

UNIDADES DE RADIOFARMACIA (UR) Y NORMAS DE CORRECTA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS (NCPPrR)

Los radiofármacos constituyen un grupo de medicamentos especiales dentro de los medicamentos de uso humano, que presentan dos características diferenciales, su carácter radiactivo y la exigencia, en la mayoría de los casos, de someterlos a un proceso de preparación antes de su uso. Dichas características condicionan su periodo de validez y plantean la necesidad de establecer una regulación específica.

Ello ha motivado su tratamiento específico en la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. En su artículo 48, capítulo V, título II establece que la preparación de radiofármacos no requiere la autorización y registro prevista para la fabricación industrial de generadores, equipos reactivos, precursores y radiofármacos, siempre que se realice en Unidades de Radiofarmacia autorizadas, bajo la supervisión y control de un facultativo Especialista en Radiofarmacia.

Asimismo, en el artículo 2, capítulo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se establece el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, se indica que la preparación extemporánea de radiofármacos sólo podrá realizarse bajo prescripción médica, y si se cumplen las Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos pendientes de publicación.

Estos antecedentes justifican la necesidad de elaborar una regulación específica que establezca dichas normas de correcta preparación de radiofármacos, con la finalidad de asegurar su uso con garantías de calidad, seguridad y eficacia.

1. Objeto.

La finalidad de esta normativa es regular los requisitos exigibles a las Unidades de Radiofarmacia y establecer las Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos que deben cumplir dichas unidades en la preparación de los radiofármacos de uso humano. La actividad que realice cada unidad en particular: preparación extemporánea de radiofármacos a partir de equipos reactivos, de células autólogas, preparación de radiofármacos PET, suministro externo de radiofármacos ya preparados a otros centros autorizados, etc., vendrá condicionada por su equipamiento y por el cumplimiento de los requisitos exigidos en cada caso.

2. Procedimientos Radiofarmacéuticos.

La preparación de los radiofármacos exentos de autorización (en las condiciones recogidas en el Artículo 47 del RD 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente) consiste en la realización de las operaciones necesarias para la obtención, dispensación y

suministro de un radiofármaco antes de su administración a un paciente, en una Unidad de Radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo Especialista de Radiofarmacia.

Los procedimientos de preparación de radiofármacos incluyen:

- a) Preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso. Preparación de dosis para cada paciente, con la actividad y volumen requerido, mediante operaciones tales como dilución, fraccionamiento, reconstitución, etc.
- b) Preparación extemporánea de radiofármacos a partir de radionucleidos precursores y equipos reactivos o muestras autólogas del paciente de acuerdo con las Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos y las instrucciones del fabricante aprobadas por las autoridades sanitarias competentes.
- c) Preparación de radiofármacos PET

En general, la preparación de radiofármacos inyectables, deberá realizarse con el equipamiento y material necesarios para que su elaboración, acondicionamiento y control de calidad garantice los requisitos exigidos.

3. Unidades de Radiofarmacia.

Las Unidades de Radiofarmacia son unidades sanitarias autorizadas para la adquisición, recepción, almacenamiento, preparación, control de calidad, documentación y dispensación de radiofármacos, bajo la responsabilidad de un facultativo Especialista en Radiofarmacia, de acuerdo con estas Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos y la legislación vigente. Las Unidades de Radiofarmacia Hospitalarias, como unidades asistenciales que preparan medicamentos, dependerán directamente de la dirección médica del hospital, al igual que el resto de unidades asistenciales del mismo centro. La dirección de dicha Unidad de Radiofarmacia deberá recaer en un facultativo Especialista en Radiofarmacia.

La preparación y dispensación de radiofármacos se realizará siempre bajo prescripción médica.

Dada la naturaleza de los radiofármacos, todas las Unidades de Radiofarmacia están consideradas como instalaciones radioactivas de segunda categoría, según la disposición tercera de la Ley 33/2007, de reforma de la Ley de creación del Consejo de Seguridad Nuclear y requieren, por tanto, la autorización administrativa pertinente para su funcionamiento.

Los procedimientos de autorización de las Unidades de Radiofarmacia, son competencia de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma

correspondiente, sin perjuicio de las competencias que correspondan a otros organismos según la normativa vigente.

3.1. Funciones de la Unidad de Radiofarmacia.

- a) Establecer criterios y desarrollar métodos para realizar una adecuada selección de radiofármacos, teniendo en cuenta su eficacia, seguridad, calidad y coste.
- b) Establecer un sistema eficaz y seguro de suministro y dispensación de radiofármacos, que garantice que la actividad de cada radiofármaco dispensado sea la prescrita.
- c) Establecer las instrucciones específicas para la preparación y control de calidad de cada radiofármaco y gestionar toda la documentación y registros generados en la preparación de los mismos, de forma que se asegure la trazabilidad de todo el proceso. Supervisar la preparación de cada radiofármaco y conservar el resultado analítico de los controles y verificaciones realizados.
- d) Garantizar y asegurar la adecuada adquisición, conservación, custodia, preparación, control de calidad, documentación y dispensación de radiofármacos de acuerdo con, los principios de correcta preparación radiofarmacéutica y la legislación vigente.
- e) Garantizar el cumplimiento de un Sistema de Garantía de Calidad, que desarrolle los procedimientos pertinentes para que cada uno de los radiofármacos preparados cumpla las especificaciones establecidas y reúna la calidad requerida para su administración, así como el plan de mantenimiento de los locales y verificación de los equipos utilizados en la preparación, control de calidad y conservación de los radiofármacos.
- f) Participar en los programas de farmacovigilancia y recopilar, organizar y facilitar la información disponible de los distintos radiofármacos a los profesionales sanitarios y usuarios.
- g) Promover estudios sobre la utilización de los radiofármacos, impulsar, coordinar y participar en los programas y las actividades que puedan contribuir a una utilización racional de los mismos.
- h) Desarrollar actividades de investigación y docencia.

