

# Controles absolutos na produção de vacinas contra a aftosa

Tradicional fabricante de medicamentos para saúde animal, o Laboratório Biovet investe em uma nova unidade industrial para a fabricação de vacinas contra a aftosa. Os rígidos controles ambientais são um dos destaques da unidade

**Alberto Sarmiento Paz**

**E**m fevereiro, o Laboratório Biovet, dedicado à saúde animal, faz o *start-up* de sua nova unidade. Trata-se de uma fábrica dedicada à produção de vacinas contra a aftosa, um dos mais vigorosos e complexos projetos já desenvolvidos pela companhia, que possui três plantas industriais no Estado de São Paulo (veja *box*). A decisão estratégica da empresa de investir nessa produção remonta ao ano de 2006 e está ancorada na *expertise* adquirida com a produção de vacinas contra a raiva para animais. Marca tradicional e com grande leque de produtos no portfólio, avaliou-se que a vacina contra a aftosa seria importante para que a empresa consolidasse sua posição como referência em saúde animal.

A nova fábrica está localizada na planta principal do Biovet, na cidade de Vargem Grande Paulista, na região da Grande São Paulo. O prédio possui com aproximadamente 3.500 metros quadrados de área construída (dos

quais 660 metros quadrados são de áreas biocontidas), com 25 metros de pé direito e três pisos (dois de produção e o piso técnico) e a plena carga terá capacidade de produção de 60 milhões de doses por ano. O empreendimento, que recebeu investimentos de cerca de R\$ 36 milhões, seguiu rigorosos padrões construtivos e foi planejado para ser uma barreira contra a contaminação do vírus. Para tanto, atende na plenitude as normas e diretrizes de biocontenção e de biossegurança especificadas nas resoluções do Ministério da Agricultura – MAPA 177, RN 50 e RN 10.

Em linhas gerais, abarcar a tecnologia e diretrizes de biocontenção representa conferir se a estrutura física do prédio tem capacidade para evitar o “escape” do vírus. “Já o conceito de biossegurança indica que há controle efetivo de todos os processos para que o vírus fique confinado ao local. Além da verificação dos processos,

há procedimentos para a adequada capacitação de todos os profissionais que atuarem nessa linha de produção. Apenas no local onde o vírus é manipulado é que se aplica os dois conceitos”, observa Luiz Visintin, gerente Industrial da Biovet.

Ele explica ainda que ser certificado em nível NB3+ de biossegurança significa que o controle de acesso é limitado, o ambiente é esterilizado por sistemas especiais de filtragem e

**A fábrica consumiu investimentos de cerca de R\$ 36 milhões e a plena carga terá capacidade de produção de 60 milhões de doses/ano**



A sala de envase, um dos destaques do empreendimento, incorporou o conceito de fluxo unidirecional de teto, que protege a área ocupada pelo equipamento de envase



Detalhes de acessos e vestiários do primeiro piso

há controle rigoroso das cascatas de pressão do sistema de ar-condicionado – entre as áreas protegidas e ambientes anexos – além da obrigatoriedade da utilização de roupas e proteções específicas para o tipo de procedimento previsto nesse ambiente. “Desde o início do projeto adota-

mos também as BPFs e o sistema de automação obedece às orientações do GAMP e à norma CFR21\_part11, que mantém inviolável o registro de dados coletados”, diz Visintin.

O gerente industrial conta que as validações do Ministério da Agricultura – MAPA foram realizadas em novembro de 2009 (validação quanto à biocontenção) e em janeiro de 2010 (validação quanto à biossegurança). Todo o prédio é classificado como biocontido e para tanto conta com 100% de renovação do ar refrigerado que passa por filtros absolutos e, se necessário, umidificado, e o projeto prevê ainda cascata de pressão para blindar as áreas de maior risco.

