

Liberação Paramétrica (LP) de produtos farmacêuticos através da letalidade acumulada (Valor F) associado à letalidade do indicador biológico (IB) lethality.
Parte 1: Definições e Conceitos

*THEREZA CHRISTINA VESSONI PENNA¹, Marco Antonio Stephano¹, FÁBIO
NUNES DIAS² João Luiz Elias³*

¹*Department of Pharmaceutical Technology, School of Pharmaceutical Science,
University of São Paulo, SP, Br.*

² Nipro Indústria e Comércio de Produtos Cardiopulmonares Ltda.

³Aster Produtos Médicos Laboratories, Sorocaba, SP, Br

¹*E-mail: tcvpenna@usp.br

Parametric release of pharmaceutical products through accumulated lethality (F-value) associated to biological indicator (BI) lethality. Part 1. Definitions and concepts.

Parametric release (PR) of pharmaceutical products aims the release of terminally sterilized lots of products based upon the compliance with well defined and qualified critical parameters, which are monitored in every corresponding cycle of sterilization process. Therefore, once a sterilization process is fully validated and operates consistently, a combination of physical sterilization data, expressed in accumulated lethality (F-value) and associated to biological indicator (BI) resistance (D-value) can provide more accurate information than the sterility test, regarding the release of terminally sterilized product to the marketplace.

INTRODUÇÃO

Segundo a Farmacopéia Japonesa (JP <13 – Sterility Assurance for Terminally Sterilized Pharmaceutical Products>, ed. XIV), os produtos farmacêuticos para os quais a esterilização terminal é aplicada deve garantir um nível de segurança (esterilidade) $\leq 10^{-6}$.

O nível de segurança ou de esterilidade ($\leq 10^{-6}$) pode ser certificado através da validação do processo de esterilização com base em processos físicos e microbiológicos; porém não pode ser aferido com exatidão por testes de esterilidade dos produtos esterilizados.

Segundo a Farmacopéia Japonesa (JP XIV), **Liberação paramétrica** – **LP** - constitui-se em um conjunto de procedimentos e medidas que podem ser aplicados quando:

- ✚ o sistema de esterilização for CLARAMENTE DEFINIDO,
- ✚ os pontos de CONTROLE são CLARAMENTE ESPECIFICADOS,

o sistema do processo de esterilização for validado empregando-se INDICADORES BIOLÓGICOS APROPRIADOS.

DEFINIÇÕES:

Para os fins da Liberação Paramétrica podemos estabelecer o seguinte glossário de definições (JP XIV):

- **Esterilização Terminal:** Um processo através do qual um produto é esterilizado em sua embalagem final e que permite mensurar e avaliar, numericamente, a letalidade microbiológica.
- **Validação:** Protocolo de Procedimentos para obtenção, registro e interpretação de dados/resultados necessários para confirmar os parâmetros do processo de fabricação em face das especificações predeterminadas do produto.
- **Validação de Processo** é o estabelecimento de evidência documentada (Protocolo) que, com alto grau de segurança, ateste Boas Práticas de Fabricação de determinado processo produtivo por ter este observado especificações e características de qualidade predeterminadas - FDA, 1987, CE, 1991, Anexo 15 - 2000.
- **Revalidação:** Protocolo de validação regularmente praticado, segundo parâmetros cinéticos pré-estabelecidos, para confirmar que o processo é consistente e confere ao produto as especificações predeterminadas. A revalidação deve confirmar que as variáveis e os intervalos aceitáveis são permissíveis para qualificar consistentemente o produto de acordo com as especificações pré-determinadas.
- **Qualificação de equipamento**, acessórios, sistemas e áreas: Este procedimento fornece evidências que os equipamentos e seus acessórios, assim como áreas controladas, foram apropriadamente selecionados, corretamente instalados, e são operados de conformidade com as especificações previstas.
- **Qualificação de operação:** Este procedimento oferece evidências que confirmam física, química e microbiologicamente que o equipamento, operado de acordo com as instruções de operação, é capaz de conferir ao produto as especificações definidas.
- **Sistema de suporte para qualificação operacional:** Sistema associado aos elementos que integram o processo de esterilização, por exemplo, qualidade da água de aquecimento e de resfriamento; qualidade do vapor; qualidade do ar; qualidade do gás esterilizante (óxido de etileno);
- **Instrumentos de controle:** Auxiliam no controle físico dos equipamentos, acessórios, e na medição e registro de parâmetros físicos (temperatura, umidade, pressão, tempo etc.)
- **Sistema de qualidade:** Envolve procedimentos, recursos e estrutura organizacional do fabricante (responsabilidades, autoridades, relação entre estes) necessários para implementar sistema de gerenciamento da qualidade.

