

**LINEA GUIDA**

# Media Fill Test

## Convalida Microbiologica, mediante Media Fill Test, del processo di produzione/preparazione e ripartizione in asepsi delle preparazioni radiofarmaceutiche

**INDICE**

1	Glossario .....	2
2	Introduzione .....	2
3	Scopo e Campo di applicazione.....	3
4	Responsabilità e azioni .....	4
5	Attività .....	5
5.1	Il Media Fill Test .....	5
5.2	Pianificazione delle attività .....	5
5.3	Analisi del processo.....	6
5.4	Personale.....	7
5.5	Selezione terreno di coltura.....	7
5.6	Test di fertilità del terreno .....	7
5.7	Controllo di sterilità del terreno .....	8
5.8	Volume di riempimento .....	8
5.9	Redazione e revisione del protocollo di convalida .....	8
5.10	Esecuzione del protocollo .....	8
5.11	Frequenza di esecuzione.....	9
5.12	Trasporto e conservazione dei campioni.....	9
5.13	Analisi dei campioni .....	9
5.14	Investigazioni e azioni correttive .....	10
6	Strumenti di registrazione.....	10
7	Allegati.....	10
8	Bibliografia .....	10

## 1 Glossario

**Batch/lotto:** insieme di tutte le unità di preparazione che si ottengono ripartendo nei contenitori finali una massa omogenea di materiale, come risultato di una singola serie di operazioni di preparazione.

**Bioburden:** numero di microorganismi vitali presenti in un preparato radiofarmaceutico per uso iniettabile prima della sterilizzazione.

**CAPA** (Corrective Action and Preventive Action): gestione dei risultati fuori specifica e messa in atto di eventuali misure Correttive e/o Preventive.

**Cappa a flusso laminare:** apparecchiatura dotata di una zona operativa nella quale avvengono le manipolazioni in regime di ventilazione a flusso laminare unidirezionale verticale e omogeneo di aria sterile (filtrata con appositi sistemi), atta a garantire una classe farmaceutica A.

**Generatore di Radionuclidi:** sistema di produzione di un radionuclide che utilizza un radionuclide progenitore ad emivita relativamente lunga che decade ad un radionuclide discendente, con un tempo di dimezzamento più breve.

**GPT** (Growth Promotion Test): test di fertilità eseguito sul terreno di coltura per verificarne la capacità a supportare la crescita di microorganismi.

**IO:** Istruzione Operativa.

**IO:** Istruzione Operativa.

**Kit per preparazione radiofarmaceutica:** ogni specialità medicinale, per la quale sia stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.), che deve essere ricostituita e/o combinata con dei radionuclidi nella preparazione radiofarmaceutica finale, generalmente prima del suo uso.

**Kit Media-Fill per test e validazione:** prodotto commerciale per l'esecuzione del Media Fill Test.

**Media Fill Test:** Metodo di convalida microbiologica relativa alla preparazione del radiofarmaco in condizioni asettiche eseguita simulando il processo asettico utilizzando terreno di coltura in sostituzione dei materiali solitamente utilizzati; tale procedura è utilizzata anche per qualifica degli operatori.

**Sterilità:** assenza di microrganismi vitali.

**NBP-MN:** Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare.

**Preparazione estemporanea:** preparazione radiofarmaceutica realizzata nel laboratorio di preparazione dei radiofarmaci in base ad una prescrizione medica o alle indicazioni di una Farmacopea.

**OoS** (Out of Specification): risultati fuori specifica.

**RAQ:** Responsabile dell'Assicurazione di Qualità.

**RCQ:** Responsabile dei Controlli di Qualità.

**RG:** Responsabile Generale.

**RP:** Responsabile per le operazioni di Preparazione.

**SOP:** Procedura Operativa Standard.

**Terreno di coltura:** mezzo, solido o liquido, idoneo a supportare lo sviluppo e la crescita di microorganismi.

**Test di fertilità:** test eseguito sul terreno di coltura utilizzato nel Media Fill Test per verificare la capacità a supportare la crescita di microorganismi.

