

	LINEA GUIDA Convalide ambientali - Monitoraggi Particellari e Microbiologici di Ambienti/Celle/Isolatori per la produzione di radiofarmaci in Medicina Nucleare	Data di emissione : 09/05/2018 Rev. n.0 Pag. 1/26
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

Indice

1.	Glossario	1
2.	Introduzione	2
3.	Scopo e Campo di applicazione.....	4
4.	Responsabilità e azioni	4
5.	Validazione e qualifica degli ambienti	5
6.	Descrizione ed operatività dei test di validazione e qualifica degli ambienti	9
6.5.1	Metodo di campionamento delle particelle	12
6.5.2	Calcolo del volume di aria da campionare	12
6.5.3	Tracciabilità del campionamento particellare.....	15
6.6	Qualifica microbiologica	15
6.6.1	Campionamento attivo dell'aria.....	16
6.6.2	Campionamento passivo dell'aria	18
6.6.3	Controllo delle superfici.....	19
6.6.4	Guanti degli operatori	20
6.7	Trasporto.....	21
6.8	Incubazione	21
6.9	Clean-up (Recovery consigliato).....	22
7.	Frequenza dei campionamenti ambientali	22
8.	Strumenti di registrazione.....	25
9.	Change management	26
10.	Bibliografia	26
11.	Moduli Allegati.....	26

1. Glossario

At rest : condizione ambientale caratterizzata dalla presenza della strumentazione di lavoro in funzione, in assenza del personale operativo.

In operation : condizione ambientale caratterizzata dalla presenza della strumentazione di lavoro in funzione e dalla presenza personale di operativo.

Cappa: apparecchiatura dotata di una zona operativa nella quale avvengono le manipolazioni in regime di ventilazione a flusso laminare unidirezionale verticale ed omogeneo di aria sterile (filtrata con appositi sistemi).

Cella (o cappa schermata): cappa a flusso laminare di un telaio di supporto adeguatamente schermati con opportuni spessori di piombo per motivi di radioprotezione.

Isolatore: cappa schermata dotata di una barriera fisica completa tra ambiente esterno e zona di lavoro, dotata di un'area di manipolazione totalmente chiusa di grado farmaceutico A.

cfu (colony-forming unit): unità usata per stimare il numero di batteri o funghi presenti in un campione.

Change management: procedura gestionale atta a stabilire le responsabilità connesse alle proposte ed approvazioni di cambiamento mediante valutazione dei rischi ed idoneità del cambiamento; questa modalità è impiegata anche per tenere sotto controllo impianti, apparecchiature e processi in ogni loro fase.

Clean-up/Recovery: (o tempo di recovery) tempo necessario affinché un sistema ritorni alle condizioni operative dopo essere uscito dalle condizioni di specifica a causa di un fermo volontario.

Convalida di processo: accertamento documentato che il processo, condotto entro parametri stabiliti, può funzionare con efficacia e in modo riproducibile per produrre medicinali ottemperando alle specifiche predeterminate e agli attributi di qualità.

Frazionamento: operazione di ripartizione di un lotto di radiofarmaco in modalità manuale o semiautomatica; i frazionatori automatici consentono una veloce e sicura dispensazione di dosi in siringa schermata o in flacone.

HEPA filters: (High Efficiency Particulate Air) filtri in grado di trattenere una frazione sostanziale di particelle della dimensione a maggiore penetrazione (MMPS, Most Penetrating Particle Size) impiegati nei HVAC e nelle celle/cappe/isolatori.

HVAC: impianto di condizionamento e trattamento dell'aria (Heating, Ventilation and Air Conditioning) in grado di garantire adeguate condizioni microclimatiche congiuntamente alla purificazione (mediante filtrazione) dell'aria immessa negli ambienti e al mantenimento dei necessari differenziali di pressione tra i vari ambienti.

Media Fill Test: convalida di processo in asepsi relativa alla preparazione del radiofarmaco. Il test viene eseguito da ciascun operatore in Medicina Nucleare coinvolto nelle operazioni di marcatura, frazionamento di preparazioni radiofarmaceutiche aseptiche (pronte all'uso o ottenute mediante kit, materiale autologo del paziente e preparazioni estemporanee da ciclotrone).

Modulo di sintesi: piattaforma automatizzate o semi-automatizzate in grado di effettuare tutte le operazioni che vanno dal recupero ed eventuale purificazione del radionuclide prodotto mediante ciclotrone o altra sorgente (generatore o precursore radioattivo), alla radiosintesi, all'eventuale purificazione, fino alla formulazione radiofarmaceutica comprensiva di sterilizzazione finale del radiofarmaco.

2. Introduzione

Le Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) e le Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia costituiscono il principale riferimento normativo nazionale per una corretta gestione delle attività correlate all'impiego di questa speciale classe farmaceutica.

I radiofarmaci, allestiti al momento dell'impiego o pronti all'uso frazionati in Medicina Nucleare, sono quasi sempre destinati alla somministrazione nell'uomo per via parenterale e devono pertanto rispondere ai necessari requisiti di sterilità e apirogenicità. Le diverse operazioni da eseguire, ad esclusione delle attività legate al controllo di qualità delle preparazioni allestite, devono essere svolte in aree separate all'interno di un ambiente

classificato dal punto di vista farmaceutico. Particolare attenzione è dunque rivolta ai requisiti ambientali e delle aree di lavoro in cui vengono manipolate le preparazioni radiofarmaceutiche prima della somministrazione al paziente.

Il rispetto dei requisiti richiesti dalle NBP-MN impone l'adozione di specifiche soluzioni infrastrutturali, strumentali e di processo, indispensabili per controllare concentrazione e natura delle particelle e la contaminazione microbiologica, nelle aree dedicate alla manipolazione dei radiofarmaci.

I requisiti sono meglio definiti e dettagliati in una serie di Norme e Linee Guida, nazionali ed europee che codificano i criteri, le modalità di realizzazione e di controllo delle strutture (ambientali e strumentali) dedicate alla produzione dei radiofarmaci, criteri che vanno armonizzati rispetto agli aspetti radioprotezionistici in accordo con la normativa vigente.

Particolarmente critici, al fine di minimizzare i rischi di contaminazione particellare e microbiologica sul prodotto finito o sui materiali manipolati, sono: l'identificazione e compartimentazione strutturale e di processo delle attività; la presenza di adeguati impianti di trattamento dell'aria (HVAC) e posizionamento di mandate e riprese; i materiali e le soluzioni tecniche utilizzati per l'allestimento dei locali; l'acquisto di arredi, attrezzature e strumenti adatti ad ambienti classificati; l'identificazione, la codifica e convalida dei processi, compresi quelli relativi all'ingresso del personale/materiale e alle pulizie dei locali e delle aree di lavoro; la formazione del personale (principale fonte di inquinamento microbiologico) compreso quello appartenente a ditte appaltatrici, fisica medica, ingegneria clinica, farmacia o impresa di pulizie; la manutenzione degli impianti e delle attrezzature; la valutazione dell'impatto degli eventuali cambiamenti nei processi.