- **Sistema de controle de mudança:** Um sistema elaborado com capacidade para avaliar todas as mudanças possíveis que possam vir a influenciar a qualidade do produto farmacêutico, de forma a garantir que o processo é continuamente controlado.
- **Valor F₀** é o tempo equivalente ao tempo de processo necessário, à temperatura de referência de esterilização, para garantir um nível de letalidade (esterilidade) ao produto ($\leq 10^{-6}$), considerando $z = 10^{\circ}\text{C}$ e valor D (do indicador biológico no produto) à mesma temperatura de referência de esterilização.
- **Liberação paramétrica:** Liberação de um produto baseada na avaliação de registros de produção e de parâmetros críticos do processo de esterilização (temperatura, umidade, pressão, tempo) devidamente qualificados por meio de protocolos de validação e revalidação em substituição aos testes de esterilidade (e/ou biocarga do produto final).

Para a validação de processo de esterilização, o fabricante deve desenvolver protocolo abrangendo os seguintes itens:

- As obrigações do pessoal responsável pela validação e da hierarquia operacional;
- O período de validação do processo de esterilização e frequência dos procedimentos de validação;
- O sistema de qualidade prevendo modificações e aprovações nos planos de validação;
- O registro, avaliação e aprovação dos resultados de implementação de sistemas e procedimentos de validação da esterilização;
- O arquivo dos documentos com os resultados das validações realizadas;

Os procedimentos de validação, que objetivam a liberação paramétrica do produto devem incluir:

1. Qualificação do produto:
 - 1.1 Certificação das características físico-químicas e microbiológicas da matéria prima e do produto final.
2. Qualificação do equipamento, acessórios e demais componentes prevendo:
 - 2.1. Qualificação de instalação
 - 2.2. Qualificação operacional
3. Qualificação de desempenho
 - 3.1. Qualificação de desempenho físico
 - 3.2. Qualificação de desempenho microbiológico

Os procedimentos de validação a serem praticados com regularidade, estabelecendo o histórico do processo produtivo e gerando resultados que serão utilizados na renovação da licença de fabricação do produto, devem incluir:

1. Revalidação quando mudanças ou alterações são praticadas no equipamento, processo e ou produto.

2. Revalidação periódica, pré-determinada para avaliar a repetibilidade do processo.
3. Avaliação dos resultados obtidos nas validações do processo e a esterilidade atingida, ou seja, assegurar se o nível de letalidade foi atingido.
4. Geração de relatório escrito com os resultados da validação da esterilização e disponibilizá-los para certificação do processo produtivo.
5. Gerenciamento diário do processo de esterilização.

Para a liberação paramétrica ser admitida, se faz imperativo o controle da biocarga na matéria-prima do produto, das embalagens e do produto para esterilização. A biocarga é avaliada por meio de método específico e previamente validado. Quando necessário, os microrganismos sobreviventes devem ser isolados, caracterizados e identificados e a sua resistência deve ser avaliada e comparada em relação ao indicador biológico (Valor D) selecionado para determinado processo de esterilização.

