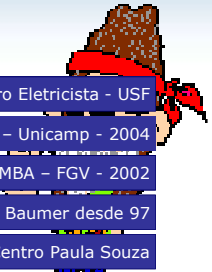
ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION

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

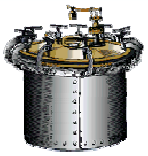
Tópicos a serem apresentados

- 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
- Formoldeído
- Peróxido de hidrogênio
- Calor Seco - Estufas
- Outros processos químicos
- Raios ionizantes

Engº Gerson R. Luqueta

Teorias dos mecanismos de ação

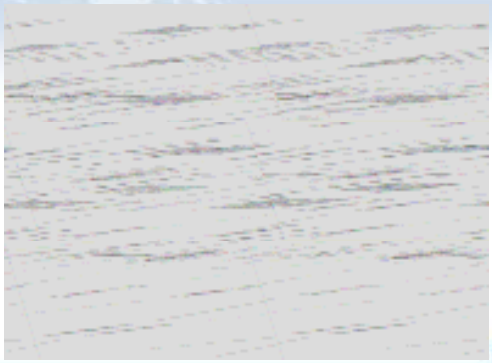
- Mecanística
  - **Destruição dos centros de controle - Matemática**
- Estequiométrica
  - **Alterações quantitativas nas substâncias essenciais**
- Vitalística
  - **Intervenção localizada do processo metabólico**

Engº Gerson R. Luqueta

Mecanismos de ação

Engº Gerson R. Luqueta

Mecanismos de ação



Engº Gerson R. Luqueta

Métodos de Esterilização

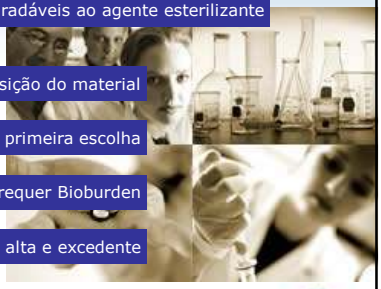
Esterilização por Sobre-morte (Overkill)

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

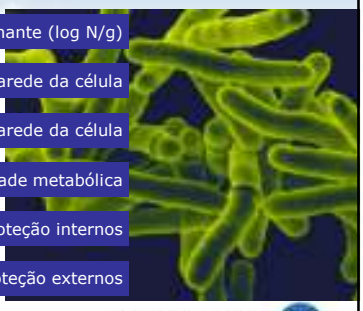
Estudo de Letalidade de Processo

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

Engº Gerson R. Luqueta

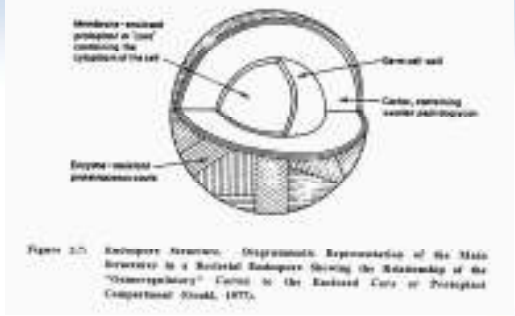
Fatores de resistência do MO

- 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

O microorganismo esporulado



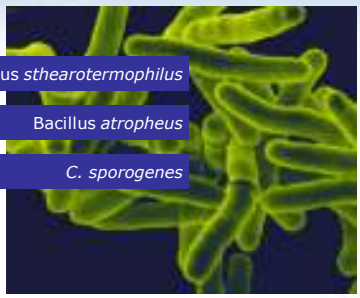
Engº Gerson R. Luqueta

Um MO para cada agente esterilizante

Geobacillus *sthearotermophilus*

Bacillus *atropheus*

C. sporogenes

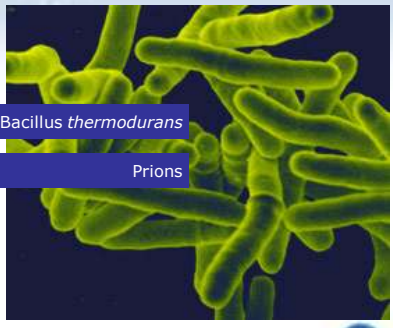


Engº Gerson R. Luqueta

Microorganismos Emergentes

Bacillus *thermodurans*

Prions

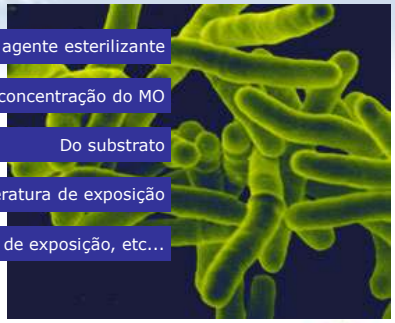


Engº Gerson R. Luqueta

O "mal" da vaca louca

Morte Microbiana

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



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 subseqüente 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.