Debido a la gran diferencia de complejidad en la preparación de Radiofármacos PET con respecto al resto de Radiofármacos utilizados en Medicina Nuclear, el presente documento se ha dividido en dos;

- I. Normas de correcta preparación extemporánea de Radiofármacos y dosis listas para su uso
- II. Normas de correcta preparación de Radiofármacos PET

I Normas de correcta preparación extemporánea de Radiofármacos y dosis listas para su uso

Capítulo 1. Personal y Recursos

Las personas con deberes y responsabilidades de cada puesto o función deben tener, según su competencia, la formación necesaria tanto en Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos como en Protección Radiológica.

La responsabilidad en la preparación y control de calidad de los diferentes radiofármacos, corresponde, de acuerdo con la legislación vigente, al Facultativo Especialista en Radiofarmacia.

La preparación sólo podrá realizarla un Especialista en Radiofarmacia u otra persona cualificada, bajo su directa responsabilidad y control.

Todo el personal seguirá un programa de formación continuada, adecuado para garantizar el grado de conocimientos y habilidades necesarios para llevar a cabo su cometido. El Especialista en Radiofarmacia deberá promover y actualizar la formación y adiestramiento del personal que intervenga en las operaciones de elaboración y control.

Además, las Unidades de Radiofarmacia contarán con el personal sanitario y administrativo necesario para la realización de sus funciones. Dispondrán de un organigrama actualizado en el que se refleje todo el personal implicado y la responsabilidad y funciones encomendadas.

Capítulo 2 .Locales y Equipamiento

Los locales de la Unidad de Radiofarmacia deberán estar ubicados, diseñados y construidos según las Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos y de Protección Radiológica, de forma que se adapten adecuadamente a las operaciones que se vayan a realizar, permitiendo su correcto funcionamiento, facilitando las operaciones de limpieza y mantenimiento.

El acceso a las áreas de preparación debe estar restringido al personal autorizado. Todo el personal debe seguir las normas de acceso descritas en los correspondientes procedimientos normalizados de trabajo. Después de efectuar las correspondientes tareas de mantenimiento, los locales se deben limpiar y descontaminar adecuadamente.

Las Unidades de Radiofarmacia deberán disponer, como mínimo, de las siguientes zonas o áreas.

2.1 Área de Recepción.

Es aquella en la que se realiza el control de la entrada de materiales y productos a la Unidad de Radiofarmacia, verificando que cumplen las especificaciones fijadas previamente. Se debe verificar que todos los productos recibidos se correspondan con su pedido, registrando los números de lote y las cantidades recibidas. Además, se debe realizar una inspección visual de los productos antes ser aceptados y utilizar productos y equipos reactivos con código nacional, siempre que sea posible.

2.2 Almacén.

Área que garantiza la correcta conservación de los radiofármacos en las condiciones exigidas de temperatura, humedad, exposición y blindaje.

2.3 Área de preparación de radiofármacos.

La preparación de radiofármacos requiere trabajar en áreas limpias que mantengan en todo momento las condiciones higiénicas requeridas para preparar estas formas farmacéuticas.

1. Para la preparación de dosis individuales inyectables a partir de radiofármacos listos para su uso, así como la preparación extemporánea de radiofármacos a partir de radionucleidos precursores y equipos reactivos, la Unidad de Radiofarmacia dispondrá de cabina de flujo laminar o aislador tipo A situado en un entorno de, al menos, clase D.
2. La preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas deberá realizarse en una cabina de seguridad biológica tipo II A en entorno clase C o en un aislador tipo A situado en un entorno clase D.
3. La preparación, manipulación y fraccionamiento de gases radiactivos debe realizarse en áreas acondicionadas para tal fin.

En ningún caso, se almacenarán residuos radiactivos de forma permanente en el área de preparación de radiofármacos.

1.4. Área de control de calidad.

Área donde se llevan a cabo todos los ensayos correspondientes al control de calidad de cada radiofármaco preparado. Siempre que sea posible, la preparación de radiofármacos y su control de calidad se deberán realizar en salas independientes.

2.5. Almacén de residuos radiactivos.

Sala independiente donde se almacenan todos los residuos radiactivos generados en la Unidad de Radiofarmacia.

2.6. Área de gestión y documentación.

Es aquella donde se llevan a cabo las actividades relacionadas con el registro administrativo de toda la documentación generada en la Unidad de Radiofarmacia.

La Unidad de Radiofarmacia deberá contar con el equipamiento mínimo que garantice todos los procesos que se van a realizar en la misma. La Unidad dispondrá siempre de activímetro, baño térmico, estufa o desecador y nevera y para la preparación de muestras autólogas, también deberá disponer de centrífuga.

El equipamiento de la Unidad deberá estar sometido a un plan de mantenimiento y verificación que será revisado periódicamente según los procedimientos aprobados. En dicho plan se establecerá el responsable de la ejecución de cada control y su frecuencia.

La limpieza del material y los equipos empleados en la preparación y manipulación de radiofármacos, incluidos los blindajes y protectores de jeringas, así como los locales de la Unidad, se realizará de acuerdo con el correspondiente Procedimiento Normalizado de Trabajo.

Cuando las Unidades de Radiofarmacia suministren radiofármacos a otros centros, la preparación de los radiofármacos debe realizarse en las instalaciones descritas, con las precauciones necesarias de acondicionamiento y transporte de dosis para que, en todo momento, se garantice su calidad radiofarmacéutica.

Capítulo 3. Preparación extemporánea de Radiofármacos y dosis listas para su uso

La preparación de radiofármacos se realizará según Procedimientos Normalizados de Trabajo específicos para cada uno de ellos, aprobados por el responsable de la Unidad y redactados de forma clara y detallada. El objetivo de estos procedimientos será la obtención de radiofármacos con una adecuada calidad radiofarmacéutica, y garantizando a la vez la radioprotección del operador.