Os indicadores biológicos utilizados na validação do processo de esterilização e no controle diário deste processo devem ser definidos e especificados no protocolo pertinente ao processo de esterilização. Quando o IB é utilizado para o controle do processo diário, ele deve ser certificado quanto à carga padrão no carreador considerado, e avaliado quanto à sua resistência ao processo de esterilização, ao produto considerado (valor D), e à temperatura de referência do processo, necessários para o cálculo do valor F.

CONCEITOS

Liberação do produto

Para a liberação do produto os pontos críticos de controle do processo de esterilização por calor úmido e os registros pertinente ao processo de manufatura e esterilização do produto em questão devem incluir:

- Desempenho dos indicadores biológicos na qualificação físico-microbiológica;
- Histórico dos parâmetros de processo, e da qualificação operacional, sendo o desempenho avaliado através do valor F à temperatura de referência de esterilização;
- Variação da pressão e temperatura com o tempo de processo que geram o valor F;
- Configuração da carga do produto, para diferentes apresentações;

Na qualificação operacional do processo, acessórios, utilitários e instrumentos de controle, necessários à esterilização por calor úmido, determinam qualidade e precisão do processo e devem prever:

- Qualidade da água e do vapor utilizados;

- Qualidade do ar introduzido na câmara de esterilização para restaura a pressão (ou por qualquer outro motivo);
- Qualidade da água utilizada para aquecimento e resfriamento;
- Precisão dos instrumentos de controle da temperatura;
- Precisão dos instrumentos de controle de pressão;
- Precisão dos instrumentos de controle de tempo;
- Outros itens quando necessários.

Segundo a Farmacopéia Americana (USP <1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products – Parametric Release, ed. 29) A liberação paramétrica é definida como a liberação de carga ou lotes de produtos submetidos à esterilização terminal através do cumprimento de parâmetros críticos do processo de esterilização, sem a necessidade de realização do teste de esterilidade. Portanto, a liberação paramétrica dispensa a realização do TESTE DE ESTERILIDADE, alcançando-se, por conseguinte, uma redução do tempo de quarentena.

A liberação paramétrica é uma possibilidade quando o processo de esterilização é muito bem conhecido, estabelecido, validado e monitorado.

A sincronização de todas as variáveis de processo e seu monitoramento pontual concorre para a liberação segura, valorizando todas as etapas do processo, sem a necessidade de se realizar os testes de esterilidade, reduzindo a quarentena deles decorrente.

Como a LP surgiu de uma necessidade de se fortalecer o conceito de qualidade do processo produtivo, forçosamente sua implementação exige investimento em processos de qualidade que se justifica pela possibilidade de rápida utilização dos estoques de matéria prima e venda final de produtos, com a consequente redução dos custos operacionais, incluindo armazenagem, e otimizando a capacidade de produção.

O conceito de liberação paramétrica é a confirmação da adequação do nível de esterilidade do produto certificado, e atestado, rotineiramente por parâmetros físicos, os quais são bem definidos, previsíveis, mensuráveis; sendo a letalidade do ciclo de esterilização qualificada através do uso de indicador biológico (USP 30) adequado ao produto, à embalagem e ao agente esterilizante selecionado.

os parâmetros físicos são aferidos, qualificados e validados com microrganismos resistentes ao processo, os indicadores biológicos (ib). a esterilidade acumulada do processo (valor F), que assegura o nível de esterilidade ("sterility assurance level - SAL") do produto, depende da aferição dos parâmetros físicos do processo através do IB adequado à natureza do produto.

Portanto, para o processo de **esterilização terminal, perfeitamente validado, certificado, e operando com consistência, a associação dos registros físicos de temperatura (garantindo letalidade acumulada) com a resistência do IB, pode assegurar**, com maior precisão de que o teste de esterilidade, o nível de esterilidade (SAL) do produto final liberado ao mercado.

O uso de liberação paramétrica para processos de esterilização (USP 30) necessita da aprovação prévia de órgãos regulatórios, que devem exigir um processo de esterilização com dados de validação bem documentados que certificam que os produtos comercializados sejam estéreis (garantindo o nível de esterilidade definido e confirmado) e atendam aos requisitos descritos no teste de esterilidade (que se faz desnecessário frente à confirmação do nível de esterilidade atestado ao produto pelo processo).

