

Preparación de radiofármacos PET en una unidad de Radiofarmacia



Lucía Díaz Platas / Santiago Medín Aguerre



**SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE**

**Galaria, Empresa Pública
de Servizos Sanitarios**

La unidad de radiofarmacia pertenece a **Galaria, Empresa Pública de Servicios Sanitarios, S.A.**

Galaria es una empresa propiedad de la **Xunta de Galicia** y dependiente del **Servizo Galego de Saúde (SERGAS)**, creada en 1994 con el fin de prestar servicios asistenciales de Alta Tecnología en el área sur de Galicia.

Además, Galaria actualmente realiza la prestación de diversos servicios de gestión y actividad asistencial encomendada por el **Servizo Galego de Saúde**



Galaria gestiona, entre otras, las siguientes unidades:

- **Medicina Nuclear y Terapia Metabólica** del Hospital do Meixoeiro (Vigo), dotada con un PET/CT.
- **Medicina Nuclear** en el Hospital de Santa María Nai (Ourense).
- **Oncología Radioterápica**, en el Hospital do Meixoeiro (Vigo).
- **Diagnóstico por imagen** (RM) en el Hospital do Meixoeiro y en el Hospital Álvaro Cunqueiro (ambos de Vigo), además de contar con 3 unidades móviles, que prestan servicio a 7 hospitales comarcales de Galicia.
- Asesoramiento en tecnología sanitaria (**servicio de Consultoría**).
- Servicio de **Radiofísica y Unidad Técnica de Protección Radiológica**
- La **Unidad de Radiofármacos PET Galicia**, que suministra radiofármacos PET a los servicios de Medicina Nuclear pertenecientes al SERGAS.



Oncología Radioterápica



Medicina Nuclear



Producción RFs PET



Consultoría



Diagnóstico por imagen



Resonancia Magnética móvil

Legislación de Radiofármacos PET

Radiofármacos PET = medicamentos especiales sometidos a **autorización** y **registro** por la **AEMPS** excepto en algunos casos especiales



Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Artículo 48. Radiofármacos.

2. La fabricación industrial y la autorización y registro de radiofármacos requerirá la autorización previa de la AEMPS

5. La autorización previa no será exigida para la preparación de radiofármacos PET...

- En una unidad de Radiofarmacia autorizada
- Bajo la supervisión de un Facultativo especialista en radiofarmacia
- Siempre elaborados en las condiciones y con los requisitos determinados reglamentariamente

Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Artículo 46. Autorización de medicamentos radiofármacos.

Los radiofármacos fabricados industrialmente tienen la consideración de medicamentos y están sometidos a autorización y registro por parte la AEMPS

Art. 47: Exenciones (a la autorización y registro por la AEMPS)

1. No será exigida la autorización para los casos siguientes:

c) Radiofármacos PET, si...

- Preparados en una unidad de Radiofarmacia autorizada
- Bajo la supervisión y control de un Facultativo especialista en radiofarmacia
- Los radiofármacos son elaborados íntegramente y utilizados, sin ánimo de lucro, en centros vinculados al SNS
- Son sustancias en fase de investigación clínica o que la AEMPS considera que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información, y que se elaboren en instalaciones adecuadas

Galicia es una de las 7 CCAA que dispone de una regulación específica sobre los requisitos que deben de cumplir las unidades de RF en esta comunidad:

Ley 5/1999, de 21 de mayo, de ordenación farmacéutica de Galicia

Artículo 44. Disposición general

Radiofármacos = medicamentos preparados en unidades de radiofarmacia dirigida por un especialista en radiofarmacia.

Artículo 45. Clasificación de las unidades de RF

- a) Unidades de radiofarmacia de tipo I
- b) Unidades de radiofarmacia de tipo II
 - Pueden estar instaladas en locales independientes de los servicios o centros asistenciales
 - Preparación de radiofármacos y suministro a otros servicios o centros de radiofarmacia o de medicina nuclear.
 - Funciones de investigación y docencia relacionadas con radiofarmacia y asesoramiento a las unidades tipo I.

Artículo 46. Autorización

La apertura, acreditación y cierre de unidades de RF es responsabilidad de la Consellería de Sanidade (cada 10 años)

Esta ley está actualmente en proceso de **revisión** y la SERFA presentó un documento con alegaciones.

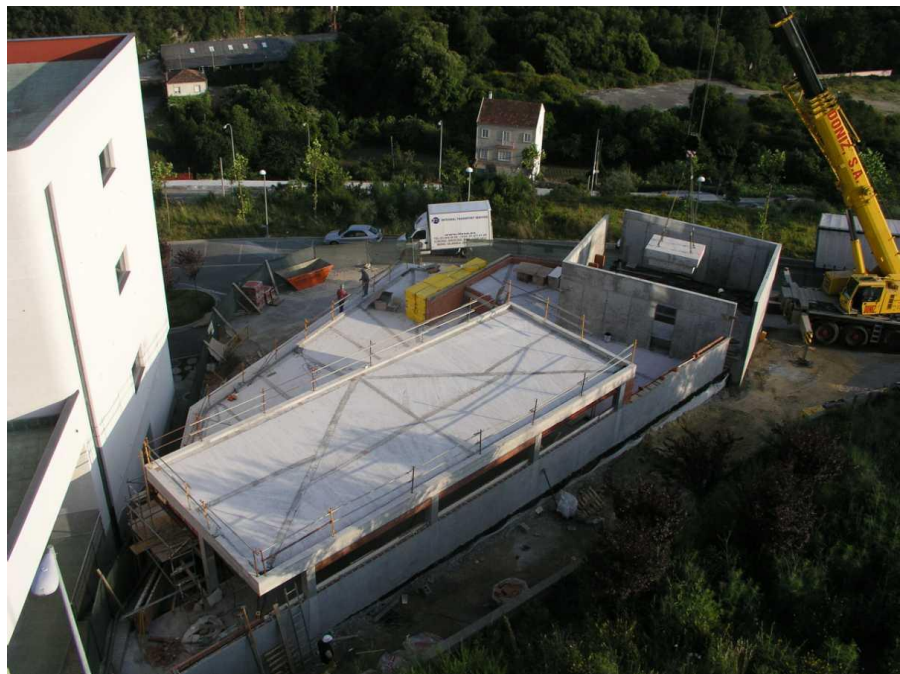
***Historia abreviada, personal y dotación de la
Unidad de Radiofármacos PET Galicia***

La Unidad de Radiofármacos PET Galicia está situada en un anexo del Complejo Hospitalario-Universitario de Santiago (CHUS).

