

Produção privada de radiofármacos nacionais

Cyclopet é a primeira empresa privada destinada a produção de radiofármacos no Paraná após fim do monopólio estatal. A instalação demanda atender as normas e processos direcionados ao controle da radiação e, ao mesmo tempo, as voltadas para as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos injetáveis

Luciana Fleury



Vista geral da área de produção.

Foto: Divulgação / Cyclopet / Alfonso Florian de Orte / NUCLEO.

Uma missão nada simples foi assumida pela Cyclopet, localizada em Curitiba-PR, para tornar-se a primeira empresa do Paraná a produzir o FDG, ou Fluordesoxiglicose (18F), um tipo de marcador utilizado

em exames para o diagnóstico precoce das doenças oncológicas, imunológicas e cardíacas. A complexidade de produção envolve dois importantes controles, com demandas, processos e normas diferentes – o da radiação,

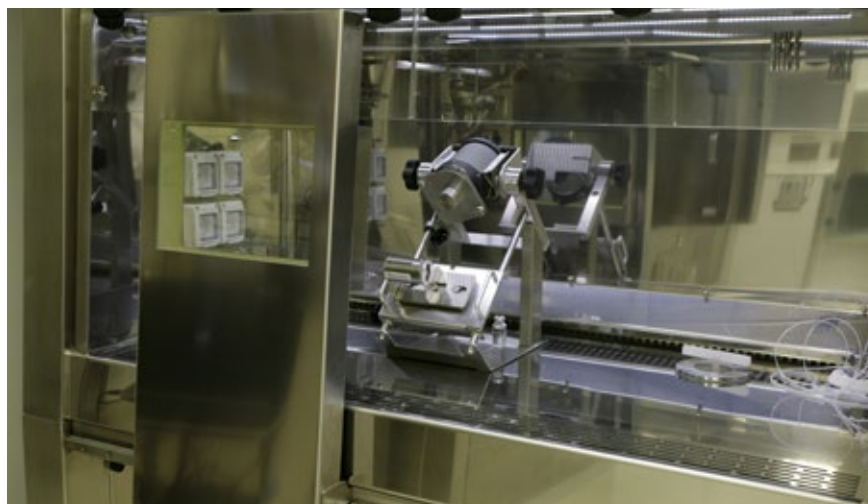
por ser um produto radioativo, e o da contaminação, por ser enquadrado como um medicamento injetável. Para atender às normas e garantir qualidade do produto e segurança aos operadores, foi preciso um minu-

**No total,
são 66 metros
quadrados de áreas
classificadas para
a produção de
radiofármacos**

cioso e bem estruturado projeto, que envolve áreas limpas que somam 66 metros quadrados e um ciclotron, um acelerador de partículas que, apesar de ser auto-blindado, por questões de segurança fica envolto por paredes de concreto com 50 cm de espessura.

“Investimos em uma infraestrutura reforçada, com um sistema de ar condicionado bastante robusto, e em um projeto detalhado, que envolveu até mesmo o desenho de bancadas, todas de inox pela baixa porosidade e facilidade de limpeza. Toda a instalação envolve equipamentos de ponta e controles rigorosos para preservar a saúde ocupacional dos operadores e a qualidade do produto”, afirma Guilherme Burkhardt, Diretor Administrativo da Cyclopet.

Construção, projeto e instalação atendem às determinações da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e, apesar de todo o processo produtivo não envolver o contato direto com o operador, a legislação brasileira enquadra esse radiofármaco na categoria de medicamentos injetáveis, o que leva a seguir as mesmas regras das envolvidas para medicamentos estéreis. Por isso, foram adicionados os cuidados preconiza-



XXXXXXXX



Cassete com reagentes para realização da síntese

dos pela RDC 63/2009 (que dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos), vinculada à RDC 17/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que trata das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

