

CONTROLE DE PROCESSO NA PRODUÇÃO DE BIOMATERIAIS

Francisco J.C.Braga, Sizue O.Rogero, Vera Lúcia R. Salvador
 Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária, SP, Brasil
 Email: fjcbra@ipen.br

Palavras-chave: Biomateriais, Ensaio *in vitro*, Controle de processo.

Introdução

O processamento em escala de produção de biomateriais, principalmente aqueles cuja aplicação possui características invasivas no corpo humano, exige controles rigorosos no sentido de reduzir a liberação ao mercado de produtos em condições de não-conformidade [1]. A tomada de decisão quanto a aprovação ou não de lotes produzidos está baseada nas Regulamentações Técnicas da legislação do Ministério da Saúde (MS) e protocolos normativos como a ISO [2] e ASTM [3, 4]. Os ensaios *in vitro* para verificar a toxicidade são ferramentas importantes para o acompanhamento do processo de produção. Se durante o processamento o biomaterial apresentar toxicidade há a possibilidade de adequação do fluxo no sentido de eliminar a toxicidade ou mesmo descartar o processamento como não conformidade. O presente trabalho tem como objetivo apresentar o modelo adotado pela empresa CONSULMAT com o propósito de subsidiar e agilizar as decisões de produção.

Materiais e Métodos

Primeiramente a matéria prima (MP) é analisada por espectrometria de fluorescência de raios-X (FR-X). Após o processamento o produto acabado é submetido ao ensaio de citotoxicidade e FR-X. Com os resultados obtidos a validação é realizada com aprovação ou não do biomaterial. O fluxograma básico do controle de processo é mostrado na figura 1.



Figura 1. Fluxograma de controle do processamento em jornada de produção do biomaterial.

A verificação da ausência de toxicidade durante o processo de preparação do biomaterial é realizada pelo ensaio de citotoxicidade. O método utilizado foi o de incorporação do vermelho neutro, em células da linhagem NCTC 929 do banco de tecidos da ATCC. Foram preparados extratos dos materiais e colocados em contato com a cultura celular e a determinação da citotoxicidade obtida pelo índice de citotoxicidade $IC_{50\%}$ [5].

Resultados e Discussão

A análise por espectrometria de fluorescência de raios-X foi focada na determinação percentual de metais pesados e impurezas cujos limites são estabelecidos em norma. A

aprovação ou não do lote de produção depende desta análise e do resultado do ensaio de citotoxicidade. A garantia de esterilidade é fornecida pelo prestador de serviço de radiação do material na dose de 25 kGy, através de laudo. Na figura 2 estão apresentadas as curvas de viabilidade celular obtidas no ensaio de citotoxicidade do biomaterial *Estrutura Mineral Óssea Bovina* (EMOB) obtidos em 4 processos de produção. Pode-se observar que os materiais obtidos nos processos 1, 2 e 3 apresentaram-se não tóxicos, como o controle negativo. Somente o material obtido no processo 4 apresentou-se tóxico, comportamento semelhante ao controle positivo ($IC_{50\%} = 52$). O EMOB do processo 4 mostrou-se tão tóxico que mesmo na diluição do extrato de cerca de 6% ainda lesava 100% da população celular no ensaio. Portanto o EMOB do processo 4 foi considerado não aprovado apesar dos resultados da FR-X estarem dentro dos limites estabelecidos nas normas.

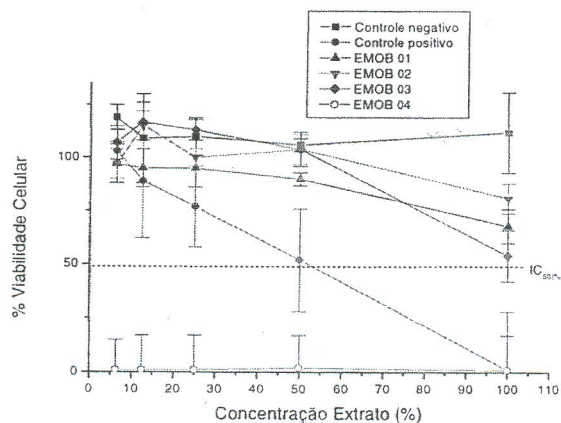


Figura 2. Ensaio de citotoxicidade: curvas de viabilidade celular pelo método de incorporação do vermelho neutro.

Conclusões

Com o ensaio de citotoxicidade realizado na fase final do processo, pode-se evitar a aprovação do lote de produção, mesmo que sob aspecto de composição química esteja de acordo com a norma, se o produto apresentar toxicidade.

Referências

- [1] Kweh, S.W.K.; Khor, K.A.; Cheang, P.; The production and characterization of hydroxyapatite (HA) powders; *J. Mater. Proc. Tech.* 89-90, 373-377, 1999.
- [2] ISO 10993, "Biological Evaluation of Medical Devices", 1992.
- [3] ASTM F1185-88, "Standard Specification for Composition of Hydroxylapatite Ceramic for Surgical Implants", 514-515.
- [4] ASTM F1088-87, "Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation", 415-416.
- [5] Rogero, S. O.; Malmonge, S.M.; Lugao, A. B.; Ikeda, T. I.; Miyamaru, L.; Cruz, A. S. Biocompatibility study of polymeric biomaterials *Artificial Organs*, 27(5), 424-427, 2003.