

INSTALACIONES DE PRODUCCIÓN DE RADIOFARMACOS P.E.T.

R. JIMÉNEZ - J. M. RÍOS

Se describen las indicaciones de la técnica de diagnóstico por imagen denominada tomografía PET. Se mencionan los distintos elementos de una instalación de producción de radiofármacos para utilización en tomografía PET, así como los distintos elementos que la componen: ciclotrón o acelerador, síntesis de radiofármacos y laboratorio farmacéutico. Se enumeran los principios de diseño de un laboratorio radiofarmacéutico para cumplir las normas de buena práctica farmacéutica.

Indications of PET tomography are described. The different units of a PET radiopharmaceuticals production facility are mentioned: cyclotron or proton accelerator, radiopharmaceutical synthesis and radiopharmaceutical lab. The design criteria for complying with Good Manufacturing Practice are discussed.

TOMOGRAFÍA PET

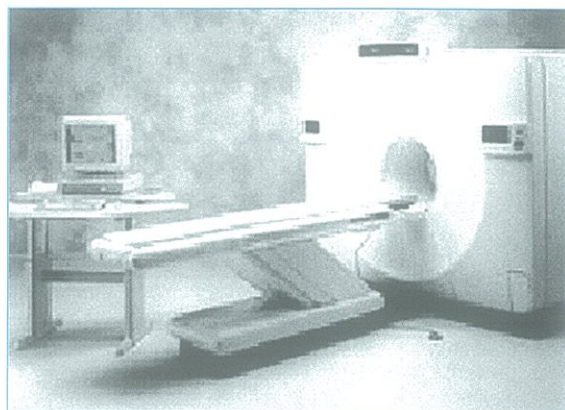
La Tomografía por Emisión de Positrones o PET (Positron Emission Tomography) es una técnica de diagnóstico por imagen, no invasiva, que permite conocer el funcionamiento y metabolismo de tejidos y órganos. Se basa en la administración a pacientes de un radiofármaco o molécula bioquímica marcada con un radionúclido emisor de positrones, que se detectan posteriormente en una tomocámara. Existe un número elevado de posibles radiofármacos, más de 100, pero el más utilizado es la combinación del flúor-18 con un análogo de la glucosa: la 18-fluoro-desoxiglucosa, ^{18}F FDG, o simplemente FDG.

Una vez el radiofármaco se ha distribuido en el organismo a través del flujo sanguíneo, la FDG se distribuye por todas las células de éste, pero concentrándose donde hay mayor metabolismo. Este hecho permite realizar entre otros, estudios neurológicos (las neuronas consumen glucosa) o estudios oncológicos (el cáncer se caracteriza por un metabolismo acelerado). Las indicaciones de la PET con FDG en oncología incluyen la detección de la gran

mayoría de los cánceres; diferenciación entre malignidad y benignidad de tumores, determinación del tumor primario, afectación glandular y existencia de metástasis y control del tratamiento oncológico. En neurología se utiliza fundamentalmente en detección del Alzheimer, y Parkinson, cirugía de la epilepsia y evaluación de accidentes cerebrovasculares. En cardiología se usa en la valoración de la gravedad de infartos y accidentes cardiovasculares y estudio y seguimiento del tratamiento.

La detección de los positrones emitidos por el flúor 18 se realiza en dispositivos especiales denominados tomocámaras. La detección es indirecta, pues se basa en la detección simultánea de los dos fotones gamma producidos en la aniquilación del positrón al chocar éste con cualquier electrón. Los fotones gamma tienen una energía de 511 keV, la masa en reposo del electrón, y se emiten en la misma dirección pero en sentido contrario. De esta forma se cumplen las leyes de conservación de la masa/energía y del momento. Las tomocámaras constan de un anillo de cristales detectores con sus correspondientes fotomultiplicadores y su electrónica asociada que permite la detección en coincidencia (2 fotones emitidos simultáneamente). El paciente se coloca en una camilla en medio del anillo de detectores.