Na validação de biocontenção foram feitos testes de fumaça (estanqueidade), que serão realizados roti-

Fotos: Edu Garcia





Tanques destinados a formulação da vacina contra aftosa

neiramente a cada seis meses, e de interrupção no fornecimento de energia elétrica, entre outros. “A queda de energia é um risco potencial, pois mantém o insuflamento e a exaustão, que afetam a pressão negativa. Para minimizar esse risco, investimos em um pesado sistema de *no breaks* que garante o funcionamento da operação por 18 minutos. Se não houver a retomada da energia, existe um plano contingencial que prevê o fechamento automático de todos os dumpers”, explica Visintin.

## Área de produção

O prédio tem acesso único, controlado digitalmente. Todos os ambientes são pressurizados e mantidos selados por meio de controle da cascata de pressão, e mantêm-se a 24°C (mais ou menos 2°C) e 70% de umidade relativa (mais ou menos 5%). No piso inferior estão o almoxarifado, o controle de qualidade de matéria-primas,

as salas de controle e automação, os vestiários de acesso à área de envase e às autoclaves e estufas de fronteira. Todo o piso é de epóxi e as paredes de alvenaria também recebem pintura epóxi.

A sala de envase é um dos destaques do empreendimento. Com 60 metros quadrados, ela é a única área classificada da unidade (ISO classe 7) e incorporou o conceito de fluxo unidirecional de teto, que protege toda a área ocupada pelo equipamento de envase (cerca de seis metros quadrados), garantido nesse espaço o conceito ISO classe 5. A sala funciona com pressão positiva, não permitindo a entrada de ar externo e, conseqüentemente, de uma eventual contaminação.

A autoclave de porta dupla ISO classe 8 faz a “transição” entre a área classificada e não-classificada. Com três metros cúbicos de capacidade, ela recebe frascos, rolhas, pistões das máquinas, tanques, entre outros produtos e equipamentos que serão utilizados no envase da formulação.

No piso de produção, encontra-se



Detalhes de um dos inúmeros painéis de controle

uma série de tanques que viabilizam a formulação da vacina contra a aftosa. Em função do tamanho dos tanques, esse piso tem pé direito de 6 metros, com dois níveis de plataformas que permitem o acesso às partes superior e inferior dos tanques. O primeiro ponto de produção é para desenvolver o meio de cultura. Tanques com capacidade de 8 mil litros recebem um líquido enriquecido com vitaminas e sais minerais, criando um ambiente propício à multiplicação das células BHK.

O meio de cultura é filtrado em diversas fases da produção até as amostras serem levadas para controle do

**A sala de envase tem 60 metros quadrados e é a única área classificada da unidade (ISO classe 7).**

**Ela possui fluxo unidirecional de teto que garante ambiente ISO classe 5 na área ocupada pelo equipamento de envase**



Autoclave tem capacidade de três metros cúbicos

processo biológico. Aprovado, o meio de cultura vai para tanques de cultura de célula, onde são multiplicadas para

criar o substrato celular. Essa etapa consome ao menos 48 horas.

Após essas duas etapas iniciais, o processo vai para a área contida, onde se manipula o vírus da aftosa. Essa área é como uma caixa dentro do prédio, que conta com diversas soluções construtivas para garantir a estanqueidade do setor. “Costumo dizer que essa área é ‘envelopada’, pois está protegida do restante da construção por paredes e teto duplos com manta asfáltica entre as camadas e preenchimento de poliuretano, lajes maciças de 40 a 70 centímetros, aplicação de malha de aço sobre as lajes, acesso por porta com junta ativa e filtros de exaustão duplos. Nas autoclaves e eclusas de fronteira usamos chapas de inox soldadas para evitar escape nas passagens”, conta Visintin.

Dentro desse “envelope” de mais de 600 metros quadrados estão as salas de vírus iniciais, de manipulação dos vírus e de microscopia. A sala de vírus contém freezers que operam a  $-86^{\circ}\text{C}$ , onde ficam armazenados os vírus fornecidos pelo MAPA, órgão que detém a exclusividade legal de distribuí-los em todo o território nacional.

