

Tecnologia da radiação na indústria químico-farmacêutica*

Nélida Lucia del Mastro

Os aspectos concernentes à química da radiação são particularmente relevantes na esterilização de produtos químicos por essa tecnologia

Embora as drogas tais como os antibióticos, possam atacar e destruir as bactérias no corpo humano, elas não são auto-esterilizantes. Os materiais farmacêuticos e seus adjuvantes associados (materiais usados para auxiliar na liberação das drogas) podem alojar bactérias, seja a partir da fonte primária de origem ou introduzidas durante o processo de produção. A esterilização desses materiais pode apresentar problemas já que muitas substâncias podem reagir com o óxido de etileno, utilizado amplamente com esse objetivo, produzindo produtos tóxicos e instáveis ao calor.

A solução mais simples, isto é, a manufatura desses produtos num ambiente estéril, é extremamente cara. A irradiação, entretanto, oferece uma alternativa válida mas que não pode ser considerada uma panacéia aplicável indiscriminadamente em todos os casos e misturas (PHILLIPS, 1994).

Até a introdução da radiação, os processos de esterilização aplicados eram baseados unicamente no tratamento pelo calor seco, calor úmido (vapor) ou óxido de etileno, conforme a natureza do produto: sólido ou líquido, oleaginoso ou aquoso, estável ao calor ou sensível a este. Atualmente, mais de 3 milhões de metros cúbicos de materiais descartáveis para uso médico são esterilizados por radiação gama por ano (BRINSTON & NORTON, 1994).

ESTERILIZAÇÃO POR MÉTODOS CONVENCIONAIS

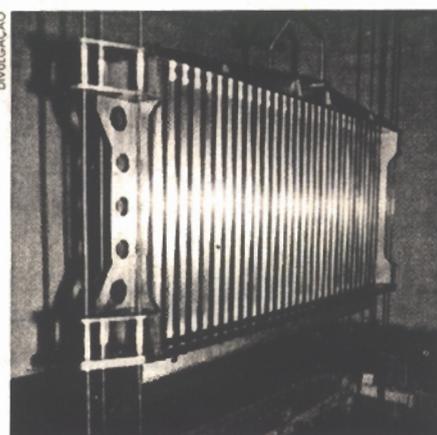
As substâncias tais como óleos fixos, etil-oleato, parafina líquida e glicerol podem ser esterilizadas pelo aquecimento a 150°C por 1 h. A esterilização por vapor em autoclave é comumente empregada para soluções aquosas estáveis ao calor e materiais, como por exemplo, algodão e gaze, mas não é aplicável a óleos anidros, graxas, pós, lãs e fibras sintéticas. É um processo essencial

mente por bateladas, realizado a 115°C por 30 min, a 121°C por 15 min ou a 134°C por 3 min com vapor saturado e livre de ar. Na esterilização por calor seco ou úmido, a destruição dos microrganismos ocorre fundamentalmente por destruição oxidativa, denaturação de proteínas ou perda de atividade enzimática. Outra técnica utilizada exclusivamente para preparações farmacêuticas aquosas ou oleaginosas é a filtração asséptica.

A esterilização por óxido de etileno (OE) é aplicável aos materiais termossensíveis que permitam uma permeabilidade rápida e eficiente de umidade, do ar e do gás. Ela é realizada entre 50 e 60°C, com 30-58% de umidade relativa, com uma mistura de 10% de OE em CO₂ ou hidrocarbonetos halogenados ou num ambiente no qual foi removido pelo menos 95% do ar (GOPAL, 1978). A destruição dos microrganismos, neste caso, advém da interação do OE com os átomos dos grupos reativos tais como -NH₂, -SH, -OH, -COOH, etc. das moléculas protéicas microbianas.

Como as reações do OE responsáveis pela qualidade esterilizante podem ter lugar também com as proteínas humanas, é imperativa a remoção do gás residual após o processo, mediante aeração com ar estéril. As reações tóxicas produzidas por produtos esterilizados por OE estão bem documentadas na literatura (ANDERSON, 1975; PERKINS, 1969; IARC, 1994). Por outro lado, não há informação documentada sobre os limites possíveis de resíduos ou compostos hidroxietilados em produtos farmacêuticos e adjuvantes farmacêuticos. Assim, a retenção indesejável do OE é uma séria limitação à aplicação deste processo.