Se deben aplicar las técnicas asépticas apropiadas en la preparación de radiofármacos. Estas técnicas incluyen el empleo de guantes, viales, jeringas, agujas y soluciones estériles, junto con una conveniente planificación del trabajo.

La preparación de los radiofármacos se debe organizar de forma que se minimice el riesgo de errores y contaminaciones cruzadas.

La monitorización ambiental es fundamental para garantizar las condiciones asépticas. Se deben hacer controles microbiológicos de la zona de trabajo de forma periódica, con métodos que pueden incluir frotis o placas de contacto para superficies, placas y muestreos con extractores para control del aire.

Dependiendo del tipo de radiofármaco, los requerimientos en cuanto a la preparación de radiofármacos serán;

1. Preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso procedentes de viales multidosis:

La preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso procedentes de viales multidosis, se realizará mediante operaciones tales como dilución o fraccionamiento, teniendo en cuenta la estabilidad del producto y la seguridad del paciente. En caso de que contengan bactericidas, no deben diluirse, para no afectar a su estabilidad.

2. Preparación extemporánea de radiofármacos a partir de radionucleidos precursores y equipos reactivos:

Las operaciones que se realicen en el proceso de elución del generador y en el marcaje de los equipos reactivos se deben ajustar a las instrucciones que aparecen en su correspondiente ficha técnica. Cualquier desviación de los procedimientos descritos en la ficha técnica debe ser aprobada por el Especialista en Radiofarmacia responsable de la preparación.

1. El vial del eluido del generador se etiquetará con el radionucleido, el número de lote, el símbolo de la radiactividad, actividad, volumen, fecha y hora de elución o con cualquier código interno que permita mantener su trazabilidad.
2. Todos los preparados radiofarmacéuticos deben identificarse con: símbolo internacional de radiactividad y el nombre del radiofármaco, actividad, volumen, fecha y hora de preparación o con cualquier un código interno que permita mantener su trazabilidad.

El transporte de los eluidos y las preparaciones dentro de la instalación, debe realizarse en recipientes convenientemente blindados (contenedores de elución, jeringas, etc.)

3. Preparación de Radiofármacos autólogos

La preparación extemporánea de radiofármacos a partir de radionucleidos precursores y muestras autólogas deberá realizarse observando todas las precauciones necesarias en la preparación de inyectables. La Unidad de Radiofarmacia dispondrá de cabina de seguridad biológica tipo IIA situada en un entorno grado C, o aislador tipo A situado en entorno grado D, para realizar este tipo de preparaciones.

En el área de preparación extemporánea de muestras autólogas no se podrá manejar ni almacenar ningún tipo de material biológico, a excepción del necesario, para realizar dicha preparación

Capítulo 4. Control de calidad de Radiofármacos.

Las especificaciones y procedimientos para los ensayos de control de calidad de los radiofármacos preparados, vienen reflejados en la ficha técnica y deben de estar establecidos por escrito en los Procedimientos Normalizados de Trabajo validados por el Especialista en Radiofarmacia responsable del proceso. Por las características propias del material radiactivo se acepta que, a menudo, no es posible realizar la totalidad de estos ensayos antes de liberar el radiofármaco.

Se deben registrar todos los datos relativos a la preparación y al control de calidad que se consideren necesarios, antes de dispensar el radiofármaco. Debe existir un procedimiento escrito para la retirada de productos no conformes y un registro de incidencias que debe mantenerse actualizado. Tales incidencias han de ser investigadas, y se deben tomar medidas para prevenirlas en el futuro.

Los parámetros a evaluar de cada monodosis de radiofármaco antes de ser liberada son:

- a) Verificar que los datos identificativos de la dosis son correctos y completos.
- b) Medir la actividad de cada dosis de forma individual.
- c) Comprobación de la inexistencia de partículas contaminantes.

1. Control de calidad de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso procedentes de viales multidosis:

Verificación del acondicionamiento, comprobación de la identidad, ausencia de partículas extrañas, radiactividad o concentración radiactiva, dosis y fecha de calibración, lote de producción y caducidad. Si se modifican las

condiciones de almacenamiento establecidas por el fabricante, deberá garantizarse el mantenimiento de la pureza radioquímica y de la esterilidad.

2. Control de calidad de preparaciones extemporáneas de radiofármacos a partir de radionucleidos precursores y equipos reactivos:

Los parámetros a evaluar de los eluidos del generador de tecnecio-99m deben ser:

- Determinación de la actividad de cada elución.
- Concentración de molibdeno-99 en la primera elución de cada generador.

Los parámetros del control de calidad para la preparación extemporánea de radiofármacos deben ser:

- Pureza radioquímica del radiofármaco preparado.
- La ausencia de partículas extrañas
- La concentración radioactiva.
- Además, cuando se estime necesario, se controlarán el número y tamaño de partícula y periódicamente el pH, la estabilidad, la isotonicidad, etc.

3. Control de calidad de Radiofármacos autólogos.

En la preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas se han de seguir normas muy estrictas en las condiciones asépticas del trabajo. Para cualquier tipo de reactivos, materiales o soluciones previstos específicamente para uso humano, se tiene que comprobar y documentar que sus especificaciones cumplan los estándares de normalidad requeridos y, únicamente, se puede utilizar materiales y reactivos aprobados.

Se deben realizar los controles siguientes:

- Cálculo del rendimiento de marcaje para cada preparación.
- Control de la pureza radioquímica del radiofármaco utilizado en la preparación.
- Control de la identidad del radiofármaco antes de su dispensación.
- Control de la viabilidad celular, su morfología o funcionalidad, cuando proceda.

Capítulo 5. Dispensación

Debe existir un procedimiento escrito del proceso de dispensación. La liberación del producto final solo se podrá realizar si:

- El producto se ha preparado de acuerdo con las Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos.
- El producto cumple con las especificaciones requeridas.

Capítulo 6. Reclamaciones.

Debe existir un procedimiento escrito con respecto a las medidas a tomar en el caso de reclamaciones con radiofármacos.

