

**Textos Generales de la
Real Farmacopea Española
con carácter de recomendación**

**CONTROL DE LAS ÁREAS DE PREPARACIÓN
DE RADIOFÁRMACOS DE LAS UNIDADES DE RADIOFARMACIA**

Número 8

2003

GUIAS DE PROCEDIMIENTOS RADIOFARMACÉUTICOS

(En desarrollo del Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, Anexo II,
"Normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos")

La Real Farmacopea Española, además de elaborar monografías y textos de obligado cumplimiento, pone a disposición de los usuarios directrices para facilitar el cumplimiento de las exigencias de calidad que han de satisfacer los medicamentos.

Las Guías de procedimientos radiofarmacéuticos, que desarrolla el Anexo II "Normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos", del Real Decreto 479/93, de 2 de abril, es resultado de la actividad del grupo nacional de radiofármacos de la Real Farmacopea Española.

Cada Guía, una vez elaborada y consensuada en el seno del mencionado grupo, se somete a consulta pública, de cuatro meses de duración, a través de Circulares de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y su publicación en la Revista Española de Medicina Nuclear, así como en la página Web de la AEMPS. Todos los comentarios se toman en consideración y los textos definitivos son aprobados por la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española.

Las Guías, siendo textos de la Real Farmacopea Española, se inspiran en los mismos principios y Normas Generales que aquélla, expuestos en la 2ª Edición de la Real Farmacopea Española y sucesivos Suplementos anuales. La lectura, por tanto, de estas Guías debe hacerse siempre teniendo en consideración la filosofía y decisiones de aquélla. Los Reactivos, por ejemplo, mencionados en la Guía acompañados por la letra "R", remiten al correspondiente Reactivo descrito en la Real Farmacopea Española.

Las Guías nacen con el propósito de ofrecer ayuda a los profesionales en la preparación extemporánea de radiofármacos y una armonización de las directrices seguidas en el territorio español en esta materia

1. DESCRIPCIÓN BÁSICA DE UN ÁREA BLANCA O ÁREA LIMPIA

Un área blanca o área limpia es una zona o instalación compuesta por una o varias salas y/c recintos (cabinas de flujo laminar o aisladores) cuyos niveles de limpieza del aire, presión diferencial, temperatura y otros parámetros ambientales, como pueden ser humedad relativa y niveles sonoros y luminosos, tienen que mantenerse dentro de unos límites concretos.

El aire que entra en un área blanca se trata en unidades climatizadoras que realizan habitualmente las fases previas de filtración y enfriamiento o calentamiento. De esta forma, se persigue mantener los distintos recintos dentro de los niveles de temperatura, humedad y número de recirculaciones de aire definidos en el proyecto según las necesidades de la instalación. La fase final de filtración se realiza por medio de filtros absolutos, los cuales retienen todas las partículas superiores a 0,3 micras en un porcentaje superior al 99,99%.

El volumen de aire de cada recinto es renovado varias veces por hora, aumentando proporcionalmente con el grado de calidad ambiental requerido.

Debe tenerse también muy en cuenta que la distribución del aire en los distintos recintos debe ser de techo a suelo. Es decir, impulsión desde el techo y retorno de aire lo más próximo posible a nivel del suelo. Además, la distribución de los dispositivos de impulsión y retomo deberá ser lo más homogénea posible; de esta forma se favorecerá un correcto barrido y distribución del aire, evitándose zonas muertas en las cuales no existe una correcta renovación del aire. Estas se convertirán en puntos en los que los niveles de partículas serían superiores, pudiendo dificultar la consecución de un área blanca con los niveles de calidad requeridos a su clasificación.

Un parámetro muy importante en este tipo de instalaciones es el mantenimiento de unos niveles escalonados de presión diferencial (gradiente) entre los distintos recintos que componen el área blanca. Para poder controlar este gradiente, las instalaciones disponen de compuertas tanto para la impulsión como para el retomo del aire. Estas compuertas tienen la función de poder ajustar tanto el aire que entra como el que sale de cada sala y, de esta forma, conseguir el gradiente requerido. No existen por norma unos gradientes predeterminados, como ocurre para el caso de fabricación de estériles. Los valores dependerán del número de cambios existentes desde la sala más crítica hacia el exterior, aunque se recomienda que exista una presión diferencial desde la sala más crítica hacia el exterior de al menos 30 pascales. Además, se recomiendan variaciones entre salas de 15 pascales cuando sólo hay dos cambios y, si hubiera más, repartirlos de forma proporcional.

Al mantenimiento de estos parámetros contribuyen los elementos constructivos de la instalación, como paredes, suelos y techos. Estos elementos deben estar contruidos con materiales que no desprendan ni retengan partículas y que garanticen su estanqueidad respecto al ambiente externo (no controlado) que envuelve a estas áreas. Deben ser también fáciles de limpiar y resistentes a los agentes de limpieza que habitualmente se utilizan.

En lo referente a los controles físicos y microbiológicos de un área blanca se aplicará, principalmente, lo recogido en el Anexo 1 de las Normas de Correcta Fabricación publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

En lo referente a los controles radiactivos se aplicará, además del Anexo 3 de las citadas Normas, el correspondiente «Reglamento de funcionamiento y Plan de emergencia de la instalación radiactiva», así como lo establecido en la normativa vigente (RD 1836/1999, de 3 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas).

2. CALIDADES AMBIENTALES

Se entiende por «clasificación ambiental» el nivel de partículas y microorganismos contenidos en el aire, aplicable a un área, sala o zona blanca. Se expresa en función de la concentración de partículas y microorganismos por metro cúbico de aire.

Existen varias normas aplicables al control ambiental de las áreas blancas. Seguidamente se detallan en forma de tabla las que normalmente se aplican, así como las concentraciones de partículas y microorganismos que las definen (Tablas I y II).

**Tabla I. Límites de concentración de partículas
por metro cúbico de aire (en reposo)**

Grado	Tamaño de partícula	
	≥ 0,5 μm	≥ 5,0 μm
A/B	3500	0
C	350000	2000
D	3500000	20000

Los grados A y B de la Norma G.M.P., en situación de reposo (sin personal en la sala), se corresponden aproximadamente con la clase 100, el grado C con la clase 10 000 y el grado D con la clase 100 000 de la Norma U.S. Federal Standard 209E.

Tabla II. Límites de contaminación microbiana ambiental

Grado	Muestra de aire ufc / cm ³	Placa de sedimentación (90 mm Ø) ufc / 4 h
A	<1	<1
B	10	5
C	100	50
D	200	100

ufc: unidades formadoras de colonias

3. SUPERFICIES

El control de superficies es otro de los parámetros importantes a tener en cuenta cuando se realizan preparaciones asépticas en un área blanca. En la Tabla III se exponen los límites recomendados de contaminación superficial según el grado del área.

Tabla III. Límite de contaminación microbiana superficial

Grado	Placas de sedimentación (45 mm Ø) ufc / placa
A	< 1
B	5
C	25
D	50

4. CONTROLES A REALIZAR EN ÁREAS BLANCAS

Para verificar el cumplimiento idóneo de los parámetros que definen y sobre los que fueron diseñadas este tipo de instalaciones es necesario realizar una serie de controles y pruebas para demostrar el grado de cumplimiento de la norma.

Controles físicos

Las pruebas a realizar son:

- Concentración de partículas en el aire.
- Integridad y fugas de los filtros absolutos.
- Caudales de impulsión de aire.
- Presión diferencial entre áreas.

Adicionalmente y como pruebas opcionales pueden realizarse las siguientes:

- Temperatura, humedad relativa, nivel sonoro y luminoso.
- Visualización de la distribución del aire.
- Recuperación de clase.

Controles microbiológicos

Las pruebas a realizar son:

- Contaminación microbiana ambiental.
- Contaminación microbiana de superficies.

5. PERIODICIDAD DE LOS CONTROLES

La norma ISO 14644 nos indica los intervalos máximos en los que deben llevarse a cabo las pruebas que determinan los parámetros de idoneidad anteriormente definidos. La periodicidad difiere en función del tipo de prueba y de la clasificación ambiental de la instalación (Tabla IV).

Tabla IV. Periodicidad de los controles

Prueba	Grados A y B Frecuencia	Grados C y D Frecuencia
Concentración de partículas	Semestral	Anual
Integridad y fugas en filtros	Anual	Anual
Caudales de impulsión de aire	Anual	Anual
Presión diferencial	Anual	Anual
Pruebas opcionales	Bianual	Bianual
Contaminación microbiana ambiental	Semestral	Anual
Contaminación microbiana superficial	Semestral	Anual

Si alguno de los resultados obtenidos se encuentra fuera de los límites establecidos, la instalación se sitúa fuera de condiciones operativas. En estas circunstancias, se exige tomar medida» correctoras apropiadas encaminadas a alcanzar nuevamente las condiciones idóneas de funcionamiento definidas en el proyecto.

Adicionalmente y siempre que se produzca alguna de las circunstancias seguidamente descritas, la instalación deberá ser recontrolada.

Estas circunstancias son:

- Después de finalizadas las acciones correctivas después de una no conformidad.
- Después de un cambio de especificaciones de la instalación.
- Después de un periodo prolongado de inoperatividad de la instalación.
- Después de una acción de mantenimiento, como puede ser un cambio de filtros absolutos.

6. DOCUMENTACIÓN

Los resultados procedentes de la recalificación o pruebas de control de la instalación deben ser documentados y archivados.

Esta documentación debe contener los siguientes datos:

- Nombre y dirección de la empresa que realiza las pruebas.
- Identificación de los técnicos implicados en las pruebas y de los días en las que se llevaron a cabo.
- Referencias de las normativas aplicadas.
- Identificación física de la instalación comprobada y de los puntos de muestreo realizados.
- Descripción de los procedimientos normalizados de trabajo para la realización de las pruebas y de criterios de aceptación.
- Listado de los equipos de medida utilizados y certificados de calibración de los mismos resultados de las pruebas incluyendo los obtenidos para cada uno de los puntos de muestreo.

(1) Grupo nacional de Radiofármacos de la Real Farmacopea Española:

Presidente: D. M. Roca.

Expertos: D. D. Lasa, D.^a G. Montero, D. I. Peñuelas, D. C. Piera, D. A. Ramírez, D.^a I. Ramírez
Secretaría Técnica de la Real Farmacopea Española.

Dra. A. Vardulaki. Consejera Técnica. Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. C/. Alcalá, 56. 28014 Madrid.

Teléfono: 91 822 52 24 Fax: 91 822 52 43.

Correo electrónico: ssmaem@agemed.es

Procedimientos generales para la preparación de Radiofármacos

7. NORMAS IMPLICADAS EN LA REGULACIÓN DE LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD

Las normas más importantes que afectan a la definición y control de zonas y áreas blancas son:

NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN. Medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios. Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad y Consumo. Edición 2002

UNE-EN ISO 14644-1. *Salas limpias y locales anexos. Clasificación de la limpieza del aire.* Comité Europeo de Normalización (CEN). Febrero 2000.

Federal Standard 209-E. *Air borne particulate cleanliness classes in clean rooms and clean zones.* Federal Register. September 1992.

IEST-RP-CC006.2. Institute of Environmental Sciences and Technology. *Testing Clean Rooms* February 2000.

BS-5295. British Standards Institution. *Environmental Cleanliness in Enclosed Spaces.* 1989.

UNE-EN-12469. Comité Europeo de Normalización (CEN). *Criterios de funcionamiento para las cabinas de seguridad microbiológica.* Enero 2001.