**TSB** (Tryptic Soy Broth, brodo di soia triptico, terreno con estratto di caseina di soia): terreno di arricchimento liquido universale usato per le procedure qualitative dei test di sterilità e per l'arricchimento e la coltura di miceti e batteri aerobi.

## 2 Introduzione

La sterilità, definita come *assenza di microorganismi vitali*, è un requisito che la Farmacopea Europea prescrive per tutte le preparazioni farmaceutiche somministrate per via parenterale.

Essendo la quasi totalità dei radiofarmaci utilizzati in Medicina Nucleare di questa natura, occorre dunque attuare delle strategie per assicurare la sterilità delle preparazioni da somministrare.

La breve emivita dei radionuclidi, il ridotto volume dei lotti di radiofarmaci prodotti e il rischio radiologico derivante della loro manipolazione rendono impossibile completare un test di sterilità prima della somministrazione. In ogni caso il solo test di sterilità non è sufficiente per garantire la sterilità di un preparato, che deve essere assicurata mediante l'applicazione di un processo di produzione adeguatamente convalidato.

In radiofarmacia possiamo trovare due modalità atte a garantire la sterilità del prodotto finale:

- utilizzare un sistema di sterilizzazione terminale del prodotto nel suo contenitore finale, di solito mediante autoclave a vapore o filtrazione sterilizzante in sistema chiuso;
- condurre il processo produttivo e/o la ripartizione in asepsi, ovvero la procedura deve garantire che partendo da materie prime sterili ed eseguendo il lavoro in aree classificate il prodotto non venga contaminato durante la preparazione.

Quando possibile è da preferire la sterilizzazione terminale in autoclave, che garantisce un elevatissimo livello di sicurezza. Sfortunatamente le preparazioni radiofarmaceutiche spesso non si prestano a poter essere sterilizzate in questo modo; inoltre, ci può essere la necessità di manipolare un radiofarmaco sterile prima di iniettarlo al paziente (ed es. nella preparazione della dose da un flacone multidose), per cui è spesso necessario convalidare un processo in asepsi.

La convalida di un processo aseptico si differenzia da quella per un processo con sterilizzazione terminale per la presenza di un'ulteriore verifica, chiamata convalida microbiologica.

La convalida microbiologica è svolta mediante l'esecuzione del Media Fill Test come ultimo *step* dell'iter di convalida del processo; più precisamente devono essere già state portate a termine:

- La convalida ambientale (ossia la verifica che le condizioni climatiche, particellari e microbiologiche degli ambienti sono sotto controllo ed entro le specifiche).
- La qualifica delle attrezzature e degli impianti.
- La convalida dei procedimenti da attivare per ottenere l'abbattimento dei microrganismi (Bioburden, filtro sterilizzante, processi di pulizia e sanificazione etc.) nel processo di produzione.
- La formazione e l'addestramento del personale.

Il Media Fill Test è il processo di simulazione delle attività (produzione/preparazione/ripartizione) che prevede l'utilizzo di un mezzo nutriente in sostituzione delle materie prime e dei prodotti. Questa modalità permette di dimostrare che il processo produttivo è idoneo a non introdurre microrganismi contaminanti durante le operazioni di preparazione.

### **3 Scopo e Campo di applicazione**

Scopo della presente Linea Guida è quello di definire i requisiti e i criteri di accettabilità del Media Fill Test proponendo esempi pratici di metodi o procedure che potrebbero essere impiegati per l'esecuzione dei test all'interno delle strutture di Medicina Nucleare. È compito di ogni singola Struttura provvedere alla redazione di una SOP o IO da applicarsi al proprio contesto lavorativo e per ciascuna linea di produzione.

