

Encadenamiento de depresiones en Laboratorios de Radiofarmacia: experiencia en Argentina

Fruttero, N. y Andrada Contardi, F.

ENCADENAMIENTO DE DEPRESIONES EN LABORATORIOS DE RADIOFARMACIA: EXPERIENCIA EN ARGENTINA

Fruttero N.¹, Andrada Contardi F.¹

¹Autoridad Regulatoria Nuclear

Buenos Aires, Argentina

nfruttero@arn.gov.ar

RESUMEN

Un Laboratorio de Radiofarmacia debe cumplir con todas las regulaciones aplicables, entre ellas la correspondiente a la industria farmacéutica y la de seguridad radiológica. Respecto del encadenamiento de depresiones, la regulación farmacéutica establece que un laboratorio debe mantenerse en sobrepresión para evitar el ingreso de contaminantes al producto de farmacia. Por el contrario, la regulación de seguridad radiológica establece que un local con fuentes abiertas debe mantenerse en depresión para evitar la fuga de contaminantes radiactivos. Estos criterios se contraponen, y la instalación debe cumplir con ambos. En este trabajo se presenta la experiencia de la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) de Argentina sobre el tema. La ARN ha establecido criterios que permiten a las instalaciones tener la flexibilidad necesaria para poder cumplir con los requerimientos de farmacia, sin descuidar la seguridad radiológica. Las posibles soluciones deben incluir un adecuado encadenamiento de las depresiones tanto del laboratorio de radiofarmacia como de los locales adyacentes, de modo tal que el aire siempre se mueva hacia el banco de filtros ubicado en el ramal de extracción de aire. La ARN evalúa y controla el encadenamiento de depresiones durante el proceso de licenciamiento de un laboratorio de radiofarmacia. Periódicamente se verifica el cumplimiento de las condiciones de licenciamiento a través de inspecciones.

Palabras Clave: Radiofarmacia, Depresión

ABSTRACT

A radiopharmacy laboratory must comply with all the applicable regulations, including those related to the pharmaceutical and radiological safety. Regarding the requirements of off-gas cleaning and ventilation systems, the pharmaceutical regulation establishes that a laboratory must maintain an overpressure to prevent the entry of contaminants to the products. However, radiation safety regulations state that in areas containing open sources, a depression should be kept to prevent leakage of radioactive contaminants. Evidently these criteria are opposed, and the installation must comply with both. This paper presents the experience of the Nuclear Regulatory Authority (ARN) of Argentina on this subject. The ARN has established acceptable criteria that give the facilities the flexibility to fulfill the requirements of pharmacy without neglecting the radiation safety regulation. The possible solutions must include adequate depressions in the radiopharmacy laboratory and the adjacent rooms so the air always flows to the exhaust filter bank. The ARN evaluates and controls the sequence of depressions during the process of licensing of the radiopharmacy laboratory. Inspections are frequently carried out in the facilities to verify the compliance with the licensing conditions.

Key words: Radiopharmacy, Depression

1. Introducción

Los laboratorios de radiofarmacia asociados a ciclotrones para la producción de isótopos de vida media corta y muy corta son cada vez más frecuentes. En la actualidad se ha facilitado el acceso a este tipo de tecnología y la cantidad de instalaciones dedicadas a este fin está aumentando notablemente. Estas instalaciones deben cumplir con todos los requerimientos que establecen los distintos organismos de control que regulan la actividad. En este punto, surge una incompatibilidad entre los requerimientos a los sistemas de protección contra la contaminación radiactiva en aire para la protección de las personas ocupacionalmente expuestas y al entorno, y los requerimientos para la protección del producto (radiofármaco) que limitan la presencia de contaminantes convencionales en aire.

Para proteger a los trabajadores y al entorno desde el punto de vista radiológico es necesario que el recinto donde se aloja la fuente radiactiva abierta esté sometido a depresión, movimiento de aire y filtración. Para proteger al radiofármaco de una contaminación externa es necesario que el recinto que lo alberga esté sometido a sobrepresión, movimiento de aire y filtración. Al trabajar de acuerdo al criterio de protección al trabajador y al entorno se pone en riesgo la integridad del producto y visceversa.