As instalações foram contempladas com elementos de arquitetura de áreas limpas, como divisórias dotadas de cantos arredondados, piso de manta vinílica e caixas de passagem intertravadas. Desta forma, foram instalados quatro sistemas de ar condicionado independentes, uma UTA (Unidade de Tratamento de Ar) exclusiva para a área de produtiva (ISO classe 6), uma para conforto das

áreas administrativas, outra direcionada para o ciclotron e outra para o laboratório de qualidade (ISO classe 7). As condições dos ambientes são monitoradas de forma contínua e mantidas por um sistema automatizado, que verifica temperatura, umidade e pressão e, em caso de alguma alteração, toma ações corretivas. “Podemos verificar, em tempo real e via qualquer computador conectado a internet como estão as condições de cada sala”, diz Burkhardt.

O resultado é uma estrutura automatizada para produzir dois lotes diários de FDG, cuja capacidade permitiria chegar a uma atividade de 10 Ci.

A necessidade de ter uma produ-

CASE: CYCLOPET



“Theodorico”, braço robótico que realiza a manipulação do produto



Operador preparando o braço robótico para entrar em operação

ção local de FDG era algo sentido há muito tempo pelo Neurorradiologista Guilberto Minguetti, um dos pioneiros no uso da tomografia no Brasil, proprietário do CETAC- Centro de Diagnóstico por Imagem e sócio da Cyclopet. Por suas características, o prazo de validade do FDG é curto, sendo impossível estocá-lo e demandando uma logística afinadíssima

na qual qualquer atraso pode levar o produto a perder totalmente sua utilidade (veja mais no box “Para detecção precoce”). Um problema agravado pelo fato de que a produção de radiofármacos era monopólio estatal, estando totalmente a cargo da CNEN, que mantinha unidades produtivas no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), em

A área produtiva é dividida em três ambientes: o que abriga o acelerador de partículas, onde é realizada a síntese e o espaço que abriga os laboratórios de controle de qualidade



São Paulo, e no Instituto de Energia Nuclear (IEN), no Rio de Janeiro, insuficientes, porém, para atender a demanda nacional. A tão desejada liberação de produção para o mercado privado, ocorrida em 2006, motivou Minguetti criar a Cyclopet, plano iniciado já em 2006, mas que sofreu uma pausa diante crise econômica de 2008, sendo retomado no início de 2011.

O local escolhido para abrigar a produção está estrategicamente localizado apenas sete quilômetros do Aeroporto Internacional Afonso Pena, na cidade de São José dos Pinhais, na região metropolitana de Curitiba, o que facilita os planos para atendimento de todo o Estado. Com seu funcionamento totalmente aprovado pela CNEN em fevereiro de 2013 e tendo obtido o Relatório de Vistoria emitido pela Secretaria Municipal da Saúde e pela Vigilância Sanitária Estadual estadual em abril de 2013, o início da produção está à espera da última etapa de aprovação pela ANVISA.

Recebimento e entrada de material

Os insumos entram pela parte térrea da construção, são conferidos se estão de acordo com o solicitado, retirados de embalagens externas (como caixas de papelão) e passam por higienização e inspeção visual, recebendo uma identificação interna para permitir sua rastreabilidade a cada lote e a indicação de “aprovado” para uso. As principais matérias primas utilizadas na produção são a água enriquecida (chamada de 18O, importada e cuja compra deve ser liberada pela CNEN) e o cassete composto com reagentes para realização da síntese, que será conectado no módulo automático de síntese, fornecido já pronto pela GE. Todo

material é então direcionado ao almoxarifado, que irá fazer o registro de seu recebimento e acondicioná-lo de forma adequada até o momento do uso. O almoxarifado comunica-se com a área onde é realizada a síntese e com o laboratório de ensaios físico-químicos via duas caixas de passagem intertravadas, uma para cada ambiente, utilizadas apenas para a entrada de material. Antes de serem colocados nas caixas de passagem, os materiais são novamente higienizados com álcool gel 70% e inspecionados visualmente.