## 4 Responsabilità e azioni

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

In riferimento all'esecuzione del Media Fill Test deve essere chiaramente definito chi ha la responsabilità di:

- Redigere il protocollo di convalida microbiologica
- Definire il programma di esecuzione dei test
- 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 CAPA e la verifica dell'efficacia degli interventi attuati

### Esempio di responsabilità ed azioni correlate

#### Responsabile per le operazioni di Preparazione:

- *Redazione del protocollo di convalida.*
- *Organizzazione delle attività.*
- *Pianificazione e verifica dell'esecuzione delle attività.*
- *Redazione elenco strumenti e taratura degli strumenti critici utilizzati.*
- *Raccolta e analisi dei risultati.*
- *Controllo dei moduli compilati.*
- *Redazione e approvazione del rapporto di convalida di processo e della qualifica degli operatori.*
- *Partecipazione alle investigazioni in caso di risultati non conformi.*

*NB: La funzione interna alla Medicina Nucleare che porta tale responsabilità può avvalersi, per l'esecuzione degli aspetti di propria competenza, di fornitori di servizi o consulenza esterni alla propria Struttura.*

#### Assicuratore di Qualità:

- *Approvazione del protocollo di convalida.*
- *Verifica dei risultati e approvazione del rapporto di convalida di processo e della qualifica degli operatori.*
- *Approvazione, insieme al RG, del processo produttivo a seguito dell'attività di convalida.*
- *Archiviazione dei dati.*
- *Partecipazione e coordinamento delle investigazioni in caso di risultati non conformi.*

#### Operatori di produzione:

- *Esecuzione del Media Fill Test in accordo alle procedure stilate ed ai relativi protocolli di convalida.*
- *Partecipazione alle investigazioni in caso di risultati non conformi.*

#### Responsabile per la microbiologia

- *Esecuzione dei test per valutare la contaminazione microbica nei campioni.*
- *Esecuzione dei test di sterilità e fertilità del terreno.*
- *Produzione dei report riassuntivi delle analisi eseguite.*
- *Partecipazione alle investigazioni in caso di risultati non conformi.*

## 5 Attività

### 5.1 Il Media Fill Test

Il Media Fill Test consiste nel simulare le attività del processo di produzione, comprendente le fasi di preparazione e di ripartizione, applicando le SOP in vigore ma utilizzando un terreno di coltura ad ampio spettro di crescita, in sostituzione di quanto abitualmente utilizzato nei processi di produzione.

Lo scopo del Media Fill Test è dimostrare che il processo di lavorazione in asepsi si svolge con una adeguata garanzia di sterilità (probabilità di contaminazione inferiore allo 0,1% con il 95% di confidenza). Poiché nei processi propri della Medicina Nucleare si ripartiscono meno di 5000 unità, l'obiettivo finale è quello di ottenere zero unità contaminate.

Il Media Fill Test è una convalida microbiologica non limitata al processo ma è sensibile anche alla condizione degli ambienti dove viene eseguita e alla manualità dell'operatore.

**Ogni operatore deve quindi essere qualificato all'esecuzione di ogni specifico processo in asepsi di cui è incaricato.**

### 5.2 Pianificazione delle attività

La convalida microbiologica mediante Media Fill Test si compone delle fasi riportate nella Flow-chart contenuta nell'Allegato 1.

Ogni Struttura deve portare a termine un'analisi preliminare finalizzata a delineare l'approccio che si intende seguire per la convalida microbiologica, come descritto nel Capitolo 12 delle NBP-MN. Le possibilità comprendono:

1. la completa gestione interna alla Struttura di Medicina Nucleare di tutte le fasi;
2. la gestione interna alla Struttura di Medicina Nucleare con la collaborazione della Struttura Aziendale di Microbiologia;
3. la collaborazione tra la Struttura di Medicina Nucleare e un'azienda esterna certificata a cui affidare il servizio (inclusivo dell'acquisto di kit per l'analisi microbiologica).

La scelta dipende principalmente dagli indirizzi della Struttura destinataria del Media Fill Test (Azienda Ospedaliera e/o Universitaria o privata) e dalle risorse disponibili (ad esempio competenze interne, collaborazioni con il servizio di Microbiologia interno, personale disponibile ed ambienti e strumentazioni idonee all'esecuzione del test).

In tutti i casi dovrà essere applicato un Sistema di Gestione Qualità che faccia riferimento ai metodi e alle indicazioni riportate in Farmacopea.

