abordarse.
3.2.P.2.3	Desarrollo del proceso de fabricación: La selección y optimización del proceso de fabricación descrito en 3.2.P.3.3, en particular sus aspectos críticos, deben explicarse. En su caso, el método de la esterilización debe explicarse y justificarse. Deben discutirse las diferencias fundamentales entre los procesos de fabricación utilizados para producir lotes clínicos y el proceso descrito en 3.2.P.3.3 que puedan influir en el rendimiento del producto radiofarmacéutico.
3.2.P.2.4	Sistema de envase y cierre: La idoneidad del sistema de envase y cierre (descrito en 3.2.P.7) utilizado para el almacenamiento, El transporte (envío) y el uso del medicamento deben ser discutidos. Esta discusión debe considerar, por ejemplo, la elección de materiales, protección contra la humedad y la luz, compatibilidad de los materiales de construcción con la forma de dosificación seguridad de los materiales de construcción y rendimiento (como la reproducibilidad de la dosis administrada desde el dispositivo cuando se presenta como parte del medicamento).
3.2.P.2.5	Atributos microbiológicos: En su caso, los atributos microbiológicos de la forma de dosificación deben ser discutidos, incluyendo, por ejemplo, la justificación para no realizar pruebas de límites microbianos para productos no estériles y la selección y efectividad de sistemas conservantes en productos que contienen conservantes antimicrobianos. Para productos estériles, la integridad del contenedor Se debe abordar el sistema de cierre para evitar la contaminación microbiana.
3.2.P.2.6	Compatibilidad: Especialmente para Kits para la preparación radiofarmacéutica la compatibilidad del medicamento con diluyentes de reconstitución o dispositivos de dosificación debe ser dirigida a proporcionar información adecuada y de apoyo para la radiomarcación el producto.
3.2.P.3	Fabricación
3.2.P.3.1	Fabricante (s): El nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos los contratistas, y cada sitio de producción propuesto o instalación involucrada en la fabricación.
3.2.P.3.2	<p>Fórmula de lote estándar de fabricación: Se debe proporcionar una fórmula de lote que incluya una lista de todos los componentes de la forma de dosificación para ser utilizado en el proceso de fabricación, sus cantidades por lote, incluyendo excedentes, y una referencia a sus estándares de calidad.</p> <p>Los tamaños de lotes de los productos radiofarmacéuticos que contienen radionúclidos pueden variar de lote a lote. El tamaño mínimo y máximo de lotes que se puede aplicar en la fabricación comercial sin embargo deben ser definidos en el expediente y justificados por los datos del proceso de validación.</p> <p>Radiofármacos listos para usar: Se debe proporcionar información sobre la actividad, actividad específica, portadores, excipientes, con detalles de función, especificaciones de pureza, pH, etc.</p> <p>Kits para la preparación radiofarmacéutica: La información requerida incluye detalles precisos sobre la sustancia activa y todos los excipientes y sus funciones, incluso en relación con la</p>



