

Diseño y construcción de áreas limpias para la producción de agentes para radiodiagnóstico

Guilmer Agurto*, Ingrid Petzoldt, Max Medina, Eleazar Aliaga, Roberto Koga

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

Resumen

La producción de Agentes para Radiodiagnóstico (ARD) es considerada como una fabricación de productos estériles de grado farmacéutico, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Por ello, en la Planta de Producción de Radioisótopos (PPRR) se ha diseñado y construido áreas limpias que cumplen con los requisitos exigidos en el Manual de BMP de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, entidad reguladora nacional.

Abstract

The production of Radiodiagnostic Agents (ARD) is considered as a manufacture of sterile pharmaceutical grade products, according to the GMP. Therefore, the production areas must meet specific requirements to minimize the risk of particulate matter, microbiological contamination and pyrogens. Taking this into account, in Radioisotope Production Plant (PPRR) clean areas have been designed and built according to the Manual of Good Manufacturing Practices (GMP) of the General Direction of Medicines, Supplies and Drugs (DIGEMID), regulatory entity of the Ministry of Health.

1. Introducción

Las áreas donde se elaboran los ARD deben garantizar la inocuidad de estos productos que se aplican a seres humanos, en su elaboración deben cumplirse requisitos especiales para minimizar el riesgo de contaminación por partículas microbianas y de pirógenos [1]. Estas áreas limpias son diseñadas, construidas y utilizadas de tal manera que permitan reducir la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de ella [2].

Para su calificación, en su diseño y construcción se deben considerar las recomendaciones señaladas por normas internacionales como la European Union Guide to Good Manufacturing Practice (EUGGMP) y la Federal Drug Association (FDA). En nuestro país estas normas están reglamentadas por la DIGEMID a través del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM), donde se indica que para la calificación de las áreas limpias se deben cumplir con la norma U.S. FED-STD-209E [3].

Estas exigencias fueron cuidadosamente analizadas y estudiadas recomendándose que la infraestructura de los laboratorios del área

de ARD de la PPRR no cumplía con las BPM y tenían que ser remodeladas.

En el presente trabajo se describen las especificaciones del diseño, la construcción y puesta en marcha de las áreas limpias de producción para los ARD.

2. Descripción del problema

Inicialmente, el área de ARD contaba con los laboratorios Nos. 45, 46 y 47 contiguos y en otra sección el laboratorio 33 (Figura 4). En éste último se realizaba el proceso de acondicionamiento de los materiales de envasado primario (viales y tapones). Por su ubicación y características ambientales este laboratorio representaba un punto crítico fuera de control en el proceso de fabricación, porque influía negativamente en la calidad del producto por propiciar la presencia de partículas extrañas y contaminación microbiana en el producto final.

Con relación a los laboratorios 45, 46 y 47 tenían algunas inconformidades como: piso de vinilo; techos inapropiados; puertas de madera; paredes, techo y piso sin recubrimiento epóxico; ductos y tuberías expuestas; luminarias colgantes; falta de

* Correspondencia autor: gagurto@ipen.gob.pe

ángulos sanitarios; zócalos y marcos de madera; flujo inadecuado de personas y de materiales; laboratorios sin sistema de inyección de aire filtrado (excepto el Lab. 47); renovaciones de aire inferior a lo especificado y falta de esclusas para personas.

3. Diseño y construcción

La construcción de las áreas limpias se realizó sobre la infraestructura existente, por esa razón, en las especificaciones técnicas el diseño contempló la remodelación de los nuevos ambientes para áreas limpias.



Figura 1. Laboratorio de producción antes de la remodelación

3.1 Sistema de inyección de aire limpio

Construcción de un sistema de inyección de aire limpio en cada laboratorio. El aire es pre-filtrado en el siguiente orden: filtro de malla (FM), pre-filtro (PF), filtro de bolsa (FB), con una fase final de filtración por medio de un filtro absoluto (FA) terminal - HEPA instalado al ras del techo (Figura 2), que garantiza la retención de las partículas superiores a 0,3 micras en un porcentaje superior al 99.99 %. El volumen de aire en cada laboratorio es renovado [4] varias veces por hora (mínimo 20 renov/hora). La distribución del aire es impulsada desde el techo con retorno de aire lo más próximo posible al nivel del piso. También se mantiene una gradiente de presión diferencial (mínima de 0,05 pulgadas de agua) entre los laboratorios a través de compuertas en el sistema de inyección de aire. La gradiente va desde el área más crítica hacia la menos crítica. Los sistemas de ventilación en cada laboratorio son independientes con sus respectivos equipos de aire acondicionado, ventiladores, caja de filtros, sistema de monitoreo de la caída de presión de todos los filtros y tablero de control. Las descargas del

aire filtrado se dan en cada área y en cada esclusa (Figura 7).

