

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Revisão bibliográfica sobre o monitoramento em salas
limpas de processamento asséptico na indústria
farmacêutica**

Soraia Caldas Araújo

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo

Orientadora: Prof. Dra. Marina Ishii

SÃO PAULO

2024

RESUMO

De grande relevância em aspectos técnicos na cadeia produtiva da indústria farmacêutica, salas limpas e ambientes associados controlados devem garantir um controle de contaminação, seja de partículas ou de microrganismos, a níveis apropriados para a realização de atividades sensíveis à contaminação. Neste sentido, este trabalho pretende realizar estudo de revisão bibliográfica, com o fim de explorar o papel crítico das salas limpas na indústria farmacêutica, abordando a importância de seu cumprimento e regulamentações envolvidas. Além disso, pretende examinar as últimas inovações e tendências no *design* e uso de salas limpas para garantir que os produtos farmacêuticos estéreis atendam aos padrões de qualidade e segurança exigidos. Espera-se com o desenvolvimento deste trabalho contribuir com as discussões acerca do tema e a importância do profissional farmacêutico neste cenário.

Palavras-chave: processamento asséptico, ambientes e processos assépticos, limites microbianos em salas limpas, contaminação, taxa de contaminação, controle de contaminação.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Lister pulverizando ácido carbólico no paciente..... | 09 |
| Figura 2: Sala de cirurgia usando “sala limpa” improvisada. Inglaterra, década de 1960..... | 10 |
| Figura 3: Representação gráfica dos limites de concentração para classes ISO blowselecionadas..... | 16 |
| Figura 4: Processo de criação da tecnologia Blow-Fill-Seal..... | 22 |
| Figura 5: Principais subsistemas de um sistema de aquecimento, ventilação e ar-condicionado (HVAC)..... | 25 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Classes de limpeza do ar para partículas em suspensão..... | 15 |
| Tabela 2: Classificação de ar da Área Limpa conforme FDA..... | 17 |
| Tabela 3: Limites para partículas em suspensão no ar..... | 19 |
| Tabela 4: Limites recomendados para monitoramento microbiológico de áreas limpas durante a operação..... | 19 |
| Tabela 5: Comparação de diferentes sistemas de classificação de partículas transportadas pelo ar para áreas limpas..... | 20 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| ABNT | Associação Brasileira de Normas Técnicas |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATP | Adenosina Trifosfato |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| CCS | <i>Contamination Control Strategy</i> |
| CGMP | <i>Current Good Manufacturing Practice</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EU | <i>European Union</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FS | <i>Federal Standard</i> |
| GMP | <i>Good Manufacturing Practice</i> |
| HEPA | <i>High Efficiency Particulate Air</i> |
| HVAC | <i>Heating, Ventilation and Air-conditioning</i> |
| ICH | <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> |
| IN | Instrução Normativa |
| INMETRO | Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia |
| ISO | <i>International Organization for Standardization</i> |
| LED | <i>Light Emitting Diode</i> |
| MAPA | Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento |
| NBR | Norma Brasileira |
| PIC/S | <i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> |
| RABS | <i>Restricted Access Barrier Systems</i> |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| TRS | <i>Technical Report Series</i> |
| US | <i>United States</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA..... | 6 |
| 2. OBJETIVO..... | 7 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 8 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 8 |
| 4.1 HISTÓRICO SOBRE USO DE SALAS LIMPAS..... | 8 |
| 4.2 DIRETRIZES E REGULAMENTAÇÃO..... | 11 |
| 4.3 CLASSIFICAÇÃO DE ÁREAS LIMPAS..... | 13 |
| 4.3.1 NBR ISO 14644-1..... | 14 |
| 4.3.2 ÁREA CLASSE 100, 10.000 e 100.000..... | 16 |
| 4.3.3 ÁREAS GRAU A, B, C ou D..... | 18 |
| 4.4 PROCESSAMENTO ASSÉPTICO..... | 20 |
| 4.4.1 BLOW-FILL-SEAL..... | 20 |
| 4.5 MONITORAMENTO DE SALAS LIMPAS..... | 22 |
| 4.5.1 VALIDAÇÃO DE TESTES..... | 22 |
| 4.5.1.1 MEDIA FILL..... | 23 |
| 4.5.2 SISTEMAS DE FILTRAÇÃO DE AR HVAC..... | 24 |
| 4.5.3 MONITORAMENTO AMBIENTAL..... | 26 |
| 4.5.4 VESTIMENTAL E PESSOAL..... | 26 |
| 4.5.5 INFRAESTRUTURA PREDIAL..... | 27 |
| 4.6 AUTOMAÇÃO E TECNOLOGIA..... | 28 |
| 4.6.1 NOVAS DIRETRIZES SOBRE DESIGN DE CONSTRUÇÃO DAS SALAS LIMPAS..... | 28 |
| 4.6.2 FUTURO DAS SALAS LIMPAS..... | 30 |
| 5. CONCLUSÃO..... | 31 |
| 6. BIBLIOGRAFIA..... | 33 |
| 7. ANEXOS..... | 39 |

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A indústria farmacêutica desempenha um papel crucial na sociedade ao fornecer medicamentos seguros e eficazes para os pacientes. Dentre estes produtos, destacam-se os produtos estéreis, que, por serem particularmente mais sensíveis à contaminação, requerem condições especiais de produção para garantir a sua integridade e eficácia e por isso são produzidos nos chamados ambientes de processamento asséptico controlados, chamados também de salas limpas. Essas salas são projetadas e mantidas com rigorosos padrões de controle ambiental para evitar a contaminação microbiana, partículas e outros contaminantes que poderiam comprometer a qualidade e a segurança dos medicamentos (ANDRADE, 2023).

