


ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION 


Conceitos de esterilização por calor.

Engº Gerson R. Luqueta

Apresentação palestrante



- Engenheiro Eletricista - USF
- Termobacteriologia - Unicamp - 2004
- MBA - FGV - 2002
- Projetos, pós-venda e área comercial - Baumer desde 97
- Professor mecatrônica - Centro Paula Souza

Engº Gerson R. Luqueta 

Tópicos a serem apresentados



- Cinética de morte microbiana
- Esterilização por vapor saturado
- Esterilização por calor seco
- Validação de processos de esterilização
- Normas

Engº Gerson R. Luqueta 

Evolução do processo



**1º DIGESTOR DE
DENYS PAPIN - 1680**



**1º AUTOCLAVE - 1880
CHARLES CHAMBERLAND**




**AUTOCLAVE DIGITAL
2005**

Engº Gerson R. Luqueta 

Definição de esterilização

Conceito mais utilizado

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.

Engº Gerson R. Luqueta 

Variáveis para escolha do processo


Material a ser esterilizado


↓

Agente esterilizante compatível

↓


Microorganismo alvo




Engº Gerson R. Luqueta 

Agentes esterilizantes

- Vapor Saturado
- Óxido de Etileno
- Formaldeído
- Peróxido de hidrogênio
- Calor Seco - Estufas
- Outros processos químicos
- Raios ionizantes

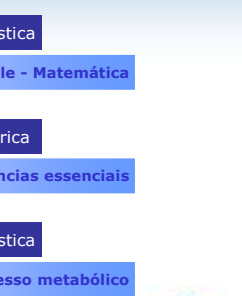


Engº Gerson R. Luqueta



Teorias dos mecanismos de ação

- Mecânica
- Destruição dos centros de controle - Matemática**
- Estequiométrica
- Alterações quantitativas nas substâncias essenciais**
- Vitalística
- Intervenção localizada do processo metabólico**



Engº Gerson R. Luqueta



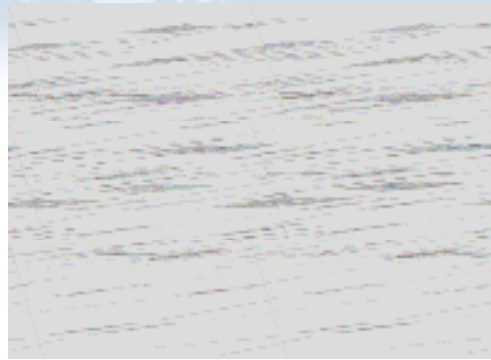
Mecanismos de ação




Engº Gerson R. Luqueta




Mecanismos de ação



Engº Gerson R. Luqueta




Métodos de Esterilização



Esterilização por Sobre-morte (Overkill)


Probabilidade de Sobrevivência

Engº Gerson R. Luqueta



Sobre-morte (Overkill)

Materiais não degradáveis ao agente esterilizante




Super exposição do material

Método seguro – primeira escolha

Não requer Bioburden

Letalidade alta e excedente

Engº Gerson R. Luqueta



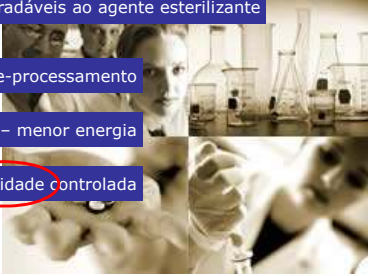
Probabilidade de Sobrevivência

Materiais facilmente degradáveis ao agente esterilizante

Limiares de sub e sobre-processamento

Conserva o produto – menor energia

Letalidade controlada



Engº Gerson R. Luqueta

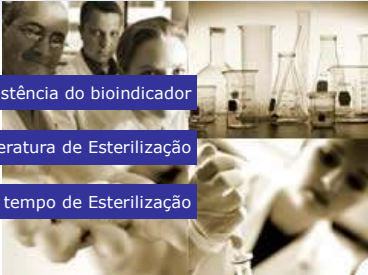
ISPE

Estudo de Letalidade de Processo

Estudo da resistência do bioindicador

Determinação da temperatura de Esterilização

Determinação do tempo de Esterilização



Engº Gerson R. Luqueta

ISPE

Fatores de resistência do MO

Biomassa do contaminante (log N/g)

