

## Objetivos

### Subprojeto 1: Radiofarmácia

#### Parte1: Sustentabilidade do ciclo de desenvolvimento de novos (nano-) radiofármacos: da bancada ao estudo clínico.

- Objetiva-se a adequação da infraestrutura necessária ao desenvolvimento de novos radiofármacos, especificamente na fase do ciclo de desenvolvimento correspondente ao escalonamento até piloto, dentro de padrões de qualidade exigidos (Boas Práticas de Fabricação).
- Objetiva-se, também, a segurança para manipulação de atividades radioativas altas, compatíveis com escala de produção industrial, possibilitando fechar o ciclo do desenvolvimento do novo produto com a produção de lotes destinados à condução de estudos clínicos para demonstrar a eficácia e segurança do novo produto. Atualmente, o IPEN prioriza a pesquisa e o P&D de radiofármacos tumores-específicos, com potencial para diagnóstico de tumores por meio de imagem, ou para terapia radionuclídica de tumores, com transferência direta de tecnologia em benefício da sociedade. Os conhecimentos gerados no P&D de radiofármacos levarão à introdução de novos radiofármacos no mercado nacional, para diagnóstico e terapia em Medicina Nuclear, com benefício direto na qualidade de vida da população. O IPEN, maior produtor nacional de radiofármacos, atua para atender a demanda das clínicas e hospitais brasileiros, que possuem serviço de medicina nuclear e utilizam radiofármacos para diagnóstico e terapia, cumprindo a sua missão. Atualmente, o IPEN fornece 37 diferentes radiofármacos, à cerca de 400 hospitais e clínicas, públicos e privados. Para continuidade de suas ações de vanguarda em P&D&I para radiofarmácia, o IPEN deve preparar-se para a introdução de novos produtos, criando novos conhecimentos e mantendo o estado da arte no desenvolvimento de radiofármacos. Para o completo benefício social e a sustentabilidade da ação, tornam-se vitais a ponte até o mercado via “startups” e parcerias com hospitais, também contempladas nesta proposta.
- Desenvolver Práticas laboratoriais avançadas para a qualificação química e isotópica de radiofármacos e nanobiomateriais, para aplicação na saúde, relativamente à produção e qualificação de radiofármacos, ou seja, desenvolver metodologia analítica multielementar estratégica, de alta precisão e sensibilidade, para o controle químico/isotópico, vinculados à produção de radioisótopos.
- Utilizar a técnica de espectrometria de massas em atendimento aos requisitos legais da ANVISA, da CNEN e as normas ISO 17025 radiofármacos e de nanobiomateriais desenvolvidos no IPEN. Os radiofármacos e candidatos a radiofármacos precisam ser avaliados quantitativamente quanto a sua composição e pureza. O objetivo nesta solicitação é a implantação e ampliação de uma estrutura laboratorial, com participação de laboratórios multiusuários, que atendam ao desenvolvimento de tecnologias analíticas inovadoras, aplicadas ao atendimento do P&D e registros de radiofármacos do IPEN, usados nos serviços de medicina nuclear, diagnósticos e terapias oncológicas no Brasil. Aqui, os objetivos específicos serão:

## Objetivos

1. Desenvolver e validar metodologia analítica utilizando técnicas espectrométricas (ICP-OES e ICP MS) para caracterização de radiofármacos.
  2. Melhorar a infraestrutura analítica do laboratório multiusuário e ampliar o escopo e aprimorar a prestação de serviços e a prática da pesquisa, incluindo análise química inorgânica e isotópica de fármacos, com ênfase para radiofármacos, potencializando também novas parcerias com instituições públicas e privadas.
  3. Cumprir exigências regulatórias nacionais e internacionais da ANVISA, INMETRO, Agência Internacional de Energia Nuclear, FDA, Comunidade Europeia, entre outras;
  4. Desenvolver nanopartículas de Au e de Ag que possam ser aplicados como vetores em terapia.
- Outro desdobramento é a contribuição para o aprimoramento dos profissionais do IPEN na área de radiofarmácia, escassos e essenciais ao país, gerando conhecimentos que serão disseminados através de publicações científicas para benefício da comunidade nacional e internacional. Neste caso, o Repositório Digital (RD) institucional do IPEN é fundamental. Nosso RD é de livre acesso e gerencia atualmente 23 mil documentos produzidos pelos pesquisadores do IPEN. Objetiva-se também nesta solicitação, aperfeiçoar o funcionamento e desempenho do Repositório Digital institucional, agilizar os processos de coleta e depósito dos documentos (atualmente muito manuais), incrementar a usabilidade, adotar uma plataforma tecnológica atualizada, dependendo somente de manutenção rotineira. Neste contexto, faz-se necessário melhorar a preservação e o acondicionamento de coleções exclusivas do IPEN na área nuclear, por meio de arquivos deslizantes, tendência mundial em administração de acervos. Hoje, 13 mil volumes em estantes.

