



BAUMER

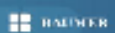
RDC 17 E OS IMPACTOS DA ESTERILIZAÇÃO POR CALOR

Engº Gerson Roberto Luqueta

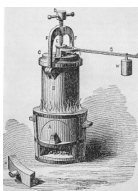


Tópicos a serem apresentados

- Cinética de morte microbiana
- Esterilização por vapor saturado
- Esterilização por calor seco
- Validação de processos de esterilização
- Manutenção e normas



Evolução do processo



1º DIGESTOR DE DENYS PAPIN - 1680



1º AUTOCLAVE - 1880 CHARLES CHAMBERLAND



AUTOCLAVE DIGITAL BAUMER - 2007

O que é esterilização ?

Definição dada pela
Farmacopeia Brasileira:

"Método, sem propósito de mover ou destruir todas as formas de vida animal ou vegetal, microscópica ou microscópicas, saprófita ou não, presentes em produto considerado sem importância para a inativação completa de todos os microrganismos celulares."

O que é esterilização ?

Pela NBR-ISO17665-1:2010

"3.51. Esterilização: Processo validado usado para deixar um produto livre de microorganismos viáveis."

A RDC17 trata de esterilização no capítulo V.

5

O que é esterilização ?

Conceito Mecânico – Sterile Assurance Level

Processo pelo qual os microorganismos são inviabilizados a tal ponto que não seja mais possível detectá-los no meio de cultura padrão no qual previamente haviam proliferado. Convencionalmente considera-se um artigo estéril quando a probabilidade de sobrevivência dos microorganismos é menor do que 1:1.000.000 (10⁻⁶) (SAL - Bruch & Bruch).

Variáveis para escolha do processo

Material a ser esterilizado

Agente esterilizante compatível

Microorganismo alvo

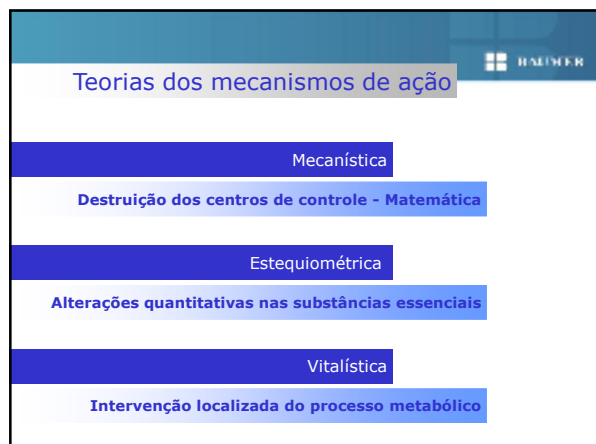
Agentes esterilizantes

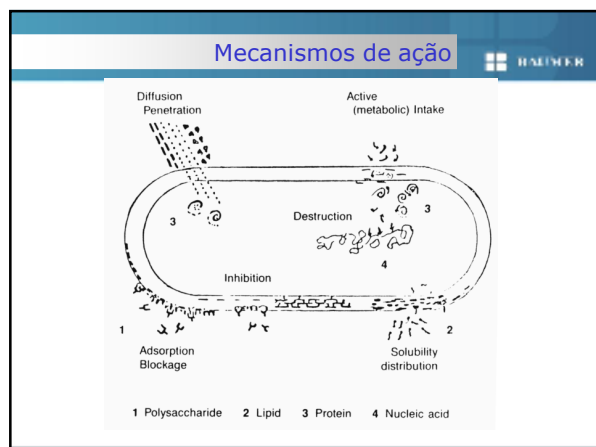
- Vapor Saturado
- Óxido de Etileno
- Formaldeído
- Plasma de peróxido
- Calor Seco - Estufas
- Processos químicos
- Raios ionizantes

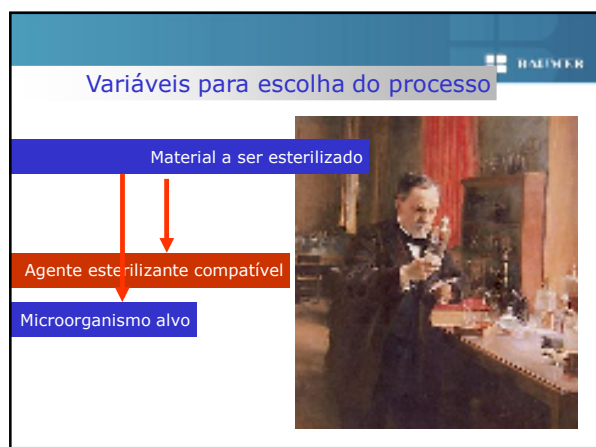
Por que a escolha pelo calor?

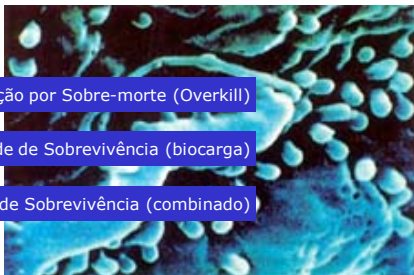
- Processo seguro e eficaz
- Fácil de validar
- Rápido
- Ecologicamente correto
- Não deixa resíduos perigosos

RDC-17 – Cap. V – Art 348:
Quando possível, os produtos devem preferencialmente ser esterilizados por calor em seu recipiente final.









Métodos de Esterilização

- Esterilização por Sobre-morte (Overkill)
- Probabilidade de Sobrevivência (biocarga)
- Probabilidade de Sobrevivência (combinado)



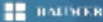
Sobre-morte (Overkill)

- Materiais não degradáveis ao agente esterilizante
- Super exposição do material
- Método seguro – primeira escolha
- Duas abordagens: ciclo completo e parcial
- Bioburden somente para abordagem parcial
- Letalidade alta e excedente



Inativação com base na Biocarga

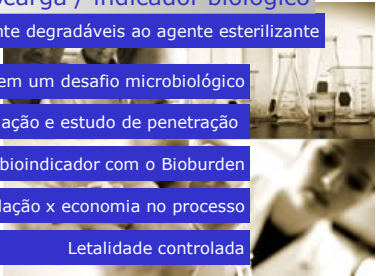
- Materiais facilmente degradáveis ao agente esterilizante
- Limiares de sub e sobre-processamento
- Conserva o produto – menor energia
- Requer monitoramento contínuo
- Requer controle sobre a biocarga
- Letalidade controlada por incremento

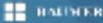


Combinado biocarga / indicador biológico

Materiais Relativamente degradáveis ao agente esterilizante

- Baseado em um desafio microbiológico
- Requer inoculação e estudo de penetração
- Combina os dados do bioindicador com o Bioburden
- Maior desafio na validação x economia no processo
- Letalidade controlada