Tales procedimientos deben incluir la revisión, por parte de la unidad de Radiofarmacia de la reclamación y la investigación posterior para determinar la causa del fallo.

Se debe archivar y conservar en un fichero especial, un registro de cada reclamación, que debe incluir el nombre y concentración radiactiva del radiofármaco, el número de lote, la fecha y motivo de la reclamación y respuesta.

Capítulo 7. Autoinspección

El sistema de garantía de calidad establecido debe verificarse mediante inspecciones internas periódicas, al menos una vez al año.

Capítulo 8. Documentación

Las Unidades de Radiofarmacia deben disponer de todos los documentos y registros necesarios que garanticen la trazabilidad del producto final y el cumplimiento de estas Normas de Correcta Preparación de Radiofármacos.

El documento base de las Unidades de Radiofarmacia es su Manual de Gestión de Calidad, en el que se describirá el Sistema de Garantía de Calidad, cuyo cumplimiento estará garantizado por el Especialista en Radiofarmacia.

En este documento se debe describir la información siguiente:

- Funciones y actividades de la Unidad.
- Organigrama de la Unidad.
- Procedimientos Normalizados de Trabajo: Instrucciones específicas para todos los procesos realizados en la Unidad, que deberán estar accesibles en todo momento y que incluirán:
 - Procedimiento para la adquisición, recepción y almacenamiento de radiofármacos.

- Procedimiento para la adquisición, recepción y almacenamiento de materiales y reactivos empleados en la preparación y control de calidad de radiofármacos.
- Procedimiento de preparación de cada uno de los radiofármacos.
- Procedimiento para la realización de las técnicas de control de calidad de los radiofármacos preparados.
- Procedimiento de dispensación de radiofármacos.
- Procedimiento de limpieza y desinfección de áreas, materiales y equipamientos.
- Control microbiológico y de partículas de áreas, etc.
- Procedimiento de notificación de incidencias relacionadas con la preparación y administración de radiofármacos.

Estos procedimientos deberán ser revisados periódicamente y sus versiones anteriores guardadas por un tiempo no inferior a dos años contados desde la finalización de su vigencia.

- Plan de formación del personal.
- Plan de mantenimiento, verificación y calibración de equipos.
- Gestión de no conformidades, quejas y reclamaciones.

Cada procedimiento generará a su vez sus correspondientes registros, en los que aparecerá al menos identificada la persona que lo ha realizado.

- Registros de los materiales de partida.
- Registros de recepción de radiofármacos: Se debe consignar al menos, el nombre del radiofármaco, actividad y fecha de calibración, fecha de recepción, nombre del laboratorio fabricante, número de lote y fecha de caducidad.
- Registros de preparación de radiofármacos (datos de elución, de marcaje, de síntesis, etc.).
- Registros de control de calidad.
- Registros de prescripciones médicas.
- Registros de dispensación y distribución.
- Verificaciones y controles de los diferentes instrumentos.
- Controles microbiológicos realizados.
- Registros de las limpiezas efectuadas en las salas y equipamientos.

Además cada Unidad deberá disponer de una copia de las disposiciones legales vigentes y otros textos de referencia que afecten a su actividad.

Las Unidades de Radiofarmacia se adecuarán, en todo momento, a las disposiciones vigentes en materia de protección de datos de carácter personal.

Todos los registros se deben almacenar y custodiar en la Unidad de Radiofarmacia, dispuestos para ser inspeccionados por el personal autorizado, de acuerdo a la normativa establecida. Toda la documentación y registros generados serán archivados por un período no inferior a lo establecido por la legislación vigente, de forma que se evite su deterioro o pérdida y que sean fácilmente recopilados y revisados en caso de inspección.

II. Normas de correcta preparación de Radiofármacos PET

Capítulo 1. Personal y Recursos

El personal será el suficiente y con la cualificación, formación y experiencia necesarias.. Los recursos, incluyendo equipamiento e instalaciones, deberán permitir una correcta realización del trabajo por parte del personal.

General

Sólo el personal con la formación adecuada debe ser responsable y participar en la preparación y control de calidad de los radiofármacos. Todas las operaciones se deben llevar a cabo bajo la supervisión y control de un Especialista en Radiofarmacia. El personal implicado en la liberación de los radiofármacos debe tener formación en gestión de la calidad y Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas además de conocer los requisitos legales para este tipo de productos.

Todo el personal (incluyendo el de limpieza y mantenimiento) que trabaje en áreas donde se manipula material radiactivo deberá recibir formación específica sobre este tipo de productos. En particular, debe recibir información y formación en protección radiológica.

El personal dedicado a la radiofarmacia deberá recibir formación en Garantía de Calidad aplicada a sus funciones. Esto incluye: preparación, dispensación, control de calidad y técnicas analíticas, limpieza, transporte y calibración de equipos (especialmente para la medida de radiactividad), buenas prácticas radiofarmacéuticas, preparación de dosis individuales, documentación, higiene y monitorización microbiológica.

El personal necesario dependerá del tamaño de la Unidad de Radiofarmacia y será siempre el suficiente para cubrir la carga de trabajo de la misma. Debe existir un registro del plan de formación y de las actividades formativas llevadas a cabo. Las responsabilidades deben estar recogidas en la descripción de los puestos de trabajo.

Técnicas Asépticas

El personal debe aplicar apropiadamente las técnicas asépticas durante el manejo de radiofármacos inyectables, incluyendo el marcaje de kits. Esto implica el uso de ropa especial (máscaras, guantes estériles), material estéril (viales, jeringas, agujas) y que el trabajo se realice de forma correcta y convenientemente planificado.

Protección Radiológica

La exposición del personal a la radiación se controla a través de dosímetros personales. Se pueden utilizar medidas adicionales como dosímetros de lectura directa, dosimetría de anillos, etc. Tras la manipulación de material radiactivo, se debe controlar la posible contaminación del personal y de las zonas de trabajo empleando monitores apropiados. Cualquier contaminación debe ser eliminada o en su defecto, controlada hasta alcanzar niveles de radiación apropiados.