Segundo Farmacopéia Americana (USP30), se faz importante considerar as limitações do teste de esterilidade na avaliação dos produtos terminalmente esterilizados. Para o processo certificado, o teste de esterilidade tem sua sensibilidade comprometida e é estatisticamente limitado na avaliação da esterilidade destes produtos, devido à baixa probabilidade de encontrar unidades contaminadas. O teste de esterilidade aplicado ao produto final é estatisticamente discutível e limitado quanto à acuidade, pois, a amostragem de carga submetida ao teste não caracteriza o universo da configuração do lote, não sendo, portanto adequado para certificar a esterilidade do produto.

Igualmente, o teste de esterilidade investiga a presença de microrganismos aeróbios, fungos e leveduras; e microrganismos anaeróbios e microaeróbios. Os testes de biocarga analisam microrganismos aeróbios mesófilos (e/ou termófilos), incluindo microrganismos esporoformadores. Destes dados periodicamente obtidos, os critérios de biocarga máxima devem ser estabelecidos para cada etapa do fluxo produtivo. Portanto, os produtos processados por esterilização terminal representam a categoria de produtos farmacêuticos estéreis de menor risco à saúde. Diferentes de produtos assepticamente manufaturados, em ambientes controlados (salas limpas e ambientes sanitizados), produtos terminalmente esterilizados asseguram a LETALIDADE dos microrganismos presentes na BIOCARGA.

Dos processos de esterilização existentes, quatro são potencialmente qualificados para a liberação paramétrica: calor úmido, calor seco, óxido de etileno e radiação ionizante. Os produtos estéreis obtidos por esterilização terminal devem atender a um nível de segurança de esterilidade mínima (NSE ou SAL "sterility assurance level") da probabilidade de permanecer pelo menos uma unidade contaminada em um milhão de unidades processadas (10^{-6}). A evidência (histórico) da probabilidade de sobrevivência ($SAL \geq 10^{-6}$) ser atingida deve ser confirmada periodicamente para diferentes ciclos de esterilização.

Probabilidade de sobrevivência de biocarga no produto final ou Nível de Garantia de esterilidade

- ✓ A presença de microrganismos viáveis em qualquer unidade de carga pode ser expressa em termos de probabilidade.
- ✓ Embora esta probabilidade possa ser reduzida a um número muito baixo, ela nunca pode ser reduzida a zero.
- ✓ A probabilidade deve ser expressa como um nível de garantia de esterilidade.

- ✓ Define-se produto estéril aquele livre de microrganismos viáveis, isto é, que não crescem durante a conservação ou armazenamento (vida útil de prateleira).
- ✓ Compreende-se como ESTERILIDADE o estado do produto de estar livre de microrganismos viáveis (que cresçam durante o período de vida útil deste produto).
- ✓ Na prática a ausência de microrganismos não é absoluta, porém a probabilidade de sobrevivência é estimada através do NÍVEL DE LETALIDADE que ASSEGURA O NÍVEL DE ESTERILIDADE (SAL) estabelecida.
- ✓ O NÍVEL que ASSEGURA ESTERILIDADE (Sterility Assurance Level – SAL) da carga é geralmente expresso em 10^{-n} (função exponencial).
- ✓ Por exemplo, entende-se por 10^{-6} (1:1000000) como sendo a probabilidade de um microrganismo viável estar presente em um milhão de unidades de produto após a esterilização.

**Conceito de Letalidade PARA A Liberação Paramétrica
STERILITY ASSURANCE LEVEL (SAL $\geq 10^{-6}$)**

- ✓ *O processo de esterilização paramétrica, frequentemente, não se baseia na resistência da biocarga, pois exigiria extensivo conhecimento dos microrganismos contaminantes do produto pré-esterilização.*
- ✓ O processo deve ASSEGURAR a probabilidade da não esterilidade de apenas UMA UNIDADE CONTAMINADA em 1.000.000 (10^6) de unidades produzidas.