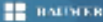




Estudo de Letalidade de Processo

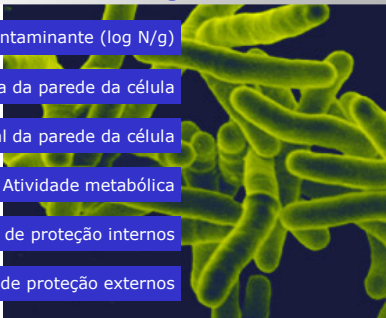
- Estudo da resistência do bioindicador
- Determinação da temperatura de Esterilização
- Determinação do tempo de Esterilização





Fatores de resistência ao agente esterilizante

- Biomassa do contaminante (log N/g)
- Espessura da parede da célula
- Material da parede da célula
- Atividade metabólica
- Fatores de proteção internos
- Fatores de proteção externos



20

O microorganismo esporulado

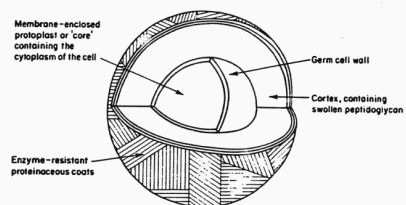


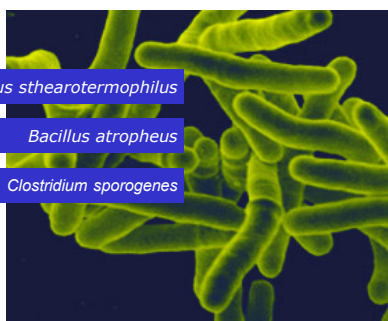
Figure 2.7: Endospore Structure. Diagrammatic Representation of the Main Structures in a Bacterial Endospore Showing the Relationship of the "Osmoregulatory" Cortex to the Enclosed Core or Protoplast Compartment (Gould, 1977).

Um MO para cada agente esterilizante

Geobacillus stearothermophilus

Bacillus atrophaeus

Clostridium sporogenes



Indicadores químicos e bioindicadores

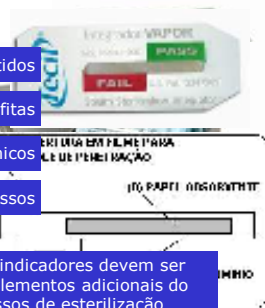
Bioindicadores auto-contidos

Bioindicadores em fitas

Integradores químicos

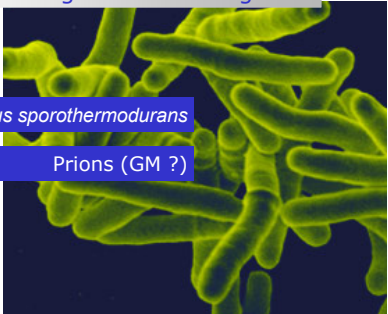
Indicadores de processos

De acordo com a RDC-17 os indicadores devem ser considerados apenas como elementos adicionais do monitoramento dos processos de esterilização



HALMAYER

Microorganismos Emergentes



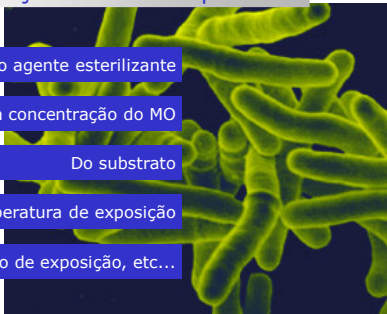
Bacillus sporothermodurans

Prions (GM ?)

Fonte: merian-webster.com

HALMAYER

Inativação microbiana por calor



Depende do agente esterilizante

Da concentração do MO

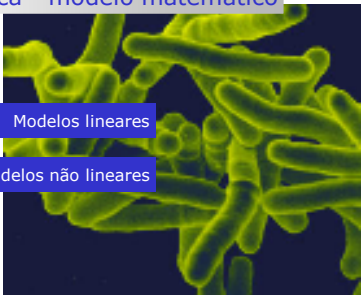
Do substrato

Da temperatura de exposição

Do tempo de exposição, etc...

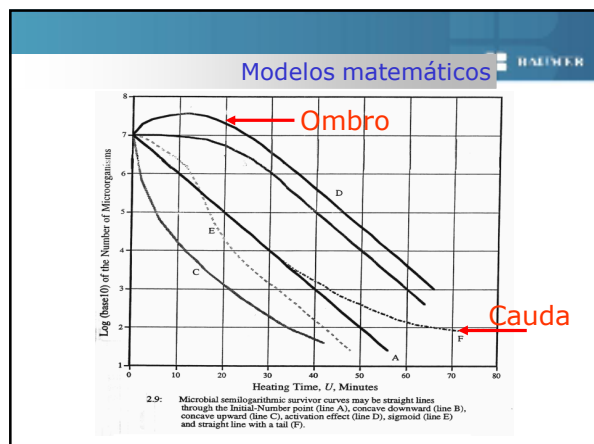
HALMAYER

Inativação térmica - modelo matemático



Modelos lineares

Modelos não lineares

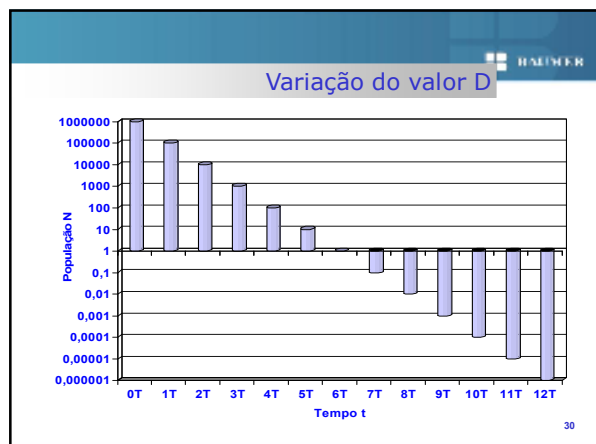


Desenvolvimento do modelo matemático

- Valores D_T do Microorganismo
- Curva Fantasma - valor Z
- Letalidade de processo - F_0 e F^z
- Tempo equivalente T_e

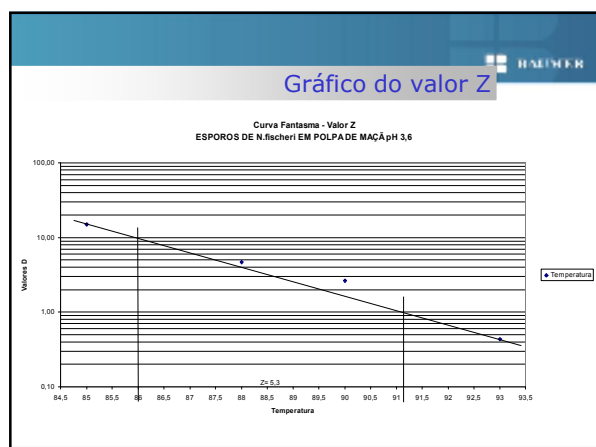
Valor D

Definição: Tempo, em minutos, para reduzir a população de MO em 10 vezes a uma determinada temperatura.