Para a indústria farmacêutica, existem duas categorias de produtos estéreis: aqueles produzidos por processamento asséptico ou por esterilização terminal. No caso da esterilização terminal, as etapas de enchimento e selagem dos recipientes dos produtos são feitas em ambiente controlado para minimizar a contaminação microbiana e de partículas do produto em processo, e para ajudar a garantir que o processo de esterilização subsequente seja bem-sucedido. Na maioria dos casos, o produto, o recipiente e o fechamento têm baixa carga biológica, mas não são estéreis. O produto em seu recipiente final é então submetido a um processo de esterilização, como calor ou irradiação. Já em um processo asséptico, o medicamento, o recipiente e o fechamento são primeiro submetidos a métodos de esterilização separadamente, conforme apropriado, e depois reunidos (FDA 2004).

Conforme descrito pela ISO 13408, o processo asséptico é definido como o manuseio em esterilidade de produtos, recipientes e outros dispositivos em um ambiente devidamente controlado, no qual o ar fornecido, materiais, equipamentos e pessoal são estritamente regulamentados para garantir a manutenção da esterilidade. Como recomendado pela FDA 2004, a escolha pelo processamento asséptico na indústria farmacêutica deve ser feita tão somente para produtos farmacêuticos que, devido à sua natureza, não podem ser esterilizados em seu

recipiente final, uma vez que seriam afetados em qualidade e em efetividade, caso fossem submetidos a uma esterilização terminal.

São exemplos de produtos por processamento asséptico: medicamentos estéreis, princípios ativos estéreis a granel, produtos intermediários estéreis, excipientes, produção e conservação de células-tronco, determinados dispositivos médicos, soluções parenterais, dentre outros (DAMASO, 2016).

Portanto, compreende-se que para a produção de medicamentos estéreis por processamento asséptico, é imprescindível que todo processo ocorra em um ambiente controlado, onde a quantidade de microrganismos e de partículas são mantidos em níveis mínimos e onde a intervenção humana é minimizada. Esses ambientes são bem estabelecidos na indústria, e são denominados salas limpas ou áreas limpas.

Os principais métodos e mais consolidadas práticas utilizadas para monitoramento do processamento asséptico em salas limpas na indústria farmacêutica, envolvem: monitoramento ambiental, filtragem e controle de ar, protocolos de vestimenta e higiene, automação e tecnologia, e validação de testes. Os quais este trabalho irá abordar cada um detalhadamente.

Como resultado, o monitoramento de ambientes de processamento asséptico é fortemente regulamentado e rigorosamente inspecionado pelas autoridades regulatórias, e seu estudo constante e atualizado garante que salas limpas e ambientes controlados associados forneçam um controle de contaminação (partículas e microrganismos) a níveis apropriados para a realização de atividades sensíveis à contaminação (DAMASO, 2016). As empresas e fornecedores, bem como o profissional farmacêutico responsável, devem estar atentos aos processos de fabricação, que, segundo Do Nascimento (2023), devem ser capazes de fornecer os produtos farmacêuticos com a qualidade exigida e que atendam às suas especificações.

2. OBJETIVO

Este projeto pretende realizar revisão da literatura sobre conceitos e parâmetros aplicados no controle microbiano e monitoramento em salas limpas de processamento asséptico na indústria farmacêutica, de modo a explorar o papel crítico das salas limpas na indústria farmacêutica, abordando a importância de seu cumprimento e regulamentações envolvidas. Além disso, examinar as últimas inovações e tendências no design e uso de salas limpas para garantir que os produtos farmacêuticos estéreis atendam aos padrões exigidos de qualidade e segurança.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho, será realizada uma revisão bibliográfica acerca do tema. Serão considerados os artigos científicos e de divulgação, publicados nos últimos 25 anos, bem como as normativas vigentes publicadas pelas Agências Reguladoras; a revisão de literatura será realizada em base de dados como SciELO, Google Scholar e PubMed utilizando-se de palavras-chave como: ambientes e processos assépticos, limites microbianos em salas limpas, contaminação, taxa de contaminação, controle de contaminação, em inglês, espanhol e português. Caso seja necessário, outras palavras-chave relacionadas ao tema serão incluídas na pesquisa. Não serão considerados os artigos que não estiverem diretamente relacionados ao tema deste trabalho.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 HISTÓRICO SOBRE USO DE SALAS LIMPAS

De acordo com dados históricos da medicina datados no livro de Whyte (2013), o conceito de sala limpa surgiu pelas mãos do cientista e cirurgião britânico *Lord* Lister, em meados de 1860, época na qual levanta-se o questionamento sobre a elevada taxa de mortalidade em pós-operatórios. Neste contexto, após inúmeras observações, Lister verificou que mais da metade dos pacientes amputados acabavam morrendo por complicações de sepse, chegando à conclusão de que as infecções adquiridas após as cirurgias estavam diretamente associadas com as bactérias presentes nos utensílios usados e no ambiente da sala de operações.

Desta forma, Lister desenvolveu uma solução antisséptica à base de fenol para pulverizar na sala cirúrgica, nas mãos dos profissionais de saúde, nos utensílios operatórios e na área exposta do paciente (Figura 1), com o objetivo de eliminar as bactérias, prevenir as infecções no pós-operatório e reduzir as taxas de mortalidade, obtendo êxito e constituindo a base científica para o desenvolvimento das salas limpas como conhecemos hoje.



Figura 1: Lister pulverizando ácido carbólico no paciente. Fonte: Google imagens.

Com o passar do tempo, inúmeras evoluções ocorreram na área da medicina, ampliando os conhecimentos sobre ambientes estéreis como, por exemplo, na estrutura da sala de cirurgia e na importância da circulação do ar. Além disso, outros tipos de produtos e serviços também se depararam com a necessidade de esterilização do ambiente.