Nei casi riportati ai punti 2. e 3. andranno definiti a priori tempi, modalità di conservazione e di trasporto dei campioni e di esecuzione e lettura dei test, che dovranno essere riportati in una SOP condivisa con la Ditta esterna o il laboratorio di microbiologia aziendale ed, eventualmente, essere allegati al contratto tecnico.

**Indipendentemente dall'approccio scelto, la responsabilità finale della valutazione dei risultati del Media Fill Test è del RG della Medicina Nucleare, che autorizza i singoli operatori all'esecuzione delle preparazioni a fronte di risultati conformi del Test.**

### **5.3 Analisi del processo**

I principali processi da sottoporre a Media Fill Test in Medicina Nucleare sono:

- ripartizione di radiofarmaci mediante un dispensatore automatico in flaconi o siringhe (Allegato 2)
- preparazione e ripartizione di radiofarmaci prodotti a mezzo kit (Allegato 3)
- preparazioni con materiale autologo del paziente (Allegato 4)

Nella fase di analisi sono enumerate e valutate le fasi del processo di produzione/preparazione/ripartizione al fine di stilare un piano di convalida che evidenzi le criticità dal punto di vista microbiologico.

L'Analisi del Rischio (Risk Assessment) è lo strumento più appropriato per uno studio approfondito del processo: devono essere chiaramente identificati gli step critici, valutati i dati statistici di produzione (numero di allestimenti e frazionamenti) e gli interventi che possono compromettere la sterilità del prodotto.

Nelle analisi del processo va posta particolare attenzione alle operazioni più critiche ovvero quelle che più facilmente possono presentare rischi di contaminazione del preparato finale.

È importante valutare con attenzione il carico operativo durante le attività di routine: volumi eluiti dai generatori, numero di kit allestiti, volumi di reagenti/solventi utilizzati, numero di dosi in siringa preparate etc...

Nella definizione del programma per il Media Fill Test occorre fare riferimento ad una situazione di "worst case":

1. effettuando una selezione delle fasi che si intende simulare;
2. valutando i processi in base a tempi totali di svolgimento, volumi di riempimento e numero di unità trattate (batch size);
3. considerando lo scenario di massima produzione in routine;
4. operando con le modalità normalmente usate durante la produzione di routine;
5. stabilendo un numero di campioni analizzati sufficiente a garantire la validità della simulazione;
6. ridimensionando eventualmente tempistiche ed operatività delle fasi ad impatto non determinante sulla sterilità (es. processi o lavorazioni a sistema chiuso, centrifugazioni, incubazioni...).

*Alcuni esempi in cui potrebbe verificarsi una contaminazione:*

- *Allestimento del dispensatore automatico con kit monouso per la ripartizione delle dosi o l'utilizzo di un solo flacone di soluzione fisiologica per diluire più di una dose;*
- *Trasferimento di volumi mediante siringa, cambio aghi o ogni operazione nella quale il prodotto/precursore/reagente/solvente potrebbe venire a contatto con l'aria o accidentalmente con il guanto dell'operatore o con la superficie di lavoro;*
- *Transito di materiale/prodotto in ambienti a diversa classificazione (esempio da un ambiente in classe "D" a un ambiente in classe "A").*

I risultati dell'analisi del processo consentono di individuare le fasi maggiormente rappresentative delle criticità e che sono dunque da sottoporre al Media Fill Test.

Devono essere sottoposti ad incubazione tutti i campioni prodotti al termine della simulazione al fine di valutare l'assenza di contaminazione microbica.

E' possibile, se ritenuto opportuno, sottoporre ad incubazione anche campioni intermedi prodotti durante il processo di simulazione (test intermedio). Questa scelta può essere utile per la valutazione di fasi intermedie del processo particolarmente critiche e per facilitare l'individuazione delle cause di una contaminazione.