Valor Z

Definição: Temperatura, em graus Celcius, para reduzir a população de MO em 10 vezes.



HAEUFER

Letalidade de Processo

Valor F – Tempo mínimo de processo

$$F = D \times (\log N_0 - \log N)$$

Exemplo:

$D_{121} = 1,5$
 $N_0 = 10^6$
 $N = 10^{-6}$
 $F = 1,5 \times (\log 10^6 - \log 10^{-6}) = 1,5 \times 12 = 18 \text{ min}$



HAEUFER

Letalidade de Processo

Valor Fz – letalidade

$$F_t^z = \int_0^t 10^{\frac{(T-T_{ref})}{Z}} dt$$

Valor F0 – letalidade equivalente a 121°C

$$F_0 = \int_0^t 10^{\frac{(T-121,1)}{10}} dt$$


HAEUFER

Letalidade de Processo

Exemplo tempo equivalente

$$F_t^z = 10^{\frac{T-121,1}{10}}$$

$F = 18 \text{ min}(121C)$

$$F_{134}^z = 10^{\frac{(134-121,1)}{10}} = 19,5 \text{ min}$$

$$Te = \frac{F}{F_{134}} = \frac{18}{19,5} \cong 1 \text{ min}$$


Letalidade de Processo

Letalidades equivalentes

118°C	2 MINUTOS
121°C	1 MINUTO
124°C	0,5 MINUTOS

Pequenas variações de temperatura demandam variações consideráveis de tempo de exposição para manter a letalidade do processo !

Letalidade – esterilização de Prions

Department of Health and Social Security (DHSS) – 18 logs

DHSS 1984 – 18 minutos a 134°C ±4°C

The American Neurological Association (ANA) – 50 logs

ANA (1986) – 60 minutos a 132°C

São considerados Valores Z=10 e F0 de 200 e 600

Esterilização a vapor

- Método eficaz
- Método rápido
- Melhor relação custo / Benefício
- Validação / Monitoração
- Baixo impacto ambiental

Pela RDC-17 é indicado somente no caso de materiais permeáveis ao vapor e de soluções aquosas.

Esterilização a vapor



- Presença de Vapor Saturado Seco
- Tempo de Exposição
- Temperatura de esterilização

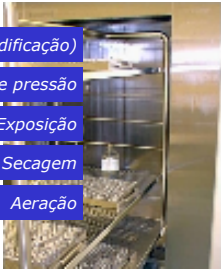
Agente esterilizante – Vapor Saturado



- Forma Gasosa
- Sujeito à lei dos gases ideais
- O título do vapor é importante

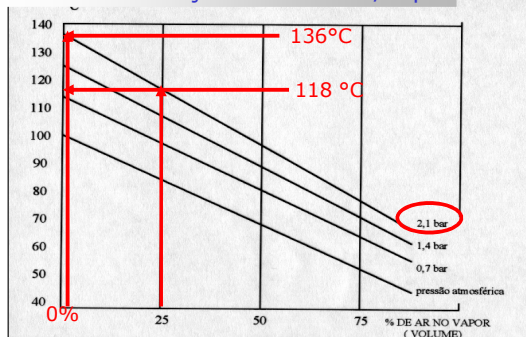
RDC-17 determina que a qualidade deve ser adequada ao processo e isento de contaminação

Ciclo de esterilização



- Condicionamento (remoção de ar / umidificação)
- Obtenção da temperatura e pressão
- Tempo de Exposição
- Exaustão / Secagem
- Aeração

Ciclo de esterilização – Mistura ar/Vapor



Teste Bowie & Dick – Mistura ar/Vapor

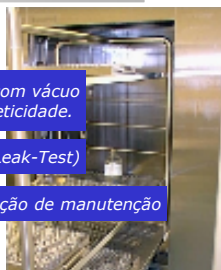


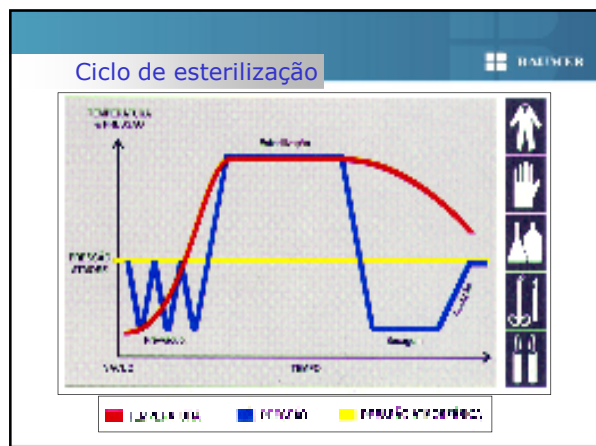
Controle periódico de hermeticidade

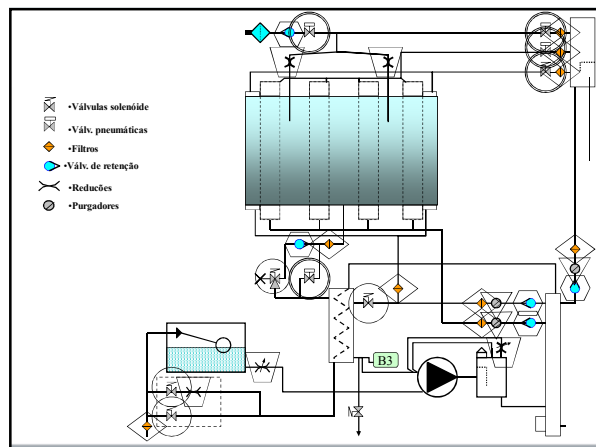
A RDC-17 determina que ciclos com vácuo devem ter controle periódico de hermeticidade.