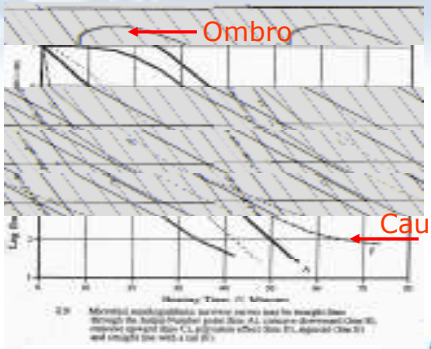
Outros tópicos

Inativaçao térmica - modelo matemático

- Modelos lineares
- Modelos não lineares

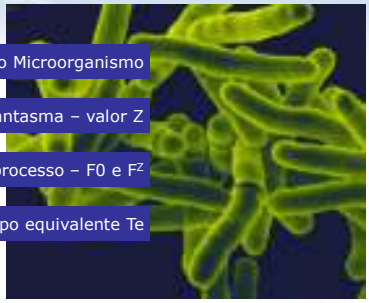
Engº Gerson R. Luqueta

Modelos matemáticos



Engº Gerson

Desenvolvimento do modelo matemático

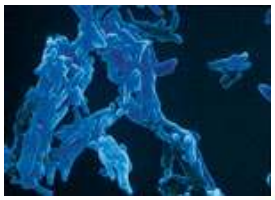


- Valores D_T do Microorganismo
- Curva Fantasma – valor Z
- Letalidade de processo – F0 e F^Z
- Tempo equivalente Te

Engº Gerson R. Luqueta

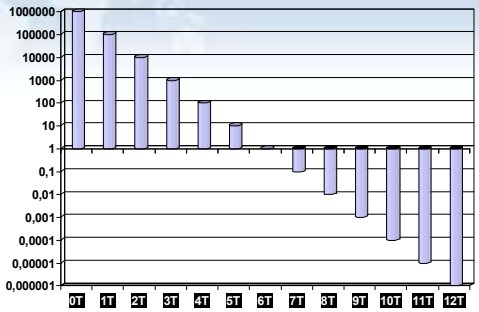
Valor D

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



Engº Gerson R. Luqueta

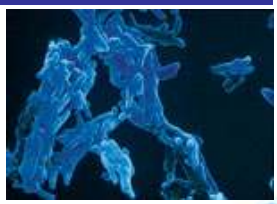
Variação do valor D



Engº Gerson R. Luqueta

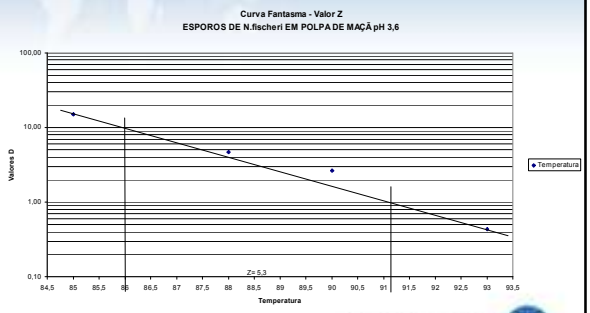
Valor Z

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



Engº Gerson R. Luqueta

Gráfico do valor Z



Engº Gerson R. Luqueta

Letalidade de Processo

Valor F – Tempo mínimo de processo

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

Exemplo:

$D_{121} = 1{,}5$

$N_0 = 10^6$

$N = 10^{-6}$

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

Engº Gerson R. Luqueta

Letalidade de Processo

Valor Fz – letalidade

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

Valor F0 – letalidade equivalente a 121°C

$$F0 = \int_0^t 10^{\frac{(T - 121{,}1)}{10}} dt$$

Engº Gerson R. Luqueta

Letalidade de Processo

Exemplo tempo equivalente

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

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

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

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

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 !