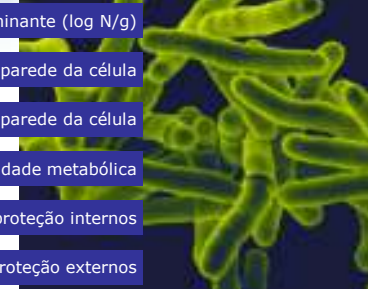
Espessura da parede da célula

Material da parede da célula

Atividade metabólica

Fatores de proteção internos

Fatores de proteção externos



Engº Gerson R. Luqueta

ISPE

O microorganismo esporulado

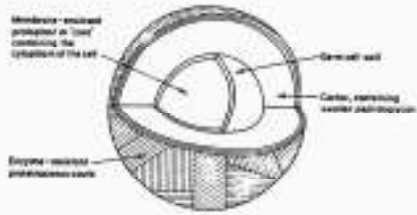


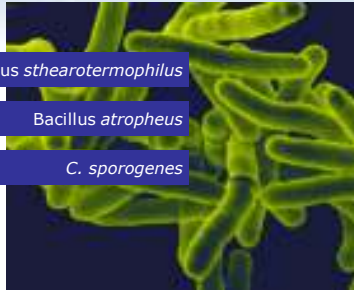
Figure 2.7. Endospore Structure. Diagrammatic Representation of the Main Features in a Bacterial Endospore Showing the Relationship of the "Outermost" Cortex to the Enclosed Core of Principal Comportment (Studd, 1977).

Um MO para cada agente esterilizante

Geobacillus stearothermophilus

Bacillus atropheus

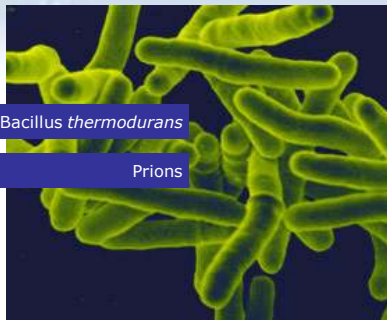
C. sporogenes



Microorganismos Emergentes

Bacillus thermodurans

Prions





Morte Microbiana

- Depende do agente esterilizante
- Da concentração do MO
- Do substrato
- Da temperatura de exposição
- Do tempo de exposição, etc...

Engº Gerson R. Luqueta

ISPE

A background image shows a cluster of green, rod-shaped bacteria, likely Bacillus spores, against a dark blue background. The bacteria are arranged in a somewhat circular pattern, with some individual rods and some small clusters.

Esterilização por calor e a RDC 210

•17.11.1 A esterilização pode ser feita mediante a aplicação de calor seco ou úmido, agentes gasosos, por filtração esterilizante com subsequente enchimento asséptico dos recipientes finais estéreis, ou através de irradiação com radiações ionizantes. Cada método tem suas aplicações e limitações particulares. Quando for possível e praticável, a escolha do método deve ser a esterilização por calor.

Outros tópicos

Engº Gerson R. Luqueta

ISPE

The slide features a blue background with white text. The text is organized into a title, a main bullet point, and a sub-section. The bullet point is enclosed in a white box with a blue border. The ISPE logo is located in the bottom right corner.