Nella realizzazione dei nuovi impianti devono essere tenuti in considerazione anche gli aspetti legati al mantenimento in efficienza dell'impianto, con l'impostazione di un programma di verifica di funzionalità ed efficienza dell'impianto di trattamento dell'aria (comprensivo di celle/cappe e isolatori), oltre che di una manutenzione programmata.

Indipendentemente dalle soluzioni tecniche/tecnologiche adottate sia nella costruzione che nel mantenimento (che non sono diretto argomento di trattazione delle presenti Linee Guida) risulta indispensabile la verifica della conformità degli standard richiesti dalla normativa mediante l'utilizzo di programmi di monitoraggio periodico sia degli ambienti che dei processi (ad esempio Media Fill Test).

Tutte le attività di convalida devono essere svolte con la consapevolezza del proprio contesto lavorativo, determinando i rischi come base per la pianificazione. Un ruolo principe è riconosciuto dall'analisi del rischio non solo nella definizione dei punti e delle frequenze di monitoraggio ma anche nell'interpretazione dei dati, nelle azioni da intraprendere in funzione dei risultati delle misure (limiti di allerta e livelli di azione) e nella selezione dei parametri da misurare.

3. Scopo e Campo di applicazione

L'obiettivo della presente Linee Guida è quello di definire i requisiti e i criteri di accettabilità per i sistemi in esame (ambienti/cappe ed isolatori) presenti in Medicina Nucleare nel rispetto della normativa vigente qualora chiaramente indicati, o fornire delle raccomandazioni nel caso in cui non sia esplicitamente richiesto dalle stesse. In alcuni casi le Linee propongono degli esempi pratici di metodi o procedure che potrebbero essere impiegati per la valutazione dei parametri oggetto di analisi.

L'esito positivo della qualificazione fornisce la garanzia che il sistema è adeguato per caratteristiche e prestazioni a quanto richiesto dai processi di lavoro. I risultati delle attività di riqualificazione forniscono la garanzia che il sistema continua ad operare entro i limiti stabiliti dai criteri di accettabilità.

4. Responsabilità e azioni

In applicazione a quanto prescritto nelle NBP-MN, nell'ambito del Sistema Qualità deve essere definito, dal Responsabile Generale, l'organigramma funzionale e nominativo nel quale siano chiaramente identificate le responsabilità in relazione alle diverse funzioni.

In riferimento ai controlli ambientali e particellari deve essere chiaramente definito chi ha la responsabilità di:

- Definire il programma di qualifica degli ambienti e delle attrezzature
- Definire il programma di qualifica del personale coinvolto
- Definire le modalità e le periodicità di esecuzione dei test di controllo sulla base dell'analisi del rischio
- Valutare i risultati ottenuti definendo le eventuali azioni correttive e la verifica dell'efficacia degli interventi correttivi attuati.

Esempio di responsabilità ed azioni correlate

La funzione che porta la responsabilità della qualifica deve definire le seguenti attività:

- Redazione del protocollo di qualifica.
- Organizzazione delle attività di qualifica.
- Pianificazione e verifica dell'esecuzione (ove non specificatamente indicato in modo diverso) delle attività di qualifica.
- Redazione elenco strumenti e taratura degli strumenti critici utilizzati per i controlli ambientali.
- Raccolta e analisi dei risultati.
- Controllo dei moduli compilati.
- Redazione ed approvazione del rapporto di qualifica.

La funzione che porta tale responsabilità può avvalersi, per l'esecuzione delle verifiche di propria competenza, di fornitori di servizi o consulenza esterni.

La funzione Assicuratore di Qualità (RAQ) è responsabile delle seguenti attività:

- Approvazione del protocollo di qualifica per quanto riguarda gli aspetti di qualità.
- Verifica dei risultati e approvazione del rapporto di qualifica.
- Approvazione, insieme al Responsabile Generale, dell'Autorizzazione all'uso del sistema a seguito dell'attività di qualifica.

La funzione dell'Ufficio Tecnico/Ingegneria Clinica è responsabile delle seguenti attività:

- Fornire al Responsabile di Qualifica i dati di riferimento, la documentazione tecnica e i disegni aggiornati necessari per l'esecuzione delle attività di qualifica.
- Approvazione dell'Autorizzazione all'uso del sistema (celle di manipolazione ed impianti HVAC) a seguito della qualificazione operativa unitamente alla funzione QA Site.
- Addestramento del personale addetto all'uso e alla manutenzione del sistema.
- Organizzazione ed esecuzione di manutenzione programmata ai sistemi HVAC e celle/isolatori.
- Assistenza al Responsabile della Qualifica durante le prove di qualifica (se necessario).

La funzione Laboratorio di Microbiologia è responsabile delle seguenti attività:

- Esecuzione dei test di crescita microbica sui terreni impiegati, produzione dei risultati di lettura e di un report certificato riassuntivo delle analisi eseguite.

5. Validazione e qualifica degli ambienti

5.1 Note generali

Gli ambienti in esame tipicamente presenti in una Medicina Nucleare sono così suddivisi:

- ambienti (celle) per la manipolazione di radiofarmaci in classe di grado farmaceutico A dove il prodotto radiofarmaceutico è esposto (operazioni di ripartizione, diluizione, preparazione dosi-siringa, sterilizzazione terminale). In tali ambienti vengono eseguite le operazioni a più elevato rischio di contaminazione. Nelle Medicine Nucleari sono spesso impiegati isolatori;
- ambienti (celle/ambienti) che servono alla produzione/manipolazione di radiofarmaci in classe di grado farmaceutico inferiore ad A (B, C) utili alla preparazione/produzione radiofarmaceutica, dove non vi è esposizione diretta del prodotto. Nelle Medicine Nucleari si riconoscono come ambienti B le precamere degli isolatori mentre le celle che contengono moduli di sintesi devono essere classificate almeno in grado C;
- ambienti (locali) di grado farmaceutico D ove operano gli operatori e dove sono solitamente collocate le celle di manipolazione.

E' possibile integrare le classi A e B utilizzando un isolatore composto da una camera di lavoro in classe A e da una o due camere di classe B.

I test da eseguire sono di seguito riportati e prevedono la qualifica e la validazione degli ambienti ed aree di lavoro in Medicina Nucleare sulla base delle verifiche particellari, microbiologiche oltre che dei parametri ambientali.

E' necessario che sia predisposto un lay-out dell'area oggetto dello studio (o lay-out della radiofarmacia) da inserire nel Modulo allegato 1 che metta in evidenza:

- classificazione prevista e da verificare degli ambienti (locali, cappe, celle/isolatori);
- valori dimensionali dei locali (area superfici, altezza, volumi) e delle cappe/celle/isolatori;
- posizione e dimensioni delle griglie di mandata e ripresa per ogni locale;
- apertura delle porte (che devono essere interbloccate);
- direzione prevista dei flussi di aria sulla base delle depressioni impostate con l'impianto HVAC.

I test prevedono l'impiego di strumenti calibrati periodicamente e i dati di tale operazione, a garanzia della misura effettuata, devono essere riportati nel Modulo allegato 2.