### **Parte 2: Desenvolvimento de modelos “*in vivo*” e “*in vitro*” para avaliação de radiofármacos produzidos no IPEN.**

Os radiofármacos produzidos no IPEN precisam ser avaliados por testes pré-clínicos para aprovação junto à ANVISA. Esse subprojeto tem por finalidade desenvolver pesquisas para avaliar a atividade citotóxica e genotóxica de candidatos a radiofármacos. Esses ensaios abrangem estudos “*in vitro*” utilizando células como modelos tumorais para “*screening*” de potenciais fármacos para futuros estudos “*in vivo*”.

- O objetivo aqui, então, é a implantação de uma estrutura laboratorial com participação de laboratórios multiusuários que atendam ao desenvolvimento de tecnologias pré-clínicas inovadoras aplicadas ao P&D da Radiofarmácia, culminando nos registros de radiofármacos produzidos pelo IPEN, diagnósticos e terapias oncológicas no Brasil. Os objetivos específicos serão:
1. Desenvolver e validar técnicas para avaliar efeitos citotóxicos e genotóxicos “*in vitro*”.
  2. Automatização da análise de genotoxicidade por frequência de micronúcleos.
  3. Melhorar a infraestrutura do Biotério para aprimorar o P&D, incluindo testes de fármacos em geral, com ênfase para radiofármacos, potencializando também novas parcerias com instituições públicas e privadas.

## Objetivos

4. Cumprir exigências regulatórias nacionais e internacionais da ANVISA, INMETRO, Agência Internacional de Energia Nuclear, FDA, Comunidade Europeia, entre outras;
5. Desenvolver biomateriais na forma de nanopartículas que possam ser aplicados como vetores não virais em terapia gênica.

### Subprojeto 2: Radiações

#### Parte 1: Nanotecnologia e radiações, associadas à análise e mapeamento por imagem de tecido biológico, com SNOM e micro FTIR, para uso inovador em medicina.

- Criar no IPEN, de forma inédita no país, um núcleo de estudos de imagem em moléculas, células, tecidos e nanopartículas associadas a processos biológicos. As técnicas propostas permitirão mapear mudanças ultraestruturais e alterações celulares antes e após um dado tratamento, seja por laser (PDT), nanopartículas, braquiterapia, ou radiofármaco. Este núcleo de estudos de imagem, de forte caráter multiusuário, será de fundamental importância para a caracterização e confecção dos insumos e dispositivos necessários para os diversos tratamentos em questão, como nanopartículas funcionalizadas e microcircuitos optofluídicos utilizados em laboratórios de bolso (*lab-on-chip*) em saúde. SNOM ou NSNOM (*Near-field Scanning Optical Microscopy*) é o único método óptico (portanto não invasivo) com super-resolução que permite resolver o interior de uma molécula com resolução sub-nanométrica. Como o SNOM captura a distribuição de luz do campo próximo, as imagens não apresentam nenhuma contribuição de luz fora de foco, como em outros métodos de imagem óptica. Um SNOM correlaciona a topografia da amostra com uma análise espectral de luz. O SNOM é essencial para vários campos de pesquisa, tais como plasmônica, guias de ondas fotônicas, micro e nanolasers, fotovoltáicos, fotocondutores, fenômenos biológicos celulares, fluorescência de zeptólitos ou espectroscopia de correlação. Por ser uma técnica não invasiva, o SNOM apresenta suma importância no mapeamento de células vivas. Em suma, o SNOM é uma potente ferramenta para estudar detalhes de amostras biológicas, pois fornece imagens ópticas com resolução espacial nanométrica e informação topográfica simultaneamente.
- Capacitação para pesquisa e inovação na saúde e modernização dos laboratórios, utilizando técnicas nucleares e de radiação, especialmente, na radioterapia, implante e transplante, visando disponibilizar novos produtos e processos à sociedade, a fim de diminuir seus custos e aumentar os números de pacientes tratados no Estado de São Paulo. Especificamente, os objetivos nesta capacitação são:
  - 1) Produção de nanopartículas de  $^{198}\text{Au}$  e  $^{103}\text{Pd}$  para utilização no tratamento de câncer pela técnica de nanobraquiterapia. A ideia é unir as vantagens da braquiterapia e o tamanho diminuto da nanotecnologia a fim de criar uma nova forma de tratamento menos invasiva e eficaz;