O uso de áreas limpas em outros ramos, além da área da Saúde, alcançou grande desenvolvimento durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), período em que se fez progressos significativos no tema dos ambientes limpos, uma vez que havia necessidade de controlar doenças, ao mesmo tempo em que se desenvolvia produtos de guerra.

A maior diferença e avanço no que diz respeito ao controle do ambiente veio com a implantação de ventilação unidimensional com ar filtrado, isto é, um sistema

de ventilação com uma única direção. Até a década de 1940, a ventilação artificial raramente era utilizada nos ambientes hospitalares, não havendo preocupação com a contaminação pelo ar do ambiente, sendo tão somente após a Segunda Guerra Mundial o entendimento de que a ventilação era um fator essencial para o controle da contaminação. Na década de 1960, foi desenvolvido o sistema unidirecional de ventilação e o fluxo de ar direcionado passou a ser usado como forma de remover agentes contaminantes em hospitais (Figura 2). Em 1966, essa técnica possibilitou a redução de 9% para 1,3% das infecções durante e após as operações. Charnley e Hayworth tentaram aperfeiçoar o "efeito pistão" do fluxo para baixo. Em vez de usar todo o teto da sala de cirurgia, eles restringiram a mesma a uma área menor, melhorando assim a circulação de ar para baixo. Foi usada uma "sala limpa" de dimensões de 2,13 m x 2,13 m localizada dentro da sala de cirurgia, como mostrado na Figura 2 (WHYTE, 2013).



Figura 2: Sala de cirurgia usando “sala limpa” improvisada. Inglaterra, década de 1960. Fonte: DE CARVALHO, 2021.

Na primeira metade do século XIX, todo esse conhecimento foi expandido. O uso de metodologias de sala limpa foram altamente diversificados e seus campos de aplicação foram ganhando espaço para modelos e *layouts* conhecidos até os dias de hoje, possibilitando métodos eficientes e adaptados às novas realidades para os mais diversos segmentos: indústria farmacêutica, indústria alimentícia, indústria

microeletrônica, medicina veterinária, hospitais, clínicas de saúde, dentre outras (DE CARVALHO, 2021).

4.2 DIRETRIZES E REGULAMENTAÇÃO

Todo o monitoramento em salas limpas de processamento asséptico deve ser realizado, sujeitando-se às normas, através de controle de: partículas, pressão, ambiental (manutenção de temperatura e umidade conforme necessidades específicas), sistemas de ventilação (fluxo uniforme), protocolos de vestimenta e higiene, sendo todas estas classificações de segurança para a pureza do ar.

Quando se trata de regulação e normas, as normas técnicas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e do INMETRO, bem como as resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e da Food and Drug Administration (FDA) são os principais parâmetros a serem seguidos para projetar e construir salas limpas, além de outros requisitos particulares a cada processo ou procedimento que uma empresa pode adotar (MASSI, 2022).

No Brasil, a RDC nº 301/2019 (ANVISA) define a área limpa como a área com controle ambiental definido de contaminação particulada e microbiana, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes dentro da área. Ainda nesta resolução, é definido que Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido.

As Boas Práticas de Fabricação, por sua vez, foram implantadas no Brasil pela Portaria nº 16 de 6 de março de 1995, cuja publicação designou a necessidade de implementação de fiscalização e inspeção nas indústrias farmacêuticas, fiscalização esta que ocorria por meio de um roteiro de perguntas que, de acordo com as respostas, gerava uma classificação de atendimento às BPF, portanto ainda muito simplório (LUCHI et al., 2024).

Com o intuito de buscar harmonização com as normas internacionais, a ANVISA em linha com o PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), tornou vigente em agosto/2019 a INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 35 que descreve os requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos estéreis em adição à RDC 301/2019 (LUDWIG, 2019). Ainda, a IN 35/2019 dispõe de boas práticas de fabricação complementares a medicamentos estéreis, e em seu Art.3º, especifica a necessidade de fabricação de tais medicamentos em ambientes de área limpa com devida entrada de materiais, equipamentos, e pessoal por antecâmaras.

O PIC/S, por sua vez, é um acordo cooperativo informal aberto às autoridades sanitárias que possuem sistema de inspeção de Boas Práticas de Fabricação similares entre si. Além de harmonizar os procedimentos, o PIC/S possibilita a integração de uma rede de autoridades sanitárias, assegurando confiança mútua. A Anvisa tornou-se membro do PIC/S em janeiro de 2021, junto com a Arábia Saudita e a Ucrânia (PIC/S, 2024).

Em 2022 a ANVISA realizou a atualização mais recente sobre o tema de BPF, com a publicação da RDC nº 658, de 30 de março de 2022, ao expressar as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Já no âmbito internacional, utilizam-se as normas ISO, que são padrões internacionais desenvolvidos pela *International Organization for Standardization*, uma organização independente e não governamental, cujo principal objetivo é garantir a qualidade, segurança e eficiência de produtos, serviços e sistemas industriais ao redor do mundo, ajudando a harmonizar práticas e facilitar o comércio global (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2024).

Existem normas ISO para praticamente todas as áreas da indústria, incluindo gestão de qualidade, ambiental e segurança da informação. No que se refere ao controle microbiano e monitoramento em salas limpas de processamento asséptico na indústria farmacêutica, as normas ISO 14644 e ISO 14698, de 1999 e 2003, respectivamente, são as principais referências.

A norma ISO 14644 é a mais utilizada no mundo, e dispõe os requisitos para o projeto, construção e monitoramento de salas limpas, e também define as classes ISO a serem utilizadas na especificação da limpeza do ar de salas limpas e ambientes controlados, dividindo as salas limpas em nove classes. Além disso, a norma também prescreve o método padrão para ensaios e procedimentos de determinação de concentração de partículas em suspensão. Já a ISO 14698 complementa a ISO 14644, e foca no controle da contaminação em salas limpas e ambientes controlados.

