

Tecnologia nacional na produção de radiofármacos

Com investimento de R\$ 150 mil, o IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares desenvolve protótipo de *hot cell* totalmente nacional. O grande destaque é a classificação do ar no interior do equipamento

Alberto Sarmiento Paz



Vista geral do protótipo. Desenvolvimento consumiu cerca de dois anos da concepção do projeto até a validação do equipamento

O IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares é a instituição pioneira no Brasil na fabricação de radiofármacos, por meio do setor de Radiofarmácia. Atualmente, a instituição abastece mais de 300 clínicas de medicina nuclear espalhadas pelo país, que atendem cerca de 3,5 milhões de pacientes por ano, com radiofármacos para diagnóstico ou tratamento. Deter o monopólio da fabricação de praticamente todos os radiofármacos (exceto aqueles com meia vida curta, que perdem 50% de sua atividade a cada duas horas) não é motivo para acomodação no Instituto, pelo contrário, evolução tecnológica e desenvolvimento de novas soluções são buscas contínuas do IPEN.

Mostra desse esforço de desenvolvimento técnico-científico, foi o desenvolvimento de isoladores tipo *hot cell* para a produção de radiofármacos injetáveis. “Temos cerca de 20

dessas celas de produção de tecnologia francesa que operam desde os anos de 1960. Havia a necessidade de atualização do parque instalado, incorporando novos conceitos”, observa Jair Mengatti, diretor da Radiofarmácia do IPEN.

Assim, existiam dois caminhos: a importação ou o desenvolvimento local. “Apesar das dificuldades técnicas,

No microambiente interno, com volume em torno de 1,5 metros cúbicos, existem zonas assépticas de Grau A e de Grau B. Na caixa de passagem o ambiente é Grau C



Fotos: Edu Garcia



O projeto previa o uso de equipamento de insuflação e exaustão com três estágios de filtragem classes G4+F9+H14

brasileira, em meados de 2006, que foi incumbida de elaborar as monografias dos radiofármacos uma vez que as práticas BPFs são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo aqueles em desenvolvimento, destinados a ensaios clínicos. Por não existir regulamentação específica, ainda em 2006, a ANVISA instituiu um grupo de trabalho, que gerou a RDC 63 (aplicação de BPFs na produção de radiofármacos) e RDC 64 (registro de radiofármacos), publicadas no final de 2009.

As condições de produção de radiofármacos – injetáveis ou não – obedecem a requisitos específicos de segurança para instalações radioativas. Necessita-se, portanto, de instalações especiais onde seriam manipulados elementos radioativos. Para prevenir a liberação descontrolada de material radioativo, o processamento requer um sistema fechado, blindado e dotado de exaustão denominado “cela quente” (o *hot cell*). Aos cuidados relacionados à manipulação de materiais radioativos juntou-se a imposição da ANVISA, que determinou o uso da RDC-210 e

resolvermos investir na nacionalização das celas, pois, dessa forma, teríamos um equipamento sob medida, que atenderia todas as necessidades de produção e especificações do IPEN, além de colaborar para o desenvolvimento dos nossos parceiros”, argumenta Mengatti. E entre os maiores desafios estava a questão do tratamento de ar no microambiente de produção (dentro

da cela), pois a publicação de uma Recomendação Normativa da ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em outubro de 2007, na forma de consulta pública, estendia às BPFs usadas na produção de medicamentos aos radiofármacos.

A ação da ANVISA é resultado direto da instituição da subcomissão de radiofármacos da farmacopeia





Dispositivos internos, comuns às celas de produção de radiofármacos, necessários às simulações para condição de ensaio “em repouso”



O monitoramento de classificação de áreas é possível pelo acesso à área de produção de uma sonda do contador de partículas

Por não existir regulamentação específica, ainda em 2006, a ANVISA instituiu um grupo de trabalho, que gerou a RDC 63 0e RDC 64, publicadas no final de 2009

a classificação conforme NBR/ISO 14644-1, quanto à concentração de partículas em suspensão no ar do microambiente.