En este trabajo se describen los criterios aplicados para compatibilizar ambos requerimientos. En Argentina, los mismos se emplearon para corregir una situación no satisfactoria desde el punto de vista radiológico en una instalación donde se protegía al producto pero la protección del trabajador presentaba deficiencias. Los criterios de compatibilización se emplean en las nuevas instalaciones a licenciar.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}

2. Material y métodos

Un esquema ideal de clasificación de áreas activas se muestra en la figura 1. En el esquema se aprecian zonas de colores y los bordes que las circunscriben; cada zona se corresponde con un nivel de riesgo de contaminación radiactiva asociado, siendo la zona de máximo riesgo la roja y la de riesgo casi nulo la blanca. El aire se mueve entre zonas en el sentido del riesgo de contaminación creciente. Este movimiento, producido por el sistema de ventilación, establece depresiones encadenadas entre las distintas zonas, de manera tal que, la menor presión absoluta se presenta en la zona roja, donde se encuentra la fuente abierta (el fármaco). En general, los criterios establecidos en este esquema ideal son simples, por un lado no se deben “saltar” zonas (en la Figura 1 se observa que cada zona rodea completamente a la siguiente y es rodeada por la anterior). También requiere un filtro cada vez que el aire pase de una zona a otra; el filtro completa la barrera, su pérdida o rotura implica la pérdida de la barrera, y por lo tanto la pérdida del confinamiento.⁷ Llevado a la práctica este esquema suele ser más parecido al de la Figura 2, ya que por razones de tamaño (las zonas rojas suelen ser muy pequeñas comparadas con las otras), o de acceso (los equipos tienen en general un frente de trabajo), el esquema ideal no es factible.

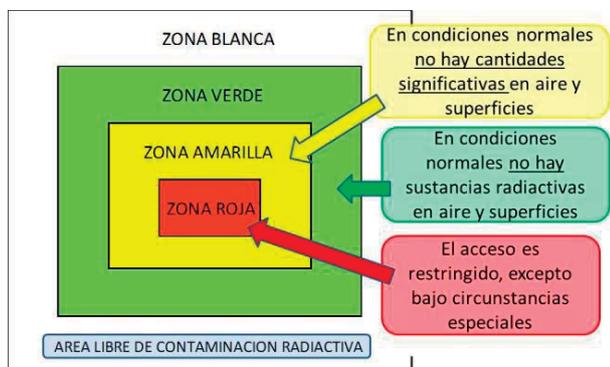


Figura 1

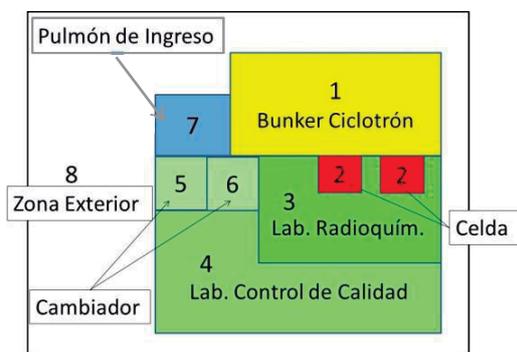


Figura 2

Al confinamiento logrado por las depresiones, se le suma la capacidad de renovación de aire de los diferentes recintos para mantener controlados los niveles de concentración dentro de los mismos. A este conjunto de procesos (depresión relativa y renovación de aire) lo denominamos “confinamiento estático”. Si desaparece la diferencia de presión entre recintos, por deficiencia del sistema de ventilación o por razones operativas, se debe establecer una circulación de aire en el sentido del riesgo de contaminación creciente. La velocidad del aire en estas condiciones debe ser suficiente para que, por arrastre, se dirija al eventual contaminante hacia filtros adecuados. A este tipo de confinamiento que complementa al anterior se lo denomina “confinamiento dinámico”. Ambos procesos de confinamiento se deben establecer de manera automática, y su falla debe enviar al operador una señal de alerta.