Além da ISO, órgãos reguladores internacionais como a Food and Drug Administration Agency (FDA) dos Estados Unidos, e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) também fornecem contribuições através de publicações de guias de boas práticas para produtos farmacêuticos estéreis. Entretanto, vale destacar que estes guias descrevem um determinado tópico mas não apresentam responsabilidades legalmente aplicáveis, portanto expressam-se tão somente como recomendações da agência responsável.

Neste contexto de processamento asséptico em salas limpas, destaca-se por contribuição e como uso de referência da FDA: o Guia para Produção Industrial de Medicamentos Estéreis por Processamento Asséptico (do inglês, Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing) que se destina a subsidiar os fabricantes a atender os requisitos atuais, seguindo as especificações das Boas Práticas de Fabricação (Current Good Manufacturing Practice – CGMP); e por contribuição e como uso de referência da União Europeia e do Comitê PIC/S: EU GMP Anexo 1 “Fabricação de Medicamentos Estéreis”, especificamente a integração com as diretrizes do ICH Q9 (Gestão de Risco de Qualidade) e Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutica).

4.3 CLASSIFICAÇÃO DE ÁREAS LIMPAS

Como veremos neste tópico, o monitoramento de ambientes de processamento asséptico em salas limpas foi resultado de uma construção ao longo dos anos de contribuições das principais entidades regulatórias mundiais (ISO, FDA,

EMA, WHO), até chegar nas consolidadas e bem conhecidas normas que temos no mercado hoje.

Por conta disso, e somado ao fato de que elas passam por atualizações para garantir sua eficácia e segurança dos processos, alguns conceitos e escolhas de terminologias ficaram diferentes entre si e também possuem pequenas diferenças entre os limites máximo aceitáveis. Porém, todos são válidos para serem utilizados como referência internacional e é de fundamental importância que o farmacêutico responsável saiba correlacionar a classificação adotada pela sua empresa em comparação com as demais existentes, pois em um monitoramento de auditoria, por exemplo, o auditor pode usar uma outra terminologia e, no entanto, é exatamente a mesma classificação que a empresa possui (KRIPPNER, 2019).

4.3.1 NBR ISO 14644-1

A norma NBR ISO 14644-1 de 2005 – Salas limpas e ambientes controlados associados – Parte 1: Classificação da limpeza do ar – é uma norma da ABNT equivalente à norma ISO. Ela define a sala limpa como a sala na qual a concentração de partículas em suspensão no ar é controlada; onde ambiente é construído e utilizado de maneira a minimizar a introdução, geração e retenção de partículas dentro da sala; e onde outros parâmetros relevantes, como, por exemplo, temperatura, umidade e pressão, são controlados conforme necessário.

Diferentemente das resoluções da ANVISA e dos guias de GMP publicados pelos diversos órgãos regulatórios internacionais como FDA, EMA, OMS, etc., a NBR ISO 14644-1 não é uma norma específica para as indústrias farmacêuticas. Como destacado por Krippner (2019), ela é aplicável para salas limpas em geral, instaladas nas diversas indústrias como: farmacêutica, veterinária, microeletrônica, espacial, etc., e é utilizada para classificação das salas limpas quanto a partículas em suspensão no ar, ou seja, esta norma não trata de contaminação por microorganismos.

A NBR ISO 14644-1 estabelece 9 classes de limpeza, que são definidas com base na concentração de partículas no ar e são classificadas de ISO 1 a ISO 9,

sendo que ISO 1 é a “mais limpa” e ISO 9 é a “menos limpa”. A Tabela 1 mostra a classificação conforme NBR ISO 14644-1, e a Figura 2 traz a sua representação gráfica. Vale destacar que, segundo normativa, a classificação não define o estado de ocupação da sala. Isso significa que para especificar uma sala limpa conforme esta norma é necessário completar com o estado ocupacional, ou seja, é necessário dizer que a sala é ISO Classe 7 em repouso, ou em operação. Para classificação de uma sala limpa é importante também informar o tamanho de partícula de interesse, uma vez que a norma estabelece vários tamanhos de partícula (ver tabela 1).

| Número de classificação ISO (N) | Limites máximos de concentração (partículas/m ³ de ar) para partículas iguais ou maiores que os tamanhos considerados | | | | | |
|---------------------------------|--|---------|---------|------------|-----------|---------|
| | 0,1 µm | 0,2 µm | 0,3 µm | 0,5 µm | 1 µm | 5 µm |
| ISO Classe 1 | 10 | 2 | | | | |
| ISO Classe 2 | 100 | 24 | 10 | 4 | | |
| ISO Classe 3 | 1 000 | 237 | 102 | 35 | 8 | |
| ISO Classe 4 | 10 000 | 2 370 | 1 020 | 352 | 83 | |
| ISO Classe 5 | 100 000 | 23 700 | 10 200 | 3 520 | 832 | 29 |
| ISO Classe 6 | 1 000 000 | 237 000 | 102 000 | 35 200 | 8 320 | 293 |
| ISO Classe 7 | | | | 352 000 | 83 200 | 2 930 |
| ISO Classe 8 | | | | 3 520 000 | 832 000 | 29 300 |
| ISO Classe 9 | | | | 35 200 000 | 8 320 000 | 293 000 |

Tabela 1: Classes de limpeza do ar para partículas em suspensão.

Fonte: ABNT NBR ISO 14644-1:2005.