Valor D

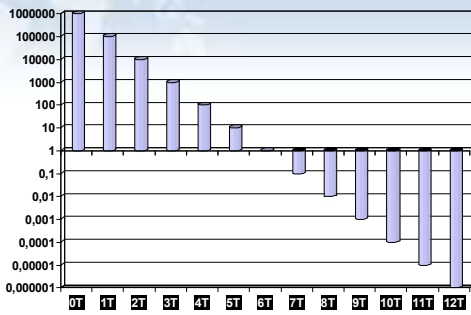
Definição: Tempo, em minutos, para reduzir a população de MO em 10 vezes a uma determinada temperatura.



Engº Gerson R. Luqueta



Variação do valor D



Engº Gerson R. Luqueta



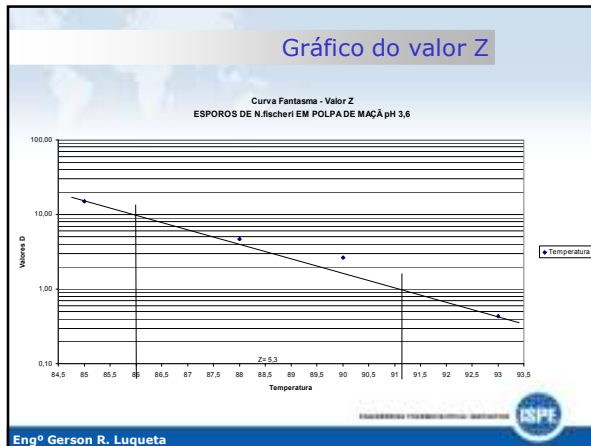
Valor Z

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



Engº Gerson R. Luqueta





Letalidade de Processo

Valor F – Tempo mínimo de processo

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

Exemplo:

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

Engº Gerson R. Luqueta

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

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

Engº Gerson R. Luqueta


Letalidade de Processo

Exemplo tempo equivalente

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

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

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

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


UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ISPE

Engº Gerson R. Luqueta

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 !

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ISPE

Engº Gerson R. Luqueta

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ISPE

Engº Gerson R. Luqueta



Esterilização a vapor

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

Engº Gerson R. Luqueta

Esterilização a vapor

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

Engº Gerson R. Luqueta

Agente esterilizante – Vapor Saturado

Forma Gasosa

Sujeito à lei dos gases ideais

O título do vapor é importante



Engº Gerson R. Luqueta



Ciclo de esterilização

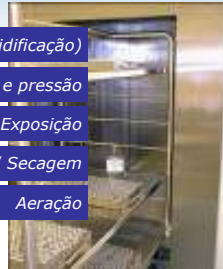
Condicionalmento (remoção de ar / umidificação)

Obtenção da temperatura e pressão

Tempo de Exposição

Exaustão / Secagem

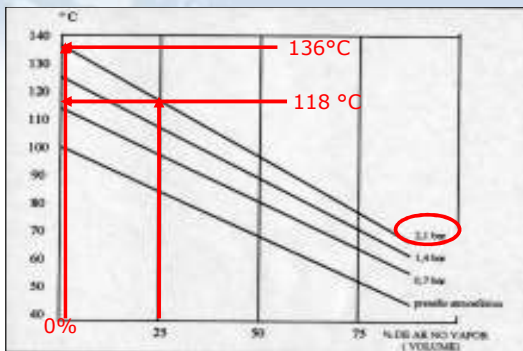
Aeração



Engº Gerson R. Luqueta



Ciclo de esterilização – Mistura ar/Vapor



Engº Gerson R. Luqueta











Esterilização por calor seco

- Utilização de estufas específicas
- Sistema por gravidade ou circulação forçada
- Requer temperatura e tempo bem maiores que vapor
- Esterilização e/ou despirogenização

Engº Gerson R. Luqueta

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 Atrophaeus
- Controle da endotoxina bacteriana - testes "in vivo" e testes "in vitro"