En cuanto a la calidad del aire, es muy importante reducir la cantidad de aerosoles por unidad de volumen, dado que la cantidad de aerosoles presente en el aire normal, que consideramos “limpio”, es muy elevada para todos los procesos que requieran un cierto grado de esterilidad. Para lograrlo, se hace atravesar el aire por filtros fibrosos de calidad HEPA (High Efficiency Particulate Air). Los “flujos laminares” son los equipos que reúnen las características anteriores y hacen que el

producto sea completamente rodeado por filetes paralelos de aire, y resulta adecuado para tener condiciones de esterilidad. Los flujos laminares se instalan en el interior de las celdas, particularmente en la celda de fraccionamiento donde se preparan las dosis a inyectar del radiofármaco, y debe ser una región estéril.

Si la celda de fraccionamiento, que mencionamos en el párrafo anterior, está en sobrepresión con el flujo laminar interno operando, el producto está protegido. Durante la producción, los operadores se encuentran en la zona verde (ver Figuras 1 y 2). Por lo tanto, la sobrepresión en la zona roja (ver Figuras 1 y 2) podría elevar los niveles de concentración de contaminantes radiactivos en el aire del laboratorio donde se encuentra el operador. La concentración de contaminantes radiactivos en el aire del local de trabajo podría alcanzar valores próximos al límite de concentración derivada en aire (DAC), o incluso superarlo.

3. Resultados y discusión

Para resolver la situación descrita, se presenta una solución tecnológica cuyos resultados fueron satisfactorios:

Se coloca en sobrepresión al laboratorio de radiofarmacia (zona de trabajo de los operadores). Esta zona corresponde a la zona verde en la Figura 1, de acuerdo con la clasificación de áreas activas de OIEA, y a la zona 3 en la Figura 2. Se debe filtrar el aire que entra y sale del laboratorio con filtros de calidad HEPA, para que cumpla con un requerimiento intermedio (bueno) de aire limpio. Esta sobrepresión hace de barrera para el ingreso de aire no tratado desde el exterior (zona blanca), y debe ser la máxima de toda la instalación. Nótese que de acuerdo a lo establecido en la Figura 1, esta zona debería estar en depresión.

Se establece una depresión en el interior de la celda (zona roja), tomando el aire de ingreso desde zona verde y filtrándolo con filtros de calidad HEPA; este procedimiento mejora notablemente la calidad del aire, porque el mismo es tomado de una zona relativamente limpia. El aire que sale de esta zona debe atravesar filtros HEPA y lechos de adsorbentes que retienen los gases/vapores generados en los procesos realizados, y se dirige al sistema de extracción para volver a atravesar los bancos de filtros principales de la instalación. La depresión obtenida en la zona roja de celdas, debe ser **la máxima** de toda la instalación, ya que esta zona es la que presenta el mayor riesgo de generación de contaminantes radiactivos. Nótese que de acuerdo a lo que se postula para farmacia, esta zona debería estar en sobrepresión.

La Tabla 1, y su gráfico asociado, la Figura 3, presentan los valores de sobrepresión y depresión de los locales de la Figura 2.

Diferencias de presión relativas de locales *			
ID	Zona	Delta P Pa	Delta P mmCA
1	BunkerCidot	-50	-5
2	Celda	-100	-10
3	Lab Radioquím	60	6
4	Lab Cont Cal	40	4
5	Cambiador	40	4
6	Camb Anmat	20	2
7	Pulmón Ingreso	-20	-2
8	ZonaExterior	0	0

Tabla 1 - Valores de diferencia de presión relativa (Delta P) de los locales de la Figura 2