I moduli allegati 2-9 riportano una breve descrizione, i dati ottenuti ed il risultato della convalida.

Il riassunto dei risultati di tutti i test viene riportato sul Modulo riassuntivo allegato 10.

In caso di NON CONFORMITA' è previsto il Modulo allegato 11.

5.2 Analisi dei rischi

I test da eseguire per la qualifica dei sistemi per i quali si applica il presente protocollo sono stati definiti sulla base dei requisiti normativi ed i parametri ambientali devono essere analizzati alla luce dei potenziali rischi (di seguito si riportano alcuni esempi di verifiche preliminari e test sui parametri critici suggeriti per elaborare un'analisi del rischio).

PARAMETRI CRITICI – AMBIENTI DI GRADO FARMACEUTICO IN MEDICINA NUCLEARE							
	Parametro	Critico		Motivo	Test necessario		Si: No: Azione Motivo
		Si	No		Si	No	
1	Qualità dello stato del sistema – Prerequisiti all'attività di qualificazione	✓		Lo stato di qualificazione di un sistema deve essere antenuto nel tempo	✓		Verificare che il protocollo utilizzato sia in stato valido e che eventuali deviazioni riscontrate nella qualificazione precedente siano state risolte. Gli strumenti del sistema devono essere stati tarati ed eventuali modifiche al sistema devono essere gestite secondo la procedura di Change Management.

PARAMETRI CRITICI – AMBIENTI DI GRADO FARMACEUTICO IN MEDICINA NUCLEARE							
	Parametro	Critico		Motivo	Test necessario		Si: No: Azione Motivo
		Si	No		Si	No	
2	Documentazione del sistema	✓		La gestione del sistema secondo le NBP-MN prevede la presenza di procedure scritte.	✓		Verificare la presenza delle procedure di uso e manutenzione del sistema, dell'elenco strumenti, nonché di procedure specifiche (campionamento, pulizia, ...). Procedure e risultati devono risultare disponibili all'ispezione.
3	Addestramento	✓		Errori umani nella gestione del sistema potrebbero causare risultati non affidabili, errori nella documentazione generata o danneggiamento del sistema.	✓		Verificare l'avvenuto addestramento del personale addetto all'uso ed alla manutenzione del sistema.
4	Strumentazione di riferimento	✓		L'utilizzo di strumentazione di riferimento fuori taratura potrebbe pregiudicare i risultati dell'attività di qualificazione, fornendo risultati non affidabili.	✓		Riportare l'elenco della strumentazione di riferimento utilizzata per le prove di qualificazione, verificandone la validità dello stato di taratura.
5	Portata aria	✓		In caso di portata dell'aria insufficiente, i requisiti particellari e microbiologici potrebbero non essere garantiti	✓		Verificare che la portata dell'aria nei locali sia conforme a quanto richiesto e che il numero di ricambi/h riscontrato sia sufficiente a garantire la qualità particellare e microbiologica richiesta dalla classificazione.
6	Black-out del sistema	✓		In caso di interruzione dell'erogazione dell'energia elettrica i locali potrebbero non rispettare i limiti particellari previsti per la classe di appartenenza		✓	Il test potrebbe danneggiare gli impianti. Si fa comunque riferimento al punto 13 della presente analisi dei rischi.
7	Integrità e idoneità dei filtri assoluti terminali	✓		In caso di filtri non idonei o non integri, i requisiti particellari e microbiologici potrebbero non essere garantiti	✓		Ad ogni sostituzione/nuova installazione dei filtri o, comunque, almeno ogni 2 anni verificare l'integrità degli elementi filtranti e delle guarnizioni di tenuta.

PARAMETRI CRITICI – AMBIENTI DI GRADO FARMACEUTICO IN MEDICINA NUCLEARE							
	Parametro	Critico		Motivo	Test necessario		Si: No: Azione Motivo
		Si	No		Si	No	
8	Pressioni differenziali/	✓		In caso di flussi pressori non adeguati, la classe ambientale dei locali potrebbe venire compromessa	✓		Verificare che il flusso dell'aria e le pressioni dei locali siano conformi ai dati di riferimento e che garantiscano la separazione fra locali di classe differente.
9	Temperatura	✓		Una temperatura superiore ai limiti potrebbe influenzare la qualità del prodotto e/o il comfort degli operatori	✓		Verificare che la temperatura all'interno dei locali sia conforme a quanto richiesto dalle specifiche.
10	Umidità Relativa	✓		Una umidità relativa fuori limite potrebbe influenzare la qualità del prodotto e/o il comfort degli operatori	✓		Verificare che l'umidità relativa all'interno dei locali sia conforme a quanto richiesto dalle specifiche
11	Qualità microbiologica dell'aria	✓		Una contaminazione microbiologica superiore ai limiti potrebbe influenzare negativamente la qualità dei prodotti finiti	✓		Verificare che la carica microbiologica dell'aria all'interno dei locali sia conforme a quanto richiesto dalle specifiche previste per le varie classi ambientali.
12	Qualità particellare dell'aria	✓		Una contaminazione particellare superiore ai limiti potrebbe influenzare negativamente la qualità dei prodotti finiti	✓		Verificare che la conta particellare dell'aria all'interno dei locali sia conforme a quanto richiesto dalle specifiche previste per le varie classi ambientali.
13	Tempo di Clean-up (Recovery)	✓		In caso di arresto volontario o involontario del sistema è opportuno conoscere il tempo necessario al ripristino delle condizioni ambientali corrette	✓		Almeno ogni due anni verificare in quanto tempo il sistema è in grado di ripristinare le condizioni ambientali previste per la classe specificata

5.3 Registrazione in moduli dedicati

La documentazione deve essere riportata sui moduli ed archiviata come riportato nella sezione 7.

6. Descrizione ed operatività dei test di validazione e qualifica degli ambienti

Premessa: le condizioni ambientali devono essere monitorate con una frequenza definita, e le posizioni dove avvengono le misurazioni devono derivare da una formale analisi del rischio nonché dai risultati ottenuti a seguito della classificazione dei locali.

6.1 Verifica portata aria ai locali

La funzionalità dell'impianto HVAC determina il numero di ricambi d'aria/ora nei vari ambienti, parametro strettamente legato alla temperatura, all'umidità relativa e alla purezza dell'aria. La temperatura ambientale e l'umidità non condizionano solitamente gli standard qualitativi di pulizia degli ambienti ma devono garantire delle condizioni lavorative del personale operante adeguate e comunque confortevoli, oltre che il funzionamento ottimale delle apparecchiature.

Modalità operativa:

La funzionalità e l'efficienza dei filtri HEPA deve essere verificata misurando la portata e la velocità dell'aria con strumenti tarati, come balometri o anemometri a ventola o a filo caldo. Lo strumento deve essere posizionato frontalmente al diffusore di mandata dell'aria. Si effettua la registrazione della mandata dopo la stabilizzazione del segnale.

L'espressione dei risultati deve avvenire come numero di ricambi d'aria/ora (R) ed è determinato dal rapporto tra la portata d'aria Q e la cubatura del locale C.

