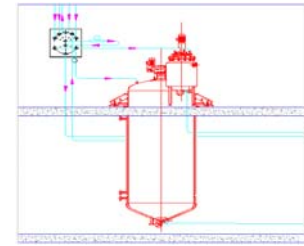


Esterilização de sistemas para fabricação de produtos farmacêuticos por Vapor Puro (SIP – Steam in place)

Rodolfo Cosentino

Não existe uma definição clara das características ou requerimentos do vapor para que possa ser considerado Puro.



Rodolfo Cosentino
Fone: +55 11 5531-2716
E-mail: rodolfo.cosentino@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Nas edições anteriores vimos diferentes tipos de limpeza, desde simples arraste (PIG) até sanitizações mais completas (WIP – CIP).

Desta vez, vamos aprofundar numa etapa que não é caracterizada como limpeza e que deverá ser executada depois de ter sido removido todo e qualquer traço de substâncias provenientes da utilização anterior dos equipamentos.

Esta etapa é a esterilização das instalações.

Nunca deverá ser considerada uma operação de limpeza como esterilização nem uma esterilização com limpeza. As duas operações são complementares.

Uma instalação Sanitizada é aquela em que o produto produzido não afeta a saúde humana nem animal podendo abrigar microorganismos em níveis aceitáveis e pré definidos.

Uma instalação Estéril é aquela na qual é eliminada toda forma de vida através dum tratamento apropriado.

A esterilização é a operação destinada a eliminar os microorganismos presentes nas instalações antes de começar uma nova produção.

Abordaremos esta matéria considerando a utilização de Vapor Puro como método de esterilização, quer dizer, eliminação de microorganismos por temperatura.

A maior aplicação da esterilização utilizando vapor Puro pode ser encontrada em indústrias de biotecnologia e farmacêuticas, onde são produzidos Injetáveis ou Gotas.

DEFINIÇÕES

Conforme a norma ASME-BPE-2002, temos as seguintes definições:

- Vapor Puro (Pure Steam): vapor produzido num gerador, que quando condensado, atinge os requerimentos de Água Para Injeção.
- Vapor Limpo (Clean Steam): vapor livre de aditivos de caldeira que pode ser purificado, filtrado ou separado. Comumente utilizado para aquecimento suplementar em aplicações farmacêuticas.
- Steam in Place (SIP): Utilização de vapor para sanitizar ou esterilizar uma peça ou equipamento sem a utilização de autoclave.

Se considerarmos as definições dadas pelo ISPE nos seus Guias para Engenharia Farmacêutica, temos o seguinte:

- Water and Steam Systems – Volume 4 – January 2001: este guia utiliza os termos “Pure Steam” e Clean Steam” como sinónimos. Não faz diferenciação entre eles e os define como vapor gerado partindo de água tratada livre de aditivos voláteis tais como as aminas ou hidrazinas e

que será utilizado para desinfecção ou esterilização térmica de um processo. Ainda define que Vapor Puro é o vapor que quando condensado atinge os requerimentos de pureza aceitáveis para a água utilizada no último enxágue das superfícies que estarão em contato com o produto.

- Sterile Manufacturing Facilities – Volume 3 – January 1999:

A sigla SIP significa Sterilize-in-place ou Steam-in-place.

Como podemos observar, não existe uma definição clara das características ou requerimentos do vapor para que possa ser considerado Puro.

Para cada caso que seja tratado, deverá ser definido junto ao usuário final, qual é a qualidade aceitável para o Vapor Puro a ser utilizado na sua instalação.

Neste artigo utilizaremos as denominações de Vapor Puro e assumiremos que SIP é a esterilização por Vapor Puro.

MÉTODOS MAIS COMUNS DE ESTERILIZAÇÃO POR CALOR

A esterilização por temperatura pode ser feita através de calor seco ou calor úmido.

Quando se fala em esterilização por temperatura, seja qual for o tipo de calor utilizado, geralmente imaginamos a utilização de uma Autoclave ou Estufa para esterilizar produtos

acabados, frascos, tampas, utensílios e até roupas.

No entanto a esterilização térmica pode ser utilizada com muito sucesso na esterilização de instalações, onde Vapor Puro fornecerá o calor úmido necessário a todas as superfícies que estarão em contato com o produto a ser fabricado, até atingir a temperatura desejada, que na maioria dos casos é de 121 °C.

PROJETO DOS SISTEMAS

Os sistemas de distribuição de Vapor Puro deverão ser projetados e construídos de forma que garantam o fluxo contínuo do vapor, sem a existência de “pontos frios” onde as temperaturas atingidas nas superfícies que estarão em contato com o produto a ser fabricado, estejam por debaixo dos limites aceitáveis e deverão utilizar materiais que não introduzam riscos à instalação de processo propriamente dita. Para que isto não aconteça, é recomendável a utilização de materiais com as mesmas características técnicas que os utilizados nas instalações de processo.