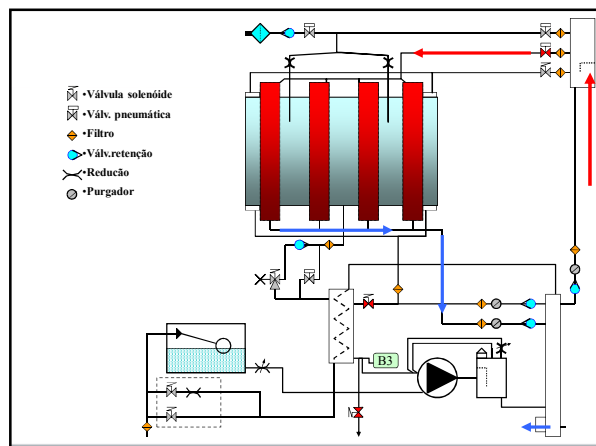
Este ciclo é fixo conforme EN-286 (Leak-Test)

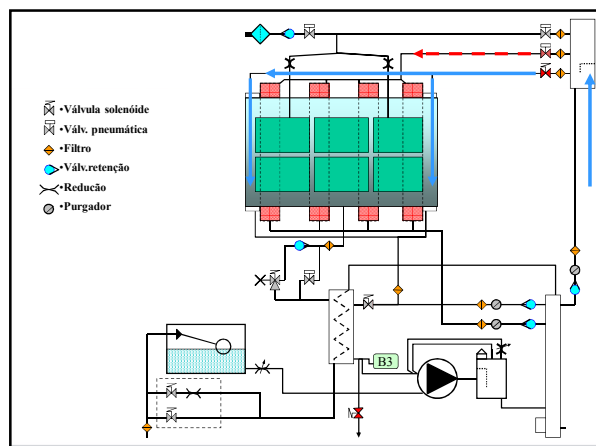
Falhas no Leak-Test requerem intervenção de manutenção