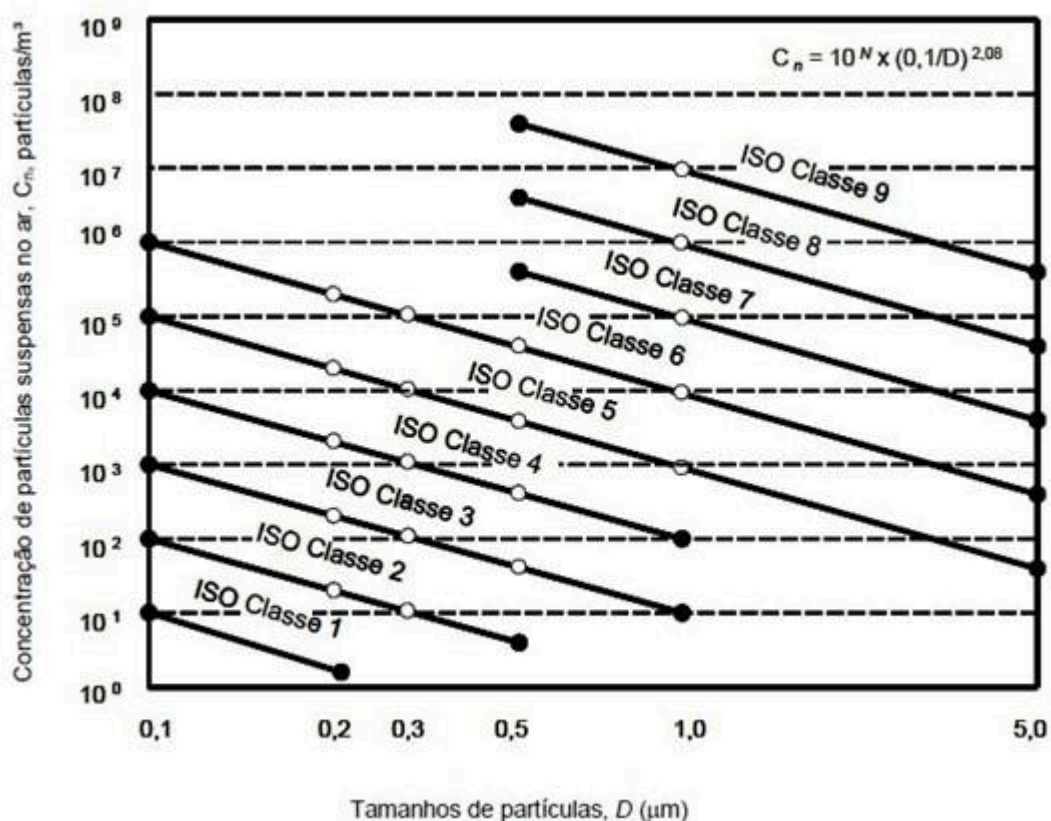


Figura 3: Representação gráfica dos limites de concentração para classes ISO selecionadas. Fonte: ABNT NBR ISO 14644-1:2005.

4.3.2 ÁREA CLASSE 100, 10.000 e 100.000

A classificação de áreas limpas em classes 100, 10.000 e 100.000 foi estabelecida pela *US Federal Standard 209* e foi comumente utilizada pelo Brasil até 1999, com a publicação da ISO 14644-1 no mesmo ano. Segundo a normativa, a designação da classe era definida como o número máximo de partículas em suspensão no ar com diâmetro igual ou superior a 0,5 micrômetros (μm) por metro cúbico de ar, permitido para uma sala limpa de uma determinada classe. Por exemplo, em uma sala classe 10.000, o número máximo de partículas com diâmetro igual ou superior a 0,5 micrômetros (μm) permitido seria de 10.000 partículas/ft³.

O período de transição entre a classificação da área limpa conforme *US Federal Standard 209* e a classificação conforme ISO 14644-1 não foi fácil para os usuários se acostumarem, já que a ISO passou a estabelecer o número de classe

relacionado com partículas de diâmetro 0,1 µm ao invés de 0,5 µm, como era na FS 209 (KRIPPNER,2019).

Em 2004 a FDA publicou um documento chamado *FDA Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice*. O documento uniu a terminologia já estabelecida pela FS 209 (classe 100, 10.000 e 100.000) e correlacionou com a classificação ISO, o que facilitou muito a compreensão dos usuários (Tabela 2). Portanto, através da publicação do guia, a designação de classe 100, 10.000 e 100.000 continua sendo válida, apesar da FS 209 estar cancelada.

| Classificação da Área Limpa (partículas 0,5 µm/ft ³) | Designação ISO | Partículas/m ³ ≥ 0,5 µm | Amostragem ativa do ar Níveis de ação (UFC/m ³) | Placas de sedimentação Níveis de ação (diâm. 90 mm; UFC/4 horas) |
|--|----------------|------------------------------------|---|--|
| 100 | 5 | 3 520 | 1 | 1 |
| 1 000 | 6 | 35 200 | 7 | 3 |
| 10 000 | 7 | 352 000 | 10 | 5 |
| 100 000 | 8 | 3 520 000 | 100 | 50 |

Tabela 2: Classificação de ar da Área Limpa conforme FDA. Fonte: FDA, 2004.

Um ponto importante é que o documento estabeleceu os limites somente para as partículas ≥ 0,5 µm (limites para as partículas ≥ 5,0 µm não foram estabelecidos). Além disso, é importante destacar que ao se afirmar que uma sala é classe 10 000, por exemplo, para que a especificação seja completa, é necessário complementar a informação com o estado ocupacional desta sala, ou seja, é necessário dizer que a sala é classe 10 000 em repouso ou em operação, pois o documento da FDA não especifica o estado ocupacional da sala, em se tratando de partículas em suspensão no ar. E, ao contrário das partículas em suspensão no ar, FDA estabelece que os níveis de ação para contaminação microbiológica, tanto para as amostragens ativas quanto para as amostragens passivas, são para as áreas em operação (KRIPPNER, 2019).

