

Soluciones tecnológicas e ingenieriles en la producción de radiofármacos

Ángel L. González Fernández, Lázaro Falcón Pérez, Eduardo Dimas Díaz Jilímas, Eduardo Sánchez Anaya, Juan Maqueira Morales, Gerardo Fernández Quintero, Karina Suárez Beyries

Centro de Isótopos. Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba

agfer@centis.edu.cu, maqueira@centis.edu.cu

Resumen

En el trabajo se examinan la concepción y el diseño original de las instalaciones del Centro de Isótopos y las modificaciones a que fueron sometidas durante 15 años de operación a los efectos de cumplir las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación no existentes en el momento de su puesta en operación. Se presta particular énfasis a los cambios realizados a celdas calientes y cajas de guantes, también a algunos aspectos de los procesos tecnológicos. El trabajo realizado permitió que las producciones del Centro de Isótopos cumplan estándares internacionales y que sus instalaciones se hayan podido validar en correspondencia con las regulaciones nacionales. Se indican pasos encaminados no solo a cumplir los requisitos exigidos por las normas ISO 9000 y las BPF, sino a asegurar la optimización y flexibilización en la utilización de las instalaciones.

Palabras claves: celdas calientes, cajas de guantes, sistemas de ventilación, aras de ionización, radiofármacos, garantía de calidad

Technological and engineering solutions in the radiopharmaceuticals production

Abstrac

The paper discusses the conception and original design of the Isotope Centre's facilities, and structural changes made to the centre over 15 years of operation with the aim of meeting the Good Manufacturing Practices Regulations nonexistent at the time of its commissioning. Particular emphasis is given to the changes made to hot cells, glove boxes, and also some aspects related to technological processes. As a result, the CENTIS productions fulfil international standards and its facilities have been validated in correspondence with the national regulations. Steps are directed not only to meet the requirements of ISO 9000 and GMP, but to ensure optimization and flexibility in the use of the facilities.

Key words: hot cells, gloveboxes, ventilation systems, ionization chambers, radiopharmaceuticals, quality assurance.

Introducción

Una de las principales características de la producción de radionúclidos y a partir de ellos, la de radiofármacos, es la necesidad de un sistema de regulaciones y dispositivos para proteger al operador del efecto de las radiaciones ionizantes, y al medio ambiente de las sustancias radiactivas que se liberan o se pueden liberar durante el proceso productivo. Además de la continua optimización de ese Sistema de Protección Radiológica, en tanto fármacos, la evolución de estas producciones especializadas se caracteriza por la incorporación de los criterios de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que implica requerimientos especiales en la calidad del aire y perfeccionamiento de

los medios tecnológicos de defensa de las radiaciones (MTD), hasta el grado de disponerse comercialmente de celdas calientes grado A (clase 100) para la producción de radiofármacos y la existencia de sistemas automáticos de producción bajo condiciones de Buenas Prácticas [1]. La tarea no ha resultado sencilla y está relacionada con el volumen de mercado que justifique las inversiones necesarias y con problemas específicamente técnicos. La escala de los centros de producción es por tanto muy variada, distinguiéndose dos grupos extremos: las grandes compañías y las pequeñas empresas. Las primeras abordan el problema a gran escala y siguen, modifican y acentúan los requisitos regulatorios en correspondencia con los avances tecnológicos y los requerimientos de un

mercado cada vez más competitivo, con la intención de hacerlo suyo. Las segundas, a las que pertenece CENTIS, en régimen de continua adaptación bajo la presión de las limitaciones de mercado, el alto costo de las inversiones y el incremento de los requisitos regulatorios de la producción.

Los sistemas productivos de CENTIS, se concibieron en los años 80, atendiendo a los criterios existentes en esa época, asociados principalmente a asegurar los requisitos de protección radiológica. Al hacerse práctica internacional las BPF e introducirse en el país con la creación de instituciones como el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y el Centro de Inmunología Molecular, y las exigencias de su cumplimiento demandadas paulatinamente por el Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), fue necesario modificar el diseño original de las instalaciones y la puesta en marcha de un grupo de facilidades nuevas a los efectos de que los productos y servicios de CENTIS cumplieran los estándares internacionales. Este proceso aún en marcha, se ha desarrollado en estrecha colaboración y bajo la continua supervisión de los órganos reguladores cubanos, el Centro Nacional de Seguridad Nuclear (CNSN) y el CECMED. Los cambios se han centrado, tanto en los MTD, celdas, cajas de guantes y campanas radioquímicas como en los procesos tecnológicos. Aquí se referirán principalmente los relacionados con los MTD.

Celda de producción de Ioduro de Sodio-¹³¹I

Destinada a la producción de soluciones estériles de ¹³¹I para el tratamiento de hipertiroidismo y cáncer de tiroides, se puede tomar como celda tipo. Desde el punto de vista de riesgo radiológico se divide en tres zonas. La I donde se realizan las operaciones tecnológicas, que es la de mayor riesgo; la II, que da al corredor caliente y a través de la cual se hace llegar la materia prima radiactiva; la III, que da a la sala de operadores (figura 1). El fondo de la celda dispone de puertas corredizas por las que se introduce la materia prima radiactiva. La parte delantera tiene empotrado en el blindaje (10 cm de plomo conformado) un visor de vidrio con plomo a través del cual el operador realiza a distancia el proceso de producción. Utiliza para ello telepinzas. Las operaciones para la producción del Ioduro de sodio marcado con Iodo 131 de calidad radiofarmacéutica se realizan dentro del recinto estanco (Zona I) y comprende: extracción de la materia prima del bulbo, adición de solución salina fisiológica, ajuste químico, distribución del líquido radiactivo en bulbos, tapado y sellado de estos, esterilización a vapor. Hay que distinguir tres etapas durante las cuales ha intervenido el equipo de trabajo de aseguramiento ingeniero del CENTIS: puesta a punto, puesta en marcha y explotación, licenciamiento desde el punto de vista de Buenas Prácticas.



Figura 1. Corredor caliente y acceso posterior de la celda zona II), zona de trabajo (I) y de operadores (III).

Durante la puesta a punto una de las principales actividades fue asegurar la estanqueidad del recinto de acero inoxidable de la Zona I, mediante modificaciones de los accesos requeridos por la tecnología como puerta guillotina; y pasantes de suministros ingenieros como agua, aire comprimido, electricidad, salida para la evacuación de residuos radiactivos sólidos en la superficie de trabajo del recinto, salida a filtros de aire, entrada de telepinzas. En este último caso se realizaron modificaciones al acople de fuelle estanco de telepinzas. Un segundo aspecto fueron las pruebas de estanqueidad para certificar que el recinto de trabajos cumplía con los requisitos del proceso para el cual está destinado. El riesgo radiológico de exposición a la radiación ionizante y de incorporación del material radiactivo disminuye en el siguiente orden: interior de la celda, corredor caliente, sala de operadores. De acuerdo con ese mismo orden, el aire es renovado. Las zonas de mayor riesgo están en depresión con respecto a las de menor riesgo, de manera que se impide el paso del aire de las primeras a las segundas. Estas depresiones

escalonadas se establecen por diseño y son así para toda la planta de producción. El objetivo es proteger a los operadores y en última instancia a los miembros del público de la incorporación de sustancias radiactivas al interior del organismo. En los conductos de salida de aire se ubican filtros. Ese aire filtrado en celda, antes de ser expulsado al ambiente, pasa por otra batería de filtros. De ahí la importancia del paso de verificación de estanqueidad en relación con las celdas.

Durante la puesta en marcha y explotación, además de asegurar el funcionamiento adecuado de la celda, se prestó atención a diferentes aspectos que favorecieron el proceso productivo: adaptaciones a mandíbulas de telepinzas con el propósito de manipular diferentes objetos, recuperación de conectores estancos (reparación de fuelle interno), para su reutilización adaptación a tubo distanciador de telepinzas, que permite un acople rápido y seguro con el conector estanco; modificaciones al sistema de apertura y sellado de viales (destapadora y selladora) que contienen material radiactivo.

La producción se mantuvo estable durante 12 años, obteniéndose la Licencia de Producción y el Certificado de Registro del producto. Esto último expresión de Cumplimiento de BPF.

Producción de cápsulas de Ioduro de Sodio marcado con ^{131}I

Aunque el uso de Ioduro de Sodio marcado con ^{131}I en forma de solución ha tenido buenos resultados, la práctica internacional se ha orientado al uso de cápsulas duras de gelatina como forma farmacéutica más adecuada, al poderse realizar una mejor dosificación y disminuir los incidentes radiológicos asociados al uso de la solución directamente. Siendo una demanda de la comunidad médico-nuclear del país y solicitud de clientes del CENTIS en la región, la celda original se modifica para la producción de cápsulas. Los cambios se refieren a la celda propiamente dicha, sistemas ingenieros asociados y al proceso de producción, teniendo en cuenta el cumplimiento de BPF. Resumiendo:

- 1.-Se preserva el blindaje externo de la celda equivalente a 10 cm de plomo. Se amplía uno de los dos accesos inferiores del recinto estanco con el objetivo de tener acceso al interior de este en caso de emergencias, o durante las operaciones de reparación o mantenimiento, o para poder introducir o extraer a través de él, equipos o accesorios ubicados en el plano de trabajo de dicho recinto y, sobre todo, para garantizar el ingreso (extracción) de la dosificadora. En el otro acceso se ubica un sistema de transferencia para la entrada y salida de materiales (SAS) (figuras 2 y 3). Se modifica la placa soporte de puertas blindadas, a los efectos de asegurar el funcionamiento de estas, que son a su vez modificadas en correspondencia con los cambios en el recinto. Desde el punto de vista de Buenas Prácticas la pre-

sencia de un SAS favorece que no se afecten los elementos que se ingresan al recinto y que este no pierda su confinamiento una vez abiertas las puertas guillotina de la pared posterior de la celda, es decir, evita la comunicación entre los dos ambientes, garantizando una mejor protección del personal ocupacionalmente expuesto. Los residuos líquidos y efluentes gaseosos se gestionan como en el diseño original, los sólidos que son escasos se recolectan y se retiran de la celda.

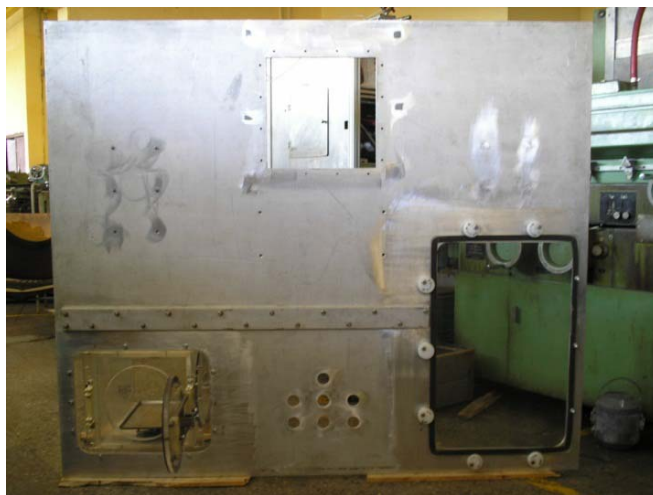


Figura 2. Placa trasera con sistema de transferencia (izquierda abajo) y puerta de acceso ampliada (derecha abajo).



Figura 3. Conjunto armado.

- 2.-Como elementos tecnológicos principales en el plano de trabajo se tiene un dosificador, una selladora de cápsulas y un pozo de calibración, que se ubican en la abertura destinada originalmente a la evacuación de desechos sólidos, con facilidades accionadas neumáticamente para asegurar la fijación, medición y retiro de la muestra (figuras 4-7). Es significativo que las soluciones previstas aseguran la hermeticidad del recinto estanco. La puesta en marcha de toda la instalación se prevé para 2012.



Figura 4. Soporte del pozo de calibración.



Figura 7. Vista lateral de selladora.



Figura 5. Portamuestras para medición en activímetro en la superficie de trabajo de la celda.

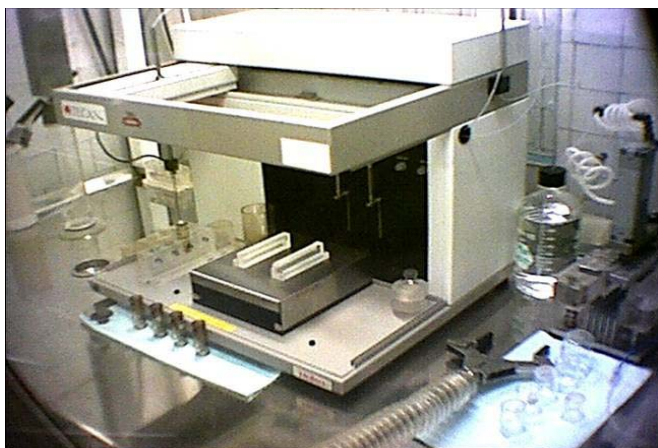


Figura 6. Dosificador en superficie de trabajo de la celda.

Detalles de interés sobre el SAS

Es uno de los dispositivos incorporados a fin de ilustrar el volumen y pertinencia de las modificaciones realizadas. Al ubicar el SAS (caja de acrílico) figura 8, en la parte exterior fue necesario blindarlo y crear una

estructura soporte para dicho blindaje, así como la modificación de la placa trasera que soporta las puertas blindadas corredizas actuales, que permita el acople del SAS al acceso a través de la placa del recinto estanco. El SAS lleva incorporado un sistema de inyección pasivo en la parte superior (con su respectivo filtro de entrada) y un sistema de extracción activo (en la parte inferior) conectado a la línea general de extracción de la celda. El piso interior del SAS posee un falso piso a través del cual se mueve el aire hacia la parte inferior; se le incorporó una bandeja telescópica que se desplaza hacia el interior de la celda con el objetivo de facilitar el retiro del material que se deposita dentro del SAS (gradillas porta tapas y porta cuerpos de cápsulas, contenedores de plomo, etc.). El SAS posee una puerta guillotina exterior con su respectivo enclavamiento respecto a la puerta guillotina interior y respecto al sistema de entrada y salida de aire. Se ubicó una puerta blindada apoyada sobre bisagras en el lado exterior del SAS.

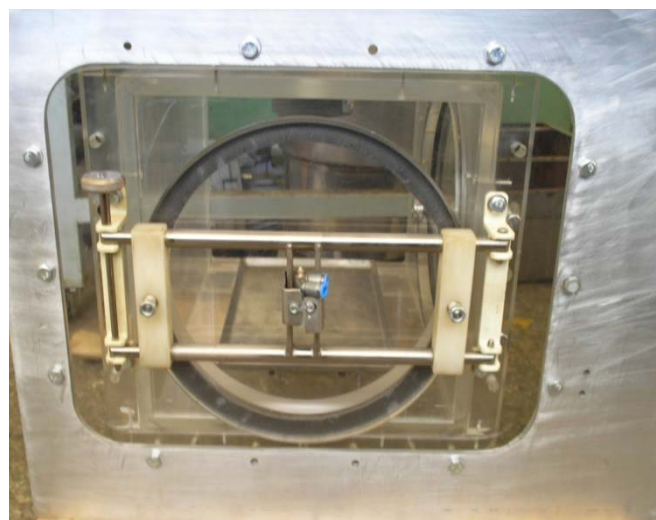


Figura 8. Vista del SAS.

En el caso de la otra puerta guillotina se transformó en el mencionado acceso para intervención y mantenimiento; en lugar de la mencionada puerta guillotina

se ubicó una puerta blindada de dos hojas apoyadas sobre bisagras, fijadas a vigas soportes longitudinales ancladas a la estructura de la pared trasera de la celda.

Celdas de producción de generadores de Mo-Tc

El Molibdeno 99 se transforma en Tecnecio 99m. Cada 68 horas desaparece la mitad de los átomos presentes de Molibdeno 99. El Tecnecio 99m es también radiactivo y cada 6 horas los átomos presentes disminuyen a la mitad. La mayor cantidad inicial de Molibdeno 99, hace que se forme al inicio más tecnecio 99m que el que desaparece, pero llega un momento en que ambas cantidades se igualan. Se establece lo que se llama un equilibrio radiactivo. Si el líquido que contiene a ambos, se pasa por una columna rellena con Óxido de Aluminio, los radionúclidos se quedan pegados a ella. Si la columna se lava con solución salina fisiológica, el Tecnecio 99m es arrastrado y el Molibdeno 99 no se mueve de su sitio. El Tecnecio 99m se acumula de nuevo. Se puede así disponer cada cierto tiempo en el hospital de Tecnecio 99m. El Molibdeno 99 se importa y en el CENTIS se fabrica el generador de Tecnecio 99m, en una instalación dedicada específicamente a esta producción. De acuerdo con el diseño original la instalación constaba de una celda para el acondicionamiento de la solución de ^{99}Mo (celda de Molibdeno) una para la carga de los generadores (celda de tecnecio) y una cabina de flujo laminar para ensamblar el generador en condiciones asépticas y realizar el control de calidad de la primera elución después de la carga. Esta instalación no cumplía las BPFM [2] al carecer de clasificación las diferentes áreas, techos y paredes con terminaciones sin los requerimientos establecidos, ausencia de esclusa sanitaria para el cambio de ropa del personal que trabaja en el flujo laminar, área común de entrada de personal y materiales, entre otros. Al tratarse de un producto no esterilizado por vapor húmedo al final, fue necesario realizar modificaciones sustanciales descritas antes [2], que posibilitaron el licenciamiento de la instalación. Detalles se dan en las figuras 9-11. Luego de varios años de explotación a los efectos de mejorar el régimen de operación, mantenimiento y la protección del personal ocupacionalmente expuesto y asegurar aún mejor el cumplimiento de las BPF se llevaron a cabo las siguientes actividades:

Celda de Molibdeno

La celda tenía solo una puerta lateral para la recepción de la materia prima. A los efectos de facilitar la operación y mantenimiento se instaló una puerta blindada en la pared posterior. Para ubicar esta puerta se fabricó la placa de acrílico interior con la abertura coincidente con aquella. En la parte inferior de la celda

se ubicaron dos puertas blindadas una para acceso a bomba de vacío de carga de generadores y la otra al tanque de evacuación de residuos líquidos, no prevista en el diseño original. En el techo de la celda se modificó la loseta central para asegurar acceso a la parte superior de la celda.



Figura 9. Celda de acondicionamiento de ^{99}Mo .



Figura 10. Interior de la celda de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.



Figura 11. Salida del área de flujo laminar.

Celda de Tecnecio

Se modificaron la ubicación y dimensiones de la puerta auxiliar corrediza blindada de la pared trasera, la placa sostén y la placa de acrílico original y con el objetivo de optimizar al máximo el uso de los componentes originales de la instalación, y no tener que recurrir al diseño y fabricación de nuevos elementos estructurales, se modificó la placa sostén existente, seccionándola longitudinalmente en dos partes. En la parte inferior de la pared trasera se ubicó una puerta blindada de acceso a los tanques de evacuación de residuos líquidos no contemplada en el diseño original. En el techo de esta celda también se modificó la loseta central para asegurar acceso a la parte superior de la celda.

Una vista de todo el sistema de puertas se muestra en la figura 12.



Figura 12. Vista actual de la instalación de celdas con las nuevas puertas de acceso.

Modificaciones en el proceso productivo

En la celda de Molibdeno se perfeccionó el dispositivo de apertura del contenedor de materia prima isotópica, operación sumamente delicada, lo que aumentó su fiabilidad y seguridad. En la celda de Tecnecio se independizaron las operaciones de carga y lavado de los generadores, mediante la utilización de tanques de acero inoxidable destinados originalmente a la evacuación de desechos líquidos, reduciéndose el tiempo de realización de las operaciones. Se modificó el pasante interceldas para mangueras de vacío a los efectos de asegurar adecuadamente la carga de los generadores.

Cajas de guantes para la producción de radiofármacos terapéuticos

Al igual que las celdas las cajas de guantes originales, destinadas a la producción de radiofármacos de emisores beta, Metaiodobencilguanidina-¹³¹I (MI-

BG-¹³¹I), para diagnóstico y tratamiento de tumores de origen neuroendocrino, Fosfato de Sodio-³²P para tratamiento paliativo del dolor por metástasis óseas y el Fosfato Crómico-³²P para el tratamiento de la sinovitis crónica, se han tenido que modificar con el objeto de asegurar BPF. Se incluye a su vez la caja de guantes para la producción de ⁹⁰Y, materia prima para la producción de otros radiofármacos terapéuticos. Una relación sucinta de las modificaciones principales se da a continuación.



Figura 13. Modificaciones de la celda de Molibdeno.

Sistema de transferencia (SAS)

Para que los SAS cumplieran con los criterios de BPF, se diseñaron, fabricaron y ubicaron tomas para extracción forzada en la parte inferior del SAS (incluye línea de retiro) y para inyección pasiva en la parte superior del SAS (incluye filtro). Se diseñó y se montó la lógica de enclavamiento asociado a las puertas externa e interna vinculada a la extracción del SAS. Se fabricó y se ubicó una bandeja telescópica en el plano de trabajo del SAS.

Sistema de ventilación

Se reubicaron las tomas de entrada y salida de aire, la entrada en la placa superior y la extracción en el plano de trabajo. Las pruebas realizadas demostraron una efectiva y constante renovación del volumen de aire en el interior de la caja, lo que no se alcanzaba en la ubicación original de ambas tomas en la placa superior (techo).

Sistema de manipulación, telepinzas

En el caso de las cajas de guantes blindadas (producción de MIBG-¹³¹I y Fosfato de Sodio-³²P), se cambiaron las telepinzas originales por modelos más avanzados y universales, los cuales permiten con un mismo tipo de cabezal, manipular diferentes tipos de objetos

sin la necesidad del recambio de las mandíbulas extremas, ya que las mandíbulas son de cierre paralelo. El cambio se hizo, utilizando parte de los dispositivos originales, lo que permitió racionalizar recursos sin detrimento de la funcionalidad.

Equipamiento de proceso

Fue modificado y adaptado el sellado de viales mediante sistema de accionamiento neumático. El vial con su casquillo metálico se coloca en el soporte porta viales con ayuda de la telepinzas y se acciona la cabeza de sellado. El aire que acciona los componentes neumáticos se filtra previamente, y el de descarga se evacua fuera de la instalación.

En la figura 14 se muestran las cajas de guantes para la producción de Fosfato Crómico ^{32}P , no blindada en este caso.



Figura 14. Modificaciones cajas de guantes. Producción de Fosfato Crómico ^{32}P .

Otras actividades

El mejoramiento de las BPF se asocia también a la puesta en marcha y operación de una sala blanca para la producción de liofilizados, descrita en [2] y a la instalación y puesta en marcha de una línea de celdas que favorece la esterilización bajo vapor húmedo y asegura la dispensación de soluciones que no se pueden esterilizar de esa forma y que se encuentran en ejecución.

Conclusiones

La concepción y el diseño original de las instalaciones de CENTIS y las crecientes exigencias a que se debían someter desde el punto de vista de validación y protección radiológica, entre otras, no permitían de manera sencilla, económica y eficaz optimizar y realizar con la calidad requerida los procesos productivos. Los flujos tecnológicos se tornaban más complejos, acrecentando el gasto de recursos en la manipulación de sustancias, así como en los trabajos de mantenimiento, reparación y limpieza.

Por esa razón, durante 15 años de operación las instalaciones originales de CENTIS han sido modificadas para optimizar la utilización de las áreas efectivas de trabajo de los MTD, de los dispositivos de apoyo a estas y del equipamiento de proceso en línea, además, con el objetivo de cumplir las regulaciones establecidas por las Buenas Prácticas de Fabricación para los procesos productivos de la institución de acuerdo con estándares internacionales. Todo ello acompañado de la puesta en marcha de instalaciones nuevas como un área limpia para la producción de liofilizados.

El propósito último, al que contribuirán otras instalaciones en proceso de montaje y puesta en marcha es asegurar que, además del cumplimiento de los requisitos exigidos por las normas ISO 9000 y las BPF, se aseguren la optimización y flexibilización tecnológicas en la utilización de las instalaciones independientemente del proceso a desarrollar en ellas.

Referencias bibliograficas

- 1.- IAEA. Radioisotope handling facilities and automation of radioisotope production. IAEA-TECDOC-1430. Vienna: IAEA, 2004.
- 2.- CRUZ ARENCIBIA J. Instalaciones de Producción de Radiofármacos y Aseguramiento de la Calidad en el Centro de Isótopos. Desarrollo y Perspectivas. Nucleus. 2003; (33): 10-16.

Recibido: 3 de septiembre de 2012

Aceptado: 4 de octubre de 2012