Esta técnica, que aparece a mediados de los años ochenta, está adqui-



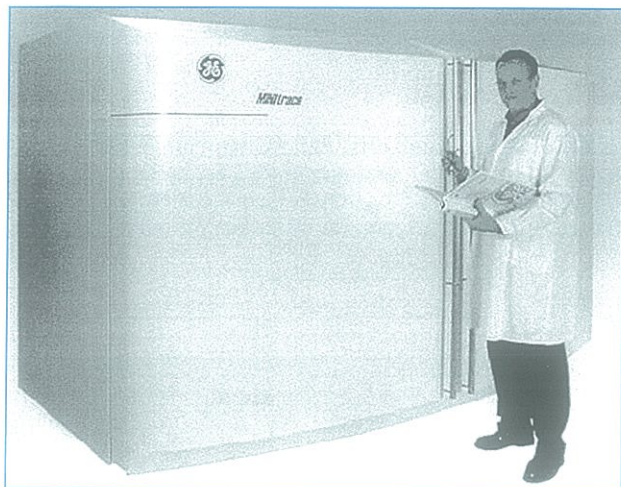
riendo un rápido desarrollo en nuestros días y lo que empezó siendo una herramienta de investigación médica está pasando a ser una realidad en la clínica diaria. Esto se debe tanto a la mayor difusión de la técnica como al establecimiento de centros productores de radiofármacos PET pensados para la distribución comercial.

Los primeros centros PET eran autosuficientes, es decir constaban de unidad de producción de isótopos emisores de positrones (ciclotrón), de síntesis de radiofármacos y de tomocámara PET, así como de sus correspondientes instalaciones auxiliares.

PRODUCCIÓN DE ISÓTOPOS PET

Los isótopos que se utilizan en la técnica PET son isótopos de vida corta o ultracorta que permiten su presencia en el organismo durante un tiempo razonable para la realización de la prueba, pero que decaen rápidamente para evitar su presencia en el organismo

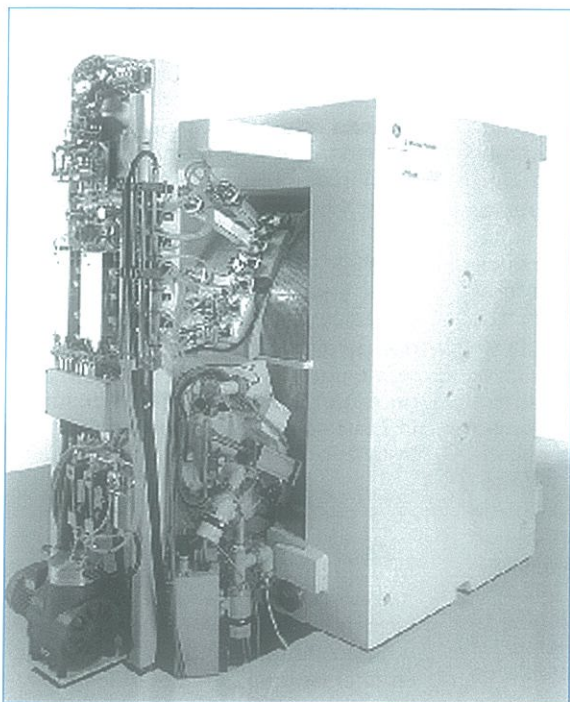
Radionúclido	Símbolo	Vida media (min.)	Uso
Flúor-18	^{18}F	110	^{18}F FDG: Detección cáncer y estudios cerebrales
Carbono-11	^{11}C	20	Trazabilidad de moléculas orgánicas
Nitrógeno-13	^{13}N	10	Trazabilidad de moléculas orgánicas
Oxígeno-15	^{15}O	2	Estudios cerebrales



Ciclotrón Autoblindado.

durante largos periodos que podrían causar otros daños al paciente.

Esto implica que las instalaciones de producción de los isótopos tengan necesariamente que estar ubicadas en



Ciclotrón Convencional.

puntos próximos a los de consumo.

De todos estos el F-18 es el de mayor difusión ya que permite realizar estudios a una cierta distancia del centro de producción.

Estos radionúclidos se producen en el ciclotrón o acelerador de protones. Mediante un campo eléctrico, que acelera el protón, y un campo magnético perpendicular, que lo confina en un sistema de vacío, se acelera el protón en órbitas en espiral hasta que alcanza la energía requerida (entre 10 y 30 MeV). Una vez alcanzada esta se extrae el protón por un tubo de alto vacío y se hace incidir sobre el "blanco" adecuado en función del radionúclido a producir.