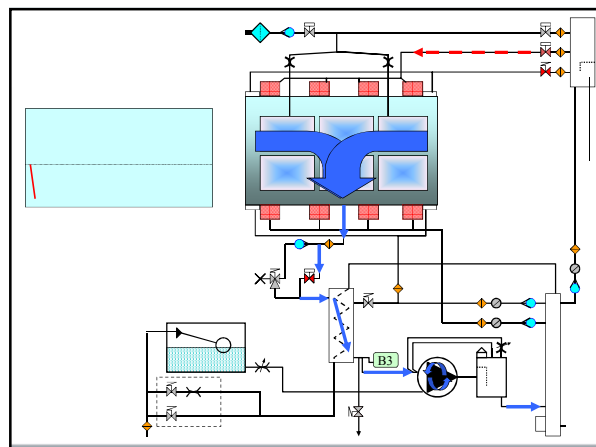


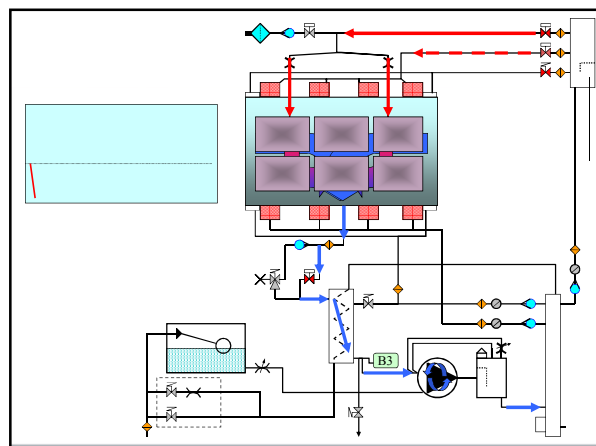


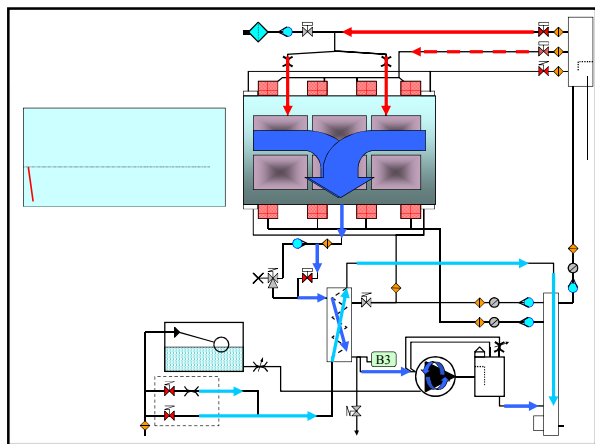


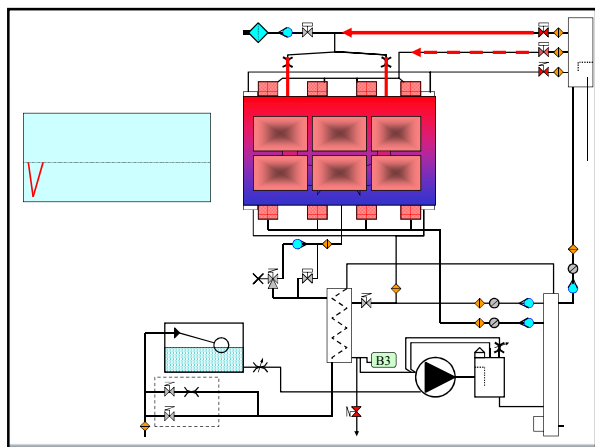


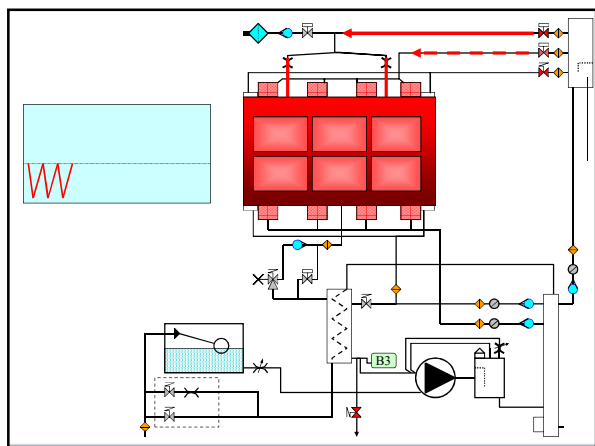


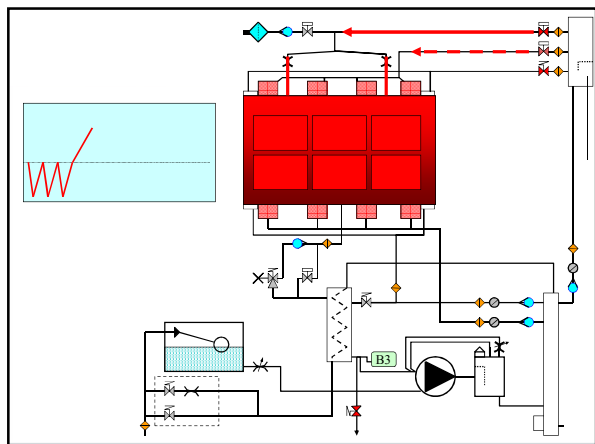


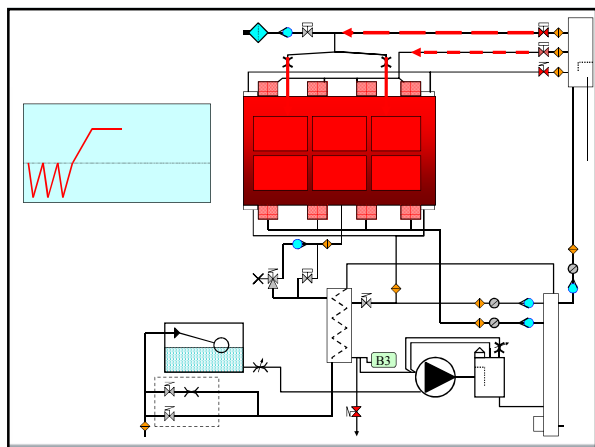


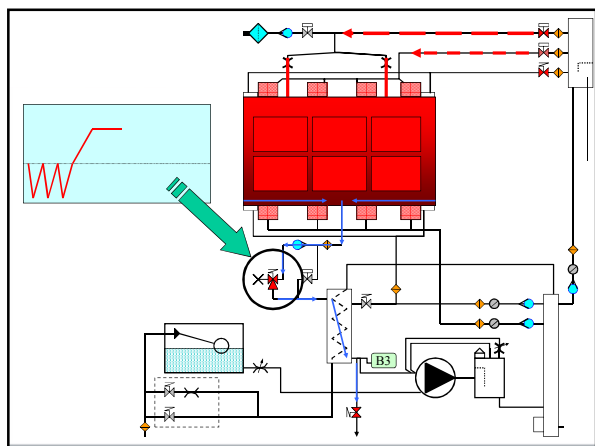


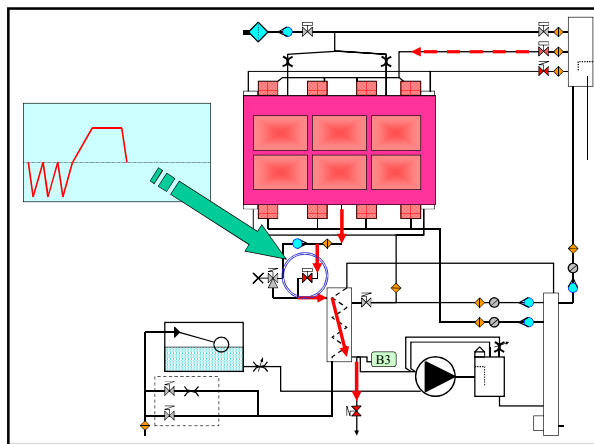


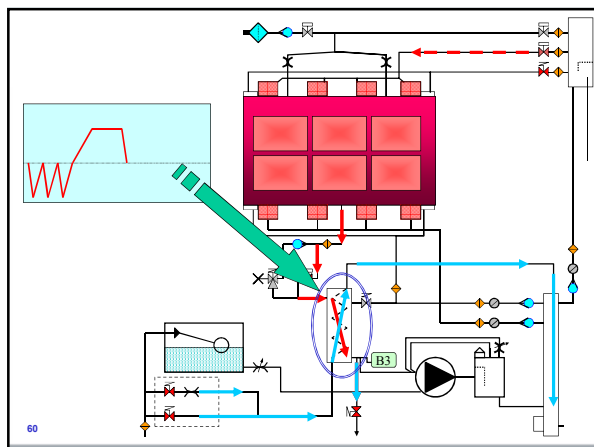


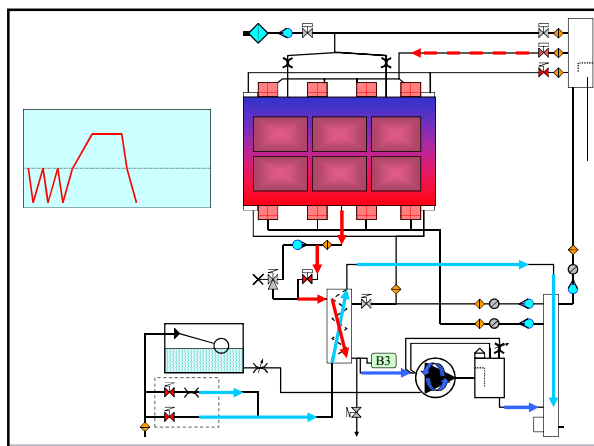


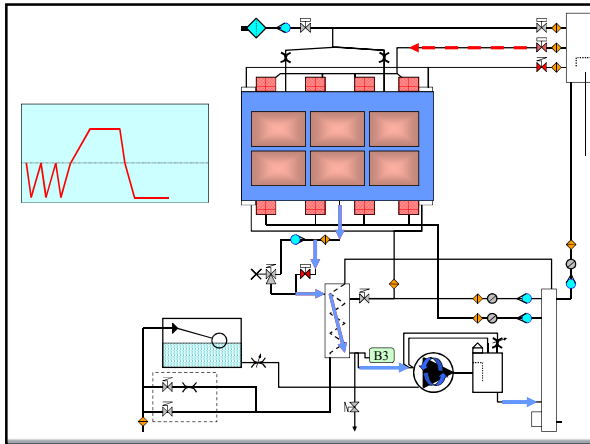


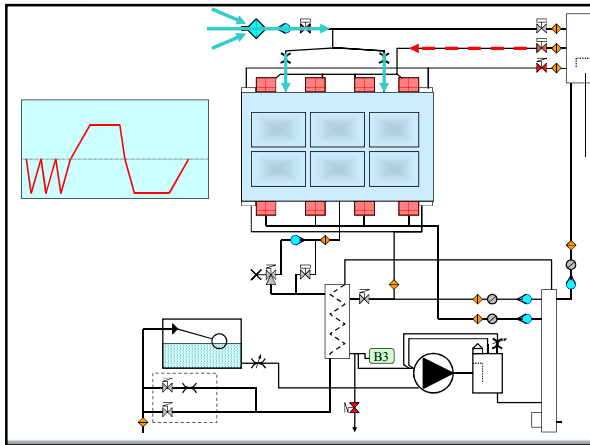


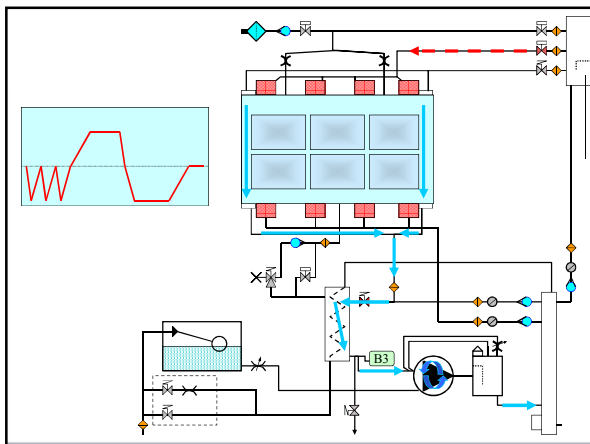


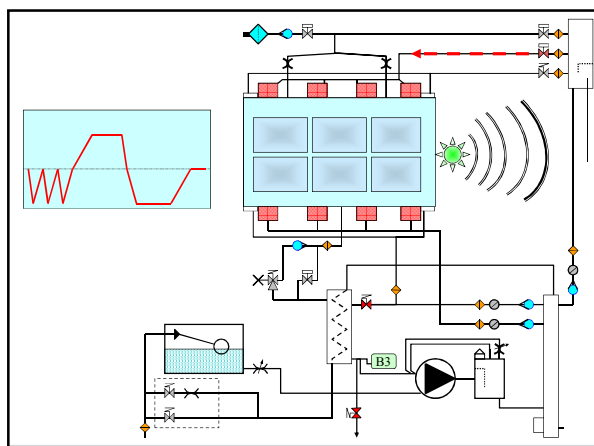


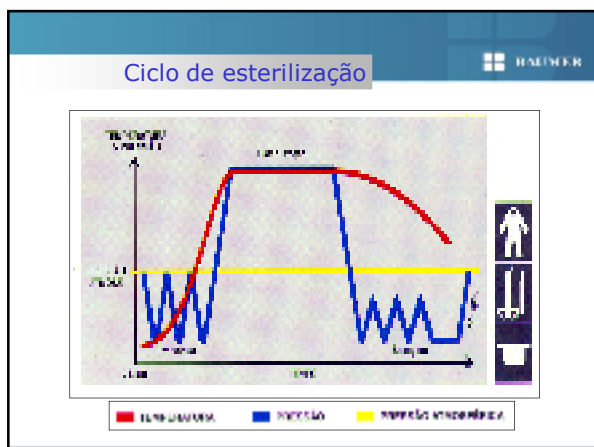


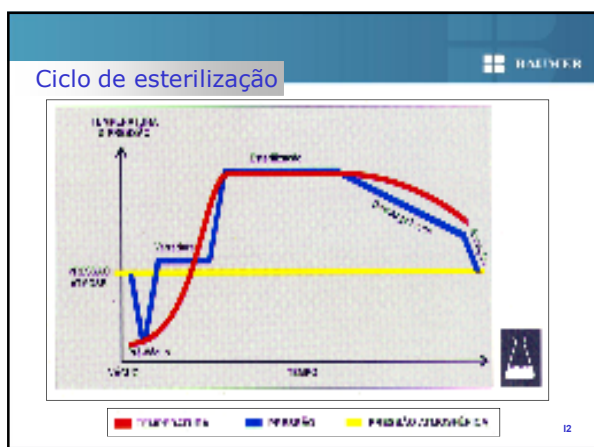






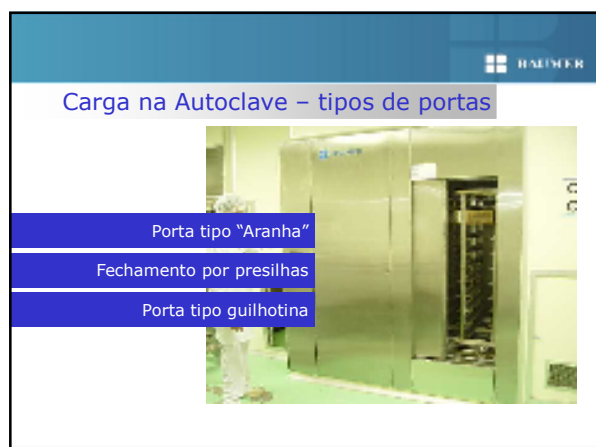