4.3.3 ÁREAS GRAU A, B, C ou D

A designação de área limpa em grau A, B, C ou D está baseada na *EU GMP ANNEX 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products*. Segundo o guia temos que:

Grau A: é a zona crítica para operações de alto risco (por exemplo, linha de processamento asséptico, zona de enchimento, recipiente de rolha, embalagem primária aberta ou para fazer conexões assépticas sob a proteção do primeiro ar). Normalmente, tais condições são fornecidas por uma proteção de fluxo de ar localizada, como estações de trabalho de fluxo de ar unidirecional dentro de RABS ou isoladores. A manutenção do fluxo de ar unidirecional deve ser demonstrada e qualificada em toda a área de grau A. A intervenção direta (por exemplo, sem a proteção da tecnologia de barreira e porta-luvas) na área de grau A pelos operadores deve ser minimizada por instalações, equipamentos, processo e design de procedimentos.

Grau B: para preparação e enchimento assépticos, esta é a sala limpa de fundo para o grau A (onde não é um isolador). As diferenças de pressão de ar devem ser monitoradas continuamente. Salas limpas de grau inferior ao grau B podem ser consideradas onde a tecnologia de isolador é usada.

Grau C e D: Estas são salas limpas usadas para realizar estágios menos críticos na fabricação de produtos estéreis preenchidos assepticamente ou como um fundo para isoladores. Elas também podem ser usadas para a preparação/enchimento de produtos esterilizados terminalmente.

Este guia aparece como uma contribuição às demais normativas internacionais ao estabelecer os limites para as partículas em suspensão no ar nos estados ocupacionais “em repouso” e “em operação”. Vale ressaltar que diferentemente do guia da FDA, a EU GMP também define os limites para partículas de diâmetro $\geq 5,0 \mu\text{m}$ e $\geq 0,5 \mu\text{m}$ (Tabela 3).

| Grau | Número máximo permitido de partículas por m ³ igual ou maior que o tamanho especificado | | | |
|------|--|----------|--------------------|--------------------|
| | Em repouso | | Em operação | |
| | ≥ 0,5 µm | ≥ 5,0 µm | ≥ 0,5 µm | ≥ 5,0 µm |
| A | 3 520 | 29 | 3 520 | 29 |
| B | 3 520 | 29 | 352 000 | 2 930 |
| C | 352 000 | 2 930 | 3 520 000 | 29 300 |
| D | 3 520 000 | 29 300 | Não predeterminado | Não predeterminado |

Tabela 3: Limites para partículas em suspensão no ar. Fonte: *EU GMP ANNEX 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products*.

Note que, segundo guia europeu, para o grau D, os limites de operação não são pré-determinados e o fabricante deve estabelecer limites de operação com base em uma avaliação de risco e em dados de rotina, quando aplicável.

Em adição, a EU GMP também estabelece limites de contaminação microbiológica durante monitoramento em operação, veja tabela 4 a seguir. Note que, segundo guia europeu, para o grau A, qualquer crescimento deve resultar em uma investigação.

| Grau | Limites recomendados para contaminação microbiológica | | | |
|------|---|--|---|---|
| | Amostra de ar UFC/m ³ | Placas de sedimentação (diâm. 90 mm) UFC/4 horas | Placas de contato (diâm. 55 mm) UFC/placa | Teste de contato de luva 5 dedos UFC/luva |
| A | sem crescimento | | | |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

Tabela 4: Limites recomendados para monitoramento microbiológico de áreas limpas durante a operação. Fonte: *EU GMP ANNEX 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products*.

Além da EU GMP, a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*) também adota o mesmo sistema para classificação de áreas limpas, ou seja, em graus A, B, C ou D. O documento de referência é o *WHO TRS 902 – 2002 – Annex 6 – Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products*, ele apresenta duas tabelas, uma para limites de partículas em suspensão no ar e outra para contaminação microbiológica, todas muito similares às tabelas da EU GMP, com apenas algumas diferenças nos valores estabelecidos como limite, devido à revisões periódicas do guia europeu, onde esses limites sofreram modificações.

Uma contribuição da WHO está no *WHO Technical Report Series, No. 902, 2002*, que faz uma correlação entre a classificação de áreas limpas conforme diversos documentos de referência (Tabela 5).

| WHO (GMP) | EUA (209 E) | EUA (habitual) | ISO/TC (209) | EU (GMP) |
|-----------|-------------|----------------|--------------|----------|
| Grau A | M 3.5 | Classe 100 | ISO 5 | Grau A |
| Grau B | M 3.5 | Classe 100 | ISO 5 | Grau B |
| Grau C | M 5.5 | Classe 10 000 | ISO 7 | Grau C |
| Grau D | M 6.5 | Classe 100 000 | ISO 8 | Grau D |

Tabela 5: Comparação de diferentes sistemas de classificação de partículas transportadas pelo ar para áreas limpas. Fonte: *WHO Technical Report Series, No. 902, 2002*.

4.4 PROCESSAMENTO ASSÉPTICO

4.4.1 BLOW-FILL-SEAL

A tecnologia *Blow-fill-seal* (BFS) é um processo automatizado pelo qual os recipientes são formados, enchidos e selados em uma operação contínua, garantindo que o produto seja manipulado em condições estéreis. Esta tecnologia de fabricação inclui economias no processamento de fechamento de recipientes e redução da intervenção humana e é frequentemente usada para enchimento e embalagem de produtos oftálmicos, de cuidados respiratórios e, com menos frequência, injetáveis (FDA, 2004). De acordo com Ivanov et. al (2022), temos três etapas fundamentais:

- a) Moldagem de recipientes: o termoplástico é continuamente extrudado em um formato tubular. Quando o tubo atinge o comprimento correto, o molde fecha e o parison é cortado. A parte inferior do parison é fechada com um conjunto de mandíbulas de retenção. O molde é então transferido para uma posição sob a estação de enchimento.
- b) Enchimento de recipientes: o conjunto do bico abaixa no parison até que os bicos formem uma vedação com o gargalo do molde. A formação do recipiente é concluída aplicando um vácuo no lado do molde do recipiente e soprando ar filtrado estéril no interior do recipiente. O sistema de enchimento eletrônico patenteado fornece uma dosagem precisa do produto no recipiente. Os bicos então se retraem para sua posição original.
- c) Vedação do recipiente: após a conclusão do processo de enchimento, a parte superior do recipiente permanece semi fundida. Moldes de vedação separados fecham para formar a parte superior e selam hermeticamente o recipiente. O molde abre e o recipiente é então transportado para fora da máquina.