Muitos materiais sensíveis ao calor - alguns dos quais incompatíveis com o óxido de etileno - são processados e embalados sob condições assépticas, as quais são difíceis de atingir, custosas em sua manutenção e, mesmo assim, não asseguram o nível de probabilidade requerida para esterilidade. Para tais produtos, seria vantajosa uma esterilização terminal por radiação.



Fonte de Cobalto 60 na planta de irradiação multi-propósito da Comisión Chilena de Energía Nuclear

(*) Recebido para publicação em janeiro de 1995

ESTERILIZAÇÃO PELA RADIAÇÃO

Como todos os produtos químicos, os produtos farmacêuticos e adjuvantes podem sofrer mudanças químicas sob a influência da radiação. Assim, cada sistema deve ser rigorosamente examinado inicialmente para analisar as possíveis mudanças químicas induzíveis e posteriormente estabelecer a dose máxima tolerável. Posteriormente devem ser realizados estudos de estabilidade a longo prazo, do produto e dos adjuvantes, bem como, demonstrar que não há perda de potência ou mudanças farmacológicas indesejadas. Felizmente, há na atualidade uma extensa literatura científica documentando os efeitos da radiação sobre produtos farmacêuticos (BOHM & REID, 89/90). A principal regra é que a irradiação deve ser aplicada no produto seco, no estado sólido, numa atmosfera inerte para minimizar o dano. A presença de água e oxigênio conduz à formação de radicais livres que promovem mudanças químicas secundárias (DEL MASTRO, 1989).

As radiações ionizantes, provenientes de elétrons de alta energia ou de radiação gama, são letais para os microrganismos e têm a vantagem, frente aos outros métodos, de seu poder de penetração no produto embalado. Este processo pode ser aplicado industrialmente em produtos termossensíveis incompatíveis com o óxido de etileno.

A interação primária da radiação nos diversos materiais, isto é, ionização e excitação, é a mesma em todas as substâncias seja qual for o seu estado. Entretanto, as reações subseqüentes são afetadas pelo estado físico (sólido, líquido ou gasoso) devido à possibilidade de difusão das partículas primárias. Em drogas puras e homogêneas, as reações de radiólise podem ser relativamente simples, mas em sistemas heterogêneos podem ser bem mais complexas. Muitas reações podem ocorrer e originar produtos em quantidades inferiores aos limites de detecção química (JACOBS, 1985).

A maior parte dos produtos farmacêuticos sólidos que são irradiados secos não apresentam perda significa-

tiva de potência quando irradiados com 25 kGy. Isto deve ser, evidentemente, o ponto de partida para qualquer avaliação da aplicabilidade desta tecnologia (vide Quadro 1). No caso de preparações parenterais de antibióticos, é possível a esterilização comercial por radiação gama. O calor pode exercer efeitos adversos sobre óleos vegetais mas preparações tais como propionato de testosterona, suspensões oleosas de tetraciclina oftálmica e salicilato de fisostigina em óleo básico são estáveis à radiação. Vários tipos de unguentos oftálmicos vêm sendo esterilizados rotineiramente por radiação (vide Quadro 2).

De maneira geral, a esterilização por radiação pode ser aplicada nas seguintes classes de preparações farmacêuticas:

1. Preparações injetáveis fornecidas no estado seco para serem reconstituídas imediatamente antes da administração;
2. Soluções aquosas de certos eletrólitos;
3. Antibióticos e esteróides em pó;
4. Ungüentos oftálmicos;
5. Enzimas e outros materiais farmacêuticos que não precisam estar estéreis mas que não devem conter microrganismos não patogênicos acima de certos limites;
6. Materiais cosméticos tais como talco, ésteres de ácidos graxos, proteínas etc., que podem ser fonte de contaminação.