Significa ASSEGURAR NÍVEL DE ESTERILIDADE (SAL) de apenas 1 unidade contaminada em 1.000.000 (10^6) unidades produzidas, simbolizado por SAL de $10^{-6} = 1$ unidade não estéril : 10^6 unidades produzidas.

O processo de esterilização associado do indicador biológico à biocarga é escolhido quando o produtor deseja um processo de esterilização que demonstre a inativação de um grande número de microrganismos presentes no indicadores biológicos, que são reconhecidamente resistentes aos processo de esterilização. Esta associação exige o conhecimento da biocarga total do produto e sua resistência ao processo de esterilização (USP 30).

Portanto, para a qualificação do processo de esterilização e quantificação do nível de esterilidade atingido, o conhecimento da biocarga no produto e a resistência que esta biocarga oferece ao processo deve ser avaliada para garantir o sucesso da esterilização terminal.

A quantificação da população de BIOCARGA deve incluir a avaliação da PRESENÇA DE bactérias ESPOROFORMADORES, através da contagem associada à ATIVAÇÃO TÉRMICA, que exclui as células vegetativas e qualifica a presença de esporos. Caso afirmativo deve-se investigar se os esporos são

provenientes de bactérias mesofílicas ou termófilas, através da contagem de mesófilos e de esporos mesófilos e termófilos!! Portanto, a escolha do indicador biológico não exclui a avaliação da biocarga da solução envasada, pois dependendo da natureza e quantidade microbiana na solução, assim também, do tempo de espera entre o envase e o processo, a esterilização terminal não elimina as substâncias pirogênicas e ainda ativa formas esporuladas sobreviventes ao processo. Para minimizar qualquer risco de contaminação, a BIOCARGA, associada ao produto envasado e ao tempo de espera entre o envase e o processo de esterilização, deve ser criteriosamente controlada e investigada por testes de endotoxina. A confirmação de pirogênios no produto final, acima dos limites especificados, é o melhor indicador da existência de elevada contaminação microbiana (BIOCARGA) nas etapas anteriores à esterilização terminal, validada em função do indicador biológico (IB). A garantia da qualidade na preparação, envase e esterilização do produto é de fundamental importância. As embalagens devem ser certificadas para assegurar e manter a integridade do produto. o processo de esterilização terminal deve garantir a manutenção da integridade da embalagem para a conservação do produto ao nível de esterilidade estabelecida.

A resistência relativa do indicador biológico selecionado em relação à biocarga deve ser estabelecida empregando o produto. Normalmente são empregados indicadores biológicos com uma carga de cerca de 10^6 esporos por indicador para este tipo de processo. Ciclos de exposição são conduzidos para determinar resistência relativa ou valor D entre o produto inoculado com o indicador biológico e a biocarga encontrada. Este processo é frequentemente empregado para desenvolvimento de ciclos de esterilização de produtos parenterais empregando esterilização terminal e esterilização de produtos para saúde por óxido de etileno.

O processo de sobremorte é usado quando o artigo a ser esterilizado é completamente inerte ao agente esterilizante e as condições drásticas do processo de esterilização não promovem alteração das características do produto. Quando empregado este processo, o conhecimento da biocarga é necessário, especialmente dados da contagem da biocarga e a presença de microrganismos formadores de esporos. Neste caso, os dados sobre a biocarga não necessitam ser minuciosos como para os outros dois processos (biocarga total do produto e indicador biológico-biocarga). Geralmente, os indicadores biológicos resistentes ao processo contendo cerca de 10^6 são utilizados pra estabelecer o ponto final do processo de esterilização. Este processo é então duplicado para prover um SAL de 10^{-6} para o indicador biológico. A premissa é que este processo excederá os requisitos necessários para inativar a biocarga para um SAL de 10^{-6} (12 D ou 12 ciclos logarítmicos percorridos na curva de morte do indicador biológico). Este processo é comumente empregado para esterilização de componentes metálicos, ferramentas e equipamentos esterilizados para posterior uso no ambiente de produção asséptica.