Capítulo 2. Garantía de Calidad

El Especialista en Radiofarmacia como responsable del cumplimiento del Sistema de Garantía de calidad;

- (a) Debe supervisar las operaciones de preparación para garantizar la calidad de los radiofármacos PET elaborados.
- (b) Debe aprobar o rechazar los procedimientos o especificaciones, y cualquier cambio en los mismos que afecte a la identidad, concentración, calidad, o pureza de un radiofármaco PET
- (c) Debe tener la autoridad para examinar y aprobar o rechazar materiales de partida, material de acondicionamiento, etiquetado y producto terminado, para garantizar la conformidad con los procedimientos y especificaciones.
- (d) Debe tener autoridad para auditar los registros de preparación en busca de posibles incidencias.
- (e) Debe garantizar, en caso de detectar errores o en caso de que el lote no cumpla especificaciones, que los errores o fallos han sido investigados y que se han llevado a cabo acciones correctivas.
- (f) Será el encargado de garantizar la formación y entrenamiento del personal y que el Sistema de Calidad es conocido por todo el personal.

Capítulo 3. Locales y Equipamiento

Principio

Los locales y el equipamiento deben emplazarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deban realizarse. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de errores y a permitir una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

Locales

Los locales deberán ser adecuados para asegurar la manipulación ordenada de materiales y equipos, prevenir contaminaciones cruzadas y prevenir la contaminación del equipamiento o los productos por el personal, por otras

sustancias, o por condiciones medioambientales que pudieran tener un efecto adverso en la calidad del producto final.

Los locales deben disponerse preferentemente de forma que la preparación pueda realizarse en zonas conectadas según un orden lógico, correspondiente a la secuencia de las operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.

La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas de forma que no afecten negativamente, de manera directa o indirecta, a los radiofármacos durante su preparación y almacenamiento ni a la precisión del funcionamiento del equipo.

Los locales deben diseñarse y equiparse de forma que se consiga una máxima protección contra la entrada de insectos u otros animales.

Podrían utilizarse los mismos locales con diversas finalidades tales como la preparación (síntesis radioquímica), tareas de laboratorio (como ensayos de control de calidad) o almacenamiento de materiales aprobados, incluyendo materiales de acondicionamiento primario. En cualquier caso, deben establecerse áreas separadas claramente identificadas para las diferentes actividades, así como los protocolos necesarios para minimizar el riesgo de equivocaciones.

Zona de preparación

La adecuación del espacio de trabajo y de almacenamiento durante el proceso debe permitir la colocación ordenada y lógica del equipo y materiales de forma que se minimice el riesgo de confusión entre diferentes radiofármacos o materiales de partida y se evite la contaminación cruzada y disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la preparación o del control.

Las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas ni fisuras, no deben liberar partículas y deben permitir su limpieza de forma fácil y efectiva y, en caso necesario, debe ser posible desinfectarlas.

Las conducciones, puntos de luz y ventilación y otros servicios deben diseñarse y situarse de forma que se evite la creación de recovecos difíciles de limpiar.

Los sumideros deben ser del tamaño adecuado y tener receptáculos con sifones. En la medida de lo posible, hay que evitar los canales abiertos pero, si son necesarios, deben ser poco profundos para facilitar su limpieza y desinfección.

Las zonas de preparación deben ventilarse de forma eficaz, con instalaciones de control del aire (temperatura y, en caso necesario, humedad y filtración) adecuadas a los productos manipulados, a las operaciones realizadas y al medio ambiente exterior.

La pesada de los materiales de partida debe realizarse normalmente en una zona de pesadas adecuada diseñada para este uso.

Los locales para el acondicionamiento de radiofármacos deben estar diseñados específicamente y dispuestos de forma que se eviten las confusiones y la contaminación cruzada.

Las zonas de preparación deben estar bien iluminadas, especialmente donde se lleven a cabo controles visuales.

Los controles durante el proceso pueden hacerse dentro de la zona de preparación siempre que no supongan ningún peligro para la preparación

Las actividades críticas en la preparación y control de los RF PET que expongan al radiofármaco o la superficie estéril del contenedor al ambiente deberán llevarse a cabo en una estación de trabajo con aire de grado A (p.ej. cabina de flujo laminar o aislador), que debe estar situada en una zona con aire grado C, pudiendo ser una zona con aire grado D, siempre que se mantenga un estricto régimen de trabajo.

Entre las actividades críticas referidas en el párrafo anterior se incluyen (1) el ensamblaje aséptico de los componentes estériles (jeringas, agujas, filtro y vial) requeridos para la filtración esterilizante de un radiofármaco PET, (2) la toma de muestras para los ensayos de esterilidad, y (3) la extracción de dosis individuales de un vial multidosis.

Régimen de trabajo:

- La zona de preparación deberá higienizarse a intervalos apropiados.
- Se llevará a cabo la monitorización microbiológica de la zona de preparación de forma periódica
- Durante el ensamblaje de los componentes estériles se evitará la entrada de personal al área de preparación
- Se minimizará la presencia de materiales y objetos en la superficie de la cabina de flujo laminar, intentando interrumpir lo mínimo posible el flujo laminar.
- Los operadores llevarán ropa de trabajo especial, y guantes estériles cuando lleven a cabo manipulaciones asépticas. Se llevará máscara sobre la nariz y la boca cuando se hagan dichas manipulaciones fuera de un aislador.
- La superficie de los materiales no estériles (p.j. gradillas, material de acondicionamiento de jeringuillas, agujas y filtros estériles) deberá higienizarse inmediatamente antes de introducirse en la zona de manipulación aséptica.

Zonas de almacenamiento

Las zonas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad para

permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos: materiales de partida y acondicionamiento, y terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados.