Pertanto: $R = Q/C$

I ricambi d'aria/ora devono risultare $\geq 10/h$ per i locali/ambienti di lavoro.

Per i diffusori di mandata è necessario fare riferimento al lay-out della radiofarmacia fornito dall'Ufficio Tecnico o Ingegneria Clinica.

Le verifiche e le operazioni di cui sopra vengono in genere demandate al servizio tecnico dell'azienda ospedaliera oppure, qualora tale servizio non sia disponibile, affidate ad aziende esterne.

6.2 Verifica delle pressioni differenziali

Il gradiente di pressione differenziale tra ambienti con diversa funzione operativa è un elemento determinante per assicurare la protezione sia dell'ambiente sia del prodotto radiofarmaceutico. Nella letteratura tecnica farmaceutica si trovano generalmente descritte tre soluzioni progettuali diverse, ciascuna avente vantaggi e svantaggi in relazione ai processi caratteristici della Medicina Nucleare (Cascata di pressione con gradiente negativo; Soluzione "a bolla", o a barriera positiva; Soluzione "a pozzo", o a barriera negativa).

Indipendentemente dalla soluzione impiegata in Medicina Nucleare la misurazione della pressione differenziale e la verifica che sia sufficiente ad "isolare i locali" è fondamentale, a garanzia del mantenimento delle classi degli ambienti costituenti il sistema produttivo e di manipolazione dei radiofarmaci. Il flusso delle pressioni fra i locali deve rispondere a

quanto indicato nel lay-out pressioni. Fra una classe ambientale e l'altra deve esistere un differenziale di pressione $\geq 10-15$ Pa (dove l'area a classificazione più elevata si trova a una pressione superiore rispetto a quella classificazione inferiore). Tra locali con stessa classificazione, ma per i quali è previsto un determinato flusso d'aria, deve essere verificata la direzione.

Modalità operativa:

Nella pratica viene assicurata la chiusura di tutte le porte interbloccate dei locali per un tempo sufficiente alla stabilizzazione delle pressioni di ciascun locale. Mediante manometro differenziale viene misurata la pressione del locale rispetto agli ambienti confinanti.

L'espressione dei risultati avviene come pressione differenziale in pascal.

6.3 Verifica della temperatura

I parametri microclimatici tra i quali temperatura e umidità relativa, devono essere tali da rendere confortevole l'operatività del personale abbigliato in modo idoneo. Ne consegue che, a livello impiantistico, la temperatura e l'umidità dell'ambiente dovranno essere regolate in relazione alle necessità operative interne alla radiofarmacia della Medicina Nucleare ed anche in funzione della tecnologia presente. Anomalie a carico di questo impianto possono infatti determinare un numero di ricambi/ora insufficiente, oppure valori di temperatura e umidità relativa non adeguati. La temperatura deve essere tale da non arrecare danno alle preparazioni per uso farmaceutico. Nei locali e nelle aree classificate la temperatura non è definita dalla normativa, ma sarà definita dall'utente in un range ragionevole (ad esempio compresa tra 18 e 23°C).

Modalità operativa:

Per la misurazione il termoisigrometro deve essere posizionato al centro dell'ambiente di interesse ad un'altezza di circa 1,5 m dal pavimento. Dopo un tempo sufficiente al condizionamento delle sonde viene effettuata la lettura e la registrazione della temperatura, espressa in gradi Celsius (°C).

6.4 Verifica dell'umidità relativa

Per l'aspetto generale su questo parametro microclimatico si fa riferimento al punto 5.3. L'umidità deve essere tale da non arrecare danno alle apparecchiature presenti negli ambienti classificati.

Modalità operativa:

Le modalità di misura sono quelle riportate nel punto 5.3 ed il valore di umidità viene espresso come umidità relativa (UR) in percentuale %.

La normativa non prevede un valore specifico di umidità relativa nei locali/aree classificate, ma deve essere definito un range di convalida che sia ragionevole e che non arrechi disturbo alle normali attività degli operatori e delle apparecchiature (ad esempio tra 35% e 60%).

6.5 Verifica della classe particellare

La classificazione particellare di un ambiente/cella/isolatore è definita nell'Annex 1 delle EuGMP che riporta i limiti massimi consentiti di particelle per ciascuna classe e stabilisce che "Clean rooms and clean air devices" siano classificati in accordo con la EN ISO 14644 in termini di classi ISO.

Tabella I: i livelli massimi di contaminazione particellare consentiti (Annex 1)

Grado	Numero massimo permesso di particelle per m ³ di aria uguali o maggiori della dimensione riportata nella tabella sotto riportata			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	ND	ND

Tabella II: numero massimo di particelle con differenti diametri (da 0,1 a 5 micrometri) ammesse per m³ di aria campionata (ISO 14644-1), ND = not defined

Classificazione ISO (N)	Numero massimo permesso di particelle per m ³ di aria uguali o maggiori della dimensione riportata nella tabella sotto riportata					
	0.1 µm	0.2 µm	0.3 µm	0.5 µm	1 µm	5 µm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10000	2370	1020	352	83	
ISO Class 5	100000	23700	10200	3520	532	29
ISO Class 6	1000000	237000	102000	35200	8320	293
ISO Class 7	ND	ND	ND	352000	83200	2930
ISO Class 8	ND	ND	ND	3520000	832000	29300
ISO Class 9	ND	ND	ND	35200000	8320000	293000

Tabella III: armonizzazione tra Annex 1 e ISO 14644 in termini di grado di classificazione.), ND = not defined

		Numero massimo permesso di particelle per m ³ di aria uguali o maggiori della dimensione riportata nella tabella sotto riportata			
		At rest		In operation	
Grado	ISO	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	4,8	3520	20	3520	20
B	5	3520	29	352000	2900
C	7	352000	2900	3520000	29000
D	8	3520000	29000	ND	ND

Nota: La massima concentrazione ammessa per dimensione particellare e grado è calcolata sulla base della seguente espressione

$$C_n = 10^N \cdot \left(\frac{0,1}{D}\right)^{2,08}$$

C_n massima concentrazione ammessa (part./m³) (max 3 cifre significative)

N numero di classificazione ISO (minimo incremento consentito 0,1)

D dimensione della particella considerata (µm)

0,1 costante (µm)

2,08 costante

6.5.1 Metodo di campionamento delle particelle

La conta particellare viene effettuata utilizzando strumenti che misurano il numero di particelle in base alla dimensione nell'unità di tempo e per unità di volume. Il monitoraggio può essere di tipo manuale, sequenziale o in continuo.

Il sistema di monitoraggio della concentrazione delle particelle in aria può essere costituito da singoli sensori o contatori di particelle, oppure da sistemi dotati di più sonde ambientali connesse ad un singolo contatore per mezzo di un dispositivo sequenziale o combinazione di questi.

Sono da preferirsi sistemi per la conta particellare aventi tubi di raccolta corti, per evitare la precipitazione di particelle pesanti (>5.0 µm) che porterebbe ad una misura inferiore al reale.