Validação dos Processos de Esterilização

O Processo validado associa SAL 10^{-6} = 1 unidade contaminada em 10^6 unidades de carga esterilizada. à condição de BIOCARGA monitorada e controlada.

O teste de esterilidade se torna desnecessário para processos de esterilização terminal rotineiramente monitorados, demonstrando que foram alcançadas as condições satisfatórias pré determinadas e validadas de esterilização.

Como instalar o processo de Liberação Paramétrica

- Processo de esterilização deve ser muito bem estabelecido, controlado e monitorado.
- Protocolo validado de processo de esterilização:
- Controle de instalação e operacional do autoclave;
- Os parâmetros críticos de processo, configuração de carga, pressão interna do autoclave, temperatura de distribuição e de penetração na unidade da carga, ponto frio e ponto quente da configuração da carga e tempo de esterilização estabelecidos;
- Monitoramento completo do processo operando: controle de cada acessório que comanda cada um dos parâmetros de processo.
- Avaliar os riscos possíveis e criar protocolos de ação corretiva para prevenir e controlar todos os tipos de riscos. Criar ação corretiva para minimizar os riscos não controláveis.
- CONHECER e AVALIAR RISCOS e criar protocolos de monitoração que deve ser projeto evolutivo e contínuo, preparado conjuntamente aos operadores do processo.
- 'Treinamento e validação diária preventiva de todos os riscos passíveis de interferir no processo.
- PROTOCOLO de CONTROLE de RISCOS para cada configuração de carga de esterilização.

A liberação paramétrica primeiramente requer a definição do processo de esterilização e a validação para atender a um nível de segurança de esterilidade de 10^{-6} na inativação da biocarga. A validação da maioria dos processos de esterilização inclui a validação de parâmetros físicos e da eficácia microbológica por intermédio do uso dos indicadores biológicos. O uso dos indicadores biológicos para estabelecer ou periodicamente validar o processo de esterilização por radiação gama não é exigido. Contudo para a validação do processo de esterilização por calor úmido, os indicadores biológicos (IB) devem ser usados pois fornecem recurso de comparação entre dados de letalidade medidos fisicamente e a letalidade biológica.

Letalidade Paramétrica é função da natureza da BIOCARGA e da resistência da população de esporos no IB

Portanto, a letalidade paramétrica aceitável para processo validado estabelece SAL 10^{-6} (SAL= **NÍVEL que ASSEGURA ESTERILIDADE** ou

nível de segurança de esterilidade do produto) associado ao controle da BIOCARGA monitorada, à NATUREZA da EMBALAGEM, ao TIPO de INDICADOR BIOLÓGICO (IB) e à variação de temperatura de processo.

- ✓ A categoria do processo monitorado por INDICADOR BIOLÓGICO (IB) associado à BIOCARGA e combinada ao processo de Sobre-Morte ou "Over kill" exige IB com população aproximada de 10^6 esporos por indicador biológico.
- ✓ Escolha do microrganismo esporoformador inoculado no IB é dependente do frasco que acondiciona o produto. Portanto, para a qualificação do processo de esterilidade e quantificação do nível de esterilidade atingido, o conhecimento da biocarga no produto e a resistência que esta biocarga oferece ao processo deve ser avaliada para garantir o sucesso da esterilização terminal.

PORTANTO:

- ✓ A quantificação da população de BIOCARGA deve incluir a avaliação da PRESENÇA DE bactérias ESPOROFORMADORES, através da contagem associada à ATIVAÇÃO TÉRMICA, que exclui as células vegetativas e qualifica a presença de esporos. Caso afirmativo, deve-se investigar se os esporos são provenientes de bactérias mesofílicas ou termófilas.
- CONTAGEM DE TOTAL DE MESÓFILOS E DE ESPOROS MESÓFILOS SE FAZ IMPERATIVO na pesquisa da BIOCARGA!!