El material del blanco, que puede estar en estado sólido, líquido o gaseoso, y la energía del protón nos determina la reacción nuclear (p, xn) que se produce y por tanto el isótopo a producir. La actividad depende del tiempo de bombardeo.

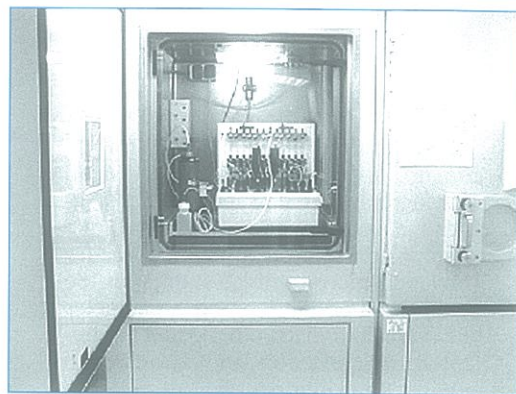
Para el flúor-18 se suele bombardear entre 1 y 2 h. Los ciclotrones pueden ser de tipo convencional, que requieren de su instalación en un búnquer de hormigón adecuado para confinar y evitar la salida al exterior de la radiación gamma y de neutrones producidos en la reacción nuclear, o autoblindados, que requieren una instalación mucho más ligera al estar protegido por su propio blindaje de hormigón y plomo.

El funcionamiento del ciclotrón y de sus sistemas auxiliares (campo eléctrico,

co, campo magnético, sistema de refrigeración, sistema de vacío, sistema de seguridad etc.) está controlado por un sistema computerizado que permite su manejo desde una sala anexa a la del ciclotrón manteniendo de esta forma las medidas de seguridad del operador quien establece los parámetros de operación de cada bombardeo. La puerta del búnquer del ciclotrón, o el laberinto de acceso, está generalmente enclavada con los sistemas de seguridad de forma que su apertura, fortuita o no, detiene instantáneamente la operación del ciclotrón y por tanto el bombardeo de protones acelerados.

SÍNTESIS DE RADIOFÁRMACOS PET

El isótopo producido en el ciclotrón es enviado a una sala anexa, fuera del búnquer, donde se realizará la síntesis del radiofármaco a partir del isótopo adecuado. El envío del isótopo a los módulos de síntesis se realiza a través de tubería instalada en una canaleta protegida con plomo y que une el ciclotrón y la celda caliente, donde se ubica el módulo de síntesis, a través de la pared del búnquer del ciclotrón.



Módulo de síntesis y celda caliente.

El módulo de síntesis consiste en un conjunto de vasijas y viales en los que se alojan los reactivos. Dada la actividad que se manipula en estos módulos todo el proceso es automático, realizado conforme a un programa establecido y sin intervención del operador. La transferencia de productos entre los diferentes viales y reactivos se realiza mediante vacío y presión por helio.

Los módulos de síntesis están alojados en sus correspondientes celdas calientes. Estas están constituidas por un cajón de acero inoxidable, forradas

Grado	“EN REPOSO”		“EN OPERACIÓN”	
	Nº de partículas máximo permitido/m³ igual o superior a			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3.500,00	0	3.500,00	0,00
B (a)	3.500,00	0	350.000,00	2.000,00
C (a)	350.000,00	2.000	3.500.000,00	20.000,00
D (a)	3.500.000,00	20.000	no definido	no definido (b)

Notas:

(a) Para alcanzar los grados B, C y D, el número de renovaciones del aire estará relacionado con el tamaño de la sala, el equipo y el personal presente en la misma. El sistema de aire deberá estar provisto de los filtros apropiados tales como HEPA para los grados A, B y C.

(b) El requisito y límite para esta área dependerá de la naturaleza de las operaciones a realizar.

con plomo por todas sus caras y disponen de un visor de vidrio plomado en la frontal donde se ubica el operador.

Disponen de un sistema de aireación de forma que, estando en depresión respecto a la sala donde se ubican, se filtra el aire de la propia sala a través de filtros absolutos de forma que se garantiza un bajo número de partículas en suspensión. Disponen también de indicadores de presión diferencial y de actividad en el interior de forma que la puerta sólo se abre cuando los niveles de radiación sean admisibles.