A radiação é extremamente útil para a descontaminação de materiais naturais utilizados como excipientes. A goma arábica, amplamente utilizada como ingrediente e aditivo nas indústrias farmacêutica e alimentícia, pode ser descontaminada por irradiação sem degradação, perda de funcionalidade ou viscosidade. Uma variedade de espessantes e outros materiais podem ser esterilizados sem induzir mudanças significativas, sempre que sejam escolhidas condições adequadas de irradiação. Esses materiais incluem carboximetilcelulose sódica, gelatina, amido, parafina líquida, lanolina e parafina branca cremosa. As características do processo de esterilização por radiação estão resumidas no Quadro 3.

Quadro 1 - Perda de potência de produtos farmacêuticos irradiados sólidos (Phillips, 1994).

Produto	Dose [kGy]	Perda de Potência [%]
Clorotetraciclina	17,9-100	0
Oxitetraciclina	17,9-100	0
Cloranfenicol	17,9	0
Tetraciclina Cl	80	0
Estreptomina Cl	25	0
Na benzilpenicilina	25	0
Fenoximetilpenicilina	25	0
Benzatina penicilina	25	0
Dihidroestreptomicina	25	0
K benzilpenicilina	17,9	0
Polimixina sulfato	25	0
Polimixina	até 80	0
Colimicina	até 80	0
Nistatina	até 80	0
Micerina	até 80	0
Sulfapiridina	25	0
Sulfatiazol	25	0
Estreptomina sulfato	25	3
Dihidroestreptomicina	250	5
Neomicina sulfato	25	4
Na benzilpenicilina	250	-3
Benzatina penicilina	250	-3
Fenoximetil penicilina	250	-3
Zn bacitracina	25	7,1
Zn bacitracina	250	26,7

Quadro 2 - Produtos farmacêuticos aprovados para esterilização em alguns países (Phillips, 1994)

AUSTRÁLIA: Gaviscon, casca de *ispaghulla*, creme lubrificante, kits de reagentes liofilizados de gluconato de cálcio e DTPA para preparação de radiofármacos de tecnécio-99m; neomicina; polimixina e bacitracina (separadamente ou combinados como pó); solução salina normal (para perfusão em transplantes de rim); suspensão oleosa oftálmica de salicilato de fisotigina; unguento oftálmico de óxido de mercúrio e sulfacetamida sódica; suturas.

ÍNDIA: Gelatina absorvível; faixas de fluoresceína de sódio; salina normal (para perfusão dos rins); unguentos oftálmicos contendo parafina, seja em tubos de alumínio (sulfato de atropina, cloranfenicol, sulfato de gentamicina, hidrocortisona e neomicina, cloreto de tetraciclina) e em cápsulas de gelatina (cloranfenicol, sulfato de gentamicina); pó contra erupções produzidas pelo calor (antifúngicos contendo ácidos bórico e salicílico); matérias primas (extrato seco de belladonna, papaína; pó de *Claviceps purpurea* e de *Rauwolfia serpentina*, para a extração de alcalóides; lactato de sódio de Ringer; sulfadiazina de prata; unguentos para a pele contendo PEG (sulfato de neomicina, acetato de hidrocortisona, alfa-quitotripsina); suturas; produtos veterinários (compostos de quinapiramina).

INDONÉSIA: Ervas medicinais, curativos contendo sulfato de frameticina.

ISRAEL: Unguento oftálmico de cloreto de tetraciclina.

NORUEGA: Unguento de cloranfenicol.

REINO UNIDO: Unguentos oftálmicos de corticosteróides, de neomicina, de sulfacetamida sódica ao 6%, de tetraciclina ao 1%, de sulfato de atropina ao 6%, de clorotetraciclina ao 1% e de cloranfenicol; unguento para o ouvido de cloramfenicol, curativos de clorohexidina para tratamento de queimados; aerosol de salina para lentes de contato; Debrisan; suspensão oleosa oftálmica de tetraciclina ao 1%; pó de tetraciclina para injeções i.m. e i.v. unguento para uso tópico de tetraciclina ao 3%; produtos veterinários.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA: Antibióticos, produtos vegetais, unguento oftálmico de clorotetraciclina ao 1% e de tetraciclina ao 1%; colírios, unguentos oftálmicos; produtos injetáveis; pigmentos; esteróides; unguento de Sutilans USP; talco; produtos veterinários.