Engº Gerson R. Luqueta

Controle da endotoxina bacteriana

Teste "in vitro" – uso do *Limulus Amebocyte Lysate*

Procedimentos e metodologia - FDA – Technical Guide 40/1985



Engº Gerson R. Luqueta



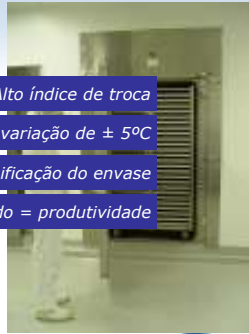
Esterilização por calor seco - requisitos

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

Resfriamento forçado = produtividade



Engº Gerson R. Luqueta



Validação dos equipamentos

Parte do Plano de validação da área

Baseado em metodologia

Deve contar com a participação do fornecedor



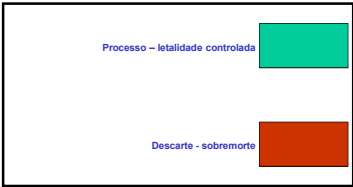
Engº Gerson R. Luqueta



Autoclaves em laboratórios NB-2

Equipamento para processo

Equipamento para descarte



Processo - letalidade controlada

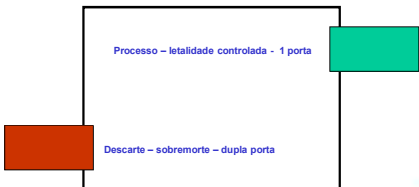
Descarte - sobremorte

Engº Gerson R. Luqueta

Autoclaves em laboratórios NB-3

Equipamento para processo

Equipamento para descarte em barreira



Processo - letalidade controlada - 1 porta

Descarte - sobremorte - dupla porta

Engº Gerson R. Luqueta

Contaminantes da água

NBR ISO - 11.134/2001

Contaminante	Valor limite	Contaminante	Valor limite
Sedimentos	≤ 15 mg/l	Cloro	≤ 3 mg/l
Silício	≤ 2 mg/l	Fosfatos	≤ 0.5 mg/l
Ferro	≤ 0,2 mg/l	Condutividade	≤ 50 µs/cm
Cádmio	≤ 0.005 mg/l	pH	6,5 a 8,0
"Lead"	≤ 0.05 mg/l	Aparência	Limpida
Metais Pesados	≤ 0.1 mg/l	Dureza	≤ 0.1 mmol/l

Engº Gerson R. Luqueta

Tratamento de água

Destilador de múltiplos efeitos

Osmose Reversa de duplo passo

Osmose Reversa para autoclave

ISPE

Engº Gerson R. Luqueta

Fornecimento de energia elétrica

Fornecimento de energia estável

Aterramento adequado

Conformidade NBR-ISO11.816 e NBR5410

ISPE

Engº Gerson R. Luqueta


Instalações não validadas

ISPE

Qualificação de operação

Qualificação térmica (a vazio)

Estudo de penetração de carga (letalidade)