#### **5.4 Personale**

Tutto il personale autorizzato all'allestimento di preparazioni asettiche deve prendere parte al processo di simulazione durante il quale deve eseguire le stesse attività svolte nelle condizioni operative descritte nelle SOP (procedure di vestizione e procedure di produzione/ripartizione). Inoltre deve essere formato in merito all'esecuzione del Media Fill Test. La formazione deve essere documentata.

#### **5.5 Selezione terreno di coltura**

Il terreno di coltura utilizzato è TSB (Tryptic Soy Broth), terreno non selettivo, ad ampio spettro di crescita microbica. Al fine di evitare il rischio di contaminazione delle apparecchiature e dei locali con il terreno, è necessario che questo sia manipolato in modo appropriato. Al termine della prova le superfici, venute anche solo potenzialmente a contatto con il terreno, dovranno essere immediatamente pulite secondo quanto stabilito in procedura.

Il terreno di coltura utilizzato per la simulazione deve essere sterile e fertile, al fine di supportare la crescita microbica durante il Media Fill Test. Processi come ad esempio il trasporto, lo stoccaggio, la manipolazione e la preparazione del terreno devono essere attentamente pianificati e documentati.

I certificati di sterilità e di fertilità del terreno rilasciati dal laboratorio devono essere conservati e costituiscono parte integrante della documentazione del Media Fill Test.

I terreni di coltura per lo svolgimento del test devono essere forniti da venditori qualificati e il laboratorio deve seguire necessariamente le indicazioni della ditta riguardo a stoccaggio e termini di utilizzo.

Se il terreno di coltura è preparato "in house" occorre che il processo di sterilizzazione avvenga mediante una metodica validata come ad esempio la sterilizzazione in autoclave. La sola filtrazione non è idonea a garantire la sterilizzazione del terreno di coltura.

#### **5.6 Test di fertilità del terreno**

Il Growth Promotion Test (GPT) assicura che il terreno utilizzato supporti la crescita dei microorganismi contaminanti. In generale la fertilità del terreno si intende valida fino alla data indicata sul certificato di lotto del terreno rilasciata dal produttore. In caso di dubbio circa la conformità del lotto da utilizzare può essere necessario eseguire il GPT prima di utilizzare il terreno (ad es. a seguito di un trasporto ritenuto non idoneo).

Il GPT va sempre eseguito al termine dell'incubazione dei campioni del Media Fill Test, se questi sono risultati sterili, per verificare che il terreno sia idoneo a supportare la crescita dei ceppi ATCC di microorganismi indicati in Farmacopea (tabella 2.6.1-1), ovvero *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacillus subtilis* per TSB e *Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis* per SDA e TSB, inocolandone 50-100 CFU.

Incubare per non più di 3 giorni nel caso di inoculo di batteri e non più di 5 giorni nel caso di funghi. I terreni sono fertili se si verifica una crescita di microorganismi chiaramente visibile.

I risultati del GPT e i lotti dei materiali utilizzati devono essere registrati.

### **5.7 Controllo di sterilità del terreno**

Per evitare che la presenza di risultati “falsi positivi” incida sull’esito finale del Media Fill Test, è necessario incubare insieme ai campioni dispensati, un controllo negativo per dimostrare la sterilità del terreno prima del suo utilizzo.

I certificati di sterilità del terreno devono essere allegati al rapporto di convalida.

Il terreno deve essere dispensato in una vial dedicata in condizioni di sterilità e successivamente incubato insieme alle vial provenienti dal Media Fill Test.

Non è necessario ripetere il controllo se viene utilizzato lo stesso lotto di terreno per più operatori.

### **5.8 Volume di riempimento**

Nella predisposizione del protocollo occorre considerare i volumi di terreno da impiegare nelle fasi che possono essere diversi per ciascun processo operativo.

Nel calcolo dei volumi da dispensare nei flaconi si deve tener conto che:

- i contenitori non devono essere riempiti completamente con il terreno per non far mancare il quantitativo di ossigeno necessario alla crescita dei microrganismi aerobi. In generale deve essere mantenuto almeno il 25% dello spazio vuoto
- una quantità attorno al 50% del volume nominale del contenitore primario sia sufficiente a bagnare tutte le superfici interne di flacone e tappo quando l’unità viene rovesciata o agitata, e permetta la rilevazione dell’eventuale crescita microbica
- il volume può non essere fedele a quelli impiegati in produzione; bisogna tuttavia garantire che, nelle fasi in cui il volume dispensato è elevato e si ritenga possibile una contaminazione da parte dell’operatore, l’attività simuli correttamente il potenziale rischio.