Os pontos frios podem ser provocados pela não eliminação do condensado, pela falta de circulação adequada do vapor, por insuficiência de tempo de residência do vapor dentro da instalação, por bolhas de gases que impedem a ação da temperatura agindo como isolantes ou por uma limpeza deficiente onde a sujeira residual pode abrigar micróbios do contato de vapor durante a esterilização.

Também deverá ser muito bem definida a seqüência em que serão executadas as operações de limpeza e esterilização, já que em muitos casos é necessária uma esterilização prévia à

lavagem para evitar a presença de microorganismos durante a operação de CIP, o que conduz a ter que esterilizar a instalação duas vezes no mesmo ciclo de produção.

As considerações para um projeto de SIP consistente e eficaz são muito semelhantes às considerações utilizadas num projeto CIP.

O diferencial é a finalidade de cada processo.

Isto nos leva a pensar num projeto que atenda da melhor forma possível, com a menor quantidade de elementos e de forma comum às duas operações, otimizado custos e procedimentos operativos.

As premissas para executar um projeto de SIP poderiam ser listadas como segue:

- Projetar o sistema de forma de manter-lo fechado durante a produção, CIP e SIP. Isto contribuirá a eliminação da contaminação cruzada.
- Definição das tubulações que distribuirão o Vapor Puro até as superfícies de contato com produto, tanto no traçado como no dimensionamento para garantir um fluxo contínuo sem grandes perdas de pressão. Tanques e reatores demandam uma vazão instantânea maior que as tubulações.
- Estabelecer uma separação física entre o sistema SIP e o sistema de produção instalando válvulas de bloqueio sanitárias que garantam a estanqueidade.
- Garantir a condição de “tanque ou reator não inundado” para não ter acúmulo de condensado na calota inferior.
- Especificar elementos comprovadamente sanitários que sejam aptos para receber as operações de SIP, principalmente os eliminadores de condensado.

- Prever o isolamento, drenagem e coleta ou descarte do Condensado do Vapor Puro.
- Especificar as superfícies a serem esterilizadas com acabamentos altamente polidos para evitar a corrosão.
- Assegurar uma superfície de contato entre o Vapor Puro e os microorganismos a serem destruídos sem gretas internas e fendas nas tubulações e componentes.
- Eliminar os pontos mortos em tubulações e componentes para facilitar uma distribuição homogênea de Vapor Limpo e evitar pontos frios.
- Projetar as tubulações e componentes com drenagem gravitacional para garantir a remoção de todo o condensado do sistema.
- Implementar uma automação mínima necessária para controle dos parâmetros críticos de esterilização: Temperatura do ponto mais frio da instalação / Tempo de residência da temperatura de esterilização nestes pontos / Condutividade.
- O projeto do sistema deverá minimizar o potencial de liberação de produtos ao meio ambiente.
- Proteger as pessoas de queimaduras provocadas pelo Vapor ou por contacto com superfícies quentes.
- Definir procedimentos de soldagem, passivação e montagem que atendam as Boas Práticas de Fabricação.
- Garantir acesso fácil e desimpedido aos pontos que serão testados durante a qualificação da instalação / operação e posterior validação do sistema.
- Definir tempos e seqüência de operações que garantam confiabilidade e repetibilidade. Lembremos que a esterilização deverá ser validada.

ANVISA - RDC 134

Veja a seguir apenas alguns dos parágrafos da RDC 134 que fazem referência a *esterilização*:

14.7.2. A fórmula mestra/padrão deve incluir:

f) os métodos (ou referência aos mesmos) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização;

17.11. Esterilização

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.**

17.11.2. Todos os processos de esterilização devem ser validados. O processo de esterilização deve corresponder ao declarado no relatório técnico do Registro do Produto .

17.12. Esterilização por calor

17.13.3. Deve ser assegurado que o vapor utilizado na esterilização seja de qualidade adequada ao processo e que não contenha aditivos em quantidades que possam causar contaminação do produto ou do equipamento.

EQUIPAMENTOS PARA PRODUÇÃO DE VAPOR PURO

A maneira mais econômica de produzir Vapor Puro é através da utilização de equipamentos dedicados a geração exclusiva deste vapor.

