

Calificación de un recinto de producción y envasado de pertecnetato de sodio Tc 99m

Luis Cavero, Anita Robles*, Jesús Miranda, Ramos Martínez, Wilson Paragulla
Mariel Moore, Jorge Herrera, Elías Ocaña, Arturo Portilla, Manuel Otero, Carlos Novoa,
Roberto Koga

Dirección de Producción, Instituto Peruano de Energía Nuclear, Av. Canadá 1470, Lima 41, Perú

Resumen

Se diseñó y aplicó un protocolo de calificación para un recinto de producción y envasado de pertecnetato de sodio Tc99m, en un proceso de dos etapas: calificación de la instalación (CI) y calificación de operación (CO). En la CI se verificó las especificaciones de diseño y los requerimientos del usuario, así como el equipamiento y materiales asociados mediante documentación trazable. En la CO se verificó las secuencias programadas para su operación y control, además se realizaron las pruebas operacionales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) según la norma ISO 14644-1 y 3 para áreas limpias. Los resultados obtenidos evidenciaron que el recinto cumple con la clasificación para los Grados C y A para la preparación y envasado de Tc 99m.

Abstract

It was designed and implemented a protocol for a hot cell of production and packaging of sodium pertechnetate Tc99m, in a two-step process: installation qualification (IQ) and operation qualification (OQ). In the IQ design specifications and user requirements and associated equipment and materials by traceable documentation was verified. In the OQ scheduled for operation and control sequences it was verified plus operational tests recommended by the World Health Organization (WHO) and ISO 14644-1 and 3 were performed to clean areas. The results showed that the hot cell complies with the classification for Grades C and A for the preparation and packaging of Tc 99m.

1. Introducción

La Planta de Producción de Radioisótopos (PPRR) viene implementando diversas guías y reglamentaciones emitidas por la autoridad sanitaria del país con el fin de cumplir con la Buenas Prácticas de Manufactura para la producción de radiofármacos (BPM); por eso, las instalaciones diseñadas originalmente para producir radioisótopos –recintos blindados– han sido modificados para cumplir con la clasificación de áreas limpias requeridas para la fabricación de productos estériles [1]. Los recintos blindados son dispositivos que crean entornos controlados, similares a los aisladores utilizados en la prueba de esterilidad de ensayos farmacopeicos [2] y son utilizados en la radiofarmacia para prevenir la contaminación del producto radiofarmacéutico y minimizar la tasa de dosis de los operadores [3].

El recinto evaluado fue diseñado y modificado para cumplir con las exigencias sanitarias y radiológicas; con ese propósito, se instaló una esclusa de transferencia de

materiales con un sistema de interbloqueo de puertas y un sistema de enclavamiento que garantiza la estanqueidad del recinto. Los componentes mecánicos fueron fabricados en acero inoxidable 316L y la esclusa de transferencia en acero inoxidable 304. En su interior cuenta con una cabina de flujo laminar (CFL). El recinto está blindado con plomo de 50 mm de espesor, además cuenta con un sistema para los desechos radiactivos sólidos y líquidos en forma independiente [4].

El interior del recinto, área de preparación, se encuentra clasificado como Grado C o ISO 7 y la cabina de flujo laminar –área de envasado– está clasificado como Grado A o ISO 5.

Para verificar que el recinto y todo el equipo o material asociado ha sido correctamente instalado y funciona adecuadamente, se diseñó un protocolo de calificación basado en las guías de la USP [2], Organización Mundial de la Salud (OMS) [5] y la norma

* Correspondencia autor: arobles@ipen.gob.pe

internacional ISO 14644- parte 1 y 3[6,7].

2. Metodología

2.1 Calificación de la instalación (CI)

En la CI se evaluó el recinto y sus componentes principales, como sus dimensiones, configuración interna y materiales de construcción, puertas de transferencias, conexiones, equipos e instrumentos de control asociados al recinto y toda medida de seguridad que sea preciso documentar. Se esquematizó la disposición del recinto y se verificó los suministros necesarios para el funcionamiento tales como: aire, energía eléctrica de línea y de emergencia, agua bidestilada, vacío, sistema de tratamiento de aire además de las condiciones ambientales como temperatura y humedad relativa, requisitos de instalación de acuerdo con las especificaciones del diseño requeridas.

Asimismo, se revisó la documentación de las especificaciones de diseño, manuales, planos o diagramas y certificación de filtros HEPA para verificar que se cumpla con los atributos de calidad del sistema instalado. La verificación se realizó por inspección visual de todas las partes del recinto contrastados con documentos técnicos o referencias trazables [8]. El procedimiento CI se desarrolló en forma secuencial y los resultados son reportados en una lista de verificación.

2.2 Calificación de operación (CO)

Comprende la verificación de las secuencias programadas, parámetros críticos, sistemas de seguridad, alarmas y verificación de documentos sobre la operación del recinto, limpieza y sanitización, mantenimiento y registros de operación. Los parámetros críticos fueron evaluados a través de pruebas operacionales con el equipo encendido 30 minutos antes. Los resultados obtenidos se contrastaron con las especificaciones operacionales o criterios de aceptación establecidos para áreas limpias según BPM, OMS, o la norma ISO 14644- 1 y 3.

2.2.1 Equipamiento y materiales

Para la CO los equipos e instrumentos de medición deben tener fecha de calibración vigente, tales como termo-anemómetro digital marca (TSI), analizador microbiológico de aire (Millipore), contador de

partículas (Biotest), termo-higrómetro (Extech), manómetros diferenciales (Dwyer), incubadoras (Thelco y Incucell), láminas de PETRIFILM (3M), cassettes M Air T, prellenado con Agar Tripticasa Soya (TSA). Las pruebas operacionales para evaluar los parámetros críticos fueron:

2.2.2 Integridad de filtro HEPA

Se realizó con un fotómetro y consiste en la generación de aerosol de Emery 3004 en frío, el cual es inyectado en el ducto de inyección, por donde el volumen de aire es obligado a pasar a través del filtro; posteriormente, con un fotómetro se hace un barrido total del lado opuesto de la superficie filtrante, del marco y empaque del mismo verificando que no existan fugas.

Especificaciones: ISO 14644-3-2005

Porcentaje de eficiencia en retención de partículas de filtros HEPA: Mín. 99,97 %

No debe detectarse ninguna fuga superior a 0.01 % con el fotómetro.

2.2.3 Conteo de partículas

Se realizó en las condiciones de reposo y operación con un contador de partículas. La cantidad de puntos de muestreo en el interior del recinto fueron 9, muestreándose un volumen equivalente a 28.3 litros en cada posición, a la altura de trabajo [7].

Especificación: OMS Informe Técnico 44, Anexo 4.

Máxima concentración de partículas no viables por m³ para el tamaño de partícula medido:

Grado A (ISO 5):

Reposo: $0.5 \mu\text{m} \leq 3\ 520$ y $5.0 \mu\text{m} \leq 20$;

Operación: $0.5 \mu\text{m} \leq 3\ 520$ y $5.0 \mu\text{m} \leq 20$

Grado C (ISO 7):

Reposo: $0.5 \mu\text{m} \leq 352\ 000$ y $5.0 \mu\text{m} \leq 2\ 900$;

Operación: $0.5 \mu\text{m} \leq 3\ 520\ 000$ y $5.0 \mu\text{m} \leq 29\ 000$

2.2.4 Diferencial de presión

La medición se realizó con un manómetro diferencial, midiendo en el interior del recinto con el entorno, para lo cual las puertas de transferencia deben encontrarse cerradas, sin ningún flujo de materiales que pueda provocar errores en las lecturas efectuadas.

Especificación del fabricante del recinto, Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN).

Diferencial de presión de la mini-cabina flujo laminar Grado A (ISO 5): ≥ 1.27 mm columna de agua.

Diferencial de presión del recinto de producción Grado C (ISO 7): -2 ± 1 mm columna de agua.

2.2.5 Renovaciones de aire

Para la medición se utiliza un anemómetro, se colocó en cada rejilla (de suministro y extracción), luego de realizar las mediciones se tabuló los caudales de suministro por área y se halló el número de cambios o renovaciones de aire/hora según su volumen. Especificaciones BPM recinto: mínimo 20 renovaciones por hora.

2.2.6 Velocidad de aire en flujo laminar

Para esta medición se utiliza el anemómetro con resolución mínima de 0,01 m/s y con compensación de temperatura y presión atmosférica estándar, se mide a una distancia entre a 15-30 cm del filtro terminal.

Especificaciones BPM [1] para CFL: 0.36 - 0.54 m/s

2.2.7 Control microbiológico del aire

El conteo de partículas viables por m^3 se realiza con un analizador microbiológico de aire, se aspira 1 metro cubico de aire e impacta sobre una placa abierta pre llenada de Agar Tripticasa Soya (TSA). El muestreo es el área de trabajo y se realiza en condiciones de reposo y operación. Las placas fueron incubadas a $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ por 3 días.

Especificación: OMS Informe Técnico 44, Anexo 4.

Máxima concentración de partículas viables por m^3 para grado A (ISO 5): < 1 UFC

Máxima concentración de partículas viables por m^3 para grado C (ISO 7): 100 UFC

2.2.8 Control microbiológico de superficie

Se realizó mediante el método de contacto de placas empleando láminas petrifilm 3M para aerobios, moho y levaduras, respectivamente. En la superficie del área de trabajo se definió los puntos de muestreo. La lámina del

petrifilm que cubre el gel que contiene el medio de cultivo, se desprende parcialmente y se colocan brevemente en contacto con el punto de muestreo; luego, se tapa con la lámina y se lleva a incubar por 72 horas a $32.5 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2.5 \text{ }^\circ\text{C}$ para microorganismos aerobios y por 5 días a $22.5 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2.5 \text{ }^\circ\text{C}$ para mohos y levaduras.

Especificación: OMS Informe Técnico 44, Anexo 4.

Máximo número de UFC / placa de contacto (55 mm diámetro) para Grado A (ISO 5): < 1 UFC.

Máximo número de UFC / placa de contacto (55 mm diámetro) para Grado C (ISO 7): ≤ 25 UFC.

3. Resultados y Discusión

Los resultados obtenidos en cada verificación y pruebas operacionales fueron contrastados con las especificaciones y criterio de aceptación establecidos en la metodología.

Hasta la fecha, no hay datos reportados sobre la clasificación de recintos blindados en el campo de la radiofarmacia, solamente la USP, OMS y la norma internacional ISO suministran guías y métodos de pruebas que permitieron diseñar y aplicar protocolos de calificación para aisladores; un recinto de producción y envasado de pertecnetato de sodio Tc 99m es considerado un aislador blindado para este trabajo. Los resultados obtenidos para cada verificación y pruebas operacionales fueron contrastados con las especificaciones y criterio de aceptación establecidos en la metodología.

3.1 Calificación de la instalación (CI)

3.1.1 Descripción del instalación y componentes principales

El recinto de producción está clasificado como área limpia Grado C (ISO 7) y radiológicamente está delimitado como zona controlada (interior) y supervisada (exterior- vista frontal). Las dimensiones internas son 905 x 1230 x 1929 mm (ancho x altura x largo) con un volumen de 2 m^3 , tiene un área de trabajo de 1854 x 804 mm. Cuenta con una esclusa de ingreso/salida de materiales con dimensiones 340 x 340 x 340 mm (volumen 0.04 m^3) y con un sistema de cierre interbloqueado. En su interior tiene una mini cabina de flujo laminar con dimensiones

320 x 320 x 400 mm, que proporciona una calidad de aire para un Grado A (ISO 5), utilizada para el envasado de la solución a granel de Pertecnetato de Sodio Tc 99m (Figura 1).

Arquitectura

Techo y paredes: Construido en metacrilato de metilo (acrílico) con acabados que permiten el mantenimiento y condiciones de limpieza, no poroso, no rugoso y libre de rajaduras.

Bandeja (mesada de trabajo): De acero inoxidable 316L, liso, resistente a las condiciones de trabajo, libre de rajaduras y de juntas abiertas, con ángulos sanitarios.

Luminarias y ductos de ventilación y otras líneas de servicio: Se encuentran fuera de la caja acrílica, pero dentro del recinto sobre techo técnico evitando así cualquier tipo de contaminación.

Estructura: Tipo península, la cual está compuesta de perfiles de hierro diseñados para soportar blindajes de ladrillos de plomo de 50 mm de espesor cada uno, esta provista de 3 visores de vidrio plomado en la parte superior y 2 visores rectangulares pequeños en la parte inferior, 3 telepinzas y 5 puertas de acceso, en el interior de esta estructura se ubica un recinto estanco tipo "A" (R.E.T.A.) conformado por una estructura de tubo sección cuadrada, cuenta con un plano inferior donde van montadas las 4 ruedas para su movimiento, un plano superior utilizado como mesa de trabajo, sobre la parte posterior, superior e inferior tomando como referencia el plano de trabajo van montadas las puertas manuales y neumáticas. La caja se hace estanca mediante burletes de goma y placas de metacrilato de metilo (lucite) color cristal fijadas a la estructura por clips elásticos de acero. Sobre estas placas y en el lugar que haga falta van ubicadas los distintos pasajes estancos para fluidos, cables eléctricos, pasajes para movimientos, entre otros.

Sistema de ventilación. Conformado por un sistema de inyección y otro de extracción; el primero, inyecta aire limpio del corredor

caliente al interior del recinto y a la cabina de flujo laminar; el segundo, extrae el aire del recinto hacia el grupo de extracción N° 3, garantizando un nivel controlado de partículas, renovación de aire y presión adecuada, en cumplimiento a los requisitos para áreas limpias, también se cuenta con los siguientes componentes: ventiladores, caja de filtros, conductos de ventilación e instrumentos de control (Figura 2).

Cabina de flujo laminar (CFL): Vertical mantiene la presión positiva con respecto a su entorno (interior del recinto), el flujo de aire filtrado hace un barrido total del área de trabajo y se desplaza siguiendo unas líneas de flujo unidireccional y vertical a velocidad uniforme, permitiendo el desplazamiento de todos los contaminantes y protegiendo al producto. El techo, paredes y mesada de trabajo son de acero inoxidable con acabados que permiten el mantenimiento y condiciones de limpieza, libre de rajaduras y de juntas abiertas. En la parte superior tiene una caja de acero inoxidable donde se aloja el filtro HEPA terminal. En el interior se encuentra un posicionador de viales, construido en acrílico, no rugoso, libre de rajaduras y removible (Figura 3).

Panel de control. Está conformado por un tablero eléctrico de comando del sistema de ventilación, apertura y cierre de interruptores, encendido y apagado de la cabina flujo laminar y señalización.

Instrumentos de control. Manómetro diferenciales, uno que mide el diferencial de presión del interior del recinto con respecto al corredor caliente y el otro la cabina de flujo laminar interior con el exterior (interior del recinto). Su función es verificar que el diferencial de presión del recinto y de los filtros, que están alojados en la caja de filtros, se encuentre dentro de los rangos recomendados por el fabricante y usuario. Asimismo, se cuenta con un termo higrómetro para medir la temperatura interna del recinto.

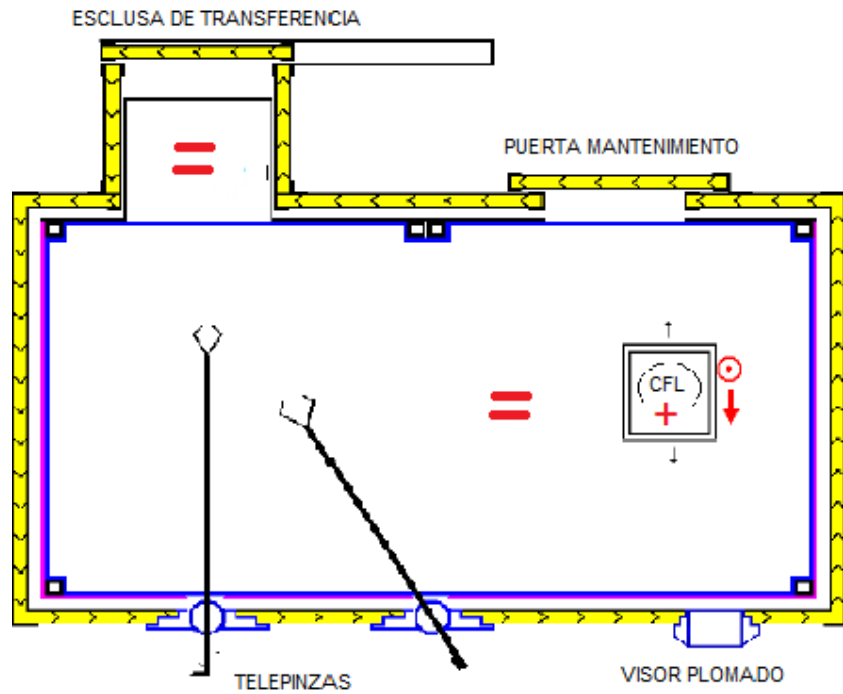


Figura 1. Componentes principales del recinto de producción y envasado de Tc 99m.

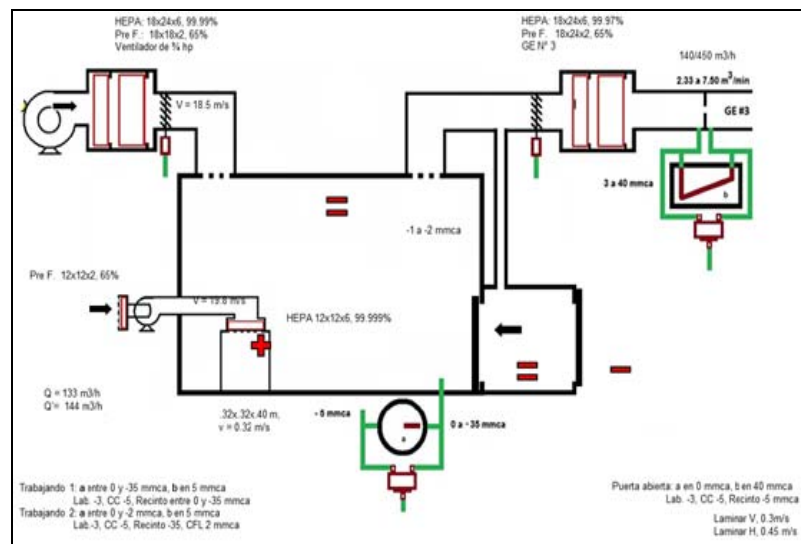


Figura 2. Flujo de aire en el recinto, esclusa de transferencia y CFL.

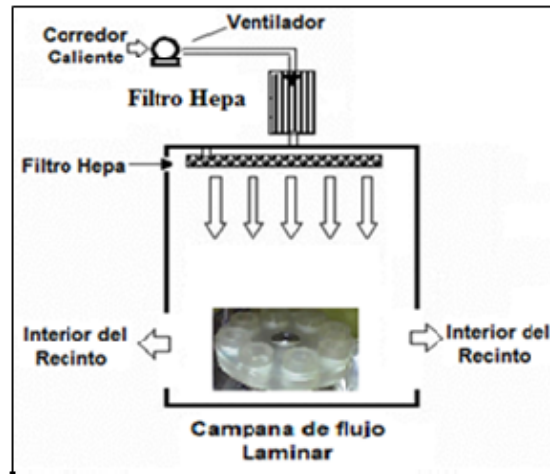


Figura 3. Esquema de los componentes de la CFL.

Tabla 1. Instrumentos de medición asociados al recinto de producción y envasado Tc 99m.

Instrumento / Código	Rango del instrumento	Rango de trabajo	División de Escala	Fecha de calibración	N° Certificado	Resultado
Termo higrómetro, TH28PR	-10 a 50 °C	< 32 °C	0.1 °C	02/05/2013	TH13-0038	Conforme
Manómetro diferencial, BC68PR	0-50 mmCA	-1 a -35 mmCA	1 mmCA	08/07/14	0266-CLF-2014	Conforme
Manómetro diferencial, BC70PR	-0.2 a 2.0 inCA	0.0 a 2.0 in CA	0.02 inCA	08/07/2014	0274-CLF-2014	Conforme
Manómetro diferencial CFL / BC78PR	0-50 mmCA	≥ 1,27 mmCA	1 mmCA	08/07/2014	0271-CLF-2014	Conforme

En la Tabla 1 se indica los instrumentos de medición debidamente identificados, con sus especificaciones y el estatus de calibración, verificado con los certificados de calibración.

Mediante la lista de verificación se comprobó que los componentes principales y materiales cumplen con las especificaciones de diseño. Los instrumentos de medición, panel de control y tablero de alamas están correctamente identificados y en buen estado. La cabina de flujo laminar está ubicada adecuadamente y permite la fácil limpieza. Con respecto a los suministros necesarios como sistema de ventilación, energía eléctrica, aire comprimido para la operación están habilitados y en buen estado.

3.2 Calificación de Operación (CO)

Las verificaciones de las secuencias programadas de operación, sistema de seguridad y alarma, así como las pruebas operacionales han cumplido con las especificaciones y criterios de aceptación establecidos para el recinto de producción y envasado de Tc 99m. Se verificó el estatus actual de la documentación para la operación, mantenimiento y limpieza del recinto, y calibración de los instrumentos asociados al recinto.

En las Tablas 2 y 3 se muestran los resultados para las pruebas individuales de operación realizadas para evaluar a los parámetros de operación del recinto y de la CFL.

Tabla 2. Resultados de la verificación de los parámetros críticos en el recinto.

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado
Integridad de filtros HEPA	No debe detectarse ninguna fuga superior a 0,01 %	Conforme
Conteo de partículas Número máximo de partículas / m ³ Grado C /ISO 7	En descanso: 0,5 um = 352 000 part. 5,0 um = 2 900 part.	En descanso: 0,5 um = 189 556 part. 5,0 um = 37 part.
	En operación: 0,5 um = 3 520 000 part. 5,0 um = 29 000 part.	En operación: 0,5 um = 213 113 part. 5,0 um = 111 part.
Diferencial de Presión (recinto / corredor caliente)	-2 ± 1 mmCA	-1 mmCA
No Renovaciones de aire/ hora	Mínimo 20 renovaciones/hora	190 renovaciones/hora
Control microbiológico del aire Número máximo de partículas viables / m ³ - Grado C /ISO 7	En descanso: 100 ufc/m ³	0 ufc/m ³
	En operación: 100 ufc/m ³	1 ufc/m ³
Control microbiológico de superficie Placa de contacto-Grado C / ISO 7	25 ufc/placa	0 ufc/placa
Temperatura	≤ 32 °C	22.1 °C
Humedad relativa	< 80 %	58 %

Tabla 3. Resultados de la verificación de los parámetros críticos en la cabina de flujo laminar.

Acción / Actividad	Criterio de aceptación	Resultado
Integridad de filtro HEPA	No debe detectarse ninguna fuga superior a 0,01 %	Conforme
Conteo de partículas Número máximo de partículas / m ³ Grado A /ISO 5	En descanso: 0,5 um = 3 520 partículas/m ³ 5,0 um = 20 partículas/m ³	En descanso: 0,5 um = 39 partículas/m ³ 5,0 um = 0 partículas/m ³
	En operación: 0,5 um = 3 520 partículas/m ³ 5,0 um = 20 partículas/m ³	En operación: 0,5 um = 79 partículas/m ³ 5,0 um = 0 partículas/m ³
Diferencial de Presión entre la CFL y su entorno (en operación)	≥ 1.27 mmCa	7 mmCA
Velocidad del flujo de aire	0.36 - 0.54 m/s	0.39 m/s
Control microbiológico del aire (Número de partículas viables por m ³) - Grado A /ISO 5	En descanso: < 1 ufc /m ³	En descanso: 0 ufc /m ³
	En operación: < 1 ufc /m ³	En operación: 0 ufc /m ³
Control microbiológico de superficie placa de contacto - Grado A/ISO 5	En operación: < 1 ufc / placa	En operación: 0 ufc / placa
Temperatura CFL (en operación)	≤ 32 °C	22.1 °C

4. Conclusiones

Se ha verificado y documentado que el recinto de producción y envasado de Pertecnetato de Sodio Tc99m cumple con las especificaciones de instalación y operación para lo cual fue diseñado de acuerdo con las

exigencias de las BPM para productos estériles, cumpliendo con la clasificación de Grado A para el envasado (cabina flujo laminar) Grado C (interior del recinto) para la preparación a granel.

5. Agradecimientos

Al Ing. Max Medina por haber dado las pautas para la calificación de los recintos blindados y a los proveedores que brindaron servicios para la realización de algunas pruebas operacionales.

6. Bibliografía

- [1] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos. Lima; 1999.
- [2] U.S. Pharmacopeial Convention (USP). Pruebas de esterilidad – Validación de sistema aisladores. USP 37 <1208>. 2014.
- [3] Elsinga P, Todde S, Peneuelas I, *et al.* Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceutical. *Eur J. Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37(5): 1049-1062.
- [4] Miranda J, Castro M, *et al.* Diseño, modificación y equipamiento de un recinto blindado para la producción de la solución de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ en la Planta de Producción de Radioisótopos. Informe Científico Tecnológico. 2008; Volumen 8: 186-190.
- [5] Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe Técnico N° 44, Anexo 4; 2010.
- [6] International Organization for Standardization (ISO). ISO 14644-1 1999-Part 1: Classification of air cleanliness. Ginebra, Suiza: ISO; 1999.
- [7] International Organization for Standardization (ISO). ISO 14644-3: Test Methods. Ginebra, Suiza: ISO; 2005.
- [8] Haider SI. Pharmaceutical master validation plan: The ultimate guide to FDA, GMP, and GLP compliance. CRC Press; 2002
- [9] International Organization for Standardization (ISO). ISO 14644-7: Separative device (Clean airhoods, glove boxes, isolators and mini-environments). Ginebra, Suiza: ISO; 2004.
- [10] Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). Manual de buenas prácticas radiofarmacéuticas. ARCAL XV: Producción y control de radiofármacos. 1998.