Es una unidad de radiofarmacia tipo II, no adscrita a ningún otro servicio, que suministra radiofármacos PET a otros centros de Galicia.



El laboratorio se empezó a construir en diciembre de 2004, acabando a principios de 2006.





Durante en año 2006 se realizó la instalación y validación del equipamiento. A partir de entonces se inició la etapa de funcionamiento en pruebas hasta el año 2007.

La unidad comenzó en el año 2008 a producir y suministrar **FDG** al CHUS (Santiago) y poco después al Hospital do Meixoeiro (Vigo).

La producción fue aumentando paulatinamente a lo largo de los años hasta llegar a la situación actual, en la que se produce de manera habitual **FDG** y **FCOL** para su suministro al CHUS (Santiago), Meixoeiro (Vigo) y a Centro Oncológico (A Coruña).

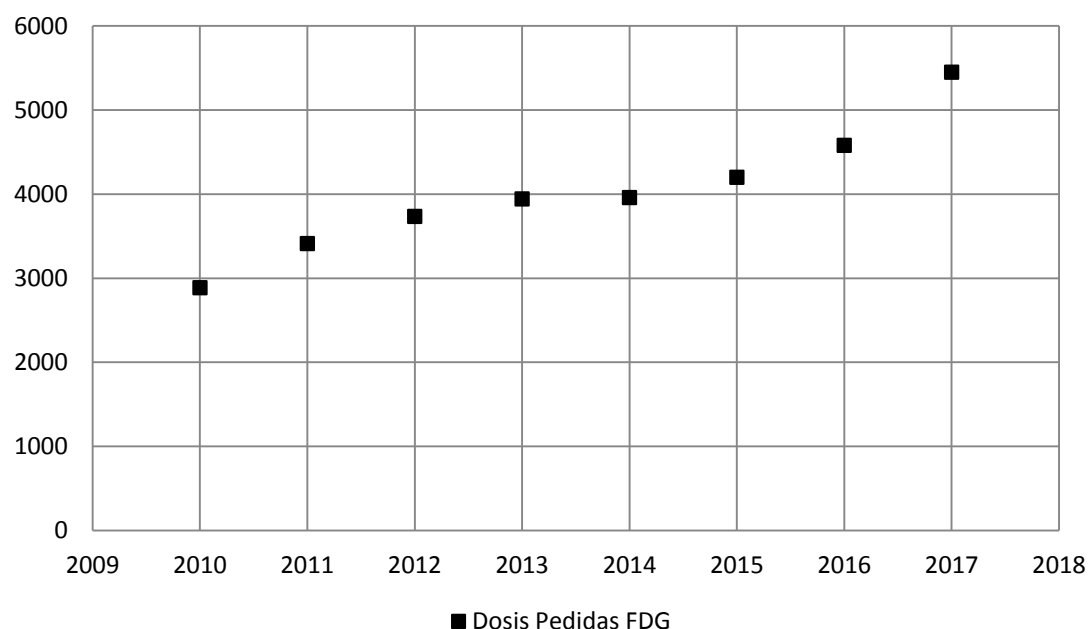


Figura: evolución de las dosis pedidas de FDG en los últimos 8 años

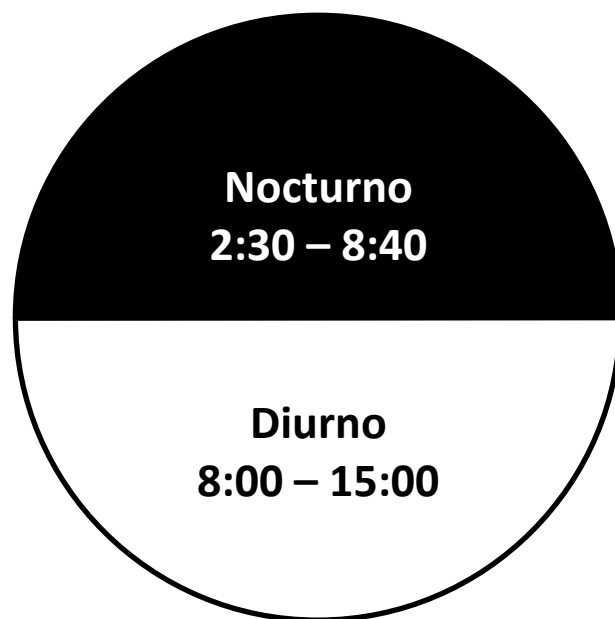
La unidad la formamos 8 personas:

- 2 radiofarmacéuticos
- 4 técnicos de laboratorio
- 2 técnicos de mantenimiento



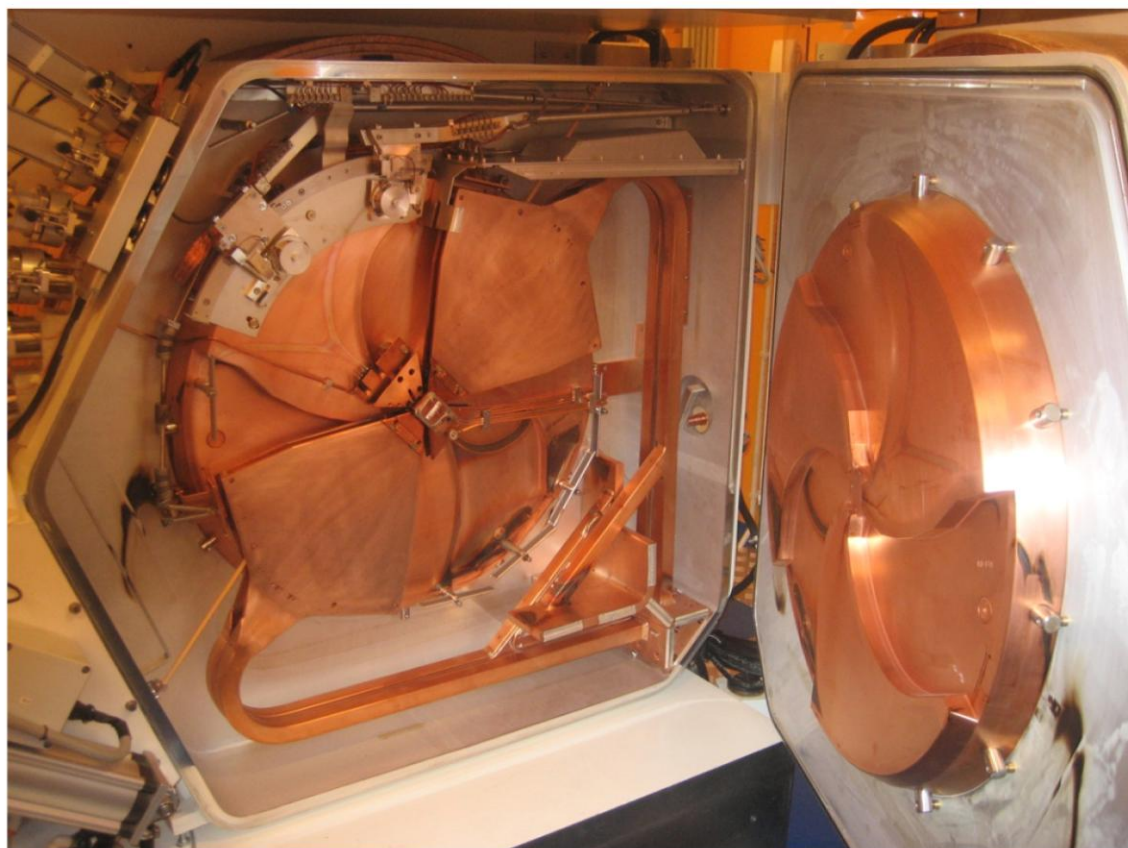
El personal se organiza en 2 turnos de trabajo:

1. **Producción nocturna**: FDG para abastecer el turno de mañana de los 3 hospitales



2. **Producción matinal**: FDG para abastecer el turno de tarde de los 3 hospitales.
3. **Producción matinal**: FCOL adicional por la mañana 2 días por semana.

- 1 ciclotrón PETtrace 800 (GE Healthcare), con autorización para bombardear a 100 μ A
- 2 blancos operativos de Ag para la producción de [^{18}F] (HYT o GENII, GE Healthcare)



- 4 celdas de síntesis con 4 módulos Tracerlab MX_{FDG} (GE Healthcare)



- 1 celda de dispensación con 1 módulo de dispensación/esterilización *Dispensing Unit* (GE Healthcare)



Debido al aumento de peticiones de radiofármacos, obsolescencia de algunos equipos, criterios de protección radiológica, etc., es necesaria la renovación y actualización de varios equipos.

Entre los cambios previstos se encuentran los siguiente:

- Sustitución de los blancos de Ag por blancos autoblandados de Nb27 (GE Healthcare)
- Adquisición de una nueva celda de dispensación con un módulo de dispensación automático o semiautomático
- Actualización de varios sistemas del ciclotrón por recomendación de GE Healthcare (enfriadora, PSMC, refurbishment, etc.)

Trabajo habitual en la unidad de radiofarmacia

La síntesis de radiofármacos tiene lugar en un laboratorio de producción de clase C, con 2 SAS de entrada de personal y 2 SAS de entrada/salida de material.