Áreas de produção

A área produtiva da Cyclopet pode ser separada em três ambien-



Processo produtivo é totalmente autorizado



Recipiente de chumbo onde está o produto final



CASE: CYCLOPET

tes: a que abriga o acelerador de partículas (denominada área cíclotron); a sala onde a síntese é realizada (área produtiva) e espaço que reúne os laboratórios do controle da qualidade (físico-químico e microbiológico). No acesso a estas áreas estão vestiários para higienização de mãos e paramentação com um jaleco, de uso obrigatório e uma barreira simples, para colocação de propés. Os três ambientes compartilham uma entrada única cuja porta funciona em intertravamento com todas as demais, aberta somente por pessoas autorizadas, munidas de cartão de acesso individual (as demais portas também só são abertas de acordo com o permitido pelo cartão individual). “Por se tratar de um ambiente com risco de exposição à radiação, apesar de baixo, todos os ingressantes recebem um dosímetro eletrônico, que mede em tempo real a taxa de exposição a radiação e os valores finais devem ser registrados na saída”, explica o Físico Heber Simões Videira, responsável pela proteção radiológica.

Uma vez passada a porta principal de entrada, à esquerda segue-se para a área cíclotron e à direita, uma antecâmara dá acesso à área produtiva e aos laboratórios de qualidade.

Por sua dinâmica, a produção do FDG deve ser estruturada para ocorrer com muita sincronia entre as ações realizadas no cíclotron e as que serão necessárias para a síntese. Por envolver um processo radioativo, o cíclotron é apenas ligado quando não há presença de pessoas em seu entorno, sendo operado de forma remota, por computador, em uma sala de controle. O nível de radioatividade é monitorado de forma contínua e o sistema é dotado de alarmes, acionados a qualquer anomalia. “Temos um pré-alarme programado para indicar uma situação de anormalidade ou informar que foi atingido um determinado nível de radioatividade, o que nos permite tomar ações de correção e um alarme que desativa o cíclotron caso a radioatividade chegue a um ponto considerado crítico. Tudo foi pensado de maneira a garantir a saúde

Para detecção precoce

A fludesoxiglicose (FDG) é um “análogo” da glicose, a principal fonte de energia utilizada pelo corpo humano. Após ser injetada na veia, é transportada pelo sangue até as células, mas, ao contrário da glicose, não é transformada em energia, tornando-se um “marcador”, possível de ser vista em exames realizados por aparelhos de PET/CT (que é um equipamento de Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplado a uma Tomografia Computadorizada), que visam detectar tumores

em estágios iniciais ou para análise da efetividade de tratamentos quimioterápicos. Isto porque em alguns tumores observa-se alto consumo de glicose.

O FDG tem uma meia vida curta de, em média, 109,7 minutos, perdendo gradualmente sua radioatividade com o decorrer do tempo. Por isso, é preciso calcular de maneira exata o quanto de atividade radioativa o produto precisa ter para poder chegar a tempo hábil ao local de realização do exame.





ocupacional dos profissionais que trabalham na empresa e, como proteção extra, os níveis foram definidos ainda mais abaixo do que é recomendado pela CNEN”, afirma Videira.

Tudo começa com o acionamento do primeiro subsistema do cíclotron, que deverá gerar um grande campo magnético responsável pela trajetória circular da partícula. O outro subsistema gera o campo elétrico, a radiofrequência, responsável por dar energia para a partícula que está sendo acelerada, o que exige um sistema de vácuo, para que as partículas não interajam com as moléculas do ar e cheguem ao alvo desejado. E, finalmente, a partícula é gerada em uma fonte de íons. “O íon acelerado no processo é um íon de hidrogênio negativo, que tem seus elétrons extra-



Vista parcial do piso técnico

CASE: CYCLOPET



Heber Simões Videira, Físico responsável pela proteção radiológica



Wagner do Prado Pereira, Farmacêutico; Guilherme Burkhardt, Diretor Administrativo e Ronielly de Lima dos Santos, Gerente de Qualidade

idos, tendo com resultado final apenas o próton, que é o responsável por causar a reação nuclear de produção do oxigênio 18 em flúor 18”, explica.