Engº Gerson R. Luqueta

Letalidade – esterilização de Prions

Departament 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

Engº Gerson R. Luqueta

Trabalhando (longe...) do biotério

Esterilização a vapor

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

Engº Gerson R. Luqueta

Esterilização a vapor

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

Engº Gerson R. Luqueta

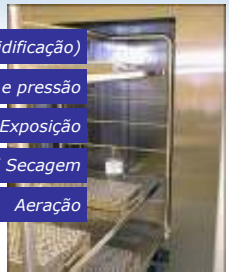
Agente esterilizante – Vapor Saturado

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

Engº Gerson R. Luqueta

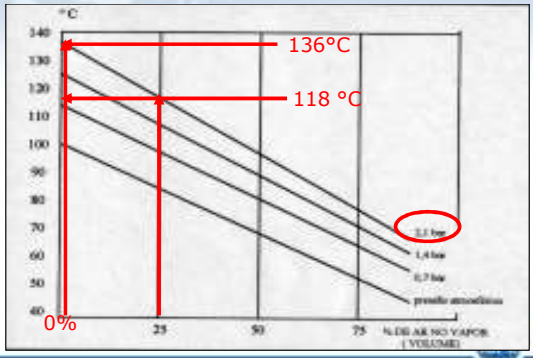
Ciclo de esterilização

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



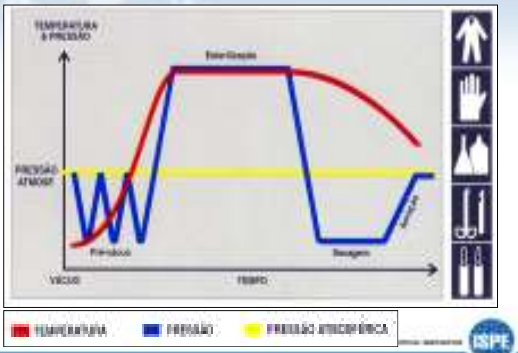
Engº Gerson R. Luqueta

Ciclo de esterilização – Mistura ar/Vapor



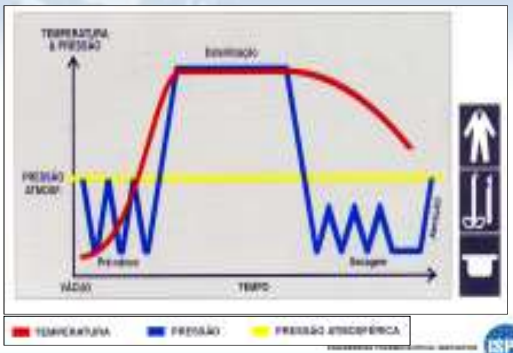
Engº Gerson R. Luqueta

Ciclo de esterilização



Engº Gerson R. Luqueta

Ciclo de esterilização

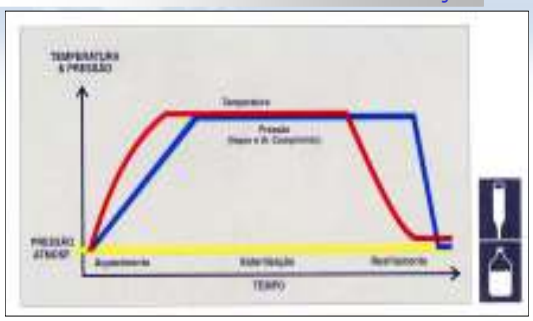


Engº Gerson R. Luqueta

Ciclo de esterilização

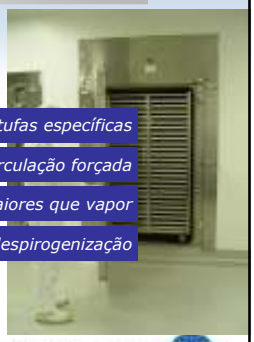
Engº Gerson R. Luqueta

Ciclo de esterilização



Engº Gerson R. Luqueta

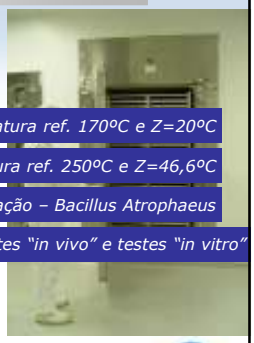
Esterilização por calor seco



- *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. 170ºC e Z=20ºC*
- *Despirogenização – Fh com temperatura ref. 250ºC e Z=46,6ºC*
- *Controle de esterilização – Bacillus Atrophaeus*
- *Controle da endotoxina bacteriana – testes "in vivo" e testes "in vitro"*