No laboratório de manipulação o acesso é por antecâmaras com cascata de pressão: no corredor a pressão é a  $-20$  Pa, na antecâmara a  $-40$  Pa e na área de manipulação a  $-60$  Pa. Esta área de manipulação conta com cerca de 10 metros quadrados e os profissionais trabalham com apoio de uma cabine de biossegurança biológica classe 2 (no total, existem cinco cabines de segurança ISO classe 5 na área biocontida). Anexa ao laboratório,



Vestiários de acesso à área biocontida



Luiz Visintin, gerente industrial do Biovet



Vista geral do piso técnico

**A área biocontida, onde se manipula o vírus, conta com inúmeras soluções construtivas para garantir sua estanqueidade**

está a sala de estufa, onde o vírus fica dentro de células para se desenvolver, com temperatura controlada em 37°C.

Depois desse processo, os vírus da aftosa seguem para os chamados tanques-infecção. Nesse momento, ele está ativo e vai se desenvolver ainda mais até atingir as quantidades necessárias para a produção de vacinas. Ao lado dos tanques, encontra-se uma sala de preparação do inativante,

com uma cabine de alta segurança biológica com acesso restrito às mãos dos operadores. O inativante será lançado no tanque de preparo entre 24 e 48 horas após a introdução do vírus, inativando-o na própria área.

O processo continua com a coleta de amostras para certificação de que o lote está inativado. Após a aprovação do lote pelo controle de qualidade, o material é liberado para os tanques de concentração, com capacidade de 15 mil litros, e posteriormente para a área de envase localizado no pavimento térreo.

## **Ar condicionado e automação**

O projeto de automação da nova fábrica do Biovet abrange o controle e monitoramento dos sistemas de ar-condicionado, controle de acesso (intertravamento biométrico de portas),

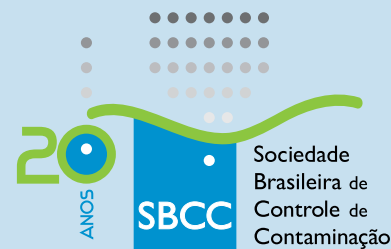
## Biovet: tradição em saúde animal

Fundado em 1957 pelo médico veterinário René Corrêa, o Biovet é uma empresa com 100% de capital nacional que atua na área de saúde animal, oferecendo medicamentos e vacinas ao mercado. Inicialmente, a empresa ocupava cerca de 350 metros quadrados em um imóvel na Vila Mariana, na cidade de São Paulo. Sua expansão tem início em 1979, quando inaugura uma fábrica em Vargem Grande Paulista, com 11 prédios que abrigam produção, controle de qualidade, biotério e administração.

Outro ponto importante para seu crescimento e consolidação junto aos clientes foi a inauguração, em 1986, de um Centro de Pesquisa, em Ibiúna, no interior de São Paulo, então o único laboratório do Hemisfério Sul que continha isoladores de vírus patogênicos.

Seu amplo portfólio, que contempla mais de 80 itens, inclui produtos para aves, suínos, bovinos, equinos e animais de estimação. São medicamentos, vacinas, antiparasitários e suplementos que além de atender o mercado nacional são exportados para diversos países da América Latina.

A experiência com as vacinas produzidas em células em suspensão teve início em 2002, quando o Biovet inaugurou a fábrica de vacina antirrábica, a maior do Brasil, com capacidade para atender sozinha todo o Programa Nacional de Controle de Raiva em Herbívoros. Posteriormente, a Biovet investiu na produção de vacina contra a coccidiose aviária. Com as duas formulações, o Biovet coloca hoje no mercado cerca de 6 bilhões de doses anuais de vacinas.



incêndio, CFTV, transferência entre tanques, controle de banho e *boilers*, ar comprimido, fumigação, controle da CAG de processo, temperatura dos tanques e condensação da área de processo. "O desafio maior era possibilitar ao usuário acompanhar e monitorar, simultaneamente, tantas variáveis e equipamentos, de forma constante, durante 24 horas por dia, sete dias por semana", comenta Roney Ritschel, diretor da Microblau, responsável pela automação da fábrica.

