



Procedimento padrão de teste de esterilidade realizado em sala Isolada

Marcus Schütte

Teste de esterilidade Uma questão de segurança

O teste de esterilidade de soluções parenterais é um critério decisivo que contribui para a segurança dos medicamentos. Sem este teste nenhuma preparação médica considerada estéril pode ser lançada no mercado. Neste artigo abordamos aspectos cruciais dos testes de esterilidade

Colírios contaminados com *Pseudomonas aeruginosa* podem levar a uma perda de visão considerável ou até mesmo à cegueira total; foi o que aconteceu com usuários

na Suécia, em 1968. Patógenos infecciosos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, que encontram o caminho para a corrente sanguínea, se multiplicam e provocam o envenenamento

do sangue, chamado septicemia, uma resposta imunológica grave aos agentes patogênicos ou suas toxinas.

De modo a evitar acontecimentos como este, as Diretrizes de Boas

Práticas de Fabricação (BPF) impõem um número crescente de requisitos que obrigam a indústria farmacêutica a certificar a segurança de medicamentos por meio da garantia de qualidade e de gestão da qualidade. Estas orientações BPF tratam não só da produção, embalagem e teste de produtos farmacêuticos, mas também do fornecimento de todos os materiais envolvidos, incluindo todas as máquinas e outros equipamentos necessários; pessoal, higiene e treinamento de pessoal também são os fundamentos básicos cobertos pelas Diretrizes BPF. Portanto, minimizar a contaminação microbiana durante a fabricação de produtos farmacêuticos é uma necessidade absoluta. Outro componente essencial dos requisitos BPF é a implementação, por parte das indústrias, do controle em processo e testes de controle de qualidade do produto final para detectar qualquer contaminação microbiológica e também para monitorar a carga microbiana.

Teste de esterilidade para liberação de lotes

Requisitos rigorosos são particularmente aplicáveis a formulações que pretendem ser estéreis, isto é, administração parenteral, destinadas à injeção, infusão ou transplante para o organismo humano ou animal. Testar a esterilidade do produto final é um processo essencial e um critério decisivo para aprovar a liberação de um lote completo de medicamento. Testar a esterilidade do produto final é obrigatório pelo fabricante ou por um laboratório certificado contratado para realizar tais testes. De acordo com as farmacopeias internacionais USP <71>, EP 2.6.1, JP 04.06, OMS (QAS / 11.413

final), testes de esterilidade não devem apenas ser realizados em parenterais, mas também são obrigatórios para a liberação de produtos oftalmológicos, pomadas, cremes, aerossóis e sólidos, tais como suturas cirúrgicas.

O método para cultivo de microrganismos do teste de esterilidade em produtos existe desde cerca de 1930. Trata-se de qualquer filtração do produto farmacêutico a ser examinado - é o método preferido atualmente de acordo com a USP <71> ou EP 2.6.1 - ou, se não for possível de outra maneira, pode-se fazer a transferência direta do produto para um meio de cultura líquido.

O teste de esterilidade deve ser realizado em um ambiente controlado e em condições assépticas, seja em um isolador, sala limpa ou laboratório que atenda aos requisitos de uma classe tipo A e que seja cercado por uma sala limpa classe B. As medidas tomadas para prevenir a contaminação da área crítica não podem afetar o crescimento de todos os microrganismos presentes em amostras submetidas a testes de esterilidade. Isso precisa ser assegurado por procedimentos de validação adequados, por exemplo, testes bacteriostáticos e fungitásticos.

Para controlar as condições ambientais, são utilizados métodos que não interferem com a proteção da área de sala limpa, tais como amostragem do ar ativo com o MD8 AirScan. Em áreas especialmente críticas, como por exemplo em testes de linha, isoladores ou equipamentos *blow-fill-seal*, os usuários contam com as altas taxas de retenção e recuperação comprovadas de filtros de membrana de gelatina (BPF) para detectar vírus e microrganismos durante o monitoramento do ar.

“ Minimizar a contaminação microbiana durante a fabricação de produtos farmacêuticos é uma necessidade absoluta. ”

As exigências sobre o sistema de teste de esterilidade, materiais e do pessoal que realizará este teste são muito altas também. Afinal, ambos os resultados falso-negativos e falso-positivos devem ser evitados (Departamento de Saúde e Serviços Humanos, Food and Drug Administration, [CBER], Escritório de Assuntos Regulatórios [ORA] US). De acordo com 21 CFR 211,25, ter pessoal bem treinado é decisivo, portanto o pessoal do laboratório deve estar focado e preparado desde o início para a aplicação em si, bem como às suas necessidades, e preparar uma lista de verificação ou URS (User Requirement Specification). Na escolha de um sistema de testes de esterilidade eles também precisam pesar os riscos dos processos contra os benefícios de custo.

Quais as regras aplicáveis aos testes de esterilidade?

Primeiramente devem ser definidos os países em que um produto farmacêutico será vendido, já que o conhecimento de Diretrizes BPF é um requisito fundamental. Por exemplo, em quase todos os países, testes de esterilidade são realizados com dois

meios de cultura e dois recipientes de teste. Para parenterais vendidos na China, uma variante de três recipientes é obrigatória. Por causa dos baixos custos trabalhistas na América do Sul e África, por exemplo, o teste de esterilidade realizado com sistemas de filtração individuais ainda faz parte da rotina dos métodos comumente utilizados. Este tipo de equipamento montado individualmente, conhecido na Alemanha como "sistema de Schiller," era difundido na Europa até 1975, porém devido ao tempo necessário para a montagem e o risco de resultados falso-positivos, este procedimento não é mais usado na Europa, Estados Unidos e Japão.