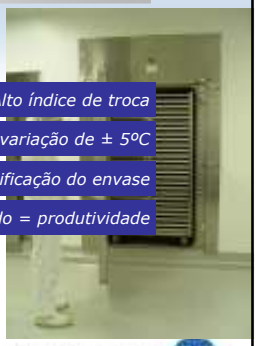
Engº Gerson R. Luqueta

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



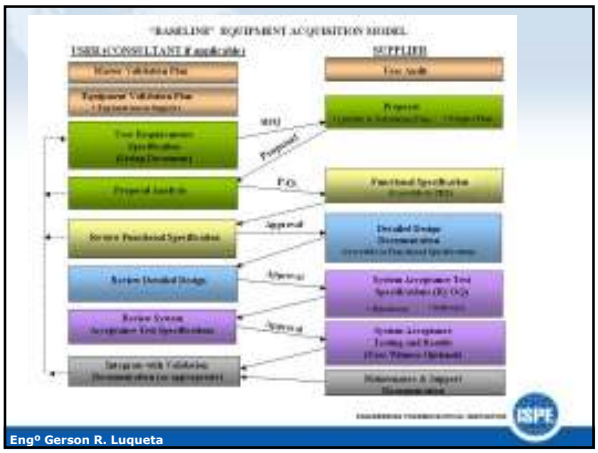
- *Circulação forçada – Alto índice de troca*
- *Fluxo turbulento – troca térmica com variação de ± 5ºC*
- *Ar de circulação na mesma classificação do envase*
- *Resfriamento forçado = produtividade*

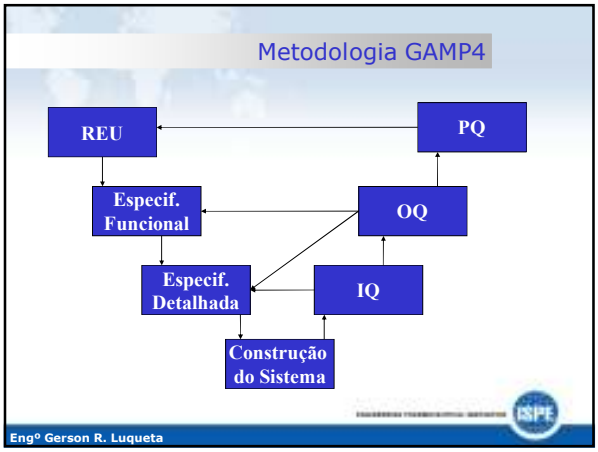
Engº Gerson R. Luqueta

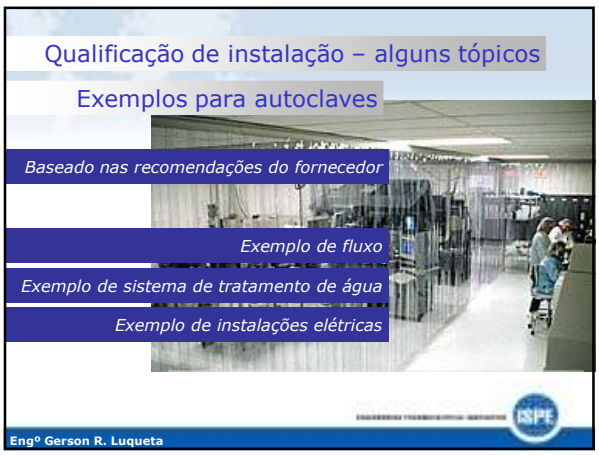
Validação dos equipamentos

- *Parte do Plano de validação da área*
- *Baseado em metodologia*
- *Deve contar com a participação do fornecedor*

Engº Gerson R. Luqueta


Engº Gerson R. Luqueta

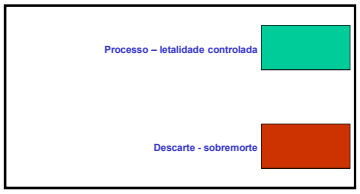

Metodologia GAMP4
REU
PQ
Especif. Funcional
OQ
Especif. Detalhada
IQ
Construção do Sistema
Engº Gerson R. Luqueta


Qualificação de instalação – alguns tópicos
Exemplos para autoclaves
Baseado nas recomendações do fornecedor
Exemplo de fluxo
Exemplo de sistema de tratamento de água
Exemplo de instalações elétricas
Engº Gerson R. Luqueta