Para atender as normas de biossegurança classe NB3+, foram desenvolvidas alternativas dedicadas à

automação dos sistemas de climatização e de utilidades implantados no novo laboratório. Entre as inovações, estão a criação de algoritmos novos e específicos para garantir a redundância de controle dos equipamentos. O sistema é responsável por monitorar e controlar cerca de 1.500 pontos físicos de forma descentralizada. Um exemplo: cada AHU possui uma CPU independente cuja função é manter seu controle automático, porém todas elas estão interligadas por meio de um cabo par trançado, responsável pela comunicação entre os controladores e o sistema de supervisão, localizado



### CERTIFICAÇÃO EM ÁREAS LIMPAS E EQUIPAMENTOS

#### Testes:

- Comissionamento
- Contagem de Partículas
- Gradientes de Pressão
- Tempo de recuperação de áreas
- Temperatura e Umidade
- Classificação de Ambientes
- Ruído e Iluminação
- Vazão e Número de trocas de ar das áreas
- Estanqueidade e Integridade de Filtros Absolutos
- Velocidade e Uniformidade dos fluxos de ar
- Paralelismo do fluxo de ar
- Treinamentos / Cursos

Estrada Rodrigues Caldas, 299, Sl. 206 - Taquara  
22713-372 - Rio de Janeiro - RJ  
Tel/ Fax: (21) 2456-0833 / 3412-4699  
E-mail: [engefarma@engefarma.com.br](mailto:engefarma@engefarma.com.br)  
Visite nosso site: [www.engefarma.com.br](http://www.engefarma.com.br)

## CASE – BIOVET



Controles eletrônicos garantem a eficiência da cascata de pressão



Laboratório onde os vírus ficam armazenados



Cabine de alta segurança biológica

na sala de operações. Se, por ventura, uma dessas CPUs falhar, o sistema de supervisão acusa a ocorrência e permite que o operador faça a manutenção independentemente, sem interferência nas demais máquinas, que continuam a operar normalmente.

Outros destaques do empreendimento são os sistemas de climatização e o de tratamento de efluentes. O de climatização tem a função de garantir a temperatura, umidade, filtragem, fluxo de ar e pressão entre as salas, variáveis fundamentais para a perfeita operação e manutenção da biossegurança desejada. Ele é composto pela Central de Água Gelada – CAG, com dois resfriadores e capacidade de 615 TRs; unidades de tratamento de ar; VAVs; sistema de ventilação, exaustão e expurgo com filtragem; caixas de filtragem tipo bagin/bagout e dampers estanques.

### Ficha Técnica – Fabrica de vacinas contra a aftosa

Projeto, construção e gerenciamento da obra	<b>Biovet</b>
Fluxo unidirecional de teto	<b>New Luft</b>
Cabine de biossegurança	<b>Trox</b>
Automação	<b>Microblau</b>
Portas	<b>BR Metais</b>
Tanques	<b>BCI, Caldemec e FAE System</b>
AHU's, dampers, caixas VAV's	<b>Trox</b>
Chiller	<b>Hitachi</b>
Dutos	<b>Powermatic</b>
Ventiladores	<b>Otam</b>
Isolamento	<b>Isover</b>

Informações fornecidas pelo Biovet



Na implantação do sistema de efluentes foi aplicada uma solução própria que significou otimização dos recursos naturais. Como a água utilizada só pode ser descartada depois de esterilizada, criou-se o procedimento de encaminhar até tanques especiais que estão dentro da área biocontida, nos quais a água passa por um processo de aquecimento para descontaminação a 100°C por uma hora. Terminado o processo, a água quente vai para a área de tratamento de efluentes externa da unidade industrial, onde os 5 mil litros de água quente vão se misturar à água fria encaminhada por outras operações da unidade em tanques com capacidade para 10 mil litros. Assim, a água quente é resfriada naturalmente possibilitando o descarte com rapidez.



Nova fábrica de vacinas contra a aftosa do Biovet

www.reintech.com.br

ALIANÇA INOVAÇÃO E TECNOLOGIA