Porta tipo travamento radial

Vantagens

- Suporta grandes pressões
- Boa relação custo/benefício

Desvantagens

- Pesada / Provoca LER
- Susceptível a falhas e fadigas
- Se quebrar, é projetada para frente



Porta com travas – modelo vertical

Vantagens

- Simplicidade de fabricação
- Fácil de manipular

Desvantagens

- Somente para equipamentos pequenos
- Requer atenção do usuário
- Se quebrar, é projetada para cima



Porta tipo guilhotina

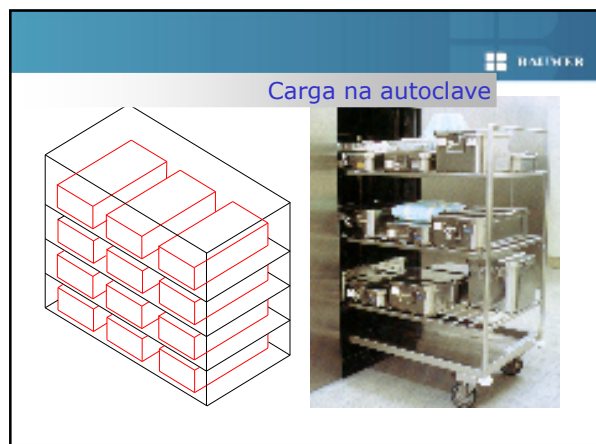
Vantagens

- Extremamente leves / fácil de usar
- Economiza espaço
- Menor índice de quebra / projeção

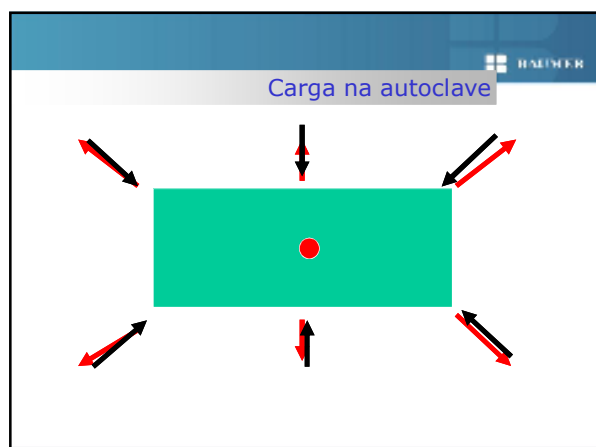
Desvantagem

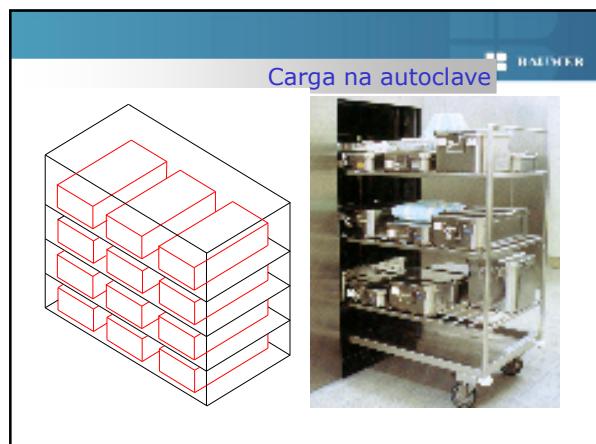
- É o modelo mais caro
- Requer mais manutenção (lubrificação)