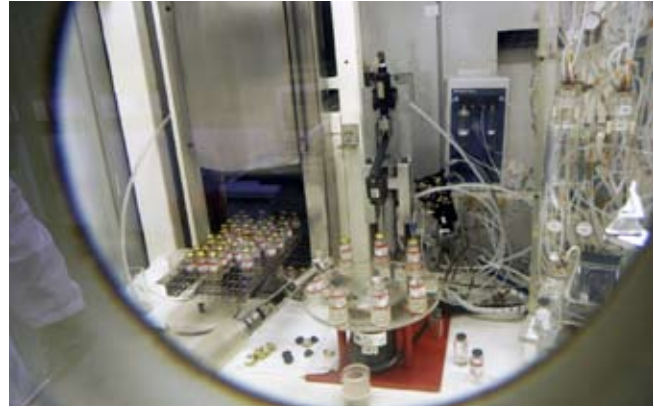
A resolução teve impacto direto no desenvolvimento de projeto de novas celas para produção de radiofármacos injetáveis. “Não existia no mercado nacional microambientes que reunissem as características necessárias para o processamento. As celas em operação atendem perfeitamente as condições de segurança para instalações nucleares, mas não a resolução da ANVISA

quanto à classificação do ambiente, por ser este um requisito recente. Este foi o fator primordial para que o IPEN buscasse o desenvolvimento de um protótipo, para avaliar todas as variáveis e a viabilidade técnica e econômica em uma escala-piloto para posterior escala industrial”, explica Mengatti. Segundo o diretor do IPEN, cada cela de produção importada custa algo em torno de US\$ 600 mil, enquanto a expectativa é que o equipamento nacionalizado deva custar a metade desse valor.

Apesar das resoluções da ANVISA



Vista parcial das áreas de produção atualmente em operação no IPEN



Detalhe do microambiente interno de modelo de *hot cell* em operação

datarem de 2009, o IPEN já vinha, desde 2002, se preocupando com o aspecto sanitário na produção de radiofármacos. “Fizemos alguns ajustes nos ambientes levando em consideração as Boas Práticas de Fabricação de

medicamentos injetáveis e, inclusive, fizemos consultas à ANVISA sobre os procedimentos de registro desses produtos”, conta Elaine Bortoleti de Araujo, gerente de Garantia da Qualidade da Radiofarmácia.

Protótipo

A partir da decisão estratégica de desenvolver tecnologia própria para a substituição do parque de celas insta-



IPEN

Localizado na Cidade Universitária de São Paulo, o IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares é o maior instituto de pesquisas da América Latina do setor nuclear. Sua atividade tem início em 1956 no então Instituto de Energia Atômica – IEA e, três anos depois, começa a produção de radiofármacos no Brasil, com a produção do Iodo-131, utilizado até hoje em procedimentos de diagnóstico.

Com o passar do tempo, a estrutura foi se fortalecendo para garantir o atendimento integral à demanda local. Apesar de deter o monopólio

de produção de praticamente todos os radiofármacos, a importação é livre, porém o IPEN atende 99% da demanda nacional. Segundo dados da empresa, a produção ainda está longe de atingir a capacidade máxima instalada.

Atualmente, o IPEN conta com cerca de 1.000 funcionários, comercializa 38 produtos e faturou em torno de R\$ 70 milhões em 2009. O produto mais vendido é o gerador de tecnécio-99m (utilizado no preparo dos radiofármacos para exames de cintilografia), seguido do Iodo-131, usado em diagnósticos e tratamentos.

lado, o projeto de pesquisa começou a ser tocado em 2008 por Fabio Eduardo de Campos, chefe da Divisão de Projetos / Oficinas do IPEN. O projeto mecânico e de fabricação foi totalmente desenvolvido pelo IPEN. “O grande desafio, porém, foi o desenvolvimento do sistema de ventilação e de tratamento do ar e classificação do ambiente interno das celas para a produção de radiofármacos injetáveis”, comenta Campos.

O projeto previu a construção de um protótipo, para a avaliação de todas as variáveis e, posteriormente, a efetivação de ensaios. “Tínhamos que garantir todas as condições necessárias para a produção”, explica Campos. Com investimento de R\$ 150 mil, o projeto e a construção do protótipo demandaram cerca de dois anos de trabalho, e os ensaios foram realizados no início de 2010.