O ciclo é então repetido para produzir outro recipiente cheio. Os recipientes cheios são testados e verificados para garantir que atendam às especificações muito rigorosas estabelecidas para tais produtos. A duração do ciclo completo é entre 10-18 segundos, dependendo do design do recipiente e da quantidade de líquido a ser enchido.

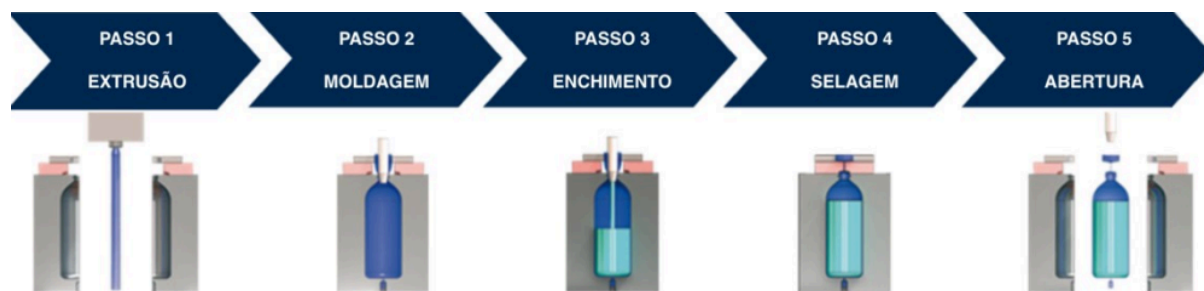


Figura 4: Processo de criação da tecnologia Blow-Fill-Seal (Adaptado de: Ivanov et. al (2022)).

4.5 MONITORAMENTO DE SALAS LIMPAS

4.5.1 VALIDAÇÃO DE TESTES

Todas as normas e recomendações, em conjunto, são essenciais para garantir que os produtos para a saúde sejam fabricados em um ambiente controlado e livre de contaminantes microbiológicos, já que, em comparação à esterilização terminal, o processo asséptico apresenta mais variáveis que devem ser analisadas e monitoradas para garantir a qualidade e efetividade da fabricação do produto farmacêutico. A validação dos processos, portanto, contribui significativamente para garantir a qualidade do medicamento (FDA, 2004).

Para isso, testes de simulação são realizados, sendo o mais utilizado o *Media Fill*, procedimento utilizado na indústria farmacêutica e de produtos estéreis para avaliar a eficácia dos processos de esterilização e enchimento de produtos - envolve o preenchimento de recipientes vazios com um meio de cultura estéril, simulando assim o processo de enchimento real, a fim de garantir que não haja contaminação microbiana durante a produção de medicamentos ou produtos estéreis (LIBERATO, 2019).

Um bom programa de controle microbiológico começa com a compreensão dos riscos de contaminação microbiana no processo de fabricação e identificação de possíveis tipos de contaminantes. Desse modo, a identificação do microrganismo auxilia no reconhecimento da possível fonte de contaminação e, assim, propicia

o desenvolvimento de um melhor mecanismo de controle microbiológico sobre a linha de produção asséptica.

Em qualquer ambiente onde operações humanas estão presentes, a contaminação microbiana é, em algum nível, inevitável, e na maioria das vezes o resultado do monitoramento sugere pessoas como fonte de contaminação. Por isso o monitoramento ambiental deve ser frequentemente revisado para assegurar que a instalação opere em um estado validado, garantindo a qualidade e segurança do produto final (XAVIER,2020).

4.5.1.1 MEDIA FILL

De acordo com FDA (2004), uma operação de processamento asséptico deve ser validada usando um meio de crescimento microbiológico no lugar do produto. Essa simulação de processo, também conhecida como *media fill* ("preenchimento de meio"), inclui a exposição do meio de crescimento microbiológico às superfícies de contato do produto do equipamento, sistemas de fechamento de contêineres, ambientes críticos e manipulações de processo para simular de perto a mesma exposição que o próprio produto sofrerá. Os recipientes lacrados preenchidos com o meio são então incubados para detectar contaminação microbiana. Os resultados são então interpretados para avaliar o potencial de uma unidade de produto medicamentoso se tornar contaminada durante as operações reais (por exemplo, na inicialização, nas adições de ingredientes estéreis, nas conexões assépticas, no enchimento, no fechamento). Os dados de monitoramento ambiental da simulação do processo também podem fornecer informações úteis para a avaliação da linha de processamento.

Segundo Merck (2024), os fabricantes de produtos farmacêuticos devem documentar suas condições de produção assépticas regularmente através dos testes de *media fill* (ou estudos de simulação de processos). Neles, os meios de cultura substituem o produto farmacêutico que seria envasado. Eles são feitos em todo o processo e testam a contaminação microbiológica. A simulação e avaliação de todo o processo de fabricação é recomendada pelo guia da EU/PIC'S/UE para

BPF, para assegurar que a produção de rotina de lotes comerciais é segura e confiável e que gera produtos com a qualidade necessária.

Um teste de enchimento com meio é um teste microbiológico crítico, o meio nutritivo é selecionado com base na quantidade de produto e na seletividade, transparência, concentração e adequação do meio para esterilização. O teste de simulação de processo deve imitar, o máximo possível, o processo de fabricação asséptico de rotina e incluir todas as etapas críticas subsequentes de fabricação (MERCK,2024).