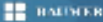








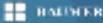




Instalação da autoclave

- Deve ser dimensionada para demanda adequada
- Prever Alvenaria / Barreira
- Instalação hidráulica
- Instalação pneumática
- Instalação elétrica / Aterramento
- Tratamento de água / vapor



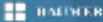


Autoclaves em laboratórios NB-2

- Equipamento para processo
- Equipamento para descarte

Processo – letalidade controlada

Descarte - sobremorte



Autoclaves em laboratórios NB-3

- Equipamento para processo
- Equipamento para descarte em barreira

Processo – letalidade controlada - 1 porta

Descarte – sobremorte – dupla porta

Contaminantes da água

Água conforme a NBR-ISO 11.816:2003

Contaminante	Valor limite	Contaminante	Valor limite
Selenio total	< 15 mg/l	Cloro	< 3 mg/l
Silício	< 2 mg/l	Fenol total	< 0,5 mg/l
Fluore	< 0,2 mg/l	Conductividade	≤ 20 µs/cm
Cádmio	≤ 0,005 mg/l	pH	6,5 a 8,0
"Lead"	< 0,05 mg/l	Aquecimento	Limpiada
Metais Pesados	< 0,1 mg/l	Dureza	< 1 mmol/l

RDC -17: O vapor, quando entrar em contato com um produto estéril em seu recipiente final ou em equipamentos para preparação de produtos estéreis, deve atender às especificações para água para injetáveis, quando condensado.

Geração de vapor

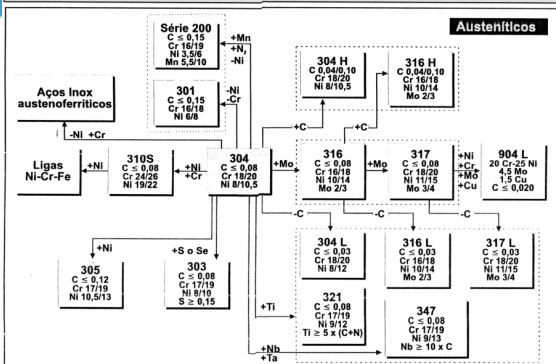


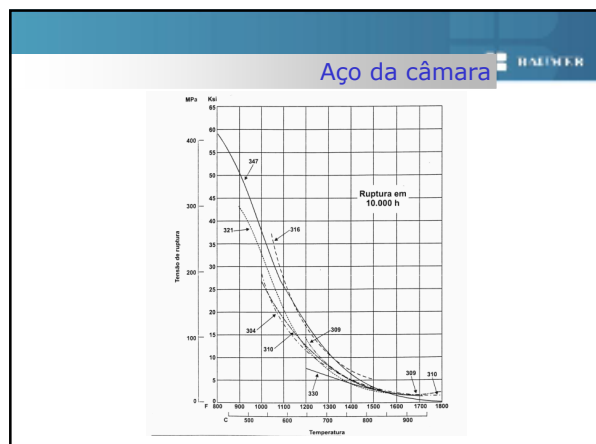
GERADOR DE VAPOR PURO



GERADOR DE VAPOR LIMPO

Aços inoxidáveis da Série 300





Fornecimento de energia

Fornecimento de energia estável
Aterramento adequado
Conformidade NBR-ISO11.816 e NBR5410

Esterilização por calor seco

Utilização de estufas específicas
Pela RDC-17: circulação forçada com processão positiva
Requer temperatura e tempo bem maiores que vapor
Esterilização e/ou despirogenação

Esterilização por calor seco

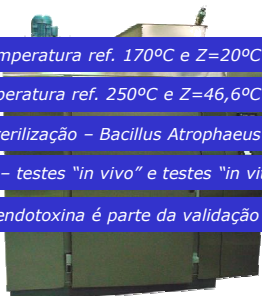
Esterilização – Fh com temperatura ref. 170°C e Z=20°C

Despirogenização – Fh com temperatura ref. 250°C e Z=46,6°C

Controle de esterilização – Bacillus Atropheus

Controle da endotoxina bacteriana – testes "in vivo" e testes "in vitro"

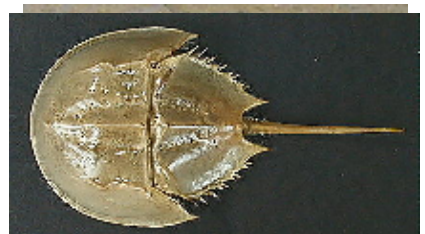
Pela RDC-17 o controle da endotoxina é parte da validação



Controle da endotoxina bacteriana

Teste "in vitro" – uso do Limulus Amebocyte Lysate

Procedimentos e metodologia - FDA -Technical Guide 40/1985



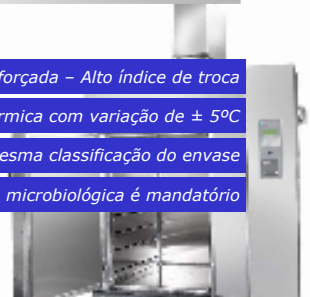
Esterilização por calor seco - requisitos

Circulação forçada – Alto índice de troca

Fluxo turbulento – troca térmica com variação de $\pm 5^\circ\text{C}$

Ar de circulação na mesma classificação do envase

Uso de filtro de retenção microbiológica é mandatório



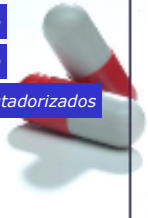
HAEUFER

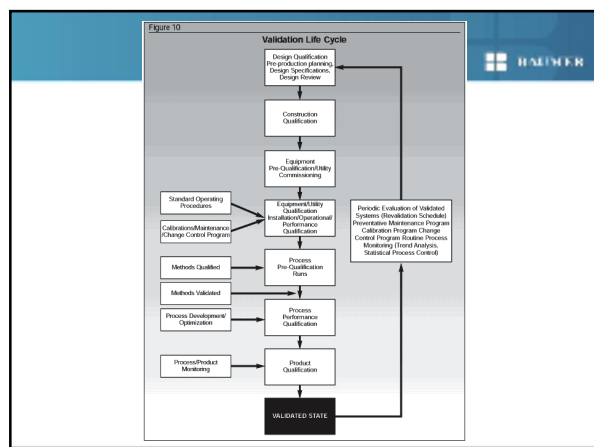
Validação de processo e a RDC-17:2010

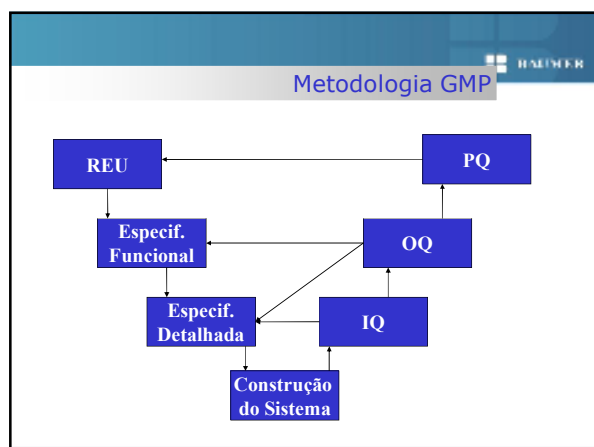
Mantém os preceitos da BPF quanto a validação

