

Diseño y construcción de un laboratorio para la fabricación de juegos de reactivos fríos para radiofármacos en Venezuela

(Laboratory design and construction for the manufacturing of cold kits in Venezuela)

LIGIA I ARRECHEDERA*, MIROSLAVA MORLES

Resumen

Los «juegos de reactivos fríos» son productos farmacéuticos, presentados bajo la forma de liofilizados, que se emplean en el ámbito hospitalario para la elaboración de radiofármacos extemporáneos. En Venezuela, su fabricación se asume como una producción industrial de pequeña escala, en función de su demanda nacional; sin embargo, independientemente de dicha escala de producción, el diseño y la construcción del laboratorio requerido deben cumplir todas las exigencias que corresponden, desde el punto de vista legal-sanitario, para la fabricación de medicamentos inyectables, en virtud de que los radiofármacos elaborados con estos productos se inscriben en este tipo de medicamentos. En tal sentido, se debe atender, fundamentalmente, la disponibilidad de las áreas limpias necesarias y suficientes para el adecuado desarrollo de las actividades de producción previstas. En esta publicación tratamos los aspectos más importantes atendidos para el diseño y la construcción del laboratorio para la fabricación de juegos de reactivos fríos para radiofármacos tecneciados, adscrita al Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (CEIDRAF) de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.

Palabras clave: Juegos de reactivos fríos. Radiofármacos. Áreas limpias.

Summary

The cold kits are pharmaceutical products presented as lyophilized formulations utilized in the hospital environment for compounding of extemporaneous radiopharmaceuticals. Its production in Venezuela is assumed as an industrial production of low scale based on its national demand. Regardless of this scale of production, the installation of the Lab to produce these cold kits, referred to as industrial radiopharmacy, must comply with all the requirements needed from the legal/sanitary aspect for the manufacturing of sterile pharmaceutical products, because radiopharmaceuticals prepared with these products are included in this type of medicines. Attention must be placed to the availability of large enough clean areas needed for the adequate development of production activities. In this publication we have considered the most important aspects to design and build the Lab for the production of cold kits for Technetium 99m radiopharmaceuticals, which is a branch of the Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (CEIDRAF), Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

Key words: Cold kits. Radiopharmaceuticals. Clean areas.

Introducción

La Ley del Medicamento de Venezuela en su Título II, De los Medicamentos, capítulo I, define los radiofármacos como «productos que contienen sustancias radiactivas en su estructura química y que bajo una forma farmacéutica adecuada se administran con fines diagnósticos o terapéuticos». En términos generales, tenemos que los radiofármacos empleados con fines de

diagnóstico, constituyen trazadores radiactivos, que permiten realizar estudios morfológicos y/o funcionales de órganos y sistemas biológicos. El radionucleido utilizado para este tipo de radiofármacos, tiene la característica fundamental de ser un emisor gamma. Entre estos tenemos Tecnecio-99m (^{99m}Tc), Yoduro de Sodio (^{131}I), Cloruro de Talio (^{201}Tl) y Citrato de Galio (^{67}Ga). Por otra parte, cuando los radiofármacos se utilizan con

* CEIDRAF. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela
e-mail: ligia.arrechadera@ucv.ve

finés terapéuticos, constituyen una fuente de radiación que se utiliza para destruir una determinada población celular con características de malignidad. Los radiofármacos empleados con este fin incluyen radionucleidos emisores de partículas beta, entre los cuales tenemos Fósforo-32 (^{32}P), Yodo-131 (^{131}I), Estroncio-89 (^{89}Sr), Samario-153 (^{153}Sm), Itrio-90 (^{90}Y) y Lutecio-177 (^{177}Lu). (Arteaga, 1989)(Guerra y col., 2003)(Mallol, 2008). En la Tabla I se resumen las características de los radionucleidos más empleados para ambos fines.

La preparación hospitalaria de los radiofármacos extemporáneos, como los tecnecios, parte de dos insumos fundamentales: El radionucleido, disuelto en solución salina isotónica, estéril y apirógena, y un compuesto no radiactivo. La combinación de ambos, a través de asociaciones químicas o por adsorción, permite obtener el radiofármaco extemporáneo. El hecho de que la mayoría de los radionucleidos utilizados tienen una vida media relativamente corta, impuso la necesidad de desarrollar y disponer de métodos rápidos y sencillos de elaboración, aplicables en el ámbito hospitalario, en el momento requerido para su uso; esta necesidad ha sido satisfecha, en gran medida, con el desarrollo de la metodología de trabajo con los juegos de reactivos fríos (JRF), que son formulaciones liofilizadas, que contienen todos los constituyentes necesarios, en las proporciones adecuadas, para preparar un radiofármaco extemporáneo, por adición de una solución salina del radionucleido, en una sencilla operación de disolución y agitación suave a temperatura ambiente o, en algunos casos, con calentamiento suave. Actualmente, más del 90% de los radiofármacos usados con fines de diagnóstico se preparan a partir de JRF y su mayor difusión se alcanzó con los radiofármacos de Tecnecio-99m. ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (Arteaga, 1989) (IAEA, 1992) (IAEA, 2007). La Tabla II contiene una lista de los

compuestos químicos más utilizados para la fabricación de JRF para preparar radiofármacos tecnecios.