6.5.2 Calcolo del volume di aria da campionare

Al fine di rendere statisticamente rilevante l'attività di campionamento dell'aria alla ricerca di eventuali particelle presenti e quindi lo stato d'uso dell'area in analisi, è necessario aspirare un volume d'aria opportuno.

Il volume minimo per ciascun punto di campionamento si può ricavare dalla seguente espressione:

$$V_s = (20/C_n) \times 1000$$

Il volume minimo da campionare per ciascun punto non può comunque essere inferiore a 2 litri riferito ad un tempo minimo di un minuto. Inoltre per la classificazione di aree di grado farmaceutico A (ISO 4.8) dovrebbe essere campionato ed analizzato almeno 1 m³ di aria e, nelle misure eseguite "in operation", per la completa durata delle operazioni con maggiore criticità (ad esclusione delle operazioni che comportano un rischio radiologico, dove può essere considerata la possibilità di fare una simulazione delle operazioni).

Le misure per le condizioni "at rest" dovrebbero essere eseguite dopo un periodo di inattività nelle aree considerate, raggiungibili dopo un periodo di "clean up" di 15-20 minuti circa (valore guida).

La scelta dei punti di campionamento non è casuale ma viene fatta sulla base dell'analisi del rischio e tenendo conto della presenza di apparecchiature, di personale, di sistemi di flusso d'aria.

La ISO 14644-1 (seconda edizione 15/12/2015) contiene una tabella che indica il numero minimo di punti da misurare sulla base della superficie della clean room/clean air device (Tabella A.1).

Table A.1 — Sampling locations related to cleanroom area

Area of cleanroom (m ²) less than or equal to	Minimum number of sampling locations to be tested (<i>N_L</i>)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
> 1 000	See Formula (A.1)

Nota: Si esclude che le aree di una radiofarmacia siano superiori a 1000 m²

La posizione dei punti di campionamento deve essere scelta secondo la seguente metodica: dividere l'ambiente in settori uguali e selezionare un punto rappresentativo per ciascun settore.

Il punto rappresentativo deve tener conto del lay-out, della disposizione delle apparecchiature, della disposizione dei sistemi di immissione e ripresa dell'aria. Idealmente il punto dovrebbe essere quello che presenta un valore massimo di recovery time. La valutazione dei dati ottenuti consente di stabilire o di modificare la frequenza dei test di verifica sempre a seguito di una accurata analisi del rischio.

6.5.3 Tracciabilità del campionamento particellare

Ogni campionamento particellare deve essere chiaramente identificato e devono poter essere rintracciati:

- il luogo di campionamento, la data e l'ora. Si suggerisce di impiegare il modulo allegato
- il nome dell'operatore che ha eseguito il campionamento
- attività at rest/in operation
- il volume e la superficie di campionamento
- lo stato delle attrezzature/strumentazione impiegate per il campionamento

6.6 Qualifica microbiologica

Il Monitoraggio Microbiologico Ambientale (MAM) è una metodica che comprende:

- Valutazione quantitativa/qualitativa della carica microbica aereodispersa
- Valutazione quantitativa/qualitativa della carica microbica presente su superfici e guanti degli operatori

La classificazione microbiologica di un ambiente/cella/isolatore è definita nell'Annex 1 che riporta i limiti massimi consentiti per ciascuna classe (ND = not defined)

Tabella IV: limiti per la contaminazione microbiologica (a) valori medi, ND = not defined

	Limiti per la contaminazione microbiologica ^(a)			
Grado farmaceutico	Campionamento aria cfu/m ³	Piastre per sedimentazione diametro 90 mm cfu/4h	Piastre da contatto diametro 55 mm cfu/piastra	5 impronte guanto da lavoro (cfu/guanto)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	ND
D	200	100	50	ND

Tutte le tipologie di microrganismi possono essere presenti nell'aria e sulle superfici: batteri, funghi, protozoi, virus capaci di resistere in un mezzo esterno.

Occorre redigere un dettagliato protocollo di campionamento avendo anticipatamente individuato le possibili fonti di rischio biologico e gli eventuali punti critici. Se sono presenti impianti di condizionamento si effettua un prelievo anche in corrispondenza della griglia dell'aria a 30-50 centimetri di distanza da essa. I microrganismi vengono fatti moltiplicare su idonei terreni di coltura per la loro quantificazione e identificazione.

I terreni di coltura sono dei sistemi solidi o liquidi contenenti sostanze nutritive costituite da fonti di C,H,O,N,S,P sotto forma di aminoacidi e zuccheri che forniscono un ambiente ottimale per la crescita dei microrganismi (ad esempio Trypticase Soy Agar (TSA) per la crescita batterica totale, Sabouraud Dextrose Agar (SDA) Terreno a base di peptoni supplementato con destrosio per supportare la crescita di funghi).

Sono da preferirsi terreni disidratati o già pronti controllati dal produttore evitando di preparare i terreni dai singoli ingredienti. Deve essere valutata l'esecuzione di test di sterilità e fertilità sulle piastre impiegate in parallelo alle analisi eseguite per le convalide degli ambienti. Sulle confezioni di terreni è opportuno apporre la data di apertura.

L'identificazione dei contaminanti nei campioni risultati positivi permette di valutare l'efficacia delle pulizie e aiuta nella ricerca di fonti inquinanti. E' utile considerare che i metodi di monitoraggio con l'impiego di terreno solido o liquido sono in grado di rilevare solo la frazione vitale metabolicamente attiva cioè la frazione in grado di riprodursi e formare colonie visibili. Inoltre le tecniche di campionamento possono indurre una condizione di stress per i microrganismi compromettendone la vitalità (sottostima). Per questo motivo è bene fare sia campionamenti attivi che passivi per aumentare l'informazione sulla cinetica della distribuzione dei microrganismi.

Nelle aree di classe A (cappe/isolatori) devono essere utilizzate piastre confezionate in un triplice imballo e sterilizzate per irradiazione.

Ogni strato viene tolto man mano che si procede verso l'interno della camera bianca, in modo da evitare possibili contaminazioni.

6.6.1 Campionamento attivo dell'aria

Permette di rilevare la carica microbica aerodispersa con una approssimazione del 70–80%. Si utilizza il SAS (Surface Air System), strumento portatile con il quale una quantità misurata di aria è convogliata attraverso un coperchio sotto il quale è collocata una piastra contenente uno specifico terreno di coltura. Gli strumenti utilizzati devono permettere l'aspirazione di 1m³ di aria senza causare la disidratazione del terreno. Il campionamento correla il numero di microrganismi a un volume noto di aria, infatti il parametro di misura è espresso in cfu/m³.

L'aria viene aspirata a velocità costante, per un tempo variabile, attraverso una testata dotata di piccoli fori. Il flusso d'aria è convogliato sulla superficie del terreno nutritivo di una piastra scelto in funzione del tipo di test microbiologico che si intende eseguire.