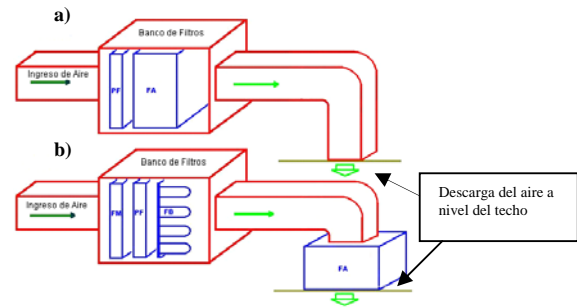


Figura 2. Banco de Filtros de Lab. 47
a) Antes y b) Después de la remodelación.



Figura 3. Áreas Limpias: a) Lab. 46; b) Lab. 47; c) Lab 48.

3.2 Obras civiles

Retiro del piso de vinilo de todos los laboratorios, remoción de paredes para instalación de puertas, esclusas, ductos, equipos de aire acondicionado, ventiladores, etc. Cambio de todas las puertas de madera por puertas de aluminio con vidrio liso. Construcción de: falso cielo raso con material de superficie lisa, zócalo sanitario, esclusas para personas con sistema de inyección de aire filtrado y sistema eléctrico de

interbloqueado, esclusas para materiales en acero inoxidable. Instalación de luminarias al ras del techo. Retiro de pintura epóxica color amarillo y resane de paredes. Desplazamiento de todas las ventanas hacia el interior a plomo con la pared interna. Instalaciones sanitarias y eléctricas completas, empotramiento de cables. Pintado de techo, paredes y piso con pintura epóxica resistente a los agentes de limpieza y sanitización.

3.3 Reemplazo del Laboratorio 33

Incorporar a la línea de producción el laboratorio 48 para el acondicionamiento de envases primarios, eliminando así el punto crítico del laboratorio 33 (Figura 5).

4. Puesta en Marcha

Finalizadas las obras, se realizó un check list con respecto a las especificaciones técnicas, verificación en campo de toda la obra. Posteriormente, se realizó una limpieza general de todos los laboratorios, ingreso de equipos. Puesta en marcha del sistema de ventilación, mediciones, balanceo, mediciones finales. Se realizó la limpieza y sanitización de las áreas limpias, control microbiológico, de partículas, flujo de aire, renovaciones por hora, según procedimiento normado del sistema de la calidad de la PPRR.

5. Resultados

Las áreas limpias para la producción de ARD construidas (Figura 3) cumplen con las especificaciones de las BPM y califican como áreas limpias para la producción de productos inyectables en humanos (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados del control del aire de las áreas limpias.

Grado	Máximo N° de partículas por m ³		Máximo N° de microorganismos viables permitidos por m ³	Clasificación según patrón FED. U.S. 209E
	0,5 – 5,0 µm	>5µm		
A	3 500	Ninguna	Menos de 1	Clase 100
Cabina de Flujo Laminar	0	0	0	Conforme
B	3 500	Ninguna	5	Clase 100
Lab. 47	523	0	0	Conforme
C	350 000	2 000	100	Clase 10 000
Lab. 46	248,2	0	2	Conforme
D	3 500 000	20 000	500	Clase 100 000
Lab. 48	178	5	62	Conforme

Resultados

Especificaciones

Tabla 2. Resultados comparativos del aire antes y después del remodelación de las áreas limpias.