### **5.9 Redazione e revisione del protocollo di convalida**

La struttura logica del protocollo è definita di seguito:

1. SOP: descrive scopo, campo di applicazione, principi generali del test e gli elementi di criticità individuati nella fase di analisi; questi ultimi sono strettamente dipendenti dalla struttura/strumentazione/ambienti/procedure e determinano le attività da eseguire durante i test
2. IO: dettaglia le Responsabilità, le operazioni da eseguire e la gestione dei campioni.
3. Moduli operativi: dettano l’elenco degli operatori e data di esecuzione, il materiale utilizzato, i riferimenti dei campioni prodotti dagli operatori e quelli di controllo, eventuali deviazioni rispetto a SOP/IO, i risultati del test, l’autorizzazione per ogni operatore all’esecuzione della singola preparazione.

E’ necessaria la gestione di eventuali risultati fuori specifica, con messa in atto di misure correttive qualora ritenute necessarie.

La procedura di convalida microbiologica deve essere revisionata nel caso di modifiche che abbiano un impatto sulla qualità microbiologica del prodotto, in seguito a introduzione di nuova strumentazione, dispositivi o processi.

### **5.10 Esecuzione del protocollo**

Il Media Fill Test deve essere eseguito negli stessi ambienti e nelle stesse condizioni operative in cui sono allestite le preparazioni destinate all’uso clinico in base alle relative procedure.

Il risultato del Media Fill Test è valido se:

1. Sono state eseguite correttamente tutte le operazioni indicate nel protocollo.



2. I campioni sono stati correttamente conservati.
3. Il test di fertilità sul brodo di coltura è positivo (terreno fertile).
4. Il campione negativo è negativo (terreno sterile).

Il risultato del Media Fill Test non è valido se:

1. Non sono state eseguite correttamente tutte le operazioni indicate nel protocollo.
2. I campioni non sono stati conservati correttamente.
3. Il terreno di coltura non supera il test di fertilità.
4. Il campione negativo non risulta sterile.

Il Media Fill test è conforme se sulle dosi allestite al termine del processo è dimostrata l'assenza di contaminazione microbica.

La presenza o l'assenza di contaminazione microbica riscontrata sui campioni prelevati durante l'esecuzione del processo (test intermedio) non influisce sull'esito finale del Media Fill Test; il risultato può però essere utile per l'analisi di criticità in specifiche fasi del processo relative all'operatore, alle condizioni ambientali, alla conservazione/invio del campione.

### **5.11 Frequenza di esecuzione**

#### *Convalida e riconvalida*

Il protocollo di convalida microbiologica qualifica ogni singolo operatore ad eseguire uno specifico processo produttivo; un operatore è qualificato dopo che ha superato almeno 3 Media Fill Test consecutivi, eseguiti in 3 sessioni distinte.

Per mantenere la qualifica per l'esecuzione di uno specifico processo produttivo, l'operatore deve essere riconvalidato periodicamente almeno ogni 6 mesi, superando un singolo Media Fill Test.

Il singolo operatore dovrà essere nuovamente qualificato all'esecuzione della procedura asettica se trascorrono più di sei mesi dall'ultima convalida.

Il processo produttivo dovrà essere nuovamente convalidato e gli operatori nuovamente qualificati nel caso siano apportati i seguenti cambiamenti:

- modifica nel processo produttivo;
- cambiamenti negli ambienti/impianti/strumentazioni ad impatto sulla qualità microbiologica del prodotto.