## Objetivos

- 2) Produção de novos produtos nanoestruturados com potencial aplicação em sistemas para liberação de fármacos, nanosensores, nanoreatores e dispositivos biomecânicos que mimetizam o sistema natural para uso em transplantes;
- 3) Otimização de materiais de implante utilizando a nanotecnologia, como por exemplo, incorporação de nanopartículas em biomateriais e desenvolvimento de ensaios “*in vitro*” para comprovar a biocompatibilidade de materiais poliméricos contendo nanopartículas ou não, a fim de reduzir o uso de animais de experimentação e a fim de permitir melhorar a qualidade de vida do paciente, diminuindo o sofrimento com as substituições de material implantado e riscos de infecções;
- 4) Oferecer ao mercado uma alternativa que auxilie a recuperação de pacientes, diminuindo riscos de novas cirurgias, infecções e aumentando, assim, a segurança no tratamento hospitalar.
  - Desenvolvimento de uma metodologia de preparação, usando técnicas nucleares, de nanopartículas magnéticas com novas composições (dopagem), com relações qualidade/custo de maneira que possam ser utilizadas regularmente em medicina. Como consequência, objetiva-se também a obtenção de nanopartículas magnéticas para uso como radiosensibilizadores em feixes de radioterapia. Pode-se ainda introduzir outra funcionalidade, que seria a incorporação de um elemento radioativo à nanopartícula magnética para permitir, por exemplo, uma exposição direta à radiação somente das células do tumor, uma vez que estas células podem absorver as nanopartículas.
  - Desenvolvimento do emprego de técnicas analíticas atômicas e nucleares para aplicação em análises clínicas (dosagem de íons) de fluidos corpóreos com baixo custo e alta eficiência.
  - Desenvolvimento de curativos avançados de baixo custo, contendo nanopartículas de prata. Os curativos devem possuir uma área de 100 cm<sup>2</sup> e uma espessura de 2 mm, a um custo de produção em escala piloto inferior a US\$ 1,00 por peça. O projeto de curativos avançados de **baixo custo** é interdisciplinar, pois demanda o contato permanente com enfermeiros e médicos de diversas áreas, em particular cirurgia plástica. O desenvolvimento de segunda geração demanda a parceria constante com os peritos de tecnologia das radiações. O desenvolvimento desses bio-curativos com nanotecnologia requer a colaboração do grupo de biotecnologia do IPEN. Portanto, são pesquisas de domínio de pelo menos 3 áreas de conhecimento do IPEN (química de polímeros, tecnologia de irradiação e biotecnologia), unidos de forma matricial.
  - Desenvolver géis curativos pastosos de baixo custo, contendo nanopartícula de prata para feridas profundas com cavidades de difícil acesso. Feridas complexas dependem de curativos fluidos para que se atinja toda sua superfície, portanto é necessário o desenvolvimento de curativos na forma de géis pastosos, utilizando o mesmo conceito de reticulação, formação de nanopartículas e esterilização simultâneas por radiação. Esses géis (30g) devem custar menos de R\$ 1,0 descontado o preço da embalagem.

## Objetivos

### Parte 2: Dosimetria em saúde.

- Aprimorar os sistemas de detecção de radiação e os processos associados à radioterapia, à medicina nuclear e ao radiodiagnóstico, via computação de alto desempenho, ampliando a capacidade de responder às necessidades dos parceiros nacionais e internacionais e a visibilidade/interação do IPEN com grupos de excelência internacional na área.
- Desenvolver e aplicar novos protocolos e procedimentos para a dosimetria de pacientes e a monitoração de trabalhadores expostos à radiação, para melhoria da qualidade das práticas médicas e a redução do risco inerente às exposições, propagando à sociedade os benefícios relativos à segurança e proteção radiológica.
- Desenvolver sistemas dosimétricos e procedimentos para a dosimetria das radiações e de instrumentação, visando o controle da qualidade dos serviços de saúde e a atualização do nível científico das pesquisas, promovendo o desenvolvimento de novos produtos necessários frente às novas tecnologias.
- Aplicar novos protocolos/procedimentos para a dosimetria de pacientes e na monitoração de trabalhadores expostos à radiação, melhorando a qualidade das práticas médicas e a redução do risco inerente a exposições.
- Pesquisar e desenvolver técnicas e ferramentas de controle de qualidade e dosimetria em procedimentos de radiodiagnósticos de mamografia digital e tomossíntese mamária.
- Pesquisa e desenvolvimento de modelos biocinéticos aplicados na dosimetria interna in vivo e in vitro e cálculo da dose interna.

### Parte 3: Protonterapia: uma nova abordagem.

O IPEN conta com o laser mais intenso do Brasil. Pretende-se aprimorar este laser e utilizá-lo de forma pioneira na aceleração de elétrons, geração de raios X e raios gama e aceleração de prótons. Estes processos são objeto de investigação atual, com grande espaço de contribuição em P&D&I.

- Objetiva-se demonstrar a viabilidade da aceleração de partículas carregadas (elétrons/prótons/hadrons) em sistemas compactos e de mais baixo custo que as tecnologias convencionais de aceleração. As características das partículas serão exploradas para a geração de radiação ionizante. Além disso, podem ser exploradas para induzir reações nucleares, visando a produção de radioisótopos de meia vida curta (<2 h) com potencial de instalação em vários lugares, permitindo a expansão da medicina nuclear (tomografia PET-CT) diagnóstica.

### **Subprojeto 3: Empreendedorismo**

#### **Parte 1: Aprimoramento da gestão da propriedade intelectual gerada no IPEN e da sua interface com o setor produtivo.**

- O principal objetivo é o aprimoramento da gestão da propriedade intelectual gerada no IPEN e da sua interface com o setor produtivo e estímulo à criação de empresas *startups* de base tecnológica, com ênfase na



## Objetivos

área da saúde, fazendo a ponte entre o P&D e o mercado. Insere-se neste objetivo a consolidação, do Núcleo de Inovação Tecnológica através de sua capacitação na valoração e avaliação de potencial de mercado de suas tecnologias, visando aumentar sua eficiência medida através do número de licenciamentos em função das tecnologias protegidas.

### **Parte 2: Complementação da Infraestrutura física do IPEN para ações de apoio à Inovação e Empreendedorismo.**

- Desde 1996 existe no Campus do IPEN uma incubadora de empresas: Incubadora de Empresas de Base Tecnológica de São Paulo USP/IPEN, com a missão de incentivar o empreendedorismo/ inovação tecnológica via apoio à criação, fortalecimento e consolidação de empresas em prol do desenvolvimento econômico e social do Estado de São Paulo. Soma-se ao objetivo desta solicitação a continuidade do apoio a empresas tipo *Startup*, muitas “filhas” do IPEN na área da saúde, para interações de P&D&I junto à comunidade IPEN/USP, visando mercado. Para isso faz-se necessária, urgentemente, uma readequação dos dois prédios do Parque Tecnológico, também alocado no Campus do IPEN, chamados de UNIDADE II, inoperante atualmente. O P&D institucional do IPEN tem muito a se beneficiar com esta ação de base, assim como toda a população do Estado de São Paulo, seja pelo empreendedorismo, geração de impostos e emprego, seja pelo incentivo ao P&D em diversas áreas do conhecimento, incluindo a saúde.