No entanto existem destiladores que são fabricados para geração não apenas de Água para Injeção

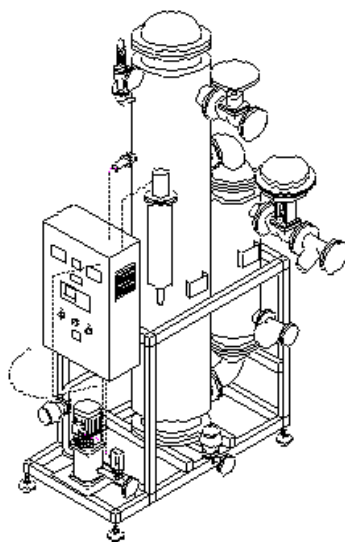
mais também Vapor Puro em forma simultânea.

O investimento inicial deste tipo de equipamentos é substancialmente maior que o investimento necessário para a compra de um Gerador de vapor Puro, porém, no caso em que a indústria utilize os dois fluidos em tempos diferentes (WFI e PS), poderá comprar apenas um destilador cujo custo final será menor do que a aquisição de dois equipamentos em separado, reduzindo também o custo de instalação.

É recomendável que dentre os materiais de construção do equipamento nas partes que tem contato direto com o Vapor Puro, não existam materiais com base cobre, preferencialmente deverá ser utilizado aço inoxidável AISI 316L com acabamento interno de rugosidade $Ra < 0,8 \mu m$.

Deverá ser comandado por um Controlador Lógico Programável (CLP) para garantir uma monitoração contínua e automática dos parâmetros críticos de Condutividade, Temperatura e, Pressão.

Os pontos para tomada de amostra deverão ter uma localização que permita um acesso fácil sem riscos de queimaduras para os operadores.



GERADOR DE VAPOR PURO

PAINÉIS DE TRANSFERÊNCIA Vs. MANIFOLDS

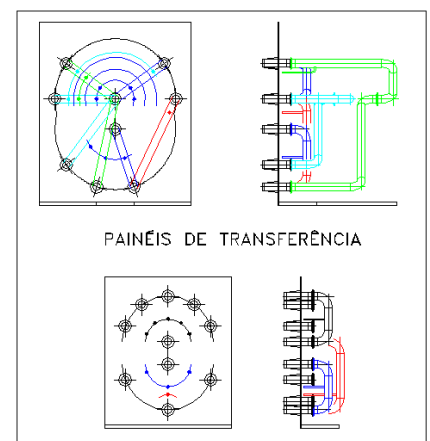
As instalações para produção de líquidos e que precisam ser esterilizadas, devem ser concebidas de forma que possam ter uma flexibilidade de operação minimizando os tempos parados dos equipamentos de fabricação e envase.

Muitas vezes é necessário executar uma operação de CIP ou SIP numa parte da instalação enquanto outra continua na fase de produção.

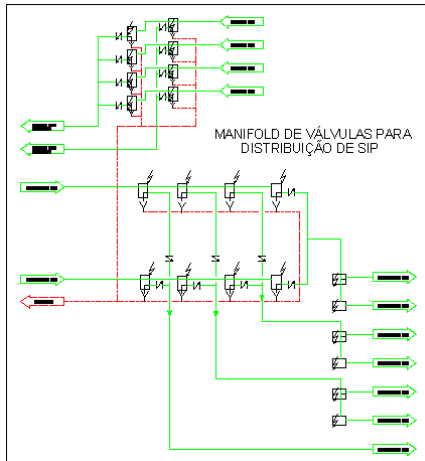
Esta flexibilidade pode ser atingida através da utilização de painéis de transferência ou manifolds de válvulas que permitem um alinhamento dos caminhos de fluxo sem a possibilidade de provocar contaminação cruzada, visto que estes sistemas propiciam uma separação física entre os diferentes trechos da instalação permitindo operações simultâneas.

Os únicos cuidados que deverão ser levados em consideração são os de não executar operações de CIP/SIP simultaneamente com a produção de um lote dentro da mesma sala.

No entanto, tanto os painéis de transferência quanto os manifolds de válvulas permitem a execução simultânea de operações de CIP/SIP sem comprometer a integridade dos sistemas de produção.



Para a construção dos manifolds de válvulas deverá ser garantida sempre a separação entre as tubulações onde está circulando produto e as tubulações onde está se fazendo CIP/SIP. Esta separação tem que ser dupla utilizando válvulas de duplo assento ou duas válvulas em série.



REGULAMENTOS E NORMAS DE REFERÊNCIA

- Resolução RDC nº 134 de 13 Julho de 2001 – DOU de 16/07/01 - ANVISA
- ASME BPE 2002 – Bioprocessing Equipment.
- ISPE Baseline – Volume 4 – Water and Steam Systems – First edition / January 2001.
- Code of Federal Regulations, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 21 CFR, Part 210 & 211, current Good Manufacturing Practices (cGMP).