	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 9 de 13

	<p>radiomarcación con un radionúclido adecuado.</p> <p>Generadores de radionúclidos: Se espera una descripción del generador con ilustraciones, actividad, especificaciones de pureza, etc.</p> <p>Precursores radiofarmacéuticos en solución: Se deben proporcionar detalles sobre las especificaciones de actividad y pureza.</p> <p>La fórmula correspondiente debe presentarse dividida en dos partes, así: Principio(s) activo(s) y Excipientes (estabilizadores, vehículos y otros compuestos en general).</p>
3.2.P.3.3	<p>Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso: Se debe presentar un diagrama de flujo que indique los pasos del proceso y muestre dónde los materiales entran en el proceso, los pasos y puntos críticos en los que el proceso se controla, Se deben identificar las pruebas intermedias y los controles finales del producto. Una descripción narrativa del proceso de fabricación, incluido el envase. También se debe proporcionar la secuencia de pasos realizados y la escala de producción. Los procesos o tecnologías de operaciones de empaque y envase que afectan directamente la calidad del producto deben describirse con un mayor nivel de detalle. El equipo debe, al menos, ser identificado por tipo y capacidad de trabajo, cuando corresponda. Los pasos en el proceso deben tener los parámetros de proceso apropiados identificados, como tiempo, temperatura o pH. Los valores numéricos asociados pueden presentar el rango esperado. Los rangos numéricos para los pasos críticos deben justificarse en la Sección 3.2.P.3.4. En ciertos casos, las condiciones ambientales deben establecerse. Las propuestas para el reprocesamiento de materiales deben estar justificadas. Cualquier dato para apoyar esto la justificación debe ser referenciado o archivado en esta sección (3.2.P.3.3).</p> <p>Para los precursores radioquímicos en solución, el radionúclido padre de los generadores de radionúclidos y los radiofármacos listos para su uso se deben proporcionar detalles de todos los procesos de fabricación (para los radionúclidos, desde el material objetivo o radionúclido inicial hasta el principio activo).</p>
3.2.P.3.4	<p>Controles de pasos críticos e intermedios. Pasos críticos: se deben proporcionar pruebas y criterios de aceptación (con justificación, incluidos los datos experimentales) realizados en los pasos críticos identificados en 3.2.P.3.3 del proceso de fabricación, para garantizar que el proceso esté controlado. Pasos Intermedios: se debe proporcionar información sobre los controles de calidad de los pasos intermedios del proceso de fabricación.</p> <p>Además lo siguiente cuando aplique, debe ser descrito en el expediente: Para los kits para la preparación radiofarmacéutica: se debe suministrar una descripción detallada del procedimiento de radiomarcación con el radioisótopo adecuado. Para los generadores de radionúclidos una descripción detallada del procedimiento de elución. Debido a la complejidad de la producción de los generadores de radionúclidos, se debe prestar atención a los métodos para la obtención y el mantenimiento de la esterilidad durante la fabricación (preparación y montaje).</p>
3.2.P.3.5	<p>Validación y / o evaluación del proceso: La descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y / o evaluación deben proporcionarse para pasos críticos o ensayos críticos utilizados en el proceso de fabricación (por ejemplo, validación del proceso de esterilización o procesamiento de radiomarcación).</p>
3.2. P.4	<p>Control de excipientes</p>
3.2. P.4.1	<p>Especificaciones: Se deben proporcionar las especificaciones para los excipientes. Debe ser proporcionada una lista completa de los elementos utilizados en la fabricación de la sustancia / radionúclido. Esta lista debe incluir todos los ingredientes utilizados en los pasos de síntesis, aislamiento, y purificación, independientemente de si se someten a ningún cambio o se eliminan durante el proceso. Estos artículos o sustancias deben ser identificados por nombres</p>

**GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA**

	<p>establecidos o nombres químicos completos.</p> <p>Especificaciones para todos los materiales incluyendo materiales diana (si los hay) utilizados en la fabricación del producto tales como la identidad, la pureza, y la potencia, en su caso - debe ser proporcionado. Especificaciones completas, incluyendo un control estricto de las impurezas potenciales. Consideración especial se debe dar a las posibles impurezas isoméricas en el material de partida, ya que tales contaminantes podrían ser realizadas a través de la síntesis en el producto final. También deben proporcionarse especificaciones completas para las sustancias intermedias aisladas.</p> <p>Toda la información necesaria para evaluar las especificaciones de sustancias activas (por ejemplo, información sobre las sustancias relacionadas y los disolventes residuales) deben estar disponibles. Cuando sea posible, la radiactividad específica, (libre de portador / sin portador añadido) deberá indicarse. Para los radionúclidos, se debe especificar su fuente, es decir, si se obtuvo por procesos de fisión o no. Las características de desintegración del radionúclido por ejemplo, entre los más comunes: vida media, tipo de emisión, energía y la probabilidad de su emisión deben establecerse. La información sobre si el radionúclido está libre de portador, portador agregado o añadido debe ser proporcionada.</p> <p>Kits para la preparación radiofarmacéutica: las especificaciones del radioisótopo, eluyente / precursor del generador requeridas para el radiomarcado deben validarse y establecerse en la Información para profesionales de la salud o debe hacerse referencia a la monografía de farmacopea, si está disponible. El procedimiento de radiomarcado completamente validado (materiales y métodos) debe describirse en su totalidad en la Información para profesionales de la salud. El control de calidad de los kits radiomarcados antes de la administración al paciente debe validarse y describirse en detalle en la Información para profesionales de la salud.</p> <p>El rendimiento mínimo de radiomarcación / pureza radioquímica debe satisfacer los requisitos de farmacopea. Para los kits que no se describen en una farmacopea, se debe proporcionar una justificación de las especificaciones propuestas en relación con la eficacia y la seguridad.</p> <p>Generadores de radionúclidos: los generadores deben cumplir con las especificaciones de la farmacopea. Se debe proporcionar una monografía (si está disponible) o evidencia para demostrar que el eluato es adecuado para radiomarcado kits autorizados o para administración directa. Se deben enviar los informes de radiomarcación correspondientes. El plan de elución (con frecuencia de elución) para obtener eluidos con la actividad y pureza apropiadas debe investigarse y describirse en detalle en la Información para profesionales de la salud.</p> <p>Precusores radiofarmacéuticos en solución: Se debe proporcionar evidencia para demostrar que los precursores son adecuados para radiomarcado kits para la preparación radiofarmacéutica o materias primas autorizadas. Se deben enviar los informes de radiomarcación correspondientes.</p>
3.2.P.4.2	<p>Procedimientos analíticos: Se deben proporcionar los procedimientos analíticos utilizados para analizar los excipientes, donde sea necesario.</p>
3.2.P.4.3	<p>Validación de procedimientos analíticos: Información de validación analítica, incluidos datos experimentales, para el análisis. Se deben proporcionar los procedimientos utilizados para analizar los excipientes, cuando corresponda.</p>
3.2.P.4.4	<p>Justificación de las especificaciones: Se debe proporcionar una justificación para las especificaciones de excipientes propuestas, donde sea apropiado.</p>
3.2.P.4.5	<p>Excipientes de origen humano o animal: Para los excipientes de origen humano o animal, se debe proporcionar información sobre agentes adventicios (por ejemplo, fuentes, especificaciones; descripción de las pruebas realizadas; datos de seguridad viral). En conformidad al Decreto 1782 de 2014. Virología (incluidos los priones), contenido de ADN: Esta información es esencial para los productos biotecnológicos o para los productos derivados de la sangre humana.</p>