Las zonas de almacenamiento deben estar diseñadas o adaptadas para garantizar unas buenas condiciones de almacenamiento. En especial, deben ser limpias y secas y mantenerse dentro de unos límites aceptables de temperatura. En caso de que se necesiten condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura o humedad), estas condiciones deben procurarse y comprobarse.

Cuando la cuarentena se haga mediante almacenamiento en una zona separada, esta zona debe estar indicada claramente y su acceso debe quedar restringido al personal autorizado. Cualquier sistema eventual que sustituya a la cuarentena física debe proporcionar una seguridad equivalente.

Debe disponerse de zonas separadas para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados o devueltos.

Zonas de Control de Calidad

La zona de Control de Calidad debe estar separada, en la medida de lo posible, de la zona de preparación.

La zona de control debe estar diseñada de forma adecuada a las operaciones que deban realizarse en la misma. Debe haber suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada. Debe disponerse del suficiente espacio de almacenamiento en condiciones adecuadas para las muestras y los archivos.

Puede ser necesario disponer de salas separadas para proteger instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad etc.

Otras zonas

Se debe disponer de zonas debidamente identificadas para la recepción de materiales y para la expedición de productos además de un área de acceso restringido destinada al almacenamiento de residuos radiactivos.

Los servicios sanitarios no deben estar en comunicación directa con las zonas de preparación o almacenamiento.

Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las zonas de preparación, en la medida de lo posible. Siempre que se conserven en la zona de preparación piezas y herramientas, deben mantenerse en espacios o cajones reservados a tal fin.

Equipamiento

(Todo el equipamiento que pudiera influir en la calidad y pureza de un RF PET, o pudiera producir un resultado erróneo o inválido en un ensayo si se utiliza o se mantiene de manera inadecuada, deberá estar limpio, ser adecuado al uso previsto, adecuadamente instalado, mantenido y capaz de producir de manera repetida resultados válidos. Estas actividades deberán documentarse.

Los equipos deberán estar contruidos de tal forma que las superficies que entran en contacto con los componentes y reactivos o el propio radiofármaco, no reaccionen ni se fijen al producto alterando la calidad del radiofármaco.

Los Módulos automáticos de síntesis de radiofármacos, son los equipos que permiten llevar a cabo la preparación de los radiofármacos PET de una forma fiable y reproducible, minimizando además la dosis de radiación recibida por el operador.

Antes de llevar a cabo la preparación de un radiofármaco PET, se llevarán a cabo (siempre en función de la naturaleza del equipo concreto) las siguientes comprobaciones:

- a) El módulo ha sido limpiado adecuadamente siguiendo los procedimientos establecidos
- b) Los viales, reactores, columnas/cartuchos de purificación y otros materiales necesarios se han reemplazado y conectado adecuadamente.
- c) Los sistemas de monitorización y registro (de temperatura, presión, flujo, etc.) funcionan adecuadamente
- d) El programa de control y los parámetros operacionales de éste son los adecuados

Se considera más adecuado el diseño de procedimientos de síntesis cerrados.

Capítulo 4. Documentación

- (a) Deben establecerse, mantenerse, y revisarse procedimientos escritos descriptivos de la recepción, almacenamiento en cuarentena, identificación, muestreo de materiales, verificación, aprobación y rechazo, manipulación y almacenamiento de materiales de partida y acondicionamiento.
- (b) Deben establecerse especificaciones escritas apropiadas para la identidad, concentración, calidad, y pureza de material de partida y acondicionamiento primario de radiofármacos.

- (c) Tras su recepción, cada lote de material de partida y acondicionamiento primario deben ser examinados visualmente e identificados, mediante la comparación con su correspondiente certificado de calidad suministrado por un proveedor aprobado, con el fin de determinar si cumplen con especificaciones. Cualquier lote que no cumpla sus especificaciones, incluyendo la fecha de caducidad si le es de aplicación, o que no hayan sido aún liberados, no deben utilizarse en la preparación de radiofármacos PET.
- (d) El material de partida y de acondicionamiento primario debe manejarse y almacenarse de forma que se eviten contaminaciones, confusiones, o su deterioro y asegure que estos son apropiados para su uso previsto
- (e) Se deben mantener registros de cada uno de los envíos por cada uno de los lotes de material de partida y acondicionamiento primario, que incluyan la identidad y calidad de cada envío; el nombre del proveedor y número de lote, fecha de recepción, resultados de cualquier examen realizado, la ubicación del material rechazado y la fecha de caducidad.

Capítulo 5. Preparación y Controles en Proceso

- (a) El proceso de preparación y los controles en proceso deberían garantizar que los radiofármacos PET preparados cumplan con los estándares de calidad.
- (b) El proceso de preparación y los controles en proceso tienen que estar definidos en procedimientos escritos denominados documentos maestros de preparación
- (c) En el documento maestro de preparación del lote deberán estar documentadas todas las etapas del proceso de preparación. Los procedimientos indicarán que los parámetros clave en la preparación deberán ser controlados y que se deberán documentar y justificar posibles desviaciones durante el proceso de preparación. El documento maestro de preparación del lote, deberá incluir los siguientes datos:
 - (1) El nombre, la actividad y el volumen del radiofármaco PET preparado
 - (2) Un listado de todos los nombres y cantidades, en las mismas unidades de medida de los materiales de partida y de acondicionamiento primario que intervienen en el proceso de preparación con su referencia o código
 - (3) Si se documenta y justifica adecuadamente se permite la utilización en un lote de variaciones razonables en la cantidad utilizada de alguno de los materiales de partida y acondicionamiento primario