O procedimento para o ensaio de teste de esterilidade é regulamentado de forma clara: ele exige uma alimentação de pressão adequada às salas limpas, por exemplo, uma bomba peristáltica que transporta o líquido a ser filtrado nas membranas filtrantes incorporada aos copos de filtração individuais, tendo as membranas um tamanho de poro nominal de 0,45 µm que em cada teste retém de forma confiável todos os microrganismos. Os antibióticos e outras substâncias que inibem o crescimento de microrganismos, caso estejam presentes nos produtos, são lavados para fora através do bombeamento de fluido de lavagem por meio do sistema de teste de esterilidade. Se o produto a ser testado é na forma de pó, este é solubilizado utilizando meios adequados para isso. No final do processo, os dois recipientes de teste são fechados na parte inferior com um plug. Subsequentemente, os recipientes são preenchidos com o meio de cultura apropriado: Caldo CASO (Caseína Digestiva de Soja)

“ Testes de esterilidade não devem apenas ser realizados em parenterais, mas também são obrigatórios para a liberação de produtos oftalmológicos, pomadas, cremes, aerossóis e sólidos, tais como suturas cirúrgicas. ”

para a detecção de bactérias aeróbias e o Fluido Tioglicolato para a detecção de anaeróbios/bactérias aeróbias. Os fluidos de lavagem permitidos são especificados na USP <71>, porque os septos sobre os recipientes ou produto fluido de lavagem são geralmente perfurados mais de uma vez e o usuário deve assegurar que as agulhas são afiadas o suficiente para permitir perfurações múltiplas suaves e fáceis.

Para habilitar o trabalho de BPF, a rastreabilidade de lotes deve estar no local para todos os produtos utilizados, incluindo o sistema de teste de esterilidade; de preferência deve ser possível digitalizar o código de barras em cada embalagem e salvar os dados como um arquivo PDF em conformidade com o "Code of Federal Regulations" (21 CFR Part 11).

Segurança de medicamentos estéreis

Para o ensaio final de liberação do lote de produtos farmacêuticos estéreis, a Sartorius fornece kits individuais Sterisart® NF de uso único. Esses sistemas apresentam um design fechado para testar bolsas, seringas, frascos, ampolas e pós, e funcionam de acordo com o método de filtração por membrana. O objetivo de usar os kits é poder reproduzir o teste de esterilidade de maneira confiável, que não deixa espaço para resultados falso-positivos ou falso-negativos.

Durante os 14 dias de incubação - período necessário para identificar qualquer contaminação ou para validar um produto farmacêutico - podem ser necessárias a remoção de amostras ou injeção de fluidos nos recipientes de modo asséptico, como por exemplo, penicilinase para desativar antibióticos com um sistema de anel β-lactama. Hoje em dia, a amostragem e a injeção são geralmente feitas por perfuração do tubo ou por corte do tubo e, subsequentemente, pipetando na solução; isto aumenta consideravelmente tanto o risco de contaminação e o risco de lesão relacionada com punção para o utilizador.

Os riscos podem ser evitados e a amostragem pode ser feita muito mais facilmente usando versões de kits com septo. Reconhecida pelo setor médico, a tecnologia de septo tem provado a sua eficácia. O septo é vedado, e pode ser desinfetado com uma toalha umedecida com isopropanol, se necessário. Se o próprio produto farmacêutico torna o meio turvo, USP <71> recomenda: "... 14 dias após o início da incubação, as porções de transferência (cada um, pelo menos, 1 mL de meio) para novos recipientes, da mesma

“ O pessoal do laboratório deve estar focado e preparado desde o início para a aplicação em si, bem como às suas necessidades, e preparar uma lista de verificação ou URS (User Requirement Specification). ”

forma ...” versões de kits com septo permitem a transferência de fluido segura e confiável. O conceito de transferência de líquido que envolve ventilação estéril simultânea do recipiente pode ser reforçado usando uma ponta de agulha dupla. Primeiro, o aço inoxidável e pontas da agulha dupla são excepcionalmente afiadas, o que facilita consideravelmente a perfuração dos septos; em segundo lugar, estas agulhas são mais fáceis de manusear em comparação com as agulhas individuais, assim como não é necessário um filtro de ventilação separado. ■

Marcus Schütte – Gerente de Produto de Microbiologia na Sartorius Stedim Biotech GmbH, Goettingen, Alemanha.

Contato local:
Sartorius do Brasil
Tel.: 11 4362-8900
leadsbr@sartorius.com



Especiais
Edição 2

> visite nossas ofertas

RET® control-visc + labworldsoft® **Grátis**
= a partir de R\$ 9.700 (com todos os impostos inclusos)

Para maiores informações sobre nossos produtos e para fazer seu pedido, por favor visite:
www.ika.com/ikaspecials



designed
for scientists

IKA® do Brasil
Avenida José de Souza Campos,
243, Sala 61 - Campinas - SP
CEP 13030-300 - Brasil
Tel. +55 19 3772-9600
Fax +55 19 3772-9601
info@ika.net.br · www.ika.com