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 11 de 13

3.2.P.4.6	Excipientes nuevos: Para los excipientes utilizados por primera vez en un producto radiofarmacéutico o por una nueva ruta de administración, deben suministrarse detalles completos de fabricación, caracterización y controles, además de referencias y datos de seguridad de respaldo
3.2.P.5	Controles del producto (DP)
3.2.P.5.1	<p>Especificaciones: Se deben proporcionar las especificaciones para el producto. Se debe indicar si las especificaciones del producto son farmacopéicas o se utilizan las propias especificaciones del fabricante; Se requiere una explicación para esto último. Las especificaciones que son relevantes para el usuario (pureza radionuclídica, pureza radioquímica, actividad específica, pH, etc.) deben mencionarse en la Información para los profesionales de la salud.</p> <p>Las especificaciones y los límites de aceptación deben ser suficientemente precisas para caracterizar adecuadamente el producto o kits que contienen un agente reductor, y la medición de nitrógeno y oxígeno en el espacio de cabeza del vial. Este parámetro de calidad de los Kits para preparación radiofarmacéutica es independiente de si contiene una entidad química o biológica.</p> <p>Las especificaciones deben cubrir las pruebas que se requieren generalmente para la forma de dosificación específica (tales como disolución de cápsulas y esterilidad y endotoxinas para productos parenterales).</p> <p>Dentro de las especificaciones también deben incluirse la identidad radioquímica, la pureza química, la actividad específica, la identidad y la pureza radionuclídica. Especial atención debe prestarse a las impurezas que influyen en la pureza radioquímica o biodistribución del producto.</p> <p>Para los kits para la preparación radiofarmacéutica, las especificaciones del producto terminado incluirán las pruebas de calidad tras el marcaje radiactivo. Controles apropiados de la identificación, pureza radioquímica, pureza radionuclídica, el contenido de la radiactividad y (en su caso) la radiactividad específica del compuesto radiomarcado deben incluirse. Pruebas de pureza radionuclídica del producto radiomarcado puede omitirse si esta prueba se realiza en el eluido, o el precursor radiofarmacéutico. Cualquier material indispensable para el radiomarcado se identificará y se analizará (por ejemplo, cloruro de estaño). Para los generadores de radionúclidos, se requiere Información detallada sobre las pruebas de radionúclidos padre e hijo. Eluatos del generador de radionúclidos: ensayos para actividad específica, radionúclidos padre, radionúclidos descendientes y otras impurezas radionuclídicas y químicas del generador. Las especificaciones también se presentarán para materiales entregados con el generador para permitir la elución (por ejemplo, eluyente y viales de recolección del eluato). Para los radiofármacos descritos en una farmacopea oficial, la idoneidad de la monografía debe en todos los casos demostrarse. Si ciertas impurezas (por ejemplo, de nuevas rutas de producción) no están cubiertas por la monografía, los métodos deben ser proporcionados para controlar estas impurezas.</p>
3.2.P.5.2	Procedimientos analíticos: Se deben proporcionar los procedimientos analíticos utilizados para analizar el producto.
3.2.P.5.3	Validación de procedimientos analíticos: Información de validación analítica, incluidos datos experimentales, para el análisis se deben proporcionar los procedimientos utilizados para el control del producto radiofarmacéutico.
3.2.P.5.4	Análisis por lotes: Se debe proporcionar una descripción de los lotes y los resultados de los análisis de lotes.
3.2.P.5.5	Caracterización de impurezas: Se debe proporcionar información sobre la caracterización de las impurezas, en el caso que no hayan sido previamente descritas en la sección "3.2.S.3.2