LABORATORIO FARMACEUTICO

En los últimos años se está imponiendo el modelo de centros distribuidores, en los que una instalación de producción de radiofármacos PET distribuye a distintas tomocámaras, ahorrándose inversiones importantes y personal especializado.

En este tipo de centros distribuidores es necesario cumplir no sólo la legislación sobre protección radiológica, a los operadores y medio ambiente, sino también la legislación farmacéutica. Para ello es necesario asegurar la producción de radiofármacos bajo las Normas de Buena Práctica Farma-

céutica (BPF, GMP en inglés) manteniendo un flujo de materiales adecuado, la trazabilidad de los lotes y los controles de calidad a las alícuotas de cada dosis producida. Es decir, la instalación de producción de radiofármacos ha de ser aprobada como laboratorio farmacéutico.

Las normas de BPF pueden ser contrarias a las de protección radiológica. Por ejemplo las BPF pretenden proteger el producto de contaminación externa, aconsejando tener los recintos donde se manipulan en sobrepresión con el exterior; por protección radiológica, el recinto debería estar en depresión con el exterior. Este conflicto aparente se soluciona con un diseño especial que se comenta más adelante.

La sala limpia es el recinto donde se va a realizar la fabricación de productos farmacéuticos y por tanto la introducción de cualquier tipo de contaminación desde el exterior puede alterar los resultados esperados del proceso de fabricación.

Los sistemas fundamentales para conseguir el objetivo indicado son: los sistemas de tratamiento del aire y de acondicionamiento de dicho aire. Los parámetros a considerar son: La calidad de filtración del aire introducido en el recinto, número de renovaciones por hora del aire de cada sala, sobre-

presión y depresión entre las distintas zonas, temperatura, humedad y régimen de difusión del aire (laminar o turbulento).

Para la elaboración de productos farmacéuticos estériles se distinguen cuatro grados o calidades de aire en función del nº de partículas en suspensión y del nº de renovaciones.

La clasificación de las salas y cabinas de la instalación, así como las sobrepresiones habituales de trabajo entre las distintas zonas se recogen en la tabla1.

También son importantes algunos aspectos constructivos del recinto como son: cerramiento a utilizar (Paredes, techos, puertas..) acabado y calidad del pavimento e idoneidad de los útiles a utilizar en el interior, de forma que no provoquen contaminaciones en el medio.

Y por fin es importante destacar también para conseguir el correcto funcionamiento de la sala limpia la propia actitud del operador que debe estar basada en una correcta disciplina, uso de vestimenta adecuada y actitudes siempre tendentes a la eliminación de posibles causas de contaminación.

El acceso a la sala limpia se efectúa a través de un vestuario que se considera incluido en la misma y que se encuentra en depresión respecto a ella. Este vestuario permite el cambio de ropa del operador sin afectar a las condiciones de la Sala Limpia, permite también efectuar el control de contaminación a la salida de la sala limpia.

SITUACIÓN EN ESPAÑA

El primer centro en de tomografía PET en España lo instaló en el año 1995 la sociedad Centro Pet Complutense S.A. Consta de un ciclotrón Oxford de 11 MeV y una tomocámara Positron. En el año 1996 la Clínica Universitaria de Pamplona instaló otro centro con un ciclotrón IBA de 18 MeV y una tomocámara Siemens. Ambos centros se encuadran en el planteamiento original de ciclotrón y tomógrafo anexos.

Posteriormente han tenido que suministrar FDG a otras tomocámaras que se han instalado en clínicas de Bilbao y Madrid.

Molypharma, empresa filial de ENUSA Industrias Avanzadas, ha participado en el diseño y construcción de tres de estas instalaciones de producción de radiofármacos PET con características

Tabla 1

ZONA	CLASE	PRESIÓN
VESTUARIO	D	+ 1mdca
PRODUCCION	D	+ 2mdca
CELDAS CALIENTES	B	< 2 mdca
CABINA DE PREPARACIÓN	A	
SALA CICLOTRON	N/A	< 0 mdca

(Pasa a la página 32)