- (4) El intervalo del rendimiento de la síntesis. Incluir el máximo y mínimo valor aceptable a partir del cual se requerirá una investigación de la desviación.
 - (5) Relación completa de instrucciones de preparación y control, muestreo y procedimientos analíticos de control de calidad, especificaciones y precauciones a seguir.
 - (6) Descripción completa del material de acondicionamiento y etiquetaje.
- (d) Siempre que se prepare un lote de radiofármaco PET se debe generar un único documento de preparación (Guía de preparación) con sus registros asociados y que será identificado mediante un código o una referencia única y que incluirá: el/los equipos utilizados, la descripción detallada de todas las etapas de preparación, las cantidades de materias utilizados y sus referencias y fechas de caducidad, los resultados de los métodos analíticos utilizados en el control de calidad, los datos de etiquetaje y los nombres y firmas de las personas que han ejecutado cada una de las etapas de preparación o de control de calidad. Deberá incluir, además, las investigaciones derivadas de desviaciones que hubieran podido tener lugar.
- (e) Previamente a los procesos de preparación y dispensación se deben inspeccionar los equipos y las zonas en las que van a tener lugar dichos procesos. Se documentará el estado de limpieza de los mismos y que están listos para su uso, mantenidos y calibrados.
- (f) Los procesos de control incluirán procedimientos de recepción, muestreo y verificación de los materiales que se vayan a emplear. Se deberá garantizar que ningún material será utilizado en una preparación sin que hubiera sido verificado y aprobado para su uso.
- (g) Control microbiológico en los procesos asépticos y esterilización por filtración: La mayoría de los radiofármacos PET se destinan a la administración parenteral por lo que deben prepararse en condiciones adecuadas. El objetivo de un proceso aséptico es la obtención de un producto estéril y apirógeno.

Los proveedores de materias primas y materiales deben ser evaluados; sólo de esta forma se puede minimizar el riesgo de contaminación microbiológica en los materiales empleados. Aquellos materiales en los que exista un riesgo mayor de crecimiento microbiológico deberán ser almacenados en condiciones controladas y verificados periódicamente.

El Radiofármaco no se considerará estéril hasta que no se haya esterilizado o se haya hecho pasar a través de un filtro esterilizante. En el mercado se dispone de filtros estériles y con certificados que indican su compatibilidad con las soluciones que se van a filtrar y que garantizan la esterilización de las mismas. Se debe realizar una verificación de integridad de una muestra representativa de cada lote del filtros.

Las condiciones ambientales de las áreas donde se van a preparar los radiofármacos PET deben monitorizarse con periodicidad. Se debe controlar la calidad del aire en celdas y salas con muestreadores de aire y la contaminación microbiológica de superficies con placas de contacto.

- (h) Todos los procesos que conduzcan a la preparación de radiofármacos PET deberán seguir a procedimientos previamente establecidos y aprobados. La persona responsable de garantía de calidad deberá aprobar los procesos y los resultados obtenidos dichas actividades que, además, deberán estar documentadas. La documentación deberá incluir la fecha y la firma del responsable de la aprobación de la misma, los métodos utilizados y las fechas y los principales equipos verificados.
- (i) Se deberá guardar una muestra de cada lote preparado según lo establecido en la legislación.

Capítulo 6. Laboratorios de control

I. *Requisitos del Laboratorio*

- (a) Cada laboratorio que lleve a cabo determinaciones sobre los materiales de partida y acondicionamiento primario, materiales del proceso y/o los radiofármacos PET terminados, deberán tener y seguir procedimientos escritos para la realización de cada una de las determinaciones y el registro de los datos obtenidos
- (b) Cada laboratorio deberá disponer de métodos de muestreo y análisis científicamente diseñados de manera que aseguren que los materiales de partida, materiales de acondicionamiento primario, productos intermedios y los radiofármacos PET terminados son conformes a patrones adecuados, incluyendo patrones para la identificación, concentración, calidad y pureza, siempre que dichos patrones existan.
- (c) Los métodos analíticos del laboratorio deberán ser adecuados para el uso previsto, deberán ser suficientemente sensibles, específicos, exactos y reproducibles. Se podrán utilizar métodos alternativos siempre que la Unidad de Radiofarmacia demuestre la equivalencia con el método recogido en la norma.
- (d) La identidad, pureza y calidad de los reactivos, soluciones y suministros que se utilizan para llevar a cabo los análisis deberán ser adecuadamente controlados. Todas las soluciones que se preparen deberán ser correctamente etiquetadas, mostrando su identidad, composición y fecha de caducidad.
- (e) Todos los equipos utilizados para llevar a cabo los análisis deberán ser adecuados al uso previsto y deberán dar resultados válidos.
- (f) Cada laboratorio deberá seguir procedimientos escritos que aseguren que cada equipo es calibrado, inspeccionado, chequeado y mantenido rutinariamente. Así como asegurar que todas estas actividades son documentadas.

- (g) Cada laboratorio que lleve a cabo análisis relacionados con la preparación de radiofármacos PET deberá mantener registros completos de todos los controles necesarios para asegurar el cumplimiento con las especificaciones y patrones, incluyendo exámenes y ensayos, como sigue:
- 1) La muestra recibida para análisis deberá ser descrita con el origen, lote o número de lote, fecha y hora de muestreo, fecha y hora de recepción y la cantidad de muestra recibida.
 - 2) Se deberán describir los métodos analíticos que se utilicen para el análisis de las muestras y se deberá mantener un registro de todos los cálculos y que éstos estén relacionados con cada análisis.
 - 3) Se deberá mantener un registro para cada lote de los datos relevantes obtenidos durante el desarrollo de cada análisis, incluyendo gráficos, tablas y espectros generados por los equipos de laboratorio, que deberán ser adecuadamente identificados de manera que muestren la composición específica, material en proceso o el radiofármaco analizado.
 - 4) Se deberán evaluar los resultados de los análisis y comparar los resultados con los criterios de aceptación establecidos.
 - 5) Las desviaciones de los procedimientos escritos deberán ser documentadas y justificadas. Cualquier resultado obtenido fuera de especificaciones deberá ser investigado y documentado.
 - 6) Se deberán registrar las iniciales o firma de la persona que ha realizado los análisis y la fecha en la que se ha llevado el análisis.