Melhora a distinção entre validação e qualificação

Amplia o conceito de validação de sistemas computadorizados







Distinção entre validação e qualificação

Pela RDC-17 o termo Qualificação é normalmente utilizado para equipamentos, utilidades e sistemas

O termo validação é aplicado a processos

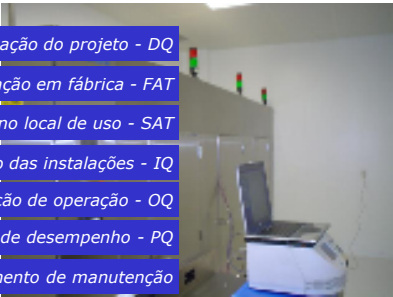
A validação retrospectiva não pode ser aplicada na fabricação de produtos estéreis.



Passos principais da validação - Esterilização

Deve consistir dos seguintes pontos básicos:

- Qualificação do projeto - DQ
- Aceitação em fábrica - FAT
- Aceitação no local de uso - SAT
- Qualificação das instalações - IQ
- Qualificação de operação - OQ
- Qualificação de desempenho - PQ
- Controle de procedimento de manutenção



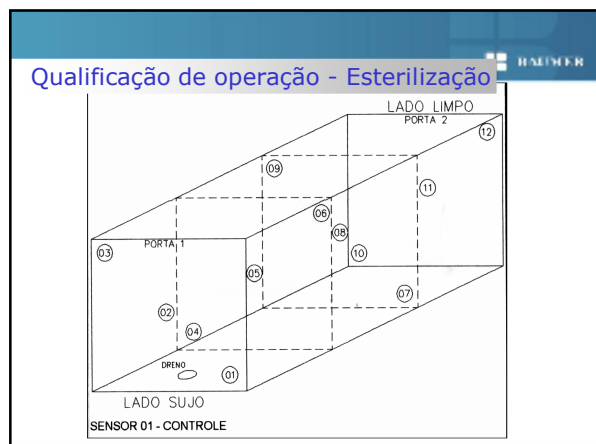
Validação de processo - Esterilização

QUALIFICAÇÃO DE OPERAÇÃO

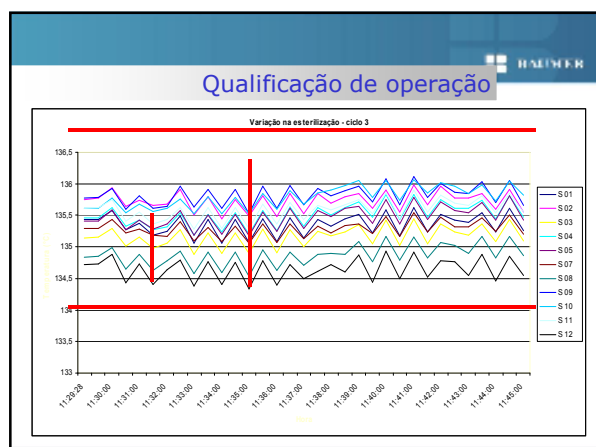
- Qualificação térmica (a vazio)
- Estudo de penetração de carga (letalidade)



100







Qualificação de operação



Validação de sistemas computadorizados

Como definir o que é sistema computadorizado?

Consiste (mas não se limita) a equipamentos de fabricação automatizados, equipamentos de laboratório automatizados, controle de processo, processo analítico, execução de fabricação, gerenciamento de informação, planejamento de fabricação, gerenciamento de documentos e monitoramento.

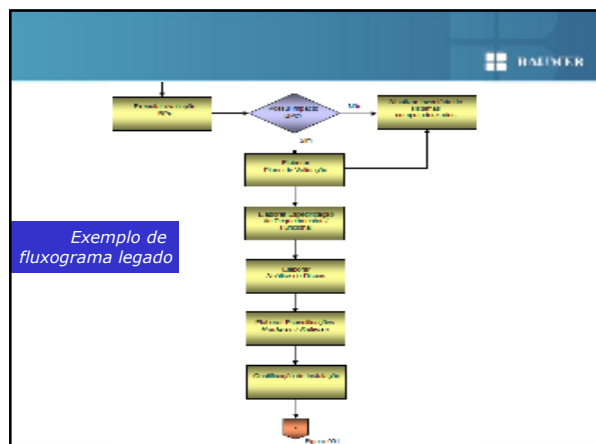
Os sistemas podem classificados como ser novos ou legados

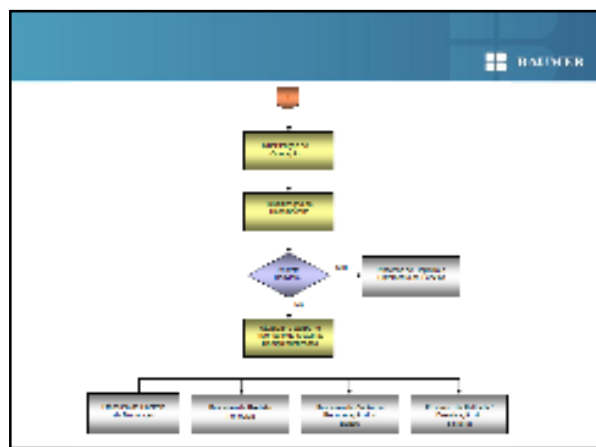
Guia de validação de sist. computadorizados

Série de perguntas para avaliar a necessidade de validação

O sistema armazena dados que impliquem na rastreabilidade de produtos?

O sistema gerencia a operação automatizada de equipamentos produtivos críticos ou de laboratórios individualmente?







HAUTNER

Conceito de Manutenção

São todas as ações necessárias para manter um equipamento ou sistema em operação ou para restituí-lo ao funcionamento. Manutenção inclui conservação, reparo, modificação, modernização, revisão, inspeção e determinação de eficiência de trabalho

HAUTNER

Manutenção

Programa fornecido pelo Fabricante

Com registros formais dos procedimentos

Executado com profissionais qualificados



HAUTNER

Normas, portarias e resoluções

Nacionais:

NBR-ISO 17.665-1:2010

NBR-ISO 11.816:2003

RDC 17 de 16 de Abril de 2010 - ANVISA

NR-13 - Caldeiras a vapor - Disposições gerais