O 18F é enviado sem qualquer contato manual, via linhas capilares de transferência, para os módulos de síntese. O ajuste fino de tempo entre as duas pontas da produção é fundamental, pois é preciso que tudo esteja pronto para que a síntese seja realizada. Por questões de segurança o sistema não envia o 18F para a área de produção caso o farmacêutico não tenha ainda finalizado todo o preparo das hotcells, as capelas

blindadas que abrigam os módulos de síntese.

Como foi ressaltado, por se tratar de radiofármaco injetável, mesmo não havendo qualquer manipulação direta, o farmacêutico precisa seguir as regras das boas práticas de fabricação de medicamentos. Por isso, antes de acessar a área produtiva, ele passa por uma antecâmara ISO Classe 7 com 3,10 metros quadrados na qual faz a higienização das mãos e veste uma paramentação estéril completa, com macacão, máscara, toca ninja e calçado.

A área produtiva ISO classe 6 com 15 metros quadrados é mantida com pressão positiva com relação a todas as demais áreas. Logo à entrada, um monitor indica em tempo real as condições de temperatura e pressão. A sala abriga uma bancada para manuseio da matéria prima (basicamente o cassete para síntese), material de embalagem (os frascos que recebem o produto) e as blindagens de chumbo (pequenos contêineres de chumbo que acomodam os frascos, protegendo a radiação do contato humano). Em duas hotcells ISO classe 5 independentes, mantidas em pressão negativa, estão dois equipamentos que recebem os cassetes e realizam a síntese, o que permite a produção de dois lotes diários caso seja necessário. “A previsão, no entanto, é utilização de um módulo de síntese por produção devido seu alto rendimento de síntese”, diz o farmacêutico Wagner do Prado Pereira, designado para realizar o processo de síntese.

Ao lado das duas hotcells está outra câmara blindada de classe ISO 5 chamada de “Theodorico”, nela um braço robótico realiza a manipula-

ção do produto. Há ainda uma pré-câmara onde são colocados frascos com diluentes, direcionados para o Theodorico.

A preparação para realização da síntese começa com o farmacêutico inserindo o cassete no módulo de síntese, unindo as conexões do cassete com as da máquina. É chegado o momento de programar no Theodorico o que se deseja fracionar do radiofármaco produzido no módulo de síntese, inserindo no computador a “receita” específica, que indica nível de diluição e a atividade desejada para cada frasco. Com o lote todo descrito e programado, são impressos rótulos com as informações de cada cliente, número de lote e demais informações. Após ter sido devidamente rotulados, os frascos são colocados na câmara que abriga o braço robótico. O farmacêutico então fecha todas as portas das hotcells e o sistema informa o operador do ciclotron que tudo está pronto para que o processo seja iniciado. Ao receber o 18F, a síntese é realizada no cassete em um procedimento que dura em torno de 25 minutos.

Finalizada a síntese, o FDG é enviado via uma fina tubulação plástica

A área produtiva ISO classe 6 com 15 metros quadrados é mantida com pressão positiva com relação a todas as demais áreas



até o braço mecânico que realiza a diluição, retira o lacre e a tampa da vidraria, executa o envase e fecha e lacra o frasco. A um comando, o Theodorico “mostra” cada um dos frascos finalizados ao farmacêutico, que realiza, através de um visor, a inspeção visual para verificar se tudo está conforme o esperado. Os frascos são deixados em uma pequena prateleira, aguardando que o farmacêutico insira unitariamente as blindagens de chumbo (também devidamente rotuladas) que receberão os frascos. O farmacêutico direciona cada cápsula individualmente para a expedição via caixa de passagem. Para ser enviada para o cliente, a cápsula é colocada em uma embalagem especial. Antes de ser entregue à clínica de diagnóstico (ou usuário final), é realizada uma

última inspeção para verificar o nível de radioatividade e o veículo de transporte só é liberado se estiver em níveis de radiação aceitáveis, conforme normativas da CNEN.