Esistono in commercio modelli diversi di SAS con la possibilità di campionare 100-180 litri di aria al minuto. Nelle Clean Rooms/Clean Air Devices è necessario campionare un elevato volume di aria in quanto la contaminazione ambientale è molto limitata e pertanto esistono minori probabilità statistiche di “catturare” i microrganismi.

Sono disponibili in commercio anche campionatori a doppia camera di aspirazione che consentono di eseguire contemporaneamente due prelievi con due terreni nutritivi specifici per le conte microbiche ad esempio per carica batterica e micetica o per eseguire un campionamento in doppio in modo da calcolare la media ottenuta. Con questi SAS il campionamento di 1000 litri avviene in meno di 3 minuti permettendo di dimezzare i tempi.

Il SAS utilizzato deve avere un certificato di taratura valido e va pulito e disinfettato utilizzando alcool isopropilico al 70% prima di ogni utilizzo.

Modalità operativa:

Se il SAS viene impiegato per una misura in un locale, lo strumento deve essere posizionato su stativo, a circa 1.5 metri di altezza da terra, orientando la testata in modo da simulare la posizione della testa del lavoratore. Se non è possibile utilizzare lo stativo, il campionatore potrà essere posizionato su un adeguato supporto stabile o, in alternativa, tenuto in mano dall'operatore stesso, mantenendo immutata l'altezza da terra. Se viene applicato per la misura in una cappa o cella schermata è possibile collocare lo strumento direttamente sul piano da lavoro verticalmente riproducendo la posizione dei guanti all'interno della cella durante le operazioni.

1. Rimuovere la testata d'aspirazione (possibilmente utilizzare testate sterili)
2. Inserire una piastra pronta nell'alloggiamento (e rimuoverne il coperchio (evitare la contaminazione con “droplet”)
3. Riposizionare la testata d'aspirazione (evitare di toccare i fori)
4. Selezionare il volume d'aria desiderato e premere start. Il flusso d'aria è diretto sulla superficie della piastra.
5. Alla fine del ciclo rimuovere la testata d'aspirazione
6. Chiudere la piastra, rimuoverla e sigillarla con nastro adesivo/parafilm.

Vantaggi del campionamento attivo:

1. Permette l'aspirazione dell'aria confinata
2. Minimizza le differenze di distribuzione dei microrganismi dovute alle correnti, alla temperatura ed alle dimensioni degli aggregati aerodispersi

Svantaggi del campionamento attivo:

1. Durata del campionamento breve per evitare la disidratazione del terreno

2. Possibile sottostima per fenomeni di aggregazione microbica su piastra che porta alla sovrapposizione delle colonie

5.6.2 Campionamento passivo dell'aria

Consiste nell'esposizione nell'ambiente, per opportuni intervalli di tempo, di piastre, «settle plates», petri con diametro di 90 millimetri contenenti terreno di coltura. Le piastre vengono mantenute aperte per tutta la durata della lavorazione (classe A) e almeno per 4 ore; i risultati si esprimono in cfu/4h



I microrganismi, veicolati da particelle solide o liquide, si raccolgono sulle piastre. L'efficienza di raccolta dipende dalle caratteristiche aerodinamiche delle particelle e dalla ventilazione dell'ambiente.

Modalità operativa:

- La piastra viene aperta ed il terreno è lasciato in esposizione nell'ambiente da controllare.

Vantaggi del campionamento passivo:

1. Semplice ed economico
2. Permette l'aspirazione dell'aria confinata
3. Minimizza le differenze di distribuzione dei microrganismi dovute alle correnti, alla temperatura e alle dimensioni degli aggregati aereodispersi
4. Permette di valutare il numero di microrganismi che si depositano sugli oggetti
5. Facilità di posizionamento anche in punti critici

Svantaggi del campionamento passivo:

1. Non è quantitativo in quanto non permette la correlazione con il volume dell'aria
2. bassa sensibilità (carica microbica < rispetto al SAS) perché la distribuzione non è uniforme, la velocità di sedimentazione del particolato non è uniforme e la temperatura ambiente condiziona il deposito
3. ridotti volumi di aria campionata

6.6.3 Controllo delle superfici

La contaminazione delle superfici (pareti, piani di lavoro, apparecchiature), causata dal deposito del bioaerosol sospeso nell'aria, dal contatto con l'uomo e dal contatto con materiali contaminati, può essere verificata utilizzando piastre da contatto, tamponi (Swabs) o Slides.

I prelievi devono essere eseguiti su superfici asciutte.

Il protocollo di campionamento Il protocollo di campionamento viene predisposto scegliendo anche i punti critici: in prossimità dei punti di produzione in cui potrebbe verificarsi la contaminazione del prodotto, o in prossimità di una presa d'aria. Al fine di ottenere una adeguata riproducibilità e comparabilità il campionamento viene in genere eseguito sempre negli stessi punti critici individuati.

Piastre da contatto:

Si utilizzano piastre da contatto con diametro di 55/60 millimetri con il terreno di coltura in rilievo, che, formando una superficie convessa, permette di asportare per adesione i microrganismi presenti sulle superfici (tempo di contatto circa 10 secondi Consentono di determinare il valore di unità formanti colonia (cfu) riferito all'area di contatto della piastra con la superficie interessata dal prelievo. Parametro di misura è cfu/piastra. In genere si utilizzano piastre con TSA (con o senza agente neutralizzante) per la carica batterica totale e piastre con SAB (con o senza agente neutralizzante) per la carica micetica totale. E' possibile utilizzare un applicatore temporizzato a peso standardizzato con maggiore omogeneità di pressione della piastra sulla superficie migliorando la riproducibilità e compatibilità del dato. Occorre considerare il fatto che le piastre da contatto lasciano tracce di terreno sulla superficie ed è quindi necessario pulire accuratamente le superfici dopo il test

Modalità operativa:

1. Prendere una piastra da contatto afferrandone il fondo
2. Inserire la piastra in uno specifico applicatore in modo che l'agar sia rivolto verso la superficie da campionare
3. Applicare una pressione uniforme e costante all'intera area per 10 secondi
4. Scrivere sul fondo della piastra, con un pennarello indelebile, un riferimento del punto di prelievo
5. Riporre la piastra chiusa, con il fondo contenente il terreno verso l'alto (chiudendola con del nastro adesivo/parafilm).

Tamponi(Swabs):

Sono bastoncini con cotone o materiale sintetico ad una estremità , utili su superfici bagnate, irregolari o non facilmente accessibili e sono considerati una valida alternativa

alle piastre quando la contaminazione attesa è molto elevata; hanno lo svantaggio di essere difficilmente standardizzabili e confrontabili e di richiedere la successiva semina su terreno di coltura. Si tratta di una analisi qualitativa e semiquantitativa. La dimensione della superficie deve essere registrata in quanto il risultato deve essere espresso come cfu. Il campione deve essere processato entro 3h dal prelievo. I microrganismi si conservano vitali per non più di 24 ore.