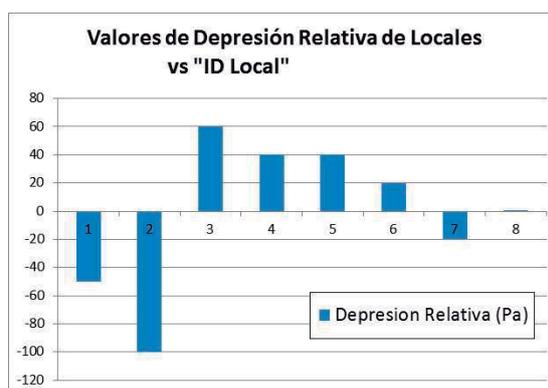


Fig. 3 - Valores de diferencia de presión relativa (Delta P) de los locales de la Figura 2

Se ubican en el interior de las celdas uno o más flujos laminares, y en la zona de influencia de los mismos, se realizan todas las tareas que requieran esterilidad. Si se instalan los sistemas mencionados de forma adecuada, estas condiciones serán “muy satisfactorias” y excederán con holgura los requerimientos de radiofarmacia.

Se colocan sistemas de retención de gases (tanques, bolsas, retardadores, trampas criogénicas, etc.), para retener los gases y/o vapores que se generen en el proceso de síntesis del radiofármaco. Este procedimiento resulta de vital importancia dado

que estos gases y/o vapores poseen una elevada concentración de radionucleído, y su no retención exige innecesariamente al sistema de filtración, comprometiendo su desempeño. Paralelamente aumenta el riesgo de contaminación radiactiva en los locales aledaños. El o los sistemas de retención que se utilicen deben situarse en un recinto blindado (puede estar en el interior de la misma celda), porque los niveles de dosis en sus proximidades serán elevados. Este gas/vapor se deja decaer varias vidas medias del radionucleído con que se esté trabajando, para luego liberarlo hacia el sistema de filtros.

El búnker del ciclotrón será la segunda depresión relativa, en el mismo existe un riesgo de generación de contaminantes mucho menor que en la celda. Podrían encontrarse contaminantes en el aire del búnker en el caso de tener un incidente (por ejemplo una rotura de ambas ventanas del blanco), mientras que en la celda los contaminantes se generarán normalmente debido a los procesos que en la misma se realizan. El aire que ingresa y sale del búnker del ciclotrón también debe atravesar filtros de calidad HEPA, tanto al ingreso como a la salida. En el ramal principal de salida se instalan lechos de material adsorbente de carbón activado.

La segunda sobrepresión relativa debería estar en el laboratorio de control de calidad, con un valor de por lo menos 10Pa (1mmCA) menor que la del laboratorio de radiofarmacia. Igualmente resulta necesario el filtrado del aire de ingreso y salida, de acuerdo con requerimientos de farmacia.

La tercer sobrepresión estará en los cambiadores; el cambiador para condiciones de radiofarmacia es el lugar asignado para la colocación de la vestimenta de los trabajadores de acuerdo a las condiciones de esterilidad requeridas. También se filtra el aire de ingreso y salida.

En la última depresión (“pulmón de ingreso” o local 7 de la Figura 2) debe estar filtrada la salida de aire. Este sumidero resulta de vital importancia pues el local presenta la depresión que hace de barrera con respecto a la zona blanca, no ocupacionalmente expuesta. Si por cualquier causa hubiera una concentración de contaminantes en el laboratorio, la misma se conduciría por medio del “pulmón de ingreso” a los filtros principales de salida de aire, y no hacia el exterior del laboratorio (zona blanca).

Puede notarse que respecto del esquema ideal mostrado en la Figura 1, se establecieron sobrepresiones y depresiones para aislar la zona blanca de la roja (ver tabla 1 y figura 3).

En mediciones realizadas en laboratorios con sobrepresión en el interior de celdas se obtuvieron valores de concentración del orden del DAC. En aquellas instalaciones donde se aplicaron los criterios desarrollados, las mediciones rutinarias, realizadas por la instalación y la Autoridad Regulatoria, de concentración de Flúor18 en aire, en un laboratorio de radiofarmacia durante el proceso de síntesis, presentan valores siempre inferiores al 2% del DAC.