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 12 de 13

	<p>Impurezas".</p> <p>Impurezas radionuclídicas, radioquímicas, químicas: Estos criterios determinan la exposición del paciente y deben especificarse. Deben satisfacer los requisitos de la farmacopea o, si no hay una monografía disponible, los propios métodos de prueba del fabricante deben estar completamente validados y las especificaciones justificadas. El espectro de impurezas afecta la seguridad y se debe considerar el efecto de todas las impurezas críticas (particularmente las impurezas con largo periodo de semidesintegración). Las impurezas metálicas también pueden afectar la radiomarcación de los kits. El perfil de impurezas para los radioisótopos producidos con fisión difiere del de los radioisótopos producidos sin fisión. La pureza química debe investigarse en su totalidad y en detalle durante el curso de la validación. La pureza del radioisótopo de las "preparaciones no farmacopeicas" debe investigarse, validarse, especificarse y justificarse.</p> <p>Adicionalmente para generadores de radionúclidos: Los controles de calidad que debe realizar el usuario deben describirse en la Información para profesionales de la salud.</p> <p>Pureza radionuclídica para el radionúclido padre: Para los generadores que no se describen en la farmacopea, éste parámetro debe especificarse y la especificación debe justificarse sobre la base de datos toxicológicos y de dosimetría. El proceso de fabricación debe validarse cuidadosamente para garantizar la reproducibilidad de la calidad y la seguridad.</p> <p>Presencia de material de columna en el eluato: Este parámetro debe especificarse y la especificación justificada.</p>
3.2.P.5.6	Justificación de la (s) especificación (es): Se debe proporcionar una justificación para las especificaciones del medicamento propuesto.
3.2.P.6	Estándares o materiales de referencia: Información sobre los estándares de referencia o los materiales de referencia utilizados para las pruebas del producto se deben aportar en el caso que aplique.
3.2.P.7	Sistema de envase y cierre: Se debe proporcionar una descripción de los sistemas de envase y cierre, incluida la identidad de materiales de construcción de cada componente de envase primario y su especificación. Las especificaciones deben incluir descripción e identificación (dimensiones críticas, con dibujos donde corresponda). Los métodos no compendiales (con validación) deben incluirse cuando sea el caso. Para componentes de empaque secundarios no funcionales (por ejemplo, aquellos que no proporcionan protección adicional al producto ni se utilizan para entregar el producto), solo una breve descripción debe ser descrita en el documento. Para componentes funcionales de empaque secundario, se debe incluir información adicional de calidad. La información de idoneidad debe ubicarse en 3.2.P.2. Se deben proporcionar certificados de conformidad de los materiales de envase.
3.2.P.8	Estabilidad
3.2.P.8.1	Resumen de estabilidad y conclusión: Los tipos de estudios realizados, los protocolos utilizados y los resultados de los estudios deben ser resumidos. El resumen debe incluir, por ejemplo, conclusiones con respecto al almacenamiento, condiciones y vida útil, y, si corresponde, condiciones de almacenamiento en uso y vida útil.
3.2.P.8.2	Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad: Se debe proporcionar el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y el compromiso de estabilidad
3.2.P.8.3	Datos de estabilidad: Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse en un formato apropiado (por ejemplo, tabular, gráfica, narrativa). Información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos. Se debe incluir la validación de estos procedimientos. La información sobre caracterización de impurezas se encuentra en 3.2.P.5.5.
	Radiofármacos listos para su uso, generadores de radionúclidos y precursores

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUÍA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS PARA LA INDUSTRIA</b>			
	Código: ASS-RSA-GU	Versión: 00	Fecha de Emisión:	Página 13 de 13

	<p>radiofarmacéuticos en solución: Se debe prestar especial atención a la radiólisis. Además, también se debe investigar el comportamiento de descomposición debido a la radiólisis.</p> <p>Kits para la preparación radiofarmacéutica: El rendimiento de radiomarcación debe probarse a intervalos regulares durante todo el período de almacenamiento y vida útil.</p>
--	--

BORRADOR