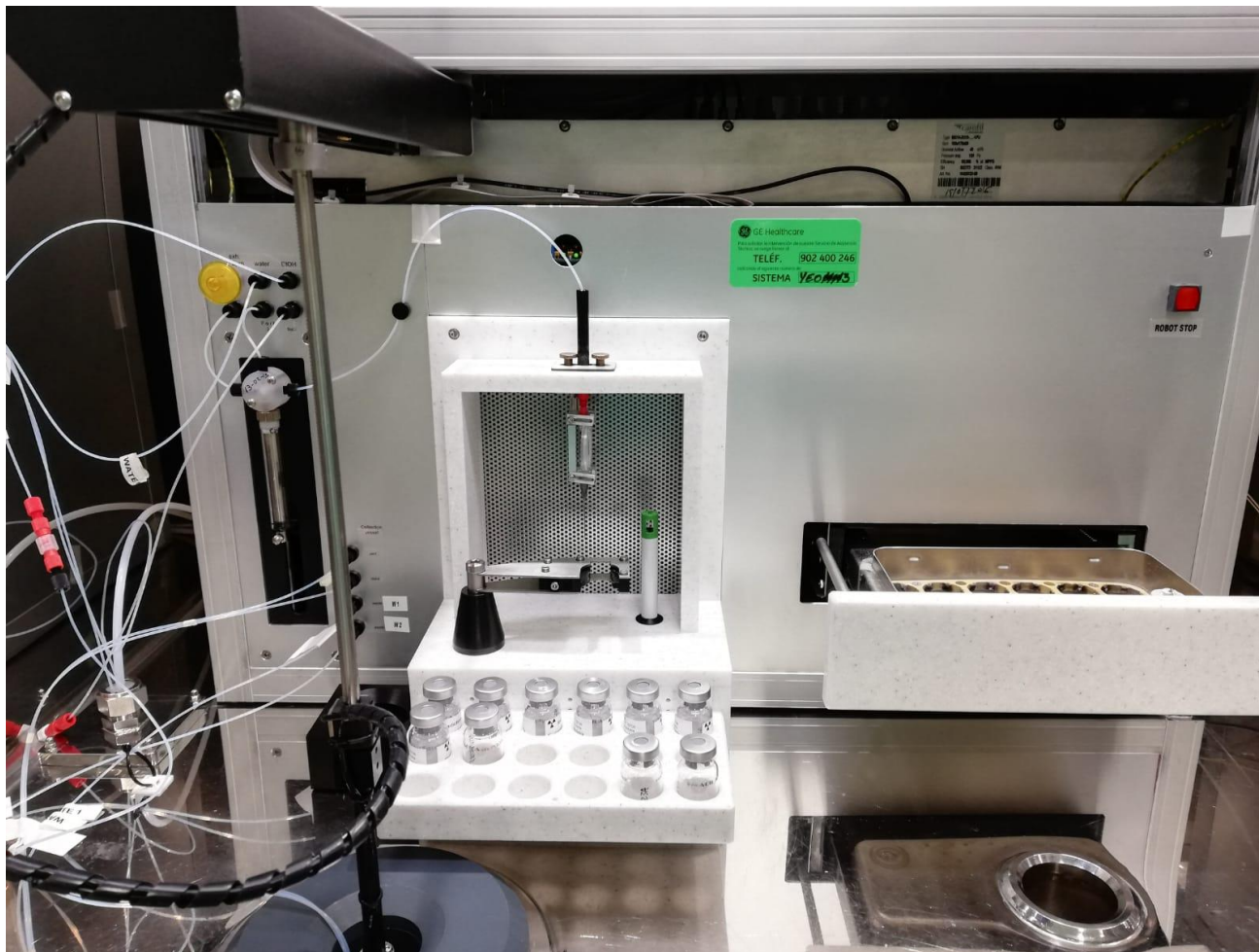
La síntesis de los radiofármacos se realizan en celdas calientes de clase C



La dispensación de viales se realiza en una celda caliente de clase C, con una pequeña cabina de flujo laminar que proporciona clase A a la zona de llenado de viales.



Se realiza el llenado de viales estériles de 10 ml **cerrados**, con doble esterilización final: llenado de los viales a través de un **filtro de 0,2 μm** y una esterilización posterior con vapor de agua en el **autoclave**.



Disponemos de una cabina de flujo laminar de clase A para la preparación de material, test del punto de burbuja, etc.



Tras la síntesis y dispensación, se realizan los ensayos correspondientes en el laboratorio de Control de Calidad



En el laboratorio de control de calidad se realizan todos los ensayos necesarios para la liberación del lote (excepto la esterilidad).

Entre los equipos utilizados se encuentran los siguientes:

- Cromatógrafo de gases para el ensayo de disolventes residuales.
- HPLC-IC con detector amperométrico para la cuantificación de FDG.
- HPLC-IC con detector de conductividad para la cuantificación de FCOL.
 - Estos HPLCs se acoplan a un detector de radiactividad para el ensayo de pureza radioquímica.
- HPLC-UV para el ensayo de una impureza de la FCOL.
- Radio-TLC para el ensayo de pureza radioquímica.
- Analizador multicanal para el ensayo de pureza radioquímica
- Activímetro para el cálculo del semiperiodo
- pH-metro
- Etc.

SERVICIO GALEGO de SAÚDE | **SOLUCIÓN INYECTABLE FLUDESOXIGLUCOSA (¹⁸F)** | Nº: FAB-FDG-ABX
Rev: M | Fecha: 09/04/18 | Pág: 5 de 5

FECHA: 14/05/2018 | Hora de fabricación: 6:30 | LOTE: 180514FDG01

CONTROL DE CALIDAD Solución Inyectable FLUDESOXIGLUCOSA (¹⁸F)

ASPECTO	Especificaciones según Eur.Ph., monografía 325	RESULTADOS	FIRMA	
IDENTIFICACIÓN	Disolución límpida, incolora o ligeramente amarilla	☒ OK / ☐ NO OK	MLB	
	Energía fotones y 511 keV (435-585 keV)	☒ OK / ☐ NO OK	MLB	
	t _{1/2} (105-115 min)	* 107,96 min	MLB	
ENSAYOS	Ta (105-115 min)	12,41444 = 1,06	MLB	
	pH	4,5 - 8,5	5,95	MLB
	FDG	2-Fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) ≤ 0,05 mg/ml (± 50 ppm)	9,6 ppm	MLB
	Impureza B	Aminoglicósidos ≤ 0,22 mg/ml	☒ OK / ☐ NO OK	MLB
	Disolventes residuales	Etanol (EtOH) ≤ 5 mg/ml (± 5000 ppm)	669,53 ppm	MLB
	GC	Acetonitrilo (ACN) ≤ 0,43 mg/ml (± 430 ppm)	69,01 ppm	MLB
	Esterilidad*	No hay crecimiento microbiano	☒ OK / ☐ NO OK	MLB
	Endotoxinas*	< 17,5 UI/ml	☒ OK / ☐ NO OK	MLB
PUREZA RADIONUCLEÍDICA	Impurezas 24 h	≤ 0,1% o picos ≤ 1 cps	☒ OK / ☐ NO OK	MLB
PUREZA RADIOQUÍMICA	HPLC-IC	[¹⁸ F]-FDG + [¹⁸ F]-FDM ≥ 95% radiactividad total	95,5 % ± 2,9	MLB
		[¹⁸ F]-FDM ≤ 10% radiactividad [¹⁸ F]-FDG + [¹⁸ F]-FDM	☒ OK / ☐ NO OK	MLB
	TLC	[¹⁸ F]-FDG + [¹⁸ F]-FDM (R _F 0,4-0,6) ≥ 95% radiactividad total	99,14 %	MLB
	[¹⁸ F]-fluoruro (R _F 0,4-0,6) + der. acetalizados [¹⁸ F]-FDG o [¹⁸ F]-FDM (R _F 0,4-0,6) ≤ 5% radiactividad total	☒ OK / ☐ NO OK	MLB	

* La preparación puede ser autorizada para su uso antes de finalizar el ensayo.