En 1995, a través del Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (CEIDRAF) de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, se propuso acometer el desarrollo de la Radiofarmacia en Venezuela, como una práctica profesional farmacéutica sujeta a las correspondientes regulaciones sanitarias y a las características que la definen, actualmente, en el ámbito internacional (Arrechedera, 1992). Ese desarrollo se programó tomando en cuenta el tratamiento de los aspectos inherentes a dos de las concepciones existentes en cuanto a dicha práctica profesional. Estas concepciones son la radiofarmacia hospitalaria y la radiofarmacia industrial, cuya diferencia se establece a partir de su ámbito de aplicación y de las actividades específicas que corresponde a cada una. Así, la radiofarmacia hospitalaria se define como una unidad que funciona en un hospital, generalmente adscrita a un departamento o servicio de medicina nuclear, en la cual se realizan diferentes tipos de operaciones, las cuales incluyen la preparación, el control de la calidad y la dosificación de radiofármacos extemporáneos. Por otra parte, la radiofarmacia industrial es considerada como una entidad en la cual se producen insumos radiofarmacéuticos para su distribución comercial y uso en el ámbito hospitalario, tales como radionucleidos; generadores de radionucleidos; moléculas marcadas radiactivamente y JRF. Las actividades en los dos tipos de radiofarmacia mencionados, se rigen por las normas de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR) las cuales están fundamentadas en las BPM, con los agregados y excepciones inherentes a las características radiactivas, propias de los medicamentos radiofármacos (FDA, 1984)(CEE, 1989)(Real Decreto, 1993) (OIEA, 1999).

Tabla I
Radionucleidos más usados en medicina nuclear
Características físicas

Radionucleido	T1/2	Decaimiento	E principal (KeV)	Uso clínico
Tecnecio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	6,0 h	γ	140	Diagnóstico
Talio-201 (^{201}Tl)	3,1 d	γ	69, 135 y 167	Diagnóstico
Flúor-18 (^{18}F)	1,83 h	β^+	511	Diagnóstico
Yodo-131 (^{131}I)	8 d	β^-	248	Diag. y terapia
Itrio-90 (^{90}Y)	2,7 d	β^-	2200	Terapia
Estroncio-89 (^{89}Sr)	50,6 d	β^-	1460	Terapia
Samario-153 (^{153}Sm)	46,3 h	β^-	670	Terapia
Lutécio-177 (^{177}Lu)	6,7 d	β^-	500	Terapia
Rénio-186 (^{186}Re)	3,8 d	β^-	980	Terapia

Tabla II

Grupos químicos y biomoléculas más utilizados para la fabricación de juegos de reactivos fríos para radiofármacos tecneciados

Grupo químico y biomolécula	Ejemplo	Uso diagnóstico en medicina nuclear
Ácidos orgánicos	DTPA	Renal y cerebral
Proteínas	Albumina	Perfusión pulmonar
Isonitrilos	MIBI	Cardíaco
Tioles	DMSA	Renal
Oximas	HMPAO	Cerebral
Difosfonatos	MDP	Óseo
Células sanguíneas	GR	Pool sanguíneo
Coloides	De estaño	Hepato - esplénico
Anticuerpos	Anti CEA ⁻	Cáncer colorrectal

En el CEIDRAF se han venido atendiendo casi todos los aspectos inherentes al desarrollo integral de la radiofarmacia; entre otros, formación de recurso humano, aspectos legal-sanitarios inherentes a los radiofármacos y producción nacional de JRF, aspecto que constituye el punto central de esta publicación.

La fabricación de JRF para radiofármacos tecneciados, en Venezuela, se asume con la adopción y adecuación de la tecnología foránea, de la cual se dispone gracias a las actividades que, en esta disciplina, ha financiado el Organismo Internacional de Energía Atómica, a través de sus programas para la promoción del uso pacífico de la energía nuclear; entre los cuales debemos destacar el Programa de Acuerdos Regionales Cooperativos para la promoción de la ciencia y la tecnología nuclear en América Latina (ARCAL). Esta fabricación de JRF es la única, hasta esta fecha, proyectada para el país y la misma permitirá la disponibilidad y accesibilidad de la mayoría de estos insumos, utilizados actualmente en los servicios de medicina nuclear del país.

En Venezuela, el diseño y la construcción de un laboratorio de fabricación de productos farmacéuticos debe realizarse en atención a lo establecido en las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de la Organización Mundial de la Salud contenidas en el Informe 32 (OMS 823, 1992) reconocidas oficialmente por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social en 1990. En estas normas, las exigencias fundamentales para la instalación y funcionamiento de los laboratorios farmacéuticos derivan, en principio, del uso al cual están destinados los medicamentos que en ellos se fabrican. En tal sentido, para un laboratorio de fabricación de JRF, corresponde el cumplimiento de los

requisitos establecidos, específicamente, para la fabricación de productos farmacéuticos estériles, en virtud de que los radiofármacos tecneciados, para cuya elaboración hospitalaria se utilizan estos insumos, se inscriben en esta categoría de medicamentos. Al respecto, en las BPM se presta especial atención a locales, instalaciones, sistemas de apoyo crítico y disponibilidad de áreas limpias. Estas especificaciones están contenidas en la Tercera Parte, sección 17 del referido Informe 32 de la OMS y las mismas puntualizan aspectos críticos para la fabricación de inyectables, a los fines de minimizar el riesgo de contaminación microbiológica, por partículas y por pirógenos, en dichos productos. En 2003, la OMS publicó el Informe 36, en el cual se incluyó, como Anexo 6, una revisión de dicha Sección 17, en la cual se acentúan y amplían algunos aspectos del texto original (World Health Organization, 2002).

Una de las características fundamentales de un laboratorio para la fabricación de productos farmacéuticos estériles, es la disponibilidad de áreas limpias que, junto a las instalaciones, los equipos e instrumentos, el personal calificado y la documentación, permitirán cumplir adecuadamente las actividades inherentes a la producción proyectada. En el Informe 32 de la OMS, se define un área limpia como: «Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microbios, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área». El nivel de limpieza de un área se establece de acuerdo al número máximo de partículas, tanto inertes como viables, estas últimas en términos de unidades formadoras de colonias, permitidos por metro o pie cúbico de aire. El nivel de limpieza constituye la base para la clasificación de estas áreas y, en este sentido, la OMS las clasifica en Grados (A, B, C y D) en orden decreciente de limpieza; el Federal Standard (FED STD 209 E, 1992) en Clase (100, 1000, 10.000, y 100.0000) con base al número máximo permitido de partículas, por pie cúbico de aire; y la International Organization for Standardization (ISO 14644-1, 1999) como Clase (1 hasta 9) con base al número máximo de partículas, permitido por metro cúbico de aire; en ésta, el aumento del número corresponde con la disminución de la limpieza de las áreas. Es importante destacar que el FED STD y la ISO basan la clasificación de áreas limpias en el número máximo de partículas, sin considerar el carácter viable o inerte de las mismas. Por el contrario, la OMS considera, para cada grado de área, un número máximo permitido de partículas, tanto inertes como viables, por la unidad de volumen del aire ambiental considerada. Esta diferencia se puede explicar por el hecho de que la consideración de áreas limpias de la

OMS está dirigida, específicamente, a establecer los requisitos para la práctica adecuada de fabricación y control de la calidad de medicamentos y especialidades farmacéuticas o Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos (BPM). La Tabla III contiene las denominaciones y caracterizaciones de las áreas limpias que establece la OMS en el informe 32 y su correspondencia con la clasificación del FED STD 209 E.

Diseño del laboratorio

El diseño y la construcción del laboratorio para la fabricación de JRF del CEIDRAF, se realizaron con base en los requisitos establecidos por la autoridad sanitaria venezolana, vigentes para la fecha de su aplicación. Para esta publicación, la información fundamental sobre estos aspectos se tomó de la Memoria Descriptiva del Proyecto correspondiente, elaborada por la empresa encargada de la obra (Fürth y Guillen, 1996). En el diseño se consideraron los diferentes Grados de áreas limpias establecidas por la OMS; atendiendo el control de los factores ambientales que determinan la obtención y el mantenimiento de las condiciones correspondientes a las mismas. Asimismo, se consideró la integridad arquitectónica de la estructura, estableciendo la separación, entre las áreas limpias, por medio de paredes fijas y sólidas, construidas en mampostería, de superficies lisas, sin grietas ni rendijas, con acabado epóxico, el cual no emite partículas y es resistente a crecimiento microbiano y a deterioro causado por los productos utilizados para la limpieza y la desinfección. Se planteó construir el techo, suspendido, con láminas de yeso encartonado (dry wall), con un acabado completamente liso, sin uniones y recubierto

con pintura epóxica y hacer todas las uniones pared-pared, pared-techo y pared-piso, a través de curvas sanitarias. Asimismo, se estableció que el material para la fabricación de los elementos operacionales tales como mesones de trabajo, bancos, sillas, carro para transportar materiales, etc., sería el acero inoxidable AISI 316. Para la iluminación se emplearían lámparas fluorescentes, tipo sanitario, embutidas en el techo, selladas y a prueba de polvo.

La construcción del laboratorio se realizó de acuerdo al diseño y, en este sentido, el laboratorio está conformado por las siguientes áreas: El acceso al laboratorio es a través de un área no controlada, al final de la cual se encuentra, limitada por una puerta plegable, un área de servicio, donde están ubicados los controles del sistema de acondicionamiento de aire y la cámara de congelación del liofilizador. Existen tres áreas limpias, dos destinadas a las actividades de producción y una al acondicionamiento de los materiales e insumos requeridos para la misma. La primera área limpia es Grado C (Clase 10.000) y en ella se inicia la fabricación de los JRF, con la pesada de los reactivos y la preparación de las soluciones. Esta área está comunicada con la de acondicionamiento de materiales e insumos, Grado D (Clase 100.000), y con la de acondicionamiento secundario, no controlada, a través de dos esclusas para materiales, construidas en acero inoxidable, con doble puerta de acrílico incoloro transparente. El acceso a la primera área limpia es a través de una esclusa de aire, que permite el paso del personal autorizado. La segunda área limpia del laboratorio se encuentra al final de la primera y a ella se accede a través de otra esclusa de aire. Las dos áreas limpias se comunican, también, a través de dos esclusas para

Tabla III

Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles

Grado	Máximo número de partículas permitidas por m ³		Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³
	0,5 – 5 µm	>5 µm	
A	3.500	ninguna	menos de 1
Estación de trabajo de corriente de aire laminar.			
B	3.500	ninguna	5
C	350.000	2.000	100
D	3.500.000	20.000	500

Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. 32º Informe. 1992.

Nota: El Informe indica que los valores respecto al número máximo de partículas permitido corresponde aproximadamente al Patrón Federal de los Estados Unidos 209E (1992), como sigue: Clase 100 (grados A y B), Clase 10.000 (grado C) y Clase 100.000 (grado D).

materiales similares a las descritas. La calificación de la segunda área limpia resultó superior a Grado C, pero sin llegar al Grado B. En ésta se realizan las operaciones críticas del proceso de fabricación de los JRF que son la filtración, el llenado aséptico y el taponado parcial de los viales; para lo cual, el área está dotada con una campana de flujo unidireccional vertical que provee un área limpia Grado A (Clase 100). La fabricación finaliza con la liofilización y el taponado completo de los viales, en la cámara de sellado del liofilizador, ubicada también en esta área limpia. Estas actividades críticas, pueden ser observadas y seguidas desde el área de acondicionamiento secundario, a través de una ventana, con vidrio claro, que se encuentra en la pared que separa ambas áreas. Las actividades a realizar en cada una de las áreas limpias, responden a lo establecido en el referido Informe 32 de la OMS. La figura 1 muestra un plano del diseño expuesto, en el cual se señalan las áreas mencionadas, indicando las actividades que se realizan en cada una y los equipos utilizados.

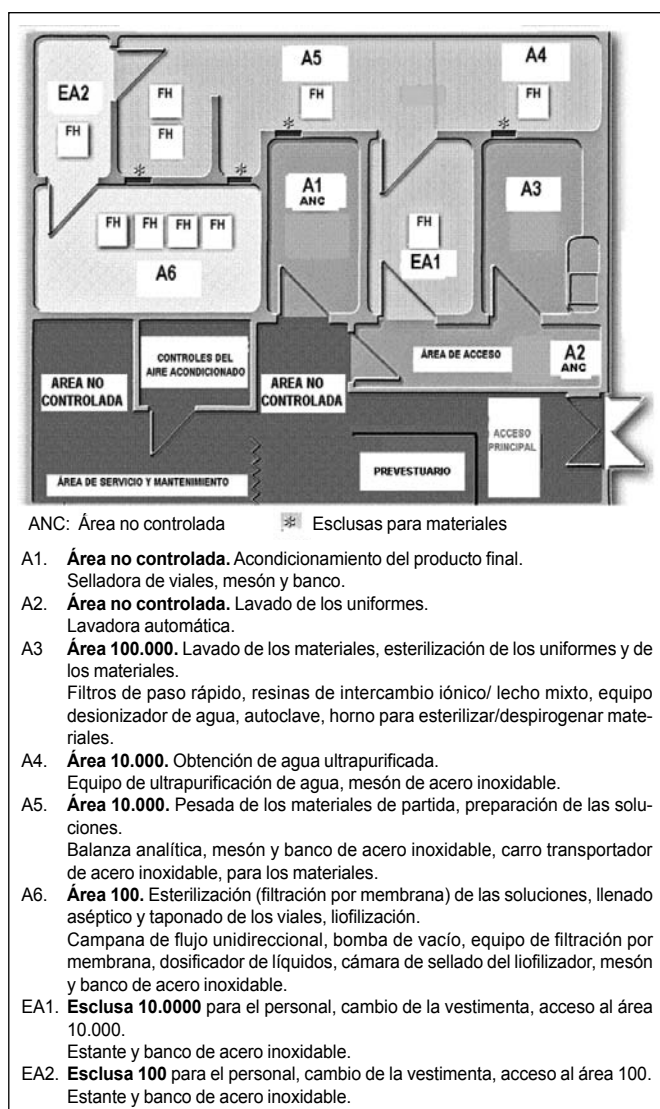


Figura 1. Plano áreas, actividades y equipos y mobiliarios.

Sistema de acondicionamiento del aire

Este aspecto del diseño es de fundamental importancia para las áreas limpias, ya que a través del sistema de acondicionamiento del aire, se efectúa el control de la contaminación ambiental con partículas viables y no viables; en tal sentido, es obligatorio que esté integrado con otro sistema de filtración especial. Asimismo, el diseño debe considerar su efectividad para controlar otros factores del ambiente, tales como temperatura, humedad relativa, flujo y movimiento del aire, diferencial de presiones entre las áreas contiguas, ruido y vibraciones. En este caso, en el diseño del sistema de acondicionamiento de aire del laboratorio se consideraron las normas, nacionales e internacionales, necesarias y vigentes para el año de su aplicación: Ley del Trabajo, Código Eléctrico Nacional, Normas COVENIN aplicables, Normas DIN, Normas de la American Society of Heating Refrigeration and Air Conditioning Engineers, INC (ASHRAE), Sheet Metal and Air Conditioning Contractors National Association INC (SMACNA) y American Refrigeration Institute (Fürth y Guillen, 1996); (Roca, 2001).

Este sistema de acondicionamiento de aire recibe 100% de aire fresco; el cual, luego de ser tratado para enfriamiento, control de la humedad y filtración, es distribuido a las áreas limpias, través de una red de conductos y, finalmente, extraído con un ventilador extractor y entregado al ambiente externo. El sistema está diseñado para realizar el control de los siguientes parámetros:

Temperatura. En las áreas limpias, el control de la temperatura es fundamental para proveer y mantener condiciones estables para equipos, instrumentos de medición y materiales; para brindar comodidad al personal que realiza actividades en estas áreas; para limitar el crecimiento microbiano y para tener un control más eficiente de la humedad relativa. En general, las áreas limpias experimentan una ganancia de calor –aportada por la iluminación, el personal y los procesos operacionales– sin embargo, la gran cantidad de aire que se inyecta en las mismas, disipa esta ganancia de calor, de modo que el diferencial de temperatura, entre el aire de inyección y la temperatura del local, debería resultar bastante bajo (Technoingeniería, 2008). En este caso, el sistema de acondicionamiento de aire dispone de dos unidades de refrigeración, tipo Split de expansión directa, con capacidad de 60.000 BTU/hora en cada una de ellas, y dos unidades evaporadoras, dispuestas en serie, una detrás de la otra, siguiendo la dirección del flujo del aire; la primera preenfriaría el aire y la segunda completa el enfriamiento hasta el valor de temperatura establecido. El equipo está dotado de control con sensor de temperatura, el

cual activa o desactiva el motor del compresor de la unidad condensadora del equipo de aire acondicionado, según sea necesario, a los fines de mantener la temperatura por debajo de 22 °C.

Humedad relativa. El control de la humedad relativa en las áreas limpias permite prevenir crecimiento microbiano y contaminación de productos, condensación en las superficies de trabajo, corrosión, oxidación, electricidad estática elevada e incomodidad del personal. El valor y la variabilidad de este parámetro está asociado, fundamentalmente, a factores externos, como los cambios climáticos, más que a variaciones generadas en el interior de las áreas. La corrosión ocurre, generalmente, cuando la humedad relativa es superior al 50% y cuando es inferior al 40%, se pueden generar cargas estáticas que atraen partículas de suciedad que tienden a concentrarse y pueden alcanzar niveles que sobrepasen los límites permitidos para estas áreas (Technoingeniería, 2008). En nuestro caso, el sistema de acondicionamiento de aire dispone de un control de la humedad, constituido por resistencias eléctricas ubicadas entre el primer y segundo evaporador, que operan por recalentamiento del aire, comandadas por un humidistato electrónico programado para proveer la humedad relativa requerida, que deberá ser cercana al 47%.

Ventilación y extracción forzada. Para garantizar el caudal y la presión del aire en cada una de las áreas limpias, el sistema de acondicionamiento de aire dispone de un ventilador centrífugo de inyección, colocado después de la segunda evaporadora y antes del filtro de 90%. La extracción del aire se realiza a través de rejillas, colocadas a 30 cm del piso, conectadas a una red de ductos, al final de la cual un ventilador tipo propela envía el aire al exterior.

Distribución del aire en las áreas controladas. Esta distribución se realiza por medio de una red de conductos de superficies lisas, con costuras bien acabadas, a prueba de escapes de aire y libres de vibración bajo cualquier condición de operación. Todas las juntas de los ductos están selladas con sueldas de estaño de forma que las pérdidas o fugas de aire sean mínimas; por otra parte, con la misma finalidad, se descartó el empleo de tornillos u otros elementos de sujeción que pudieran atravesar los ductos. La hermeticidad de la instalación se verificó a través de pruebas de fugas en cada uno de los sistemas de conducción de aire y las pérdidas resultaron inferiores al 1% del flujo de aire.

Ruido y vibración. Es una de las variables que es necesario controlar en las áreas limpias, en virtud del gran volumen de aire necesario para proveer y mantener los niveles de limpieza exigidos en las mismas. De

acuerdo a la Norma COVENIN (COVENIN 1565:1995) el límite umbral de ruido continuo y constante, para jornadas de trabajo de 8 horas, es de 85 decibeles. Para cumplir con esta norma, todos los ductos están aislados con dos capas de material a base de fibra de vidrio de 1" de espesor, recubierto con papel aluminio como barrera de vapor; este aislamiento se fijó a los ductos con cemento 3M N° 890. Por otra parte, para prevenir la vibración del sistema de ductos, se colocaron juntas flexibles, de neopreno reforzado con fibra, entre ductos y equipos, y entre ductos y bastidores que soporten equipos rotativos. Estas juntas también están colocadas en los puntos en que el sistema de ductos cruza líneas de dilatación del edificio.

Tasa de renovaciones del aire. Esta representa el número de veces que el volumen de aire total de las áreas limpias, considerado en pie o metros cúbicos, se cambia y filtra por minuto u hora. Este parámetro, aunado a la eficiencia del filtro, es fundamental para la provisión y el mantenimiento de las condiciones ambientales, libres de contaminación, en las áreas limpias. Otros factores, entre los cuales tenemos las actividades a realizar, el número de personas involucradas en las mismas, los procedimientos de limpieza y sanitización y el equipamiento, juegan también un papel importante para el alcance y mantenimiento de dichas condiciones. De acuerdo a las BPM, la tasa de renovación de aire en las áreas limpias debe ser superior a 20 por hora. En este caso, considerando todos los factores relacionados, se estableció en 20 el número de cambios para el área limpia grado D y 30 para el área grado C y en 40 para el área Grado B.

Balanceo del suministro de aire a los ambientes controlados. El suministro de aire a las áreas limpias se controla por medio de reguladores terminales de flujo de aire (dampers) instalados en los difusores y rejillas y en el conducto principal. El balanceo se efectuó con todos los reguladores de aire, terminales y troncales, en posición abierta y, posteriormente, los mismos se ajustaron hasta que las cantidades de aire medidas en las rejilla y difusores coincidieron con los valores preestablecidos.

Diferencial de presión. Considerando que el laboratorio de producción de JRF del CEIDRAF dispone de áreas limpias de diferente grado, es necesario que entre ellas se mantenga un diferencial de presión suficiente que permita asegurar que el flujo del aire se dirige, constantemente, desde las áreas más limpias hacia las menos limpias. Los reguladores de presión estática mantienen el diferencial requerido a través de los dampers, controlando el caudal de aire de entrada a los ventiladores y la relación entre el aire de inyección y el de extracción. El diferencial de presión entre las áreas

contiguas de diferente grado de limpieza se mantiene entre 10 y 15 pascales.

Filtración del aire. El sistema de filtración de aire del laboratorio dispone de una sección de prefiltros y una de filtros. Se emplean filtros desechables; ubicados siguiendo la dirección de flujo de aire y ordenados de acuerdo a su eficiencia; así, en la sección de prefiltros encontramos un primer filtro de 30% de eficiencia, luego uno de 60% y un tercero de 90%. La sección de filtros está en los puntos terminales de suministro de aire, distribuidos en las áreas limpias; el aire prefiltrado es inyectado a estos espacios a través de filtros absolutos HEPA de 99,97% y 99,99% de eficiencia, cada uno de los cuales dispone de un conducto independiente. El laboratorio dispone de diez de estos filtros; cuatro de 99,97% de eficiencia en la primera área limpia, cuatro de 99,99% en la segunda y uno en cada una de las esclusas de aire que conducen a estas áreas. Estos filtros absolutos HEPA, constituyen un sistema de flujo de aire multidireccional, el cual es inyectado desde el techo, dirigido hacia abajo y extraído cerca del nivel del piso, a través de rejillas de extracción. Con este tipo de flujo se busca disminuir la concentración de partículas contaminantes en el aire hasta niveles aceptables, mediante la circulación constante y uniforme del aire filtrado dentro del área. Esta modalidad de control del aire ambiental ha resultado bastante eficiente para las áreas en las cuales se realizan operaciones no críticas; en tanto que en el área donde se realizan operaciones críticas, que demandan un control mucho más estricto de la calidad del aire, este sistema se puede complementar, como en nuestro caso, con una campana de flujo laminar unidireccional, la cual provee un área de trabajo Grado A (Clase 100) bien delimitada, con un alto grado de control de la contaminación. (Technoingeniería, 2008). El remplazo de los filtros se realiza de acuerdo a los procedimientos correspondientes, aprobados en el CEIDRAF. En este sentido, el de 30% se reemplaza cada 400 horas de funcionamiento, el de 60% cada 700 horas y el de 90% y los HEPA, de acuerdo a la señalización en el tablero eléctrico.

ÁREA DE ALMACENAMIENTO

Además de las áreas descritas, en el CEIDRAF existe un área para el almacenamiento de los insumos que se emplean en la fabricación de los JRF; así como para el almacenamiento de los productos terminados. Este almacén está ubicado en el mismo piso que el laboratorio de producción, en un espacio independiente y está dividido en dos ambientes, uno de los cuales se utiliza para almacenar los diferentes tipos de insumos, para lo cual se dispone de estantes cerrados, así como

anaqueles donde se colocan cajas plásticas cerradas, utilizadas como contenedores de material almacenado. El otro espacio se utiliza para el almacenamiento de los productos terminados, para lo que se dispone de dos refrigeradores industriales, de capacidad adecuada, con temperatura controlada. El almacenamiento se realiza siguiendo los procedimientos establecidos en el CEIDRAF en atención a las recomendaciones de los fabricantes de los insumos y los JRF se almacenan a una temperatura de 6 ± 2 °C.

Es importante recalcar que los JRF, si bien constituyen uno de los insumos fundamentales para la preparación de los radiofármacos, carecen de propiedades radiactivas, por lo tanto, en su producción no se emplean materiales con esta característica. La única etapa del proceso de fabricación en la cual se emplea material radiactivo, es la correspondiente al control de la calidad radioquímica. Dicho material es el $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$, el cual se recibe en solución salina, contenida en un vial de 10 mL de capacidad, que se encuentra dentro de un contenedor de plomo, que actúa como blindaje, de espesor adecuado para la protección radiológica frente a la radiación gamma, que es la emitida por el radionucleido $^{99\text{m}}\text{Tc}$, con una actividad máxima de 100 mCi. El vial con el material radiactivo, y dentro del blindaje, se mantiene detrás de otra barrera de plomo, con visor de vidrio plomado, que limita el área de trabajo donde se utiliza dicho material. El excedente de la solución radiactiva, así como los materiales empleados en el control radioquímico de los JRF, constituyen desechos radiactivos y se eliminan de acuerdo al procedimiento establecido en el CEIDRAF en atención a los lineamientos nacionales que rigen esta materia.

SISTEMA DE OBTENCIÓN DE AGUA PARA INYECCIÓN

En la fabricación de los JRF para radiofármacos, por su carácter de producto farmacéutico estéril, se debe emplear agua con las características de calidad que corresponden al agua para inyección (WFI) de la USP (U.S. Pharmacopeia 2009). En tal sentido, el diseño del laboratorio de producción del CEIDRAF incluyó un sistema que permite obtener agua con la calidad referida, en una escala suficiente para satisfacer las necesidades de la fabricación de los JRF. Este sistema está integrado por una serie de elementos, instalados en línea, cada uno de los cuales cumple una función específica en el tratamiento del agua de alimentación, que permite obtenerla con diferentes grados de pureza, hasta que se alcanza la calidad final requerida. El sistema, con sus elementos, se describe seguidamente, en función del proceso de purificación del agua de alimentación. **Alimentación/Filtración.** La alimentación del sistema es con el agua potable proveniente de

la red local, la cual se hace pasar a través de dos filtros de paso rápido, con elementos filtrantes de 5 micras y con lecho de carbón activado. Estos filtros retienen materia orgánica y sólidos en suspensión y el carbón activado elimina el cloro, con lo cual se protegen de su acción oxidante otros elementos del sistema, y elimina o reduce olores y sabores desagradables. **Desmineralización.** Luego de los filtros de paso rápido, el agua pasa a través de dos resinas de intercambio iónico, de lecho mixto (aniónica/catiónica). Estas resinas reducen el contenido de aniones y cationes, provenientes de sales disueltas presentes en el agua de alimentación, reemplazándolos por iones hidrógeno e hidroxilo; es decir, sustituyen las sales disueltas por agua. Parte del agua obtenida en este paso alimenta la lavadora automática para el lavado de los uniformes de trabajo, el resto pasa a la siguiente etapa del proceso. **Desionización.** El agua proveniente de las resinas de intercambio iónico se somete a un proceso de desionización, a través de un equipo desmineralizador que permite obtener Agua Purificada. El desmineralizador (Milli-Di) tiene un rendimiento entre 0,5 y 0,7 L/min, con una resistividad $> 1 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$. a 25°C ($< 1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}$) y está provisto de un dispositivo con una luz que indica, de acuerdo al color, cuando el agua cumple los criterios de calidad preestablecidos o cuando es necesario sustituir el módulo de purificación. Dicho módulo (DI-PAK™) contiene 2,3 litros de resina intercambiadora de iones y puede purificar 300 litros de un agua de alimentación con una conductividad de $400 \mu\text{S}/\text{cm}$ y 0 ppm de CO_2 . Parte del agua obtenida en este paso se utiliza para el lavado de los viales, del material de vidrio requerido para la producción y para preparar la solución alcohólica con la cual se sanitizan las áreas controladas. Hasta esta etapa, el proceso se realiza en el área 100.000, la siguiente etapa se cumple en el área 10.000. **Ultrapurificación.** Finalmente, el agua proveniente del desionizador se somete a una ultrapurificación, para lo cual se hace pasar a través del equipo de ultrapurificación (Milli-Q UV Plus) el cual es fundamental para la obtención del agua utilizada en la fabricación de los JRF. Este equipo constituye un sistema de purificación del agua, previamente tratada, que incluye, como elementos, cartuchos de purificación (QPAK) que contienen todos los medios necesarios para lograr agua de alta calidad: carbón activado para remover sustancias orgánicas disueltas, resinas de intercambio iónico grado nuclear para alcanzar una resistividad de 18 megaohm/cm con los iones inorgánicos y una resina para remover trazas orgánicas hasta un TOC $< 10 \text{ ppb}$. Después que el agua pasa por estos cartuchos, circula a través de una cámara UV, con recirculación automática, que previene el crecimiento microbiano y mantiene la calidad del agua. El equipo está dotado, también, de un resistivímetro de alta pre-

cisión. En el punto de uso del mismo, se incorpora un filtro de membrana de 0,22 micras y una columna para retener pirógenos y obtener el agua con la calidad requerida. El agua obtenida en esta etapa final de la purificación se emplea, fundamentalmente, para la preparación de las soluciones a partir de las cuales se obtienen los JRF liofilizados. Para ello, se recoge en un frasco de vidrio, previamente esterilizado y despirogenado por calor seco, en un volumen máximo de 500 mL y seguidamente se esteriliza en autoclave, a 121°C durante 15 minutos. El agua ultrapura y apirógena, se emplea también para el enjuague final de los materiales que se utilizan en la producción y que no se pueden despirogenar por calor seco. La figura 2 muestra un flujograma del sistema descrito.

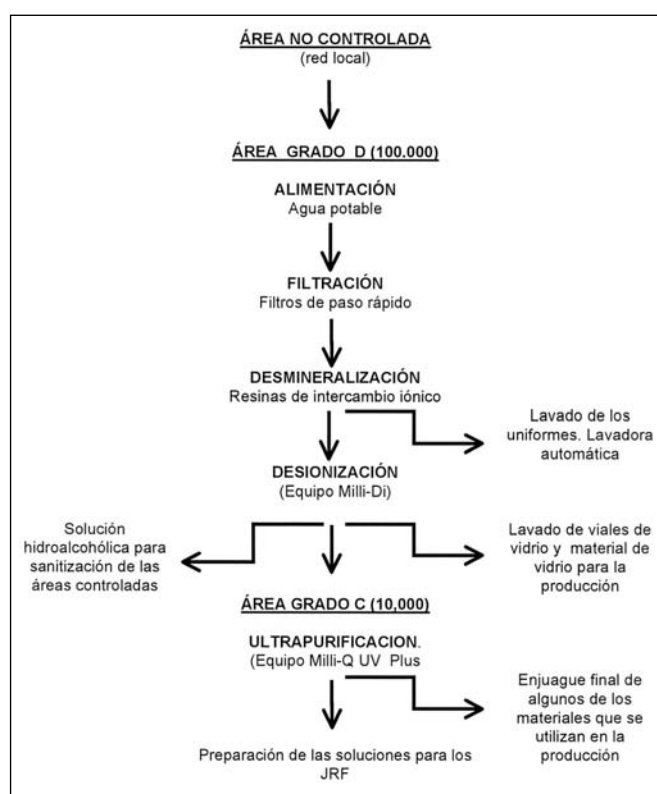


Figura 2. Diagrama de flujo del sistema de agua.

EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y ACCESORIOS UTILIZADOS EN LA FABRICACIÓN DE LOS JRF.

Otro aspecto que contribuye al conocimiento general de la fabricación de los JRF para radiofármacos, lo constituye la plataforma operativa, considerada como los equipos e instrumentos necesarios y suficientes, para el cumplimiento adecuado de las actividades inherentes a cada etapa del proceso de fabricación. En tal sentido, y siguiendo el orden de estas actividades, haremos una breve referencia a cada uno de los equipos disponibles en el CEIDRAF, indicando su ubicación en las áreas descritas. Como todo proceso de fabricación de medicamentos, el de los JRF comienza con la

adecuación, generalmente lavado y esterilización, de los materiales que se emplearán en los diferentes procedimientos. En este caso, se someten a esta adecuación el material de vidrio y los materiales de acondicionamiento primario, que son viales de vidrio y tapones de goma. Luego del lavado, en un área no controlada, el material limpio se lleva, a través de una esclusa para materiales, al área 100.000, donde se acondiciona para su esterilización. En esta etapa se utiliza un horno, para esterilizar y despirogenar con calor seco y un autoclave, para esterilizar con calor húmedo. El equipo empleado depende de la estabilidad térmica del material a tratar. Una vez esterilizado, el material se transfiere, a través de otra esclusa para materiales, al área 10.000 donde se utilizará en el proceso de producción. Este último comienza con la pesada de las materias primas y los reactivos, para preparar las soluciones de cada uno de estos constituyentes de los JRF, utilizando equipos menores como balanza analítica, planchas de calentamiento y de agitación, medidores de pH y regulador de flujo de nitrógeno. Completado el proceso de preparación y mezcla de las soluciones, la solución final se transfiere, en un balón aforado, al área aséptica, 100 B, a través de una esclusa para materiales, para su esterilización por filtración y posterior dosificación y liofilización. Estas tres últimas operaciones son las críticas en la producción de los JRF y para ellas se dispone de una campana de flujo unidireccional vertical, dentro de la cual se realiza la esterilización por filtración y la dosificación, y de una cámara de liofilización y sellado, dentro de la cual se realiza el ciclo de liofilización. Esta cámara dispone de un sistema que permite taponar los viales de manera automática, por desplazamiento vertical de sus bandejas, una vez cumplido el ciclo de liofilización, el cual dura aproximadamente 30 horas. Los viales taponados se retiran de la cámara de liofilización y se transfieren al área 10.000, a través de la esclusa para materiales que corresponde, y de ésta se transfieren, a través de otra esclusa, al área de acondicionamiento secundario, no controlada, donde se les coloca el precinto de aluminio, utilizando un sellador semi-automático. Finalmente, los viales se etiquetan manualmente.

El control de la calidad es otro aspecto de particular importancia en el proceso de fabricación de los JRF, al mismo se someten las materias primas, al agua, los materiales de acondicionamiento primario y secundario, el producto en proceso y el producto final. Este control de la calidad incluye, en principio, la observación de las características organolépticas como color y/o presencia de material particulado extraño, así como la realización de ensayos biológicos, fisicoquímicos y radioquímicos. Los biológicos, esterilidad y pirógenos, y los fisico-químicos (pH, determinación de

humedad, etc) se realizan de acuerdo a lo establecido por la USP para los medicamentos, estériles y no estériles, convencionales. Los radioquímicos son específicos para los JRF y permiten determinar su capacidad para formar el radiofármaco al adicionar una solución salina que contiene el radionucleido (^{99m}Tc), la mayoría de ellos están incluidos en la USP. Para el control de la calidad se dispone de instrumentos y equipos tales como medidores de pH, planchas de calentamiento y agitación, balanza analítica, microbalanza, horno, incubadora, equipo para cuantificar humedad, espectrofotómetro, equipo para cromatografía líquida de alta resolución, activímetro y detector de centelleo sólido.

El mantenimiento de todos los equipos e instrumentos mencionados se realiza de acuerdo a procedimientos operativos específicos, con base en lo indicado en el manual de operación correspondiente, establecidos dentro del programa de Aseguramiento de la Calidad del CEIDRAF.

Los laboratorios de control de la calidad del CEIDRAF están ubicados en el 4° Piso del Edificio de la Facultad de Farmacia. El laboratorio de microbiología es un área controlada, clase 10.000, en la cual se dispone de una campana de flujo unidireccional vertical.

La construcción del laboratorio de producción de JRF del CEIDRAF se concluyó en 2002 y, a partir del siguiente año, y hasta el 2005, se estandarizaron los procedimientos para la producción de siete de los JRF más utilizados con fines de diagnóstico en Medicina Nuclear. En el 2006 se inició la fabricación de estos JRF, elaborando tres lotes piloto de cada uno de ellos, los cuales se utilizaron para iniciar los estudios de estabilidad, requeridos para el registro sanitario. Los resultados de los controles de la calidad de estos productos, ajustados a las especificaciones, permitieron sustentar la solicitud de la calificación de medicamento de servicio, la cual nos permitiría fabricar y comercializar los JRF mientras se adelantaba el registro sanitario correspondiente. Se fabricaron lotes de hasta 200 viales de cada uno de ellos. Lamentablemente, debido a un problema estructural surgido en una de las áreas limpias, fue necesario suspender la fabricación y los trámites de registro sanitario. El problema fue resuelto en el 2010 y, desde entonces, las áreas limpias del laboratorio han estado sometidas a un proceso de recuperación y actualización, para el cual se requiere un financiamiento cuya obtención nos ocupa actualmente. Confiamos en poder reiniciar las actividades de fabricación de los JRF durante el segundo semestre de 2012.

Los JRF que se habían elaborado se donaron a los servicios de Medicina Nuclear que los solicitaron, básicamente los adscritos a hospitales públicos, en virtud de la imposibilidad de comercializarlos.

Agradecimientos

El diseño, la construcción y la dotación de parte de los equipos del laboratorio de producción de JRF del CEIDRAF fue posible gracias al financiamiento recibido de Instituciones nacionales, básicamente la Universidad Central de Venezuela, a través del CDCH, y de la OPSU. La capacitación del recurso humano y la dotación de los equipos mayores, fueron financiadas, fundamentalmente, por la Organización Internacional de Energía Atómica (OIEA), a través de proyectos regionales y de Cooperación Técnica. Por lo expuesto, hacemos llegar a dichas Instituciones nuestro reconocimiento y agradecimiento.

Referencias bibliográficas

- Arteaga de Murphy C. 1989. El Tecnecio en la Medicina Nuclear. Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear. México.
- Arrechedera L. 1992. Propuesta para el Desarrollo de la Radiofarmacia en Venezuela. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.
- Council of European Community. 1989. Directive 89/343/ECC.
- Federal Standard 209 E. 1992. Airborne particulate cleanliness classes in cleanrooms and clean zones.
- Food and Drug Administration. 1984. Nuclear Pharmacy Guidelines. Washington.
- Fürth O, Guillén R. 1996. Memoria Descriptiva del Proyecto de Área Estéril para la Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.
- Guerra D, Longo C, Arrechedera L. 2007. Eficacia del Radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP en el dolor y metástasis ósea. Revista Venezolana de Oncología. 39:105-117.
- IAEA-TECDOC-649. 1992. Preparation of kits for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radiopharmaceuticals. International Atomic Energy Agency. Vienna.
- IAEA-TRS XXX. 2007. Preparation of kits for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radiopharmaceuticals. International Atomic Energy Agency. Vienna.
- ISO14644-1. 1999. Cleanrooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of air cleanliness.
- Mallol J. 2008. Manual de Radiofarmacia. Editorial Díaz de Santos. Madrid. España. pp 7-8; 207-208.
- Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. 1990. Resolución N° 82, Gaceta Oficial de la República de Venezuela N° 34584.
- Norma Venezolana COVENIN 1565. 1995. Ruido Ocupacional. Programa de conservación auditiva. Niveles permisibles y criterios de evaluación. Tercera revisión.
- OIEA. 1999. ARCAL XV. Producción y Control de Radiofármacos. Manual de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas. Organización Internacional de Energía Atómica. Viena.
- Organización Mundial de la Salud. 1992. Serie de Informes Técnicos de la OMS 823. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas Informe 32. Ginebra.
- Real Decreto 479/1993 Por el que se regula los medicamentos radiofármacos de uso humano. Madrid.
- Roca C. 2001. Manual del Sistema de Climatización de la Sala de Preparación de Medicinas del piso 2. Facultad de Farmacia. UCV.
- Tecno Ingeniería HVAC S.A. 2008. (Pagina Web en línea) Disponible en: http://www.tecnoingenieria.com.ar/diseño/areas/limpias/es/Informacion/Fundamentos_Areas_Limpias.htm
- USP 32/NF 27. 2009. U.S. Pharmacopeia and National Formulary. pp 3870.
- World Health Organization. 2002. Technical Report Series N° 902. Annex 6. Good Manufacturing practices for steril pharmaceuticals products. Ginebra.