Além de despachar o lote para a expedição, o farmacêutico separa duas amostras, uma para o controle da qualidade físico-químico e outra para a análise microbiológica, e as encaminha via caixa de passagem exclusiva para os laboratórios da qualidade.

Para evitar que os técnicos de manutenção precisem entrar na área produtiva, toda a parte de utilitários necessários está em uma sala contígua, que permite acessar os principais componentes das hotcells e do Theodorico. O ambiente é também revestido de chumbo para evitar a contaminação por radiação. Há ainda uma área de lava-

gem, auxiliar para o processo produtivo. Dotada de autoclaves, pia e bancada para limpeza, é usada para a saída de materiais da área produtiva.

Controles de Qualidade

São vários os ensaios realizados para a aprovação do lote do FGD produzido. Pela necessidade logística, o produto é expedido e encaminhado para o cliente enquanto os testes são realizados de forma paralela. “Mas somente após todas as análises terem sido realizadas e o cliente receber uma comunicação formal nossa, por telefone, é que o lacre pode ser rompido e o radiofármaco aplicado no paciente”, explica Ronielly de Lima Santos, gerente da Qualidade da Cyclopet.

CASE: CYCLOPET



Cíclotron, um acelerador de partículas. Apesar de ser autoblindado, o equipamento fica envolto por paredes de concreto com 50 centímetros de espessura

No laboratório do controle de qualidade físico-químico, classe ISO 7 com 23 metros quadrados, são realizadas análises de PH da amostra; identificação radionuclídica (que confirma a presença do radionuclídeo de interesse da amostra); pureza radionuclídica (confirma a ausência de elementos que causem exposição do paciente a radiações indesejadas, eventual toxidez ou prejuízo da imagem cintilográfica); controle de solventes residuais (como são utilizados no processo, é preciso avaliar o quanto de solventes ficou na amostra e analisar se está no nível aceitável); porcentagem de marcação do FDG, também denominada pureza radioquímica (ou seja, qual a concentração do produto desejado final na amostra, o requisito é que seja de igual ou superior a 90%); e análise dos pirogênios (para determinar a quantidade de endotoxinas bacterianas existentes na amostra).

Todos esses ensaios precisam ser realizados tão logo o lote seja produzido para que o tempo para se chegar aos resultados não comprometa a validade do FDG. Já os testes rela-

cionados à esterilidade, por exigirem culturas, são realizados no dia seguinte à produção, no laboratório de análise microbiológica ISO classe 6, com

17,84 metros quadrados, dotado de uma cabine de fluxo unidirecional ISO classe 5. A amostra entra no laboratório via caixa de passagem e é inoculada em dois meios de cultura para a análise posterior, a ser realizada diariamente por 14 dias, da existência ou não de crescimento microbiano. “Caso haja alguma contaminação, o lote é considerado reprovado e há uma série de procedimentos internos para tratarmos produtos fora de especificação, além de ser obrigatória a notificação aos órgãos competentes”, diz Santos, revelando um ponto que ressalta a importância do rígido controle da contaminação apesar de não haver contato do operador com o produto: pela curto prazo de validade do produto, a contaminação microbológica, se houver, só será detectada muito tempo depois de ter sido aplicado no paciente. ●

Ficha Técnica - Cyclopet*

Projeto das áreas limpas/controladas	<i>Paulo Dinnes Arquitetura e Duccor Refrigeração</i>
Instalação das áreas limpas	<i>Duccor Refrigeração</i>
Resfriadores	<i>Trane e Mecalor</i>
Unidades de tratamento de ar	<i>Trox</i>
Bombas	<i>Arieping e WEG</i>
Dampers	<i>Trox</i>
Filtros	<i>Trox</i>
Grelhas	<i>Trox</i>
Dutos	<i>Duccor</i>
Caixas de passagem	<i>Dânica e Trox</i>
Divisórias	<i>Dânica</i>
Fluxos unidirecionais	<i>BS</i>
Vestimenta	<i>AISCO</i>

**Informações passadas pela Cyclopet.*