Observaciones:
 (1) Véase en el lote 180514FDG01 - FAB-02 (se hace una solución nueva y se repite por duplicado con una radiación) * 7:43 → 7,36
 7:53 → 6,39
 8:03 → 6,47

REVISIÓN CONTROL DE CALIDAD Y LIBERACIÓN DEL LOTE Solución inyectable FLUDESOXIGLUCOSA (¹⁸F)

RESULTADO	FECHA	FIRMA*
☒ APROBADO / ☐ RECHAZADO	14/05/18	☒ Santiago Medin ☒ Lucía Díaz

* Con esta firma el responsable certifica que el producto final está liberado, habiendo sido producido, analizado e inspeccionado de acuerdo con los NCs.

CERTIFICADO DE CONFORMIDAD DEFINITIVO

RESULTADO	FECHA	FIRMA*
☒ OK / ☐ NC	06/05/18	☒ Santiago Medin ☒ Lucía Díaz

Caducidad: 12 horas a partir de la fecha y hora de fabricación

Versión impresa no controlada. Consultar último documento actualizado en <http://intramagalicia>

El acondicionamiento de los bultos y la expedición a los hospitales de Vigo y Coruña se realizan antes de liberar el lote.



REMITENTE / ENVIADOR / EXPEDIDOR Unidade de Radiofarmacos PET GALICIA GALERIA (CIF: A-15476740) Anexo al edificio D - Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS)		GALERIA, Empresa Pública de Servizos Sanitarios	
DOCUMENTO DE CONTROL DE MERCANTÍAS PELIGROSAS CARTA DE PORTE (Estandar: E.C.1. 2017)			
CONSIGNATARIO / DESTINATARIO / DESTINATARIO Unidad PET - Servicio de Medicina Nuclear Hospital Do Meixoeiro 36200 - Vigo (Pontevedra)		PORTADOR / TRANSPORTISTA EXPRESS TRUCK S.A. (CIF: A-81446155) C/ra. Salamanca -/ Vitiagudino S/N 37000 SALAMANCA - ESPAÑA	
LUGAR DE ORIGEN: Unidad PET - Servicio de Medicina Nuclear Hospital Do Meixoeiro		VENTA/COMPRA/ALQUILER: NO	
LUGAR Y FECHA DE CARGA: Unidad de Radiofarmacos PET Galicia Fecha: 10 de junio de 2018		RECEPCIÓN Y OBSERVACIONES DEL PORTADOR/TRANSPORTISTA: Vehículo: Conductor:	

CARACTERÍSTICAS DE LA MERCANCIA TRANSPORTADA

UN 2915 MATERIAL RADIOACTIVO, BULTOS TIPO A, NO EN FORMA ESPECIAL, no fisionable 7, (E)

CODIGO BULTO	CODIGO	GRUPO (14/2018) (1)	ACTIVIDAD / Bq	FORMA ESPECIAL	ETIQUETA	ST	OTRO VAL	REMARK
B-18	E-18	LIG ORG	18,1	NO	III AMBILIA	3,90	4713	10,5 K
B-0			Bq			Bq0	0	
B-0			Bq			Bq0	0	
B-0			Bq			Bq0	0	

(1) DIB. COMPLETO ORIENTADO LIG. (2018)

8" TOTAL DE BULTOS	1
AGENCIA CONTADOR	SI

TASA SUPERFICIE COBRE	85,0 μ Sv/h
TASA L N COBRE	15,0 μ Sv/h
TASA ASIENTO COBRE	1,5 μ Sv/h

INFORMACIÓN DEL REMITENTE: ESTA CARTA DE PORTE CERTIFICA QUE LOS MATERIALES REFEJADOS ESTÁN CLASIFICADOS, DESCRITOS E MARCADOS. MARCADOS, ETIQUETADOS SEGÚN LAS CONDICIONES DEL ADR, NO PRECISA MEDIDAS SUPLEMENTARIAS PARA CARGA, ESTIBA, MANIPULACIÓN O DESCARGA. DOCUMENTOS ANEXOS: ALIBAR, DELIVERY NOTES, MEDIDAS ACTUACIÓN EN CASO DE EMERGENCIA. PRODUCTO MEDICO DE VIDA MUY CORTA. PARA TRATAMIENTO Y DIAGNOSTICO DE PACIENTES. Las mercancías UN 2915, UN 2919 y UN 2911 pueden transportarse en vehículos ADR del conductor y sin embargo el vehículo. Aprobado / / J.A.A. ADR Puede transportar menos de 10 bultos y masa de IT menor de 3 ton certificado ADR - Clase 7 del conductor. Depósito especial 517 Capítulo 9.3 ADR		RECEPCIÓN: EN CASO DE EMERGENCIA AVISAR A: EMERGENCIAS: 112 GUARDIA CIVIL: 062 CONSEJO DE SEGURIDAD NUCLEAR: 913 460 619 EXPRESS TRUCK S.A. (24 Horas): 800 974 583 EXPEDIDOR DE LA MERCANCIA: Nombre: Santiago Medin / Lucía Díaz Teléfonos: 951 956 462/463	
CONTACTO DESTINATARIO: Nombre: Ramón Gullán / Jose M. Nogueiras Teléfono: 986 811 175		CONTACTO DESTINATARIO: Nombre: Ramón Gullán / Jose M. Nogueiras Teléfono: 986 811 175	
FORMA REMITENTE 	FORMA Y SELLO TRANSPORTISTA: B-24707984 JAVIER MENDEZ LATA D.N.I. 44823789 L Teléfono: 1803055 HORA DE CARGA: 7:00 HORA DE SALIDA: 7:10	FORMA Y SELLO DEL COORDINADOR: 	HORA DE LLEGADA: 8:16

Los bultos del hospital de Santiago se almacenan hasta finalizar los ensayos de QC y se trasladan por nuestros técnicos al servicio de Medicina Nuclear.