Modalità operativa:

1. Identificare la superficie da campionare ed appoggiarvi il delimitatore sterile.
2. Applicare il delimitatore (sterile o sterilizzato) di area (10x10cm) sulla zona prescelta.
3. Aprire la busta contenente il tampone e la provetta e afferrare il tampone all'estremità dell'asta.
4. Inumidire la punta del tampone nella soluzione sterile.
5. Effettuare il campionamento strofinando il tampone sulla superficie delimitata in direzione orizzontale, poi in direzione verticale e poi nelle due direzioni oblique per almeno 30 secondi, e ruotare il tampone ad ogni cambio di direzione.
6. Inserire il tampone nella provetta e chiudere accuratamente il tappo.



Slides:

Sono costituite da un tubo sterile trasparente che ha al suo interno una lastrina su cui c'è il terreno di coltura. Sono utili per campionare superfici non piane e oggetti.



6.6.4 Guanti degli operatori

Il controllo microbiologico dei guanti degli operatori consente la verifica delle corrette procedure da parte del personale per la prevenzione del rischio di contaminazioni.

Modalità operativa:

1. Si utilizzano, allo scopo, piastre da 84-90 millimetri di diametro riempite con terreni nutritivi adatti alla ricerca dei parametri desiderati (ad esempio, carica totale batterica e fungina).
2. Le piastre devono essere posizionate su un piano stabile, evitando contaminazione esterne durante il sollevamento e la chiusura del coperchio.

3. Al termine delle fasi critiche della procedura, si fanno adagiare e premere delicatamente sul terreno, per 10 secondi, i polpastrelli di un guanto del lavoratore.
4. I risultati sono espressi in termini di cfu/5 polpastrelli.

6.7 Trasporto

Le condizioni di trasporto devono essere dettagliate in un protocollo e concordate con il laboratorio di microbiologia che procede alla lettura. In particolare vanno concordati i tempi di consegna e le modalità di conservazione dei campioni nel caso in cui non si proceda all'immediato invio al laboratorio microbiologico. Occorre ridurre al minimo le alterazioni che possono verificarsi nei campioni a tutela della loro integrità; il trasporto deve avvenire nel più breve tempo possibile. Confezionare i campioni in modo da resistere agli urti e alle sollecitazioni evitando che le piastre si rovescino o si rompano durante il trasporto. Verificare che tutte le piastre siano bloccate con nastro adesivo/parafilm. Le piastre devono essere messe in posizione rovesciata per evitare perdite di umidità che potrebbero danneggiare i microrganismi. Le condizioni e le eventuali anomalie verificatesi durante il trasporto devono essere opportunamente documentate.

Ogni campione deve essere chiaramente identificato e devono poter essere rintracciati:

- il luogo di campionamento, la data e l'ora
- il nome dell'operatore che ha eseguito il campionamento
- l'attività svolta nel locale al momento del prelievo
- il volume e la superficie di campionamento
- il terreno di coltura utilizzato
- le modalità di trasporto dei campioni
- lo stato delle attrezzature/strumentazione impiegate per il campionamento

6.8 Incubazione

Piastre/tamponi/slides sono incubati in appositi termostati a temperature controllate:

20 – 25°C per 5- 7 giorni (lieviti e muffe)

30 – 35°C per 2 – 3 giorni (batteri)

Durante l'incubazione le piastre vengono controllate periodicamente in modo da verificare la crescita di eventuali colonie; il fondo centimetrato permette la conta delle colonie (occhio nudo – penna elettronica – conta colonie ottico); il numero di unità formanti colonia (cfu) va riferito alla superficie della piastra/guanti.

6.9 Clean-up (Recovery consigliato)

Per un approccio più completo al mantenimento della classificazione ambientale, viene raccomandata l'esecuzione della verifica del tempo che intercorre tra l'uscita dalle condizioni di specifica relative alla contaminazione particellare e al suo rientro in classe.

Questa situazione può avvenire nel caso di guasti o situazioni accidentali che determinano il blocco dell'impianto HVAC. Questa situazione dovrebbe essere prevista nel caso in cui l'impianto sia soggetto a fermi periodici in base alle prove da carico dell'impianto che eroga la tensione alla struttura di Medicina Nucleare.

Il tempo che intercorre dal blocco al ripristino delle condizioni operative stabilite nelle convalide ambientali nello specifico parametro delle conte particellari si definisce come periodo di "clean up". Il periodo di "clean up" in condizioni "at rest" dovrebbe essere di 15-20 minuti (valore di riferimento).

Modalità operativa:

Verifica del comportamento durante le cadute di tensione e successivamente al ripristino Il test consiste nel togliere tensione al sistema verificando che, al momento del ripristino, il comportamento dello stesso sia conforme a quanto riportato nelle specifiche e/o manuali d'uso. Si effettua la misura delle conte particellari come riportato al punto 5.5.

7. Frequenza dei campionamenti ambientali

La classificazione di un ambiente di lavoro (clean rooms/clean air devices) è formulata attraverso una serie di fattori la cui implementazione e il cui mantenimento garantiscono la classe operativa.

Fase I : è la fase di convalida dell'impianto, dei filtri HEPA e di tutte le attrezzature (cappe e isolatori) con la valutazione del numero di ricambi d'aria/ora, della temperatura, dell'umidità, della purezza dell'aria e della carica microbica dell'aria e delle superfici. E' consigliabile effettuare campionamenti estesi arrivando a mappare le aree in modo tale da definire i punti ritenuti più critici sulla base impiantistica e logistica. E' noto che alcune criticità dell'impianto o del posizionamento di cappe/isolatori derivano dall'impossibilità di creare strutture "ex novo" ma dalla necessità di adeguare locali pre-esistenti con dei limiti strutturali. La conoscenza dei questi limiti, in fase di convalida, consente di impostare la fase di monitoraggio in maniera consapevole.

Fase II : rappresenta il cuore del sistema in quanto i responsabili stabiliscono le modalità operative che consentono di garantire l'assicurazione della sterilità delle preparazioni radiofarmaceutiche.

- Procedure per l'ingresso/uscita dei materiali e del personale
- Procedure di vestizione
- Procedure operative
- Formazione del personale

Fase III: è la fase di monitoraggio nel tempo. Permette di individuare i fattori di rischio insiti nell'impianto o nei processi di lavoro, valutare l'efficienza dell'impianto, valutare l'influenza del personale nell'area di lavoro e promuovere la formazione dei lavoratori. Scopo ultimo del monitoraggio è quello di verificare che gli accorgimenti pianificati siano correttamente attuati e continuino a risultare idonei e sufficienti. E' compito dei responsabili stabilire la frequenza e le modalità operative dei controlli particellari e microbiologici sia in considerazione di quanto emerso in fase di convalida iniziale, sia in considerazione dei trend degli andamenti dei parametri raccolti. Occorre prestare attenzione al fatto che, per ottenere una adeguata riproducibilità e comparabilità, i campionamenti devono essere eseguiti, quando possibile, sempre negli stessi punti critici individuati. L'analisi dei trend fornisce infatti utili elementi per definire anche strategie di manutenzione predittiva.