Autoclaves em laboratórios NB-2

Equipamento para processo

Equipamento para descarte

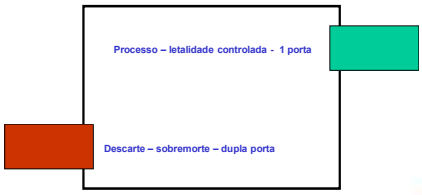


Engº Gerson R. Luqueta

Autoclaves em laboratórios NB-3

Equipamento para processo

Equipamento para descarte em barreira



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
Cadmio	≤ 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

Osmose Reversa de duplo passo

Osmose Reversa para autoclave

Destilador de múltiplos efeitos

Engº Gerson R. Luqueta

Fornecimento de energia elétrica

Fornecimento de energia estável

Aterramento adequado

Conformidade NBR-ISO11.816 e NBR5410

Engº Gerson R. Luqueta

Instalações não validadas

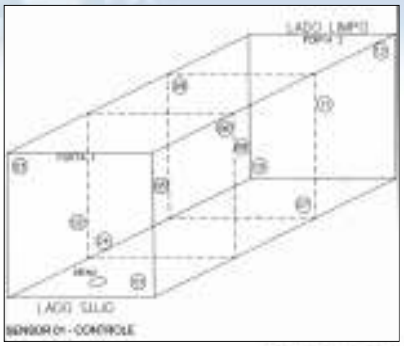
Qualificação de operação

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

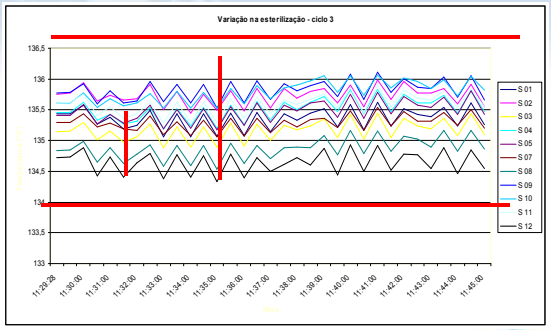
Instrumentos utilizados x prestadores

- *Instrumentos adequados ao processo*
- *Rastreabilidade pelo INMETRO / NIST*
- *Devidamente calibrados (in/out) com metodologia*
- *Preferencialmente de acordo com 21CRF part 11*
- *Executado por profissional capacitado*

Qualificação de operação - Esterilização

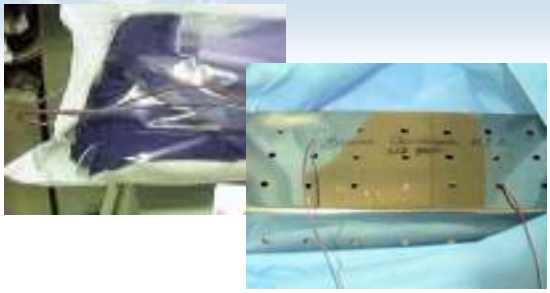


Distribuição – ISO 11.134/1996



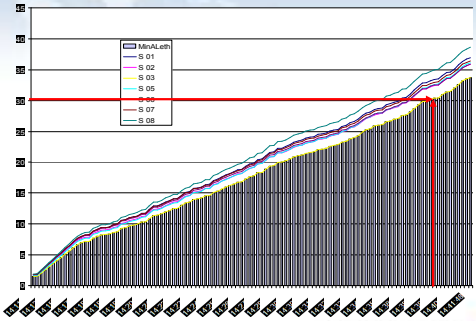
Engº Gerson R. Luqueta

OQ – estudo de letalidade



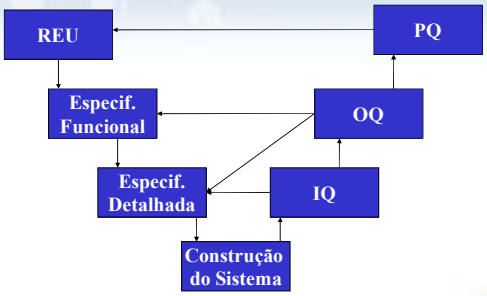
Engº Gerson R. Luqueta

OQ – estudo de letalidade



Engº Gerson R. Luqueta

Metodologia GAMP4



Engº Gerson R. Luqueta

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

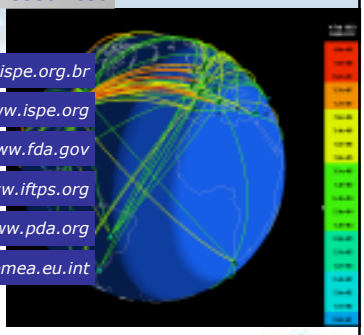
Normas, portarias e resoluções

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

OBRIGADO !

Obrigado !