Engº Gerson R. Luqueta

ISPE

Instrumentos utilizados x prestadores

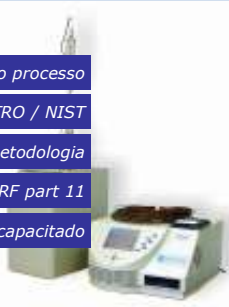
Instrumentos adequados ao processo

Rastreabilidade pelo INMETRO / NIST

Devidamente calibrados (in/out) com metodologia

Preferencialmente de acordo com 21CFR part 11

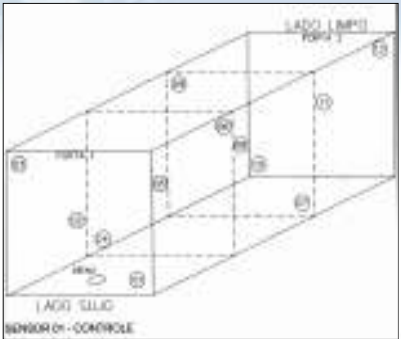
Executado por profissional capacitado



Engº Gerson R. Luqueta

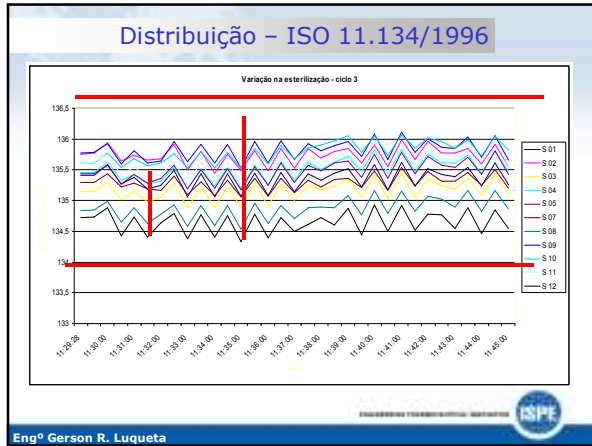
ISPE

Qualificação de operação - Esterilização

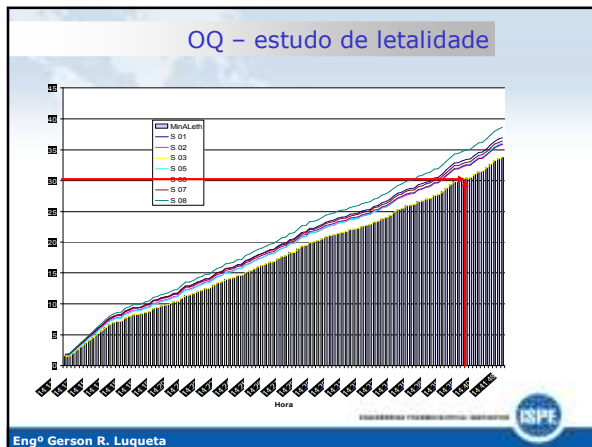


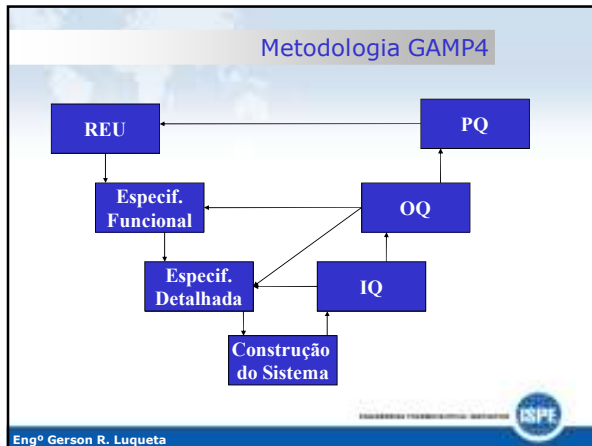
Engº Gerson R. Luqueta

ISPE









Normas, portarias e resoluções

Nacionais:

- NBR-ISO 11.134/2001
- NBR-ISO 11.816/2003
- RDC 210/2003 - ANVISA
- NR-13 – Caldeiras a vapor – Disposições gerais

Engº Gerson R. Luqueta

Normas, portarias e resoluções

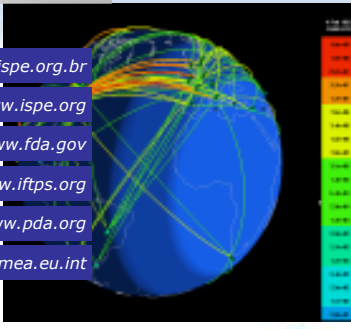
Internacionais:

- ISO 11.134/1993
- ISO/ANSI ST8/1994

Engº Gerson R. Luqueta

Links interessantes

- <http://www.ispe.org.br>
- <http://www.ispe.org>
- <http://www.fda.gov>
- <http://www.iftps.org>
- <http://www.pda.org>
- <http://www.emea.eu.int>



Engº Gerson R. Luqueta

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION ISPE

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION ISPE

OBRIGADO !

Obrigado !