Em linhas gerais, o projeto procurou criar um microambiente, com volume em torno de 1,5 metros cúbicos, para operar com duas zonas de operação asséptica, sendo a zona de envase/tamponamento e recravação

Outro grande desafio foi a obtenção e manutenção da unidirecionalidade do fluxo em uma câmara sob níveis elevados de depressão e na qual o escoamento do ar só poderia ocorrer sob a forma de exaustão

classificada como Grau A e a zona circunvizinha, onde ocorre a produção propriamente dita (processo químico/formulação), classificada como Grau B. O acesso de matéria-prima e a retirada do produto acabado da área asséptica é efetuado através de uma caixa de passagem com porta dupla seladas por juntas ativas. Na caixa de passagem a classificação é Grau C.

Para garantir a biocontenção do processo e a manutenção das condições internas da zona asséptica, o microambiente é mantido com níveis elevados de pressão negativa em relação ao ambiente circunvizinho, em acordo com a ISO 11933, sendo o ar admitido em seu interior por meio de pleno localizado na parte superior do gabinete, o qual é dotado de filtros HEPA classe H 14, conforme a EN 1822. Foi adotada uma velocidade média de escoamento do ar de 0,45 metros por segundo com tolerância de 0,09 metros por segundo sobre ambas as zonas assépticas.

O monitoramento de classificação das áreas prevê o acesso à área de produção de uma sonda do contador de partículas para fazer a contagem de partículas em suspensão em acordo com ISO 14644. Além disso, quando estiver em produção, está prevista a instalação no ambiente interno de uma placa de amostragem por sedimentação para avaliação do desenvolvimento de UFCs (monitoração de partículas viáveis).

Um dos grandes gargalos da produção, explica Campos, era a caixa de passagem. Estudos resultaram em um sistema de vedação que garantiu estanqueidade por um longo período e grande controle de contenção de particulados durante o processo de abertura e fechamento.

“Os resultados obtidos nos ensaios



Em primeiro plano o contador de partículas e, logo atrás, vista parcial da caixa de passagem, um antigo gargalo na produção

foram extremamente satisfatórios. O objetivo maior de classificação do ambiente na área Grau A para as zonas de envase e tamponamento foi totalmente alcançado. Os testes mostraram que o protótipo atendeu totalmente aos requisitos do projeto”, comenta Campos, informando ainda que o equipamento está sendo patenteado pelo IPEN, já que apresenta configurações técnicas inovadoras em relação aos equipamentos disponíveis no mercado mundial,

principalmente em relação ao controle de contaminação.

Campos observa que é importante lembrar que a tecnologia instalada hoje no IPEN fora desenvolvida quando a classificação de ambientes não era uma imposição. “O importante era a segurança da operação nuclear”, comenta. Desde março, Campos está debruçado na montagem do memorial descritivo do equipamento para que, no segundo semestre, o IPEN soltar um edital para que, a partir do projeto desenvolvido internamente, algum fornecedor possa fabricar a caixa definitiva, toda em inox eletropolido, segundo padrão BPF. A parte blindada, a instalação e o acabamento serão feitos, a princípio, pelo próprio IPEN. “Esperamos trocar boa parte do parque instalado já em 2011”.

O que são radiofármacos?

Radiofármacos podem ser definidos como substratos que contêm um átomo radioativo em sua estrutura, podendo ser considerados vetores que apresentam certa especificidade por algum órgão ou uma função fisiológica ou fisiopatológica. Por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação emitida, podem ser utilizados com a finalidade diagnóstica ou terapêutica, qualquer que seja a via de administração empregada.

Sistema de ventilação e exaustão

A Adriferco foi a parceria selecionada pelo IPEN para o desenvolvimento de estudo técnico sobre o comportamento do ar na cela de produção de radiofármacos injetáveis. O projeto





Fabio Campos: “Os resultados obtidos nos ensaios foram extremamente satisfatórios”



Jair Mengatti: “Os novos equipamentos serão usados em 2011 nas operações mais sensíveis”

previa o uso de equipamentos de insuflação e exaustão com três estágios de filtragem classes G4+F9+H14, na admissão de ar para a cela e três estágios de filtragem na saída do ar, sendo necessário o dimensionamento e o fornecimento de equipamento de

insuflação e de exaustão, com previsibilidade de incorporação de um quarto estágio de filtragem na exaustão, através de filtro de carvão ativado. “Além dessa descrição inicial, o projeto previa variáveis importantes e demandou um grande esforço técnico. Isso em

função de ser um projeto totalmente inovador, que trazia as mais modernas práticas quanto à segurança de uma operação nuclear e também quanto à classificação de áreas”, comenta Fernando Britto, da Adriferco.