Ademais, um programa de media fill deve incorporar os fatores de risco de contaminação que ocorrem em uma linha de produção e avaliar com precisão o estado do controle do processo. Os estudos de preenchimento de mídia devem simular de perto as operações de fabricação asséptica, incorporando, conforme apropriado, as piores atividades e condições que representam um desafio para as operações assépticas. A FDA (2004) recomenda que o programa de *media fill* aborde questões aplicáveis, como por exemplo: velocidade e configuração da linha, montagem asséptica do equipamento, número de pessoal e suas atividades, trocas de turno, intervalos e trocas de avental, tipo de desconexões/conexões de equipamento asséptico, dentre outros.

4.5.2 SISTEMAS DE FILTRAÇÃO DE AR HVAC

Todo o processo produtivo de um medicamento estéril é realizado em uma infraestrutura diferenciada com sistemas de aquecimento, ventilação e ar-condicionado (HVAC - do inglês: *heating, ventilation and air-conditioning*) que irão garantir que a sala limpa está mantida dentro de limites definidos de temperatura, umidade relativa, pressão e partículas viáveis e não viáveis (CARVALHO, 2023). O sistema de tratamento de ar oferece proteção ao produto, ao operador e ao meio ambiente, cujo objetivo é o controle ambiental de contaminação microbiana e de material particulado (ANVISA, 2013).

Para atender aos requisitos de qualidade de ar em áreas produtivas, várias funções estão associadas ao HVAC, tais como: aquecimento, resfriamento,

umidificação, renovação de ar, filtragem de ar, ventilação e desumidificação. Os sistemas podem ainda incluir outras funções, tal como a de pressurização do ambiente interior pelo ar. De forma geral, os sistemas de HVAC utilizados para o abastecimento de plantas produtoras de medicamentos podem ser divididos em subsistemas (ANVISA, 2013). Os principais subsistemas, do ponto de vista das BPF, estão ilustrados na Figura 5.

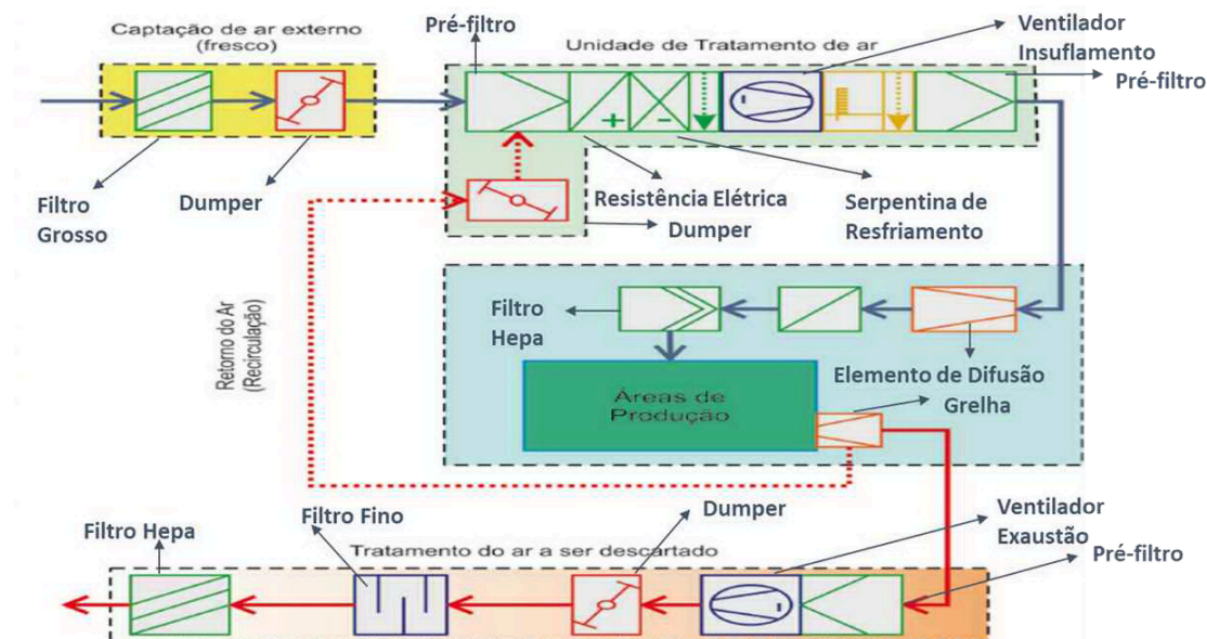


Figura 5: Principais subsistemas de um sistema de aquecimento, ventilação e ar-condicionado (HVAC). Fonte: ANVISA, 2013.

A International Society for Pharmaceutical Engineering (2009) estabelece os parâmetros controlados pelo sistema de ventilação HVAC, nas seguintes categorias:

- a) **Temperatura e Umidade:** Os sistemas de HVAC controlam a temperatura e a umidade de uma sala, fornecendo ar à sala em uma condição que produz a temperatura e umidade desejadas quando misturado com o ar ambiente;
- b) **Velocidade do Ar:** A velocidade do ar na área limpa de produção geralmente é maior do que o recomendado para o conforto humano. A velocidade adequada é vital para corrigir a mistura (diluição) de ar dentro da sala e para

a remoção de contaminantes transportados pelo ar. A direção do fluxo de ar deve proteger os operadores e o produto;

- c) Controle de Partículas: A filtragem em sistemas de HVAC geralmente é capaz de remover quase todas as partículas. Os filtros absolutos de partículas de alta eficiência (HEPA) são filtros amplamente utilizados para fornecer ar limpo para instalações onde os micro-organismos não podem ser tolerados. Filtros HEPA também são usados para limpar a saída de ar de instalações onde os patógenos podem estar presentes. Nessas situações as instalações são rotineiramente limