

Calificación de áreas limpias en ambientes destinados a la producción de agentes para radiodiagnósticos (ARD) según norma internacional

Roberto Koga*, Carlos Novoa, Max Medina

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

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo la calificación de las diferentes áreas limpias o cuartos limpios de la Planta de Producción de Radioisótopos, después de las remodelaciones realizadas, en enero del 2008, con la finalidad de cumplir con los requerimientos ambientales que exige la norma U.S. Federal Standard 209E, para la producción de productos estériles y desarrollo de fármacos, de acuerdo con las normas de limpieza apropiadas, en las cuales se debe suministrar aire a estas áreas solo si han pasado por filtros de comprobada eficiencia (HEPA), asegurando de esta manera la inocuidad de los productos elaborados en nuestros laboratorios.

Abstract

The purpose in this work is the qualification of the various clean rooms after remodeling performed in the Production Plant of Radioisotopes in January 2008. Remodeling was done in order to fulfill requirements of U.S. Federal Standard 209E related to environments for production of sterile products and development of new drugs. According to appropriate cleaning standards, in which the air must be provided when this air passes by High Efficiency Particulate Air Filters (HEPA), ensuring the sterility of the drugs in our laboratories.

1. Introducción

En 1945 la necesidad de hacer pruebas en las máscaras de gas contra partículas y materiales biológicos, propició el desarrollo de contadores de partículas dispersas en el ambiente. El Paso final se realizó en los laboratorios SANDIA, desarrollando filtros HEPA[1], para la comisión de energía atómica después de la segunda guerra mundial. Los filtros tienen la característica de atrapar las partículas suspendidas en el aire con una eficiencia del 99,99 %. Las partículas suspendidas en los lugares de alto riesgo fueron mortales para el personal, por esa razón se utilizaron los filtros, siendo los inicios del diseño de los cuartos o áreas limpias.

Las áreas limpias, cuartos limpios o clean room; son lugares confinados siendo áreas especialmente construidas donde se controlan al máximo los parámetros ambientales como la temperatura, concentración de partículas no viables y viables (microorganismos) en el aire, flujo, movimiento, circulación y renovación del aire con la finalidad de

proteger de contaminantes al producto a elaborar [2].

La producción de medicamentos de alta calidad y con garantía total de seguridad ha evolucionado a tal punto que es posible garantizar la inocuidad de los productos, es por ello que las industrias farmacéuticas utilizan dos normas internacionales para la calificación de las áreas limpias, la European Union Guide to Good Manufacturing Practice y la Federal Drug Association [3]. En nuestro país estamos regidos por el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos que se utiliza para la calificación de los cuartos limpios, la norma Fed. U.S. 209E clasificando las áreas limpias en 4 grados (A, B, C y D). Esta clasificación va depender de las diferentes actividades que se realicen en estas áreas (Tabla 1) [4].

* Correspondencia autor: rkoga@ipen.gob.pe

En enero del 2008, en la Planta de Producción de Radioisótopos (PPR) se inició los trabajos de remodelación de las áreas limpias destinadas para la producción de los Agentes para Radiodiagnósticos (ARD), recogiendo las observaciones realizadas por la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Estos trabajos culminaron a mediados de mayo 2008. Posteriormente, se realizó la limpieza y sanitización (desinfección) de las áreas limpias y se realizaron los respectivos controles ambientales para poder dar el grado de calificación de las diferentes áreas de producción de los ARD.

2. Materiales y Métodos

2.1. Monitoreo de partículas no viables en el aire

Para este proceso se utilizó un equipo portátil contador de partículas APC Plus serie B1000 marca Biotest (Figura 1), que tiene la capacidad de detectar partículas de 0,3, 0,5, 1,0 y 5,0 μm por m^3 . Se programó el equipo para tomar muestras de aire por 60 segundos, obteniendo un promedio para la cantidad de partículas suspendidas en el aire. Este paso se repitió hasta obtener como mínimo 70 datos. Con estos datos, el equipo contador de partículas es llevado a una PC que tenga el programa APC Win y se descarga los datos obtenidos por litro; luego, los datos son llevados a EXCEL y se realiza la conversión de litros a m^3 y son los resultados que se reportan

2.2. Monitoreo de partículas viables (microorganismos) en el aire

Para determinar la calidad microbiológica del aire por m^3 se utilizó el equipo analizador microbiológico de aire Modelo M Air T de la marca MILLIPORE. Este equipo trabaja con unas placas petri con aletas de plástico (cassattes), que contiene agar TSA. Se programa el equipo al volumen que se requiere trabajar. Al tomar la muestra de aire se produce un impacto de los microorganismos que están suspendidas en el aire, en la(s) placa(s) que contiene un medio de cultivo. Una vez terminado la toma de muestras, estas placas son llevadas a incubación a $32,5^\circ\text{C} \pm 2,5$ por 48 horas para microorganismos aerobios y a $22,5^\circ\text{C} \pm 2,5$ para mohos y levaduras (foto n°2).

2.3 Cálculo de cambios de aires por hora en las áreas limpias

Para determinar el número de cambios de aires en las limpias, se utiliza el equipo thermoanemómetro Marca TSI Velocicheck modelo 8330-M-ES. Para conocer los cambios de aire por hora primero se debe calcular el flujo de ventilación (Q):

$$Q = \text{Área del filtro} \times \text{Promedio velocidad (m/s)} \times 3600 \text{ s/h}$$

Luego el cálculo de las renovaciones se aplica la siguiente fórmula:

$$\text{Renov./ Hora} = Q / \text{**Volumen Total.}$$

** Cálculo del volumen total depende de las dimensiones del área limpia

2.4. Medición de la velocidad de flujo en las campanas flujo laminar

Para este ensayo de velocidad de flujo se utiliza un equipo termo anemómetro Marca TSI VELOCICHECK modelo 8330-M-ES. Se realiza lectura directa colocando el sensor del equipo a la salida del aire, luego se traza un cuadrante imaginario y se realiza las lecturas por triplicado para obtener el promedio de la velocidad de flujo de la campá flujo laminar.

3. Resultados

3.1. Control ambiental del área limpia destinado para el fraccionamiento de séptico de productos

Dentro de la campana flujo laminar marca EACI, zona de alto riesgo, destinada para el llenado de soluciones estériles no se encontró partículas suspendidas ni microorganismos en el aire dentro de la campana. Además, se cumple con los requerimientos mínimos de velocidad de flujo de aire de 0,45m/s y todas las especificaciones técnicas para un área limpia de **grado A**, según norma Fed. U.S. 209E. En el laboratorio situado al entorno de la cabina flujo laminar se ha obtenido los siguientes resultados de los controles ambientales: partículas no viables de tamaño de 0,5 μm se encontraron 523 partículas/ m^3 y no se encontraron partículas no viables >5,0 μm . Asimismo, en este laboratorio no se encontró ninguna partícula viable (microorganismo) por m^3 y se calculó 116,23

renovaciones por hora, si bien este ambiente cumple con los requisitos para un grado A, por las actividades de trabajo que se realiza en ella se la clasifica como **grado B**.

3.2. Control ambiental del área limpia destinado para la preparación de las soluciones para la elaboración de los Agentes para Radiodiagnóstico (ARD's)

De los controles ambientales realizados con respecto a la cantidad de partículas viables de $0,5\mu\text{m}$ por m^3 , se obtuvo un promedio de 248,2 partículas estando muy por debajo de la norma donde el límite es 350 000 partículas por m^3 . Con respecto a las partículas mayores $5,0\mu\text{m}$ no se encontró ninguna, además se encontró 2 ufc/ m^3 estando por debajo del límite permisible (5ufc/ m^3). Las renovaciones del aire en el laboratorio fueron de 37,92 renovaciones de aire por hora, estando por encima del límite mínimo requerido (20 renovaciones por hora), cumpliendo con las

especificaciones requeridas para un área limpia de **clase C**.

3.3. Control ambiental del área limpia destinado en la preparación materiales estériles para la producción de ARD's

Dentro de este laboratorio se encontró un promedio de 62 ufc/ m^3 siendo el límite máximo para esta área limpia de 500 ufc/ m^3 , con relación a las partículas suspendidas se encontró un promedio de 178 partículas por m^3 para partículas de $0,5\mu\text{m}/\text{m}^3$ y 5 partículas por m^3 para partículas de $5,0\mu\text{m}/\text{m}^3$ estando muy por debajo de los límites requeridos por la norma que es de 3 500 000 y 20 000 partículas de $0,5$ y $5,0\mu\text{m}/\text{m}^3$ respectivamente. En cuanto a las renovaciones de aire, se tiene un promedio de 22,2 renovaciones por hora y el mínimo requerido es de 20,0 renovaciones por hora. Por lo que esta área limpia cumple con las especificaciones requeridas para un área limpia de **clase D**.

Tabla 1. Clasificación de las áreas limpias según Fed. U.S. 209E, MBPPF DIGEMID 1999 y tipo de trabajo que se realiza por área limpia.

Grado	No. máximo de partículas permitidas por m^3		No. máximo de microorganismos permitidas por m^3	Clasificación según Patrón Fed. U.S 209E	Tipo de trabajo
	0,5-5,0 μm	> 5,0 μm			
A	3 500	ninguna	< 1	Clase 100	Zona de alto riesgo, campanas flujo laminar
B	3 500	ninguna	5	Clase 100	Zona adyacente a la zona A
C	350 000	2 000	100	Clase 10 000	Preparación de soluciones a ser esterilizada posteriormente
D	3 500 000	20 000	500	Clase 100 000	Preparación de materiales, esterilización y lavado

4. Conclusiones

Al término de esta calificación de las áreas limpias o cuartos limpios, se concluye que estas áreas son adecuadas, según el tipo de calidad de aire, el sistema de limpieza y sanitización para la producción y manufactura de medicinas inyectables producidas de manera aséptica como es el caso de los Agentes para Radiodiagnóstico

(ARD) y el desarrollo de nuevos productos en la Planta de Producción de Radioisótopos (PPR), estando acorde con lo requerido por la US FEDERAL STANDARD 2009E, norma que también es mencionada en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud.



Figura 1. Contador de partículas marca BIOTEST APC Plus.



Figura 2. Contador de microbiológico de aire M Air T marca MILLIPORE.

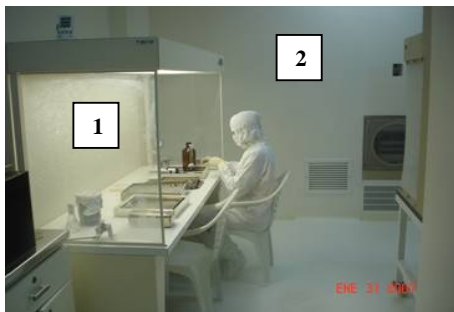


Figura 3. Laboratorio de Fraccionamiento de ARD: 1) Cabina flujo laminar área clase A, 2) Entorno de la cabina área de clase B.

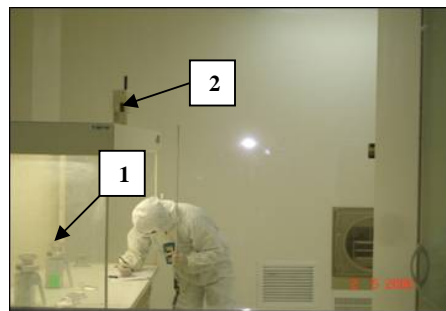


Figura 4. Realizando la calificación del laboratorio de fraccionamiento 1) Muestreo con el analizador microbiológico de aire dentro de la campana flujolaminar. 2) Equipo contador de partículas tomando muestra de aire.

5. Bibliografía

[1] Castaño J, Orozco C. Metodología para diseño de cuartos limpios. *Scientia et Technical* año XIV, No. 38, Junio 2008. Universidad Tecnológica de Pereira. ISSN 0 122-1701.

[2] International Atomic Energy Agency. Technetium-99m Radiopharmaceutical: Manufacture of Kits. Technical Report Series No. 466. Vienna: Austria; 2008.

[3] Marineranella A. Clean room Guidelines. [serie en Internet]. Texas, México. Disponible en URL:

<http://www.bathgroup.com/files/news8.pdf>

[4] OIEA. Producción y control de radio fármacos. Manual de Buenas Prácticas Radio farmacéuticas. ARCAL XV. Julio 1998.

[5] MINSA. Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Febrero 1999. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/normatividad/dispoindex.htm>.