O projeto previa a operação com controle de temperatura (22°C mais ou menos 2°C) e de umidade relativa (45% mais ou menos 5%), além da manutenção da depressão requerida para garantir a biocontenção, sem afetar o grau de limpeza dos ambientes assépticos. O tempo de exposição mínima ao ar exaurido através do meio filtrante do filtro químico deverá ser de um segundo a uma velocidade mínima de 18 m/min. O ar de insuflação será captado do ambiente externo e a seguir passará por três estágios de filtragem. O sistema de automação apresenta indicadores locais, em tempo real, dos parâmetros de vazão, pressão estática, temperatura e umidade relativa.

Segundo Britto, um desafio apresentado no projeto era o arranjo físico necessário ao atendimento na íntegra dos itens constantes no memorial deveria prever uma disposição física para, futuramente, possibilitar a incorporação do sistema de blindagem radioativa com blocos de chumbo, inerente às celas de produção de radiofármacos, que estarão apoiadas em estrutura mecânica própria, mas integrando com o sistema em desenvolvimento – caixa plenum, exaustores, filtros, etc, sendo o volume ocupado pelo sistema de tratamento de ar muitas vezes maior do que o volume da própria *hot cell*.

Outro grande desafio foi a obtenção e manutenção da unidirecionalidade do fluxo em uma câmara sob níveis elevados de depressão e na qual o escoamento do ar só poderia ocorrer

Ficha Técnica – Celas de produção de radiofármacos injetáveis – IPEN

Pesquisa e desenvolvimento de parâmetros	IPEN
Projeto mecânico e gerenciamento	IPEN
Projeto e consultoria do sistema de tratamento do ar	Adriferco
Comissionamento do sistema de tratamento do ar	IPEN / Adriferco
Ventilador	Otam
Filtros de ar (<i>hot cell</i>)	Linter
Filtros de ar (caixa de passagem)	Camfil Farr
Motor	WEG
Inversor de frequência	Siemens
Chapas perfuradas de inox	Permetal
Serviço de eletropolimento	Humma
Rede de dutos	Climapress
Perfis de canto arredondado	Bom Tempo
Silicone DC 748	D`Altomare
Pinças mecânicas e <i>bootings</i>	La Calhène
Gabinete e estruturas metálicas	IPEN
Montagens mecânicas elétricas e pneumáticas	IPEN

Informações cedidas pelo IPEN



Uma cela de produção de radiofármacos injetáveis importada tem custos estimados em mais de US\$ 600 mil. Com a tecnologia nacional, o IPEN espera reduzir esse custo pela metade

sob a forma de exaustão (uma vez que nenhum ponto após a entrada do ar no interior da câmara poderia estar com pressão superior à da atmosfera), o que dificultou sobremaneira a obtenção da unidirecionalidade. Além disso, as próprias dimensões do microambiente

impediam a uniformização do escoamento no curto espaço entre o ponto de formação do fluxo unidirecional e os pontos de captação (exaustão).

Investimentos

Além do desenvolvimento das celas para a produção de radiofármacos, existem outros investimentos em curso no IPEN relacionadas à adequação dos ambientes para áreas classificadas. “As celas serão trocadas gradativamente, para não comprometer o abastecimento do mercado, já em meados de 2011. A ANVISA prevê a adequação da produção até o final de 2011, quando esperamos já estar com equipamentos com esse novo conceito nas operações mais sensíveis para a

produção de radiofármacos injetáveis. Concomitante a esse processo estamos adequando áreas para melhorar ainda mais o controle de contaminação do ar”, comenta Jair Mengatti.

Por exemplo, a ala quente, onde estão as celas de processamento, será reformada para obtenção de um ambiente ISO classe 8. O projeto prevê rebaixamento do teto, mudança do piso e outras soluções de filtros e tratamento do ar que vão garantir essa classificação. “Assim, vamos melhorar a qualidade da troca de ar nas caixas de passagem das celas”, explica Elaine Araujo, da Garantia da Qualidade. Além da atualização da infraestrutura dessa área, estão nesse mesmo processo outros setores como a sala de kits para liofilizados, sala de pesagem e de produção de flúor.