II. Estabilidad de los radiofármacos PET hasta su caducidad

- (a) Las características de la estabilidad de los radiofármacos PET deberá ser evaluada de acuerdo con un programa de análisis escrito. Este programa deberá incluir las condiciones de almacenamiento adecuadas así como las condiciones de uso fiables y los métodos específicos y significativos de análisis.
- (b) Los resultados de cada análisis de la estabilidad deberán ser documentados y utilizados para establecer las condiciones de almacenamiento apropiadas así como la fecha de caducidad y la hora.
- (c) Al menos se deberán estudiar tres preparaciones del producto final durante un período de tiempo, igual al periodo de validez estipulado.

Capítulo 7. Controles y criterio de aceptación de los radiofármacos PET.

I. Controles y criterio de aceptación para los radiofármacos PET

- (a) Se deberán establecer criterios de aceptación para los radiofármacos PET, incluyendo los criterios de identidad, concentración, calidad, pureza...
- (b) No es necesario haber completado el test de esterilidad y endotoxinas bacterianas antes de la liberación del lote pero deberá ser iniciado lo antes posibles después de la preparación.
- (c) Cada radiofármaco PET deberá ser analizado para demostrar que cumple los criterios de aceptación antes de la liberación del radiofármaco. La precisión, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos analíticos deberán ser documentados.
- (d) Los radiofármacos PET no deben ser liberados antes de:
 - (1) Haber concluido los análisis apropiados.
 - (2) Haber revisado todos los datos y la documentación asociada; y
 - (3) La liberación del lote deberá ser autorizada mediante la firma y fecha del Especialista en Radiofarmacia, responsable de la Unidad

II. Acciones a tomar si el lote de radiofármacos PET no cumplen con los criterios de aceptación

- (a) Si el lote del radiofármaco PET no cumple con los criterios de aceptación, el producto deberá ser claramente identificado y separado del resto de productos, para evitar posibles confusiones. Deberán existir y seguirse procedimientos para la investigación de la/s causa/s de la no conformidad del producto. La investigación deberá al menos incluir, la revisión de los procesos, operaciones, registros, quejas y otras fuentes de información relevante relacionadas con la no conformidad del producto.
- (b) Cualquier investigación sobre un radiofármaco PET que no cumple con los criterios de aceptación deberá ser documentada y deberá incluir la conclusión o sospecha para el rechazo del radiofármaco PET.

Se deberán tomar acciones para corregir e identificar problemas de manera que se prevenga la aparición recurrente de no conformidades del producto u otros problemas de calidad.

Capítulo 8. Etiquetado y Envasado

- (a) Tanto el material de acondicionamiento primario como secundario debe diseñarse de manera que se eviten alteraciones o daños durante las condiciones establecidas de almacenamiento, manipulación, distribución y uso.

- (b) Cada radiofármaco PET debe ser etiquetado con el símbolo radiactivo, nombre del producto, concentración, condiciones de conservación número de lote y fechas y horas de preparación y de caducidad, siendo esta última determinada mediante adecuados ensayos de estabilidad.
- (c) Las etiquetas deben ser legibles y colocadas de manera que lo sigan siendo durante las condiciones establecidas de almacenamiento, manipulación, distribución y uso.
- (d) Las operaciones de envasado y etiquetado se deben controlar para evitar confusiones de etiquetado y mezcla de productos.
- (e) La información relevante de cada etiqueta debe incluirse en el registro de preparación del lote.

Capítulo 9. Distribución

- (a) Se deben establecer procedimientos para la distribución de los radiofármacos PET de manera que se asegure que sólo son utilizados aquellos productos aprobados para su liberación, que se revisa la prescripción para comprobar su cumplimiento y que el proceso de envío no afecta desfavorablemente a la calidad, pureza e identidad del radiofármaco PET.
- (b) Deben existir registros de distribución que incluyan:
 - (1) El nombre y dirección de la instalación que recibe cada lote.
 - (2) El nombre y la cantidad del radiofármaco PET enviado.
 - (4) La fecha y hora de envío del producto.

Capítulo 10. Gestión de Reclamaciones

- (a) Deben existir procedimientos escritos para la recepción y gestión de las reclamaciones relacionadas con los radiofármacos PET.
- (b) Estos procedimientos deben incluir la necesidad de que sea la Especialista en Radiofarmacia responsable del cumplimiento del Sistema de Garantía de Calidad en la Unidad, el encargado de revisar aquellas reclamaciones relacionadas con algún fallo en las especificaciones y de investigar la causa de dicho fallo.
- (c) Debe existir un registro escrito para cada reclamación, que incluya el nombre, la actividad y el volumen del radiofármaco, su número de lote, el nombre de quien la realiza, la fecha de recepción de la misma, la naturaleza de la reclamación y la respuesta a ésta. También se deben incluir las conclusiones de la investigación y seguimiento o una razón

por la que la investigación no se haya realizado y el nombre de la persona que toma la decisión.

- (d) Un radiofármaco PET devuelto por una reclamación no puede ser reprocesado y debe ser tratado como un residuo radiactivo.

Capítulo 11. Autoinspección

El Sistema de Calidad establecido en la Unidad de Radiofarmacia debe ser revisado mediante inspecciones internas, al menos una vez al año. Las inspecciones de personal se realizarán al de reciente formación y al que lleve un tiempo trabajando bajo su propia responsabilidad. Estas inspecciones de personal deben ser realizadas al azar.

Capítulo 12. Archivos

- (a) Debería mantenerse toda la documentación y registros de la Unidad de Radiofarmacia accesible al personal facultativo y al personal inspector de las agencias de control de las administraciones (inspectores). La documentación deberá ser legible, y almacenarse para prevenir el deterioro o la pérdida, y fácilmente disponible para revisión y copia por los inspectores.
- (b) Debería mantenerse guardados todos los archivos y la documentación a los que se refiere esta guía durante el periodo de tiempo legalmente requerido desde la liberación del radiofármaco PET.