### **5.12 Trasporto e conservazione dei campioni**

I campioni, previa verifica che non siano radioattivi nel rispetto della vigente normativa, sono trasportati presso il laboratorio per l'analisi in accordo a quanto stabilito dall'Esperto Qualificato della Struttura e dalla vigente normativa in materia. Occorre stabilire le modalità (luogo, temperatura e tempo) con cui i campioni vengono conservati e trasportati prima della loro incubazione.

### **5.13 Analisi dei campioni**

Prima di procedere all'incubazione verificare l'integrità dei contenitori. Nel caso dei terreni liquidi questi devono essere capovolti per essere sicuri che tutte le superfici, inclusa la superficie interna del tappo, siano bagnate completamente dal mezzo di coltura.

I campioni devono essere posti all'interno di incubatori che consentano il monitoraggio ed il controllo della temperatura. Le condizioni climatiche all'interno degli incubatori devono essere idonee a favorire la crescita dei microrganismi (7 giorni a 20-25 °C e 7 giorni a 30-35 °C), devono essere monitorate e documentate nell'arco di tutto il periodo d'incubazione ed i contenitori devono essere esaminati almeno ogni 2-3 giorni.

Va ricordato che, al termine dell'incubazione, un'aliquota rappresentativa del terreno deve essere prelevata sterilmente per eseguire il GPT (vedi paragrafo 5.6).

#### **5.14 Investigazioni e azioni correttive**

I valori fuori specifica e/o deviazioni devono essere esaminati e risolti dalle funzioni responsabili. Tutti i valori fuori specifica riscontrati devono essere sottoposti ad opportune indagini e azioni correttive, previa valutazione della criticità nel contesto della convalida (secondo l'approccio/metodologia CAPA).

Devono essere immediatamente intraprese e documentate le necessarie considerazioni e decisioni per lo svolgimento delle relative indagini, inclusa l'eventuale sospensione dell'operatore dall'attività in questione o del processo produttivo sino alla programmazione di una nuova simulazione, nella quale può essere utile raccogliere campioni intermedi, prestando particolare attenzione al risultato dei controlli ambientali.

Tra gli elementi principali da valutare vi sono:

- identificazione dei microorganismi contaminanti;
- valutazione della fonte della contaminazione;
- revisione approfondita delle modalità di svolgimento della simulazione e dell'operatività in routine.

Al termine delle indagini devono essere stabilite, documentate e intraprese le opportune azioni correttive al fine di ripristinare le condizioni ottimali prima di ripetere il Media Fill Test.

## **6 Strumenti di registrazione**

Il rapporto finale di convalida/riconvalida deve includere tutta la documentazione prodotta durante l'esecuzione del test (vedi par. 5.9) e i dati del laboratorio di microbiologia o della ditta esterna, controfirmati dal responsabile individuato nell'organigramma del laboratorio di Medicina Nucleare.

## **7 Allegati**

- Allegato 1: Flow-chart della pianificazione delle attività per l'esecuzione del Media Fill Test
- Allegato 2: Ripartizione di radiofarmaci mediante un dispensatore automatico in flaconi o siringhe
- Allegato 3: Preparazione e ripartizione di radiofarmaci prodotti a mezzo kit
- Allegato 4: Preparazioni con materiale autologo del paziente

## **8 Bibliografia**

- European Pharmacopoeia:
  - 0520 - Parenteral preparations;
  - 5.1.1- Methods of preparation of sterile products;
  - 0125 -Radiopharmaceutical preparations.
- EudraLex – The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4 – EU Guidelines for good manufacturing practices (GMP) for medicinal products for human and veterinary use:
  - Annex 1- Manufacture of sterile medicinal products;
  - Annex 3 - Manufacture of Radiopharmaceuticals;
  - Annex 15 - Qualification and Validation.
- ICH Q9 “Risk Management”.

- Linee Guida AFI (Associazione Farmaceutici Industria) “Buone Pratiche di Fabbricazione” Volume 2 (2005), Capitolo 3.
- Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana -Norme di Buona Preparazione per Medicina Nucleare (NBP-MN) ed. corrente.
- PIC/S PI 007-6 “Recommendation on the Validation of Aseptic Processes”.
- D.l.g. 101/2020