Esporos bacterianos são altamente resistentes às condições ambientes adversas e são usados como indicadores biológicos (IB) na avaliação do nível de esterilidade atingido e de possíveis falhas operacionais.

INDICADOR BIOLÓGICO (IB) consiste de unidade com microrganismo específico, de concentração conhecida, resistente ao agente esterilizante, com taxa de morte previsível, quando exposto a processos de esterilização.

O Indicador Biológico (IB) adequado deve apresentar uma população de esporos e uma resistência ao processo de esterilização superiores àquelas dos microrganismos originalmente presentes no produto a ser esterilizado. Os IB são utilizados para assegurar o nível de esterilidade; validar ciclos de esterilização; monitorar os mesmos ciclos; caracterizar os pontos de menor acesso da carga do produto ao agente esterilizante.

A termoresistência do indicador biológico varia com o ambiente, e deve ser determinada na SPGV antes de ser associado aos parâmetros físicos de processo. O Tempo de redução decimal (valor D) à temperatura de processo (Tr) dos esporos de IB nas SPGV, é o parâmetro de resistência mais importante para o IB.

- ❖ A Resistência Térmica e população inicial de esporos no IB determinam os critérios de letalidade da LP
- ❖ A avaliação da resistência térmica do IB, associado à LP, deve fornecer a natureza da morte (inativação) microbiana, através da curva de

sobrevivência, que relaciona a população esporos (IB) sobrevivente ao tempo de processo.

- ❖ Tempo de redução decimal (valor D) à temperatura de processo (T_r) é o tempo necessário para reduzir 1 ciclo logarítmico ou 90% da população inicialmente presente no meio em questão.
- ❖ Através da curva de sobreviventes, o tempo de redução decimal (valor "D") é determinado.
- ❖ O tempo máximo de processo (t) à temperatura de processo (T_r) é um múltiplo do valor D, ou seja: $t = n \cdot D_{(T_r)}$, onde "n" quantifica a população IB destruída.
- ❖ O tempo de processo é definido para atingir a probabilidade de sobrevivência (ou falha do processo) do IB em SAL 10^{-6} .
- ❖ A População inicial no IB, $N_0 = 10^6$ esporos por unidade, assegura ao processo atingir 12 ciclos Log_{10} de inativação desta população no IB.

IB substitui a biocarga do produto em população e resistência, e associa-se ao método sobremorte. Pois, IB defini os parâmetros do processo de esterilização, para que o nível de esterilidade seja atingida em $\text{SAL} \geq 10^{-6}$.

A continuidade do artigo abordará os parâmetros cinéticos de resistência do IB, aplicado como base na qualificação de desempenho do processo, relacionado à determinação do valor F e à acuidade referente ao SAL, assegurando a esterilidade da unidade de carga.

Referências Bibliográficas:

ISO 11134 – International Standard: Sterilization of Health Care Products - Requirements for

Validation and Routine Control - Industrial Moist Heat Sterilization, 1994.

ISO 11135 – International Standard: Medical Devices-Validation and Routine Control of

Ethylene Oxide Sterilization, 1994.

ISO 11138:2006 Partes 1 a 5 – International Standard: Sterilization of health care products – Biological indicators, 2006.

Nogaroto, S.L.; Penna, T.C.V. Desinfecção e Esterilização. *Atheneu*, São Paulo, 2006.

RDC nº 210 de 04 de agosto de 2.003 – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária.

The United States Pharmacopeial Convention (USP 30), NF25 – The National Formulary. Rockville, MD, USA, 2007.

General Information:

<1211> Sterilization and Sterility Assurance - Methods of Sterilization

<1035> Biological Indicators for Sterilization

<1222> Terminally Sterilized Products.

THE JAPANESE PHARMACOPEIA, 14^a Edition, 2002.