En dos muestreos de control realizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear de Argentina, durante sendos procesos de síntesis de F18, se midieron en una misma instalación valores de concentración en aire del laboratorio de 0,1% y 2% del DAC respectivamente. Es decir que los valores de concentración máximos de los ambientes de trabajo fueron “muy satisfactorios”, tomando como referencia la regulación argentina que establece un valor máximo no mayor del 10% del DAC. A su vez, los controles de calidad de farmacia del producto, también fueron satisfactorios.^{13,14}

Por último, cabe destacar que complementariamente al diseño efectivo de un sistema de protección contra la contaminación, es fundamental realizar el monitoreo rutinario del aire y de todos los sistemas asociados a la salud y la seguridad, ya que la medición es la herramienta esencial para la verificación del funcionamiento satisfactorio de los procesos.

4. Conclusiones

Un encadenamiento de las depresiones como el que se presenta, conjuntamente con las otras alternativas mencionadas (bolsas de decaimiento, flujos laminares, filtración, y monitoreo), logra que la instalación de Radiofarmacia cumpla simultáneamente con los requerimientos de radioprotección y farmacia, y que tanto el producto como las condiciones de trabajo, sean altamente satisfactorias.

Resulta de suma importancia la armonización de criterios de los organismos reguladores para considerar diversas soluciones tecnológicas que permitan a las instalaciones cumplir las regulaciones tanto desde el punto de vista farmacéutico como de

seguridad radiológica. Para ello, independientemente de la solución tecnológica adoptada, siempre hay que verificar que el encadenamiento de depresiones de una instalación dirija hacia el sistema general de filtros de salida de la instalación al aire que se mueve hacia afuera del Laboratorio de Radiofarmacia por la sobrepresión que protege al producto farmacéutico.

REFERENCIAS

- [1] ARN Norma Regulatoria AR 10.1.1 Rev3– Norma básica de seguridad radiológica, (2003)
- [2] J.D.NIXON, E.J.CHAPMAN – IAEA-SM-209/52 – Ventilation and Filtration of Active Buildings, (1952)
- [3] NORMA IRAM 3-575 Parte I – Seguridad Radiológica Cajas de Guantes –Requisitos, (1988)
- [4] NORMA IRAM 3-575 Parte II – Seguridad Radiológica Cajas de Guantes - Accesorios Complementarios, (1989)
- [5] NCRP Report N°8 – Control and Removal of Radiactive Contamination in Laboratories, (1951)
- [6] NCRP Report N°30 – Safe Handling of Radiactive Materials, (1964)
- [7] TRS 292– IAEA – Design and Operation of Off-Gas Cleaning and Ventilation Systems in Facilities Handling Low and Intermediate Level Radiactive Material, (1988)
- [8] OIEA — Normas básicas internacionales de seguridad para la protección contra la radiación ionizante y para la seguridad de las fuentes de radiación, Colección Seguridad N° 115. (1997)
- [9] ICRP 60 - Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, (1991).
- [10] ISO 17873 – Nuclear Facilities – Criteria for de design and operation of ventilation systems for nuclear installations other than nuclear reactor (2003).
- [11] ISO 10648-1 – Containment Enclosures – Part 1 – Design Principles (1997).
- [12] ISO 10648-2 – Containment Enclosures – Part 2 – Classification According Leak Tightness and Associated Checking Methods (1994).
- [13] ARN Norma Regulatoria AR 5.1.1 Rev1– Exposición ocupacional en aceleradores de partículas Clase I, (2002)
- [14] ARN Norma Regulatoria AR 6.1.1 Rev1– Exposición ocupacional de instalaciones radiactivas Clase I, (2002)

Agradecimientos: a la Fundación Centro de Diagnóstico Nuclear (FCDN), en especial a Humberto Biondini y Cecilia Stamati. La descripción realizada se basó en su instalación, que resume a modo de ejemplo los avances que hemos realizado en Argentina tanto por parte de los operadores como de los organismos de control, para lograr hacer más eficiente esta actividad.