Los lotes se liberan provisionalmente mediante un **certificado de conformidad provisional**.

Posteriormente, cuando se obtienen todos los resultados de QC (esterilidad y endotoxinas), se libera el lote definitivamente mediante un **certificado de conformidad definitivos** de cada lote.

Estos certificados se envían a los servicios de Medicina Nuclear.


XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE


SERVIZO GALEGO de SAÚDE
Galaria, Empresa Pública de Servizos Sanitarios

Certificado de Conformidad Provisional

Radiofármaco:	Fludeoxiglucosa (¹⁸ F) Solución Inyectable
Fabricante:	Unidad de Radiofármacos PET – GALARIA
Fecha:	06/06/18
Lote:	180606FDG01

Ensayos de Control de Calidad

Especificaciones	Resultado
Aspecto	☒ Conforme
pH	☒ Conforme
Pureza Química	☒ Conforme
Pureza Radioquímica	☒ Conforme
Pureza Radiométrica	☒ Conforme

FIRMA

☒ Santiago Medin
☐ Lucía Díaz
 Radiofarmacéuticos & Supervisores de la instalación

Galaria, Empresa Pública de Servizos Sanitarios
 Edif Admvo. San Lázaro s/n, 3º andar
 Consellería de Sanidade
 15703 Santiago de Compostela
 Tel. 981 577 650 - Fax: 981 577 843

Certificado de conformidad provisional


XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE


SERVIZO GALEGO de SAÚDE
Galaria, Empresa Pública de Servizos Sanitarios

Certificado de Conformidad Definitivo

El supervisor/a de la Unidad de Radiofármacos PET Galicia certifica que se han obtenido los resultados finales de todos los ensayos post-liberación* del radiofármaco y lotes que se indican a continuación:

Radiofármaco:	Fludeoxiglucosa (¹⁸ F) Solución Inyectable
Fabricante:	Unidad de Radiofármacos PET – GALARIA

Lote:	Fecha fabricación:
180514FDG01	14/05/18
180514FDG02	14/05/18
180515FDG01	15/05/18
180515FDG02	15/05/18
180516FDG01	16/05/18
180516FDG02	16/05/18
180518FDG01	18/05/18
180518FDG02	18/05/18

* Dichos ensayos de calidad corresponden a los descritos en la monografía 07/2008, 1325 de la Real Farmacopea Española V Ed. e incluyen: aspecto, identificación y pureza radiométrica, pH, identificación y pureza radioquímica, detección de aminopéptidos, disolventes residuales, esterilidad y endotoxinas bacterianas.

DICTAMEN ☒ Conforme / ☐ No Conforme FECHA: 06/06/18	FIRMA  ☐ Santiago Medin ☒ Lucía Díaz Supervisor Unidad de Radiofármacos PET
---	--

Galaria, Empresa Pública de Servizos Sanitarios
 Edif Admvo. San Lázaro s/n, 3º andar
 Consellería de Sanidade
 15703 Santiago de Compostela
 Tel. 981 577 650 - Fax: 981 577 843

Certificado de conformidad definitivo

Varios puntos de interés:

- Se realizan ensayos de **esterilidad** a todos los lotes de radiofármacos sintetizados (empresa externa)
- El ensayo de **endotoxinas** se realiza semanalmente para todos los lotes
- Se realiza una **monitorización microbiológica** de ambientes y superficies de manera trimestral (debido a la doble esterilización final y al llenado del radiofármaco en viales cerrados).
- Se realizan ensayos de **control microbiológico** (*bioburden*) de manera mensual para cada radiofármaco.
- Se realiza una cualificación anual del **sistema HVAC** (cualificación de la calidad del aire del laboratorio, celdas calientes, etc.).
- Las **peticiones de dosis** de radiofármacos las realiza **Farmacia Hospitalaria** de cada Hospital, el resto del proceso lo realiza la unidad de radiofarmacia (petición de materias primas, etc.)
- También ejercemos trabajo de formación/consulta a otros servicios de medicina nuclear