La posizione dei punti critici da controllare deve essere decisa alla luce dell'analisi del rischio, dove si può verificare il trasferimento di contaminazione nel prodotto. E' pertanto fondamentale decidere la frequenza di monitoraggio dei punti critici di controllo e degli effetti di parametri quali: pressioni differenziali, velocità e portata dell'aria, variazioni dell'efficienza dei filtri HEPA, uniformità dei flussi d'aria e recovery time.

Tutti i parametri critici per il trasferimento di contaminanti devono essere monitorati con una giustificata frequenza.

In caso di eventi particolari (contaminazioni, installazione di nuove apparecchiature, nuovo personale) occorre attivare i controlli senza attendere la scadenza del monitoraggio programmato.

Nella tabella vengono riportate le tipologie di test e le frequenze di riqualifica consigliate (a seconda della classificazione delle aree).

FREQUENZA VERIFICA PER TIPOLOGIA DI AMBIENTE	FREQUENZA DI RIQUALIFICA	
	A, B, C	D
Verifica Documentazione Operativa	ANNUALE	ANNUALE
Verifica Addestramento del Personale	ANNUALE	ANNUALE

FREQUENZA VERIFICA PER TIPOLOGIA DI AMBIENTE	FREQUENZA DI RIQUALIFICA	
	A, B, C	D
Strumenti Utilizzati nelle Verifiche di Qualificazione	ANNUALE	ANNUALE
Verifica Portata Aria ai Locali	N.A.	ANNUALE
Verifica Integrità Filtri terminali	BIENNALE	N.A.
Verifica Pressioni Differenziali	N.A.	ANNUALE*
Verifica Temperatura	N.A.	ANNUALE*
Verifica Umidità Relativa	N.A.	ANNUALE*
Qualificazione Microbiologica	6 MESI	ANNUALE
Verifica Particellare	6 MESI	ANNUALE
Verifica Ripristino classe (Clean-up)	4 ANNI	4 ANNI

Note: Per N.A. (Non Applicabile) si intende a discrezione della struttura

* la verifica della pressione e dei parametri microclimatici dovrebbe essere monitorata quotidianamente seguendo le pratiche di ingresso e di lavoro nelle zone controllate (automaticamente con sistema in continuo o manualmente) e verificata semestralmente o annualmente in occasione delle verifiche ambientali

In sintesi la frequenza delle misure deve essere giustificata opportunamente rispettando:

- la frequenza della periodica classificazione secondo ISO 14644/1
- descrizione e giustificazione dei metodi di misura
- accuratezza, manutenzione e calibrazione degli strumenti di misura
- identificazione e giustificazione delle postazioni di controllo
- identificazione e giustificazione dei criteri di accettazione dei monitoraggi o dei limiti (azione/allerta)
- definizione delle azioni da intraprendere in caso di fuori limite
- con un opportuno formato dei dati registrati
- con metodi, compresi quelli statistici, utilizzati per l'analisi dei trend
- con mezzi per l'archiviazione delle registrazioni
- indicando la frequenza dell'aggiornamento del piano

8. Strumenti di registrazione

Le figure responsabili hanno il compito di stabilire le modalità di registrazione dei risultati ottenuti sia in fase di convalida sia in fase di monitoraggio stabilendone le modalità e i tempi di conservazione.

La riqualificazione intende verificare e documentare che il sistema continua a operare entro i limiti stabiliti e che il funzionamento è sempre in accordo ai documenti e alle specifiche tecniche a disposizione.

Eeguire i test descritti nella sezione 5 impiegando, per la documentazione delle stesse, i moduli relativi. Sarà responsabilità di chi stampa e compila il modulo verificarne la corrispondenza con la versione in vigore.

Contenuto Moduli

La lista dei Moduli proposti, a titolo di esempio, per la tracciabilità nell'esecuzione dei test è presente nella sezione 11.

I Moduli da compilare durante i test sono composti da una prima parte che comprende:

- Descrizione del test
- Criterio di accettabilità o il riferimento dove reperire il criterio: indica i requisiti cui il test deve rispondere.
- Documentazione: spiega come compilare il Modulo e indica eventuali documenti da allegare a supporto del test.
- Commenti: sezione in cui possono essere riportate eventuali annotazioni riguardanti l'esecuzione del test.
- Risultati: riporta l'esito del test (Conforme/Conforme con commenti/Non conforme/giudizio finale sul test).
- Eseguito da: individua la persona che ha effettuato il test.
- Eventuale materiale di supporto per la redazione dei dati raccolti e delle modalità di campionamento.

In caso di non conformità ai criteri di accettabilità indicati compilare il modulo "Gestione delle Non-conformità riscontrate". Il responsabile della qualifica dovrà effettuare una valutazione della criticità di quanto riscontrato e, in caso di non conformità critiche, si dovrà operare come descritto nella procedura interna alla struttura di riferimento.

In caso di non conformità minori, ovvero che non abbiano impatto sullo stato di qualifica del sistema e non pregiudichino l'autorizzazione all'uso dello stesso, invece, si potranno documentare l'azione correttiva e la chiusura della non conformità sul modulo stesso.

Terminata l'esecuzione delle verifiche, il modulo riassuntivo dei test effettuati deve essere firmato e datato per controllo dal Responsabile della qualifica e di Assicurazione di Qualità.

9. Change management

Tutte le modifiche del sistema, successive alla qualificazione, devono essere registrate su uno specifico modulo, in accordo con la procedura di reparto. Per ogni modifica dovrà essere valutato se sia necessaria una nuova qualificazione per il sistema. Se non si richiede una nuova qualificazione è necessario comunque giustificarne il motivo. Tutti i moduli che indicano le modifiche o i cambi dovranno essere gestiti in accordo alle relative procedure.

10. Bibliografia

- Farmacopea Europea in vigore
- Farmacopea Italiana in vigore
- Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento relativo a “Linee guida per l’applicazione delle Norme di Buona preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare – Supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale” n. 274 del 23 novembre 2010 – Serie generale
- EuGMP/Annex 1: EC guide to Good Manufacturing Practice in vigore
- EuGMP/Annex 3: EC guide to Good Manufacturing Practice in vigore
- EuGMP/Annex 15: EC guide to Good Manufacturing Practice in vigore
- EN ISO (14644 – 14698 – 13408) in vigore
- Decreto legislativo 230/95 e s.m.i.
- Decreto legislativo 187/2000
- La qualità nella preparazione dei radiofarmaci, Giovanni Lucignani, 2011 Ed. Springer, ISBN 978-88-470-2020-7

11. Moduli Allegati

Modulo 1 Area di studio-Lay-out Radiofarmacia

Modulo 2 Strumenti utilizzati nelle verifiche di qualifica

Modulo 3 Verifica delle portate d’aria nei locali

Modulo 4 Verifica pressioni differenziali

Modulo 5 Verifica temperatura

Modulo 6 Verifica umidità relativa

Modulo 7 Verifica della Classe Particellare

Modulo 8 Qualifica Microbiologica

Modulo 9 Verifica ripristino classe (CLEAN-UP) (CONSIGLIATA)

Modulo 10 Riassunto delle verifiche effettuate

Modulo 11 Gestione delle NON Conformità riscontrate