Seja qual for o procedimento de esterilização, o produto final deve reunir os mesmos requisitos de segurança, qualidade e eficácia estabelecidos na legislação vigente. Geralmente, isto significa que o produtor deve provar frente às autoridades reguladoras que o tratamento aplicado não mudou a potência da droga nem tampouco introduziu produtos de degradação nocivos. Apesar do preconceito contra a radiação, tem havido um constante progresso no uso da mesma para esterilizar produtos farmacêuticos, freqüentemente por não se dispor de alternativas adequadas ou por se tratar de alternativas excessivamente custosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, J.T. (ed) *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 15th edn. Marck Pub. Co USA, p. 1090, 1975.
- BOHM, E. B.D. REID. *Radiation sterilization of pharmaceuticals*. A bibliography. Nordion International Inc. Ontario, Canada, 1989-1990.
- BRINSTON, R.M., NORTON, J. Cobalt-60: The Heart of Gamma-Radiation Sterilization. *Medical Device Technology*, Publ. Number 0042, May 1994.
- DEL MASTRO, N.L. Noções de química da radiação em sistemas biológicos. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN-CNEN/

Quadro 3 - Características do processo de esterilização por radiação ionizante em fontes industriais de Co-60 (Bohm & Reid, 89/90)

1 - Processo "frio". A temperatura do produto aumenta muito pouco durante a esterilização.

2 - Processo seguro e limpo. Não há resíduos e não são liberadas toxinas ao ambiente.

3 - É facilmente monitorado e controlado. A única variável operacional é o tempo (período de tempo no qual o produto é exposto à fonte de radiação)

4 - Não exige indicadores biológicos. A indústria de produtos médicos descartáveis atingiu um grau de segurança de esterilidade e de processo tal que o produto é liberado para uso/distribuição somente pela prova de ter recebido a dose requerida.

5 - Processo penetrante. Os raios gama penetram através de grandes containers do produto. Isso permite a esterilização do produto final já embalado se necessário.

6 - Processo efetivo. O efeito da radiação sobre as populações de microorganismos é conhecido e está quantificado. Não há dúvidas sobre o efeito letal e as doses requeridas para atingir um determinado grau específico de segurança de esterilidade.

7 - Processo econômico. O custo de capital de sistemas que trabalham em escala comercial varia de 1 a 3 milhões de dólares. Os custos de esterilização do produto decrescem com o incremento da quantidade. O uso prático extensivo (mais de 30 anos) e o desenvolvimento das indústrias de produtos médicos descartáveis tornaram os custos competitivos com o óxido de etileno e, em termos de grandes volumes, significativamente mais baratos.

SP, São Paulo. *Publicação IPEN* 276, outubro 1989.

- GOPAL, N.G.S. Radiation sterilization of pharmaceuticals and polymers. *Radiat. Phys. Chem.* **12**: 35-50, 1978.
- IARC. Ethylene Oxide. Summary of the Monographs of the International Meeting of the International Agency for Research on Cancer. IARC. Lyon, fevereiro 1994.
- JACOBS, G.P. A review: Radiation sterilization of pharmaceuticals. *Radiat. Phys. Chem.* **26**(2): 133-142, 1985.
- PERKINS, J.J. *Principles and Methods of Sterilization in Health Sciences*. 2nd, Charles C. Thomas, Il., 1969.
- PHILLIPS, G.O. Radiation technology in surgery and the pharmaceutical industry: An overview of applications. *Vienna, IAEA Bulletin*, **36**(1), 1994.

NÉLIDA LUCIA DEL MASTRO é química pela Univ. de Buenos Aires, Argentina, mestra e doutora em Bioquímica pelo Instituto de Química da USP em 1983. Desde 1991 desenvolve aplicações industriais de técnicas nucleares em materiais biológicos, esterilização por radiação e preservação de alimentos por radiação. Atualmente integra a Coordenadoria de Aplicações na Energia e na Indústria, do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP, Tel.: (011) 816-9277, e a Comissão de Pós-Graduação em Tecnologia Nuclear IPEN-USP. Representa o Brasil junto ao Grupo Consultivo Internacional sobre Irradiação de Alimentos - ICGFI, entidade patrocinada pela Agência Internacional de Energia Atômica - IAEA, pela Organização para a Agricultura e Alimentos - FAO e pela Organização Mundial de Saúde - WHO.