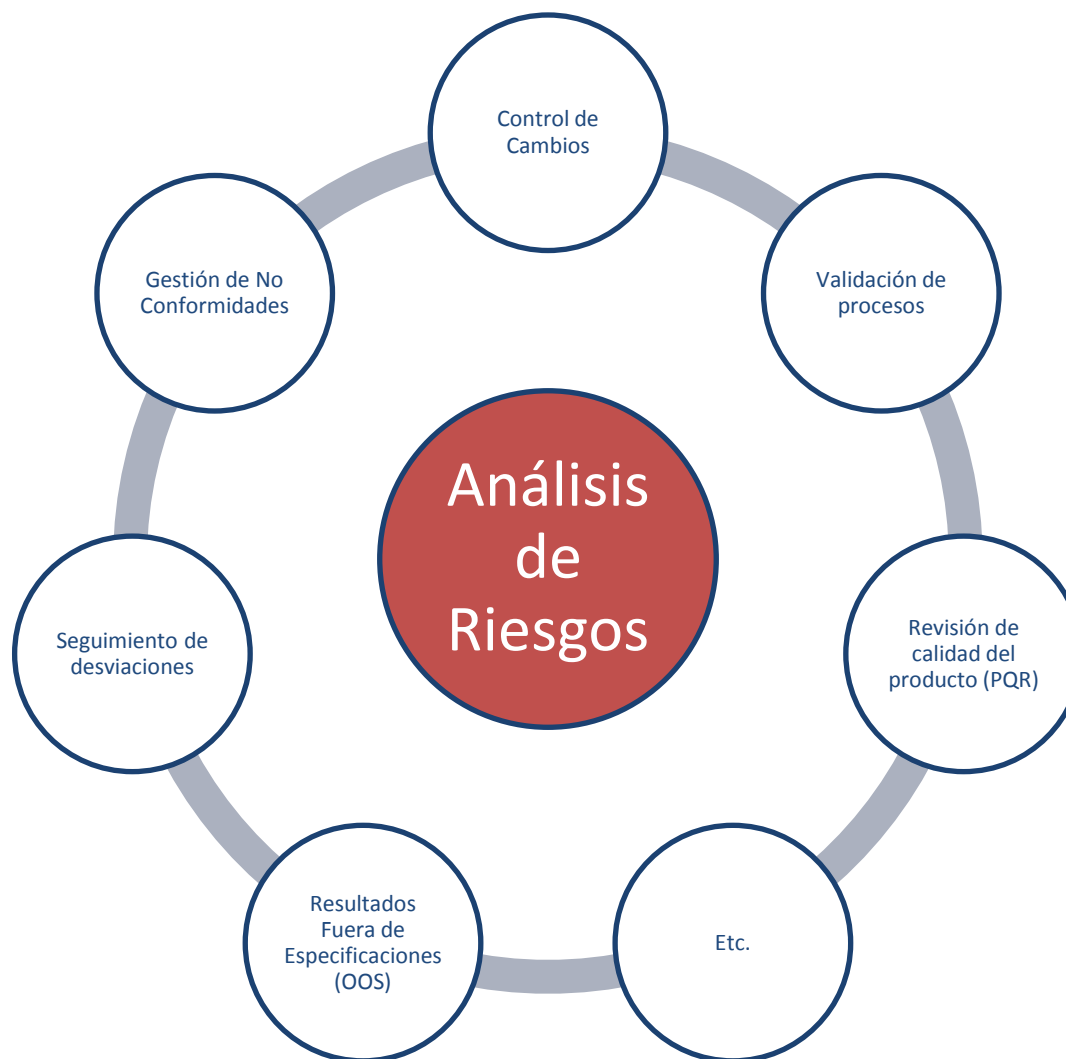
GMPs, autorizaciones, investigación

La unidad adopta las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario como guías para su trabajo habitual, especialmente los anexos I (**fabricación de medicamentos estériles**) y III (**fabricación de radiofármacos**).

Alguno ejemplos:

- **Validaciones:** todas las instalaciones y equipos son cualificados y los procesos validados. Seguimos un procedimiento de Control de Cambios.
- **Liberación del lote:** uno de los radiofarmacéuticos revisa y aprueba la Fabricación, mientras que otro revisa y aprueba el Control de Calidad y libera el lote, inicialmente de manera provisional y, posteriormente, definitiva.
- **Re-análisis de materias primas:** se realiza un re-análisis de los precursores mediante ensayos de identidad, endotoxinas y esterilidad.
- **Homologación de proveedores:** se realiza un cuestionario exhaustivo a los proveedores y nos basamos en acreditaciones externas (normas ISO, certificación de cumplimiento de GMPs) para homologarlos.

Otro aspecto importante de la aplicación de GMPs es que aplicamos una metodología basada en **análisis de riesgos** para todos los procesos implementados en la unidad.



REGISTRO ANÁLISIS DE RIESGOS																	
Fecha:		15/3/18															
Nombre AR:		Síntesis de [¹⁸ F]FLT para investigación en pre-clínica															
Código AR:		A-PCICLO-GC-08-1															
IDENTIFICACIÓN DEL FALLO						MEDIDAS DE CONTROL ACTUALES	ANÁLISIS CUANTITATIVO					ACCIONES CORRECTORAS	RESULTADO DE LAS ACCIONES				
Código	Fecha	Fase del proceso	Descripción	Causa	Efecto		Prob	Sev	Detect	IPR	Riesgo		Descripción	Prob	Sev	Detect	IPR
F-03-1	15-03-18	Verificación de la secuencia de síntesis	Fallo en la secuencia de síntesis	Error humano al cargar la secuencia	Síntesis incorrecta	Por defecto, tras cada síntesis de un radiofármaco diferente de la FDG, se carga en el módulo la secuencia de la FDG (con registro en la guía de fabricación)	3	5	1	15	Bajo	N/A					
				Fallo en el ordenador al cargar la secuencia	Síntesis incorrecta	Verificación previa de la secuencia cargada en el módulo de síntesis											
				Fallo en el módulo al cargar la secuencia	Síntesis incorrecta	Tras cargar una secuencia nueva, verificación de la secuencia cargada en el módulo de síntesis											
F-03-2	15-03-18	Verificación de las etiquetas de viales/bultos	Error en el etiquetado de los viales y bultos	Error humano al verificar las etiquetas	Pérdida de trazabilidad	Por defecto, tras cada síntesis de un radiofármaco diferente de la FDG, se dejan las etiquetas de FDG en el dispensador (con registro en la guía de fabricación)	3	10	1	30	Bajo	N/A					
						Verificación visual de las etiquetas de los viales previas a la dispensación (con actividad y volumen teóricos)											
F-03-3	15-03-18	Limpieza de la línea de transferencia del módulo de síntesis al módulo de dispensación	Presencia de restos del radiofármaco sintetizado anteriormente en ese módulo en el producto final (EtOH utilizado como eluyente de la FLT)	Mala limpieza de la línea de transferencia del módulo de síntesis al dispensador	Contaminación cruzada de radiofármacos (EtOH utilizado como eluyente de la FLT)	Procedimiento escrito de limpieza de la línea de transferencia del módulo de síntesis al de dispensación (con registro en la guía de fabricación) antes de la síntesis	5	10	9	450	Medio	Validación de la limpieza de la línea de transferencia del módulo de síntesis al de dispensación, tras una síntesis del radiofármaco de investigación, apoyándose en validaciones anteriores de la misma limpieza					
				Mala limpieza de las líneas y el vial colector del módulo de dispensación		Procedimiento escrito de limpieza de las líneas del módulo de dispensación (con registro escrito en la guía de fabricación) antes de la dispensación						Validación de la limpieza de la línea las líneas y el vial colector del módulo de dispensación, tras la dispensación del radiofármaco de investigación, apoyándose en validaciones anteriores de la misma limpieza					
F-03-3	15-03-18	Limpieza de la línea de transferencia del módulo de síntesis al módulo de dispensación	Presencia de disolventes residuales derivados de otras síntesis en el producto final	Mala limpieza de la línea de transferencia del módulo de síntesis al dispensador	Contaminación cruzada de radiofármacos	Procedimiento escrito de limpieza de la línea de transferencia del módulo de síntesis al de dispensación (con registro en la guía de fabricación) antes de la síntesis	5	10	9	450	Medio	Validación de la limpieza de la línea de transferencia del módulo de síntesis al de dispensación, tras una síntesis del radiofármaco de investigación, apoyándose en validaciones anteriores de la misma limpieza					
				Mala limpieza de las líneas y el vial colector del módulo de dispensación		Procedimiento escrito de limpieza de las líneas del módulo de dispensación (con registro escrito en la guía de fabricación) antes de la dispensación						Validación de la limpieza de la línea las líneas y el vial colector del módulo de dispensación, tras la dispensación del radiofármaco de investigación, apoyándose en validaciones anteriores de la misma limpieza					

Ejemplo de análisis de riesgos realizado en la unidad

La primera autorización de la unidad por parte de la Consellería de Sanidade se obtuvo en 2007.

En 2017 se renovó la autorización por otros 10 años según “**Normas de Correcta Fabricación**”, bajo el consenso establecido por la AEMPS para la inspección de radiofarmacias PET.

Aunque la autorización se renueve dentro de 10 años, la realización de inspecciones bajo GMP se realizará por la autoridad sanitaria con una periodicidad menor.

Además, la unidad también está certificada por la norma UNE-EN ISO 9001:2015 desde el 2016



La unidad se acoge a la exención de la autorización/registro de la AEMPS del RD 1345/2007.

Para ello está en marcha el proceso de verificación por parte de la AEMPS de cumplimiento de las garantías de calidad, seguridad, etc. en nuestra unidad.

Se han enviado para evaluación por parte de la AEMPS los módulos 3 de calidad de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ y $[^{18}\text{F}]\text{FCOL}$.



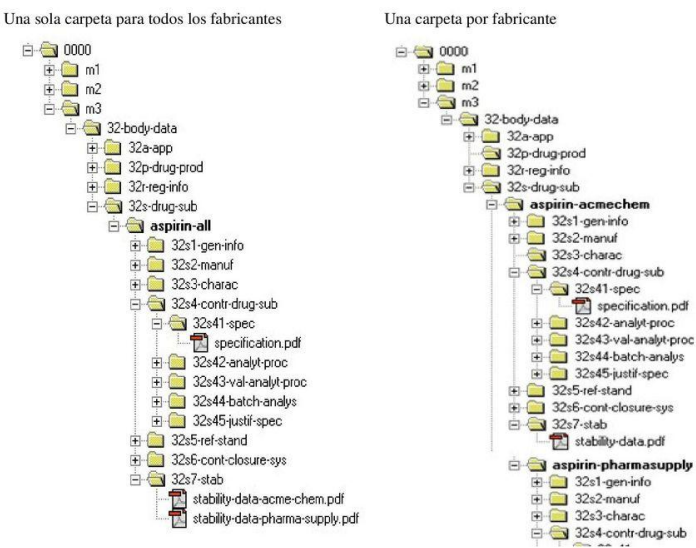
agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



3 Módulo 3 y carpeta de calidad

3.1 Principios activos, submódulo 32S

Si el producto contiene varias sustancias activas, entonces la documentación para cada sustancia se debería incluir en su sección 32s propia. Si una sustancia activa es fabricada en varios lugares o por varias compañías, la documentación se puede proporcionar en varias carpetas 32s. Sin embargo, también es posible incluir la documentación de varios fabricantes en una única carpeta, dejando a la decisión del solicitante la forma en la que la se proporciona la información.



3.2 Productos, submódulo 32p

Si la solicitud incluye varias concentraciones, entonces la documentación que cubre todas las concentraciones puede ser proporcionada en una sola sección 32p, o de forma alternativa cada concentración puede ser descrita en su carpeta específica.

La AEMPS nos ha solicitado posteriormente:

☐ Información adicional y aclaraciones de los **módulos 3**

☐ Presentación del **módulo 1**: ficha técnica, prospecto y etiquetado

☐ Presentación del **módulo 2**: breve justificación del uso clínico propuesto

☐ Verificar y certificar el grado de **cumplimiento de NCF** de la unidad.

La respuesta por parte de la unidad ha sido enviada, aclarando que:

- La unidad no propone ningún uso clínico diferente de los autorizados para la FDG y la FCOL, por lo que la información remitida para los módulos 1 y 2 se basa en **fichas técnicas/prospectos autorizados** y en una **revisión bibliográfica**
- Para la **renovación de la autorización como unidad de radiofarmacia** en 2017, se realizó inspección utilizando como referencia las NCFs.

En la actualidad, estamos a la espera de una respuesta por parte de la AEMPS

Realizar síntesis de radiofármacos para **investigación pre-clínica** ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$, p.ej.) obtenidos a partir de proveedores con kits comerciales preparados para su síntesis



Limitada la investigación/desarrollo de nuevos productos debido a incompatibilidad con nuestro servicio asistencial

¿**Ensayos clínicos**? – Conflicto entre legislación europea (exime de autorización a radiofármacos) y española (obligatorio ser laboratorio farmacéutico para participar en ensayo clínico)