Área limpia: Grado	B Laboratorio 47		C Laboratorio 46		D Laboratorio 48	
	Antes*	Después**	Antes*	Después**	Lab. 33	Lab. 48
1. Partículas no viables del aire: 0,5 – 5,0 µm/m ³	39424	523	141427	248	529889	178
2. Partículas no viables del aire: >5µm/m ³	1	0	30	0	276	5
3. Partículas viables del aire ucf/m ³	3	0	56	2	Incontable	62
4. Renovaciones del aire por hora (renov/h)	20-23	116	10-12	37	10-12	22

* = 23/05/2002 ** = Abril/2008

6. Conclusiones

La construcción de estas áreas mejoró notablemente la infraestructura de los laboratorios, la calidad del aire de inyección (Tabla 2); el flujo de personas, materiales; la distribución de las actividades; la facilidad en la limpieza y sanitización. Garantizando de esta manera las condiciones ambientales en la producción de productos inyectables, minimizando los riesgos de contaminación por partículas viables y no viables.

Las áreas diseñadas y construidas, son adecuadas para la producción y manufactura de productos inyectables - ARD y para el desarrollo de nuevos productos en PPRR, de acuerdo con lo requerido por el Manual de Buenas Practicas de Manufactura de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID.

7. Bibliografía

- [1] International Atomic Energy Agency. Technetium-99m radiopharmaceutical: manufacture of Kits. Technical Report Series N° 466. Vienna: Austria; 2008.
- [2] World Health Organization. Technical Report N° 40. Génova 2006, p 61, 64-95.
- [3] Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Manual de Buenas Practicas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Febrero 1999.
- [4] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Real Farmacopea Española. Control de las Áreas de Preparación de radiofármacos de las Unidades de Radiofarmacia. Guías de Procedimientos Radiofarmacéuticas N° 8. [serie en Internet]. 2003. Disponible en URL: www.agemed.es/profHumana/farmacopea/do/cs/guia_8.pdf

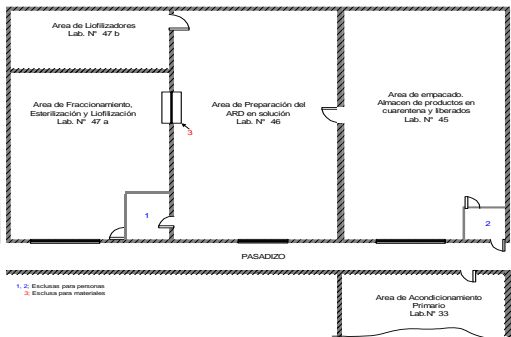


Figura 4. Laboratorios de producción de ARD antes de la construcción de las áreas limpias.

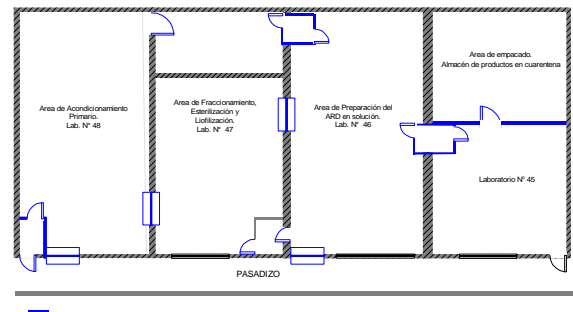


Figura 5. Laboratorios de producción de ARD después de la construcción de las áreas limpias.

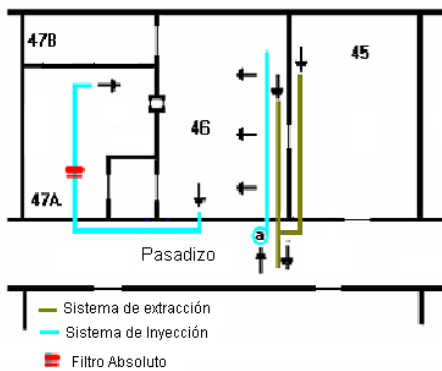


Figura 6. Sistema de ventilación antes de la construcción de las áreas limpias.

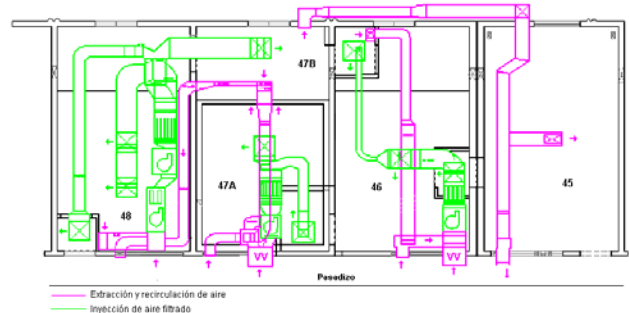


Figura 7. Sistema de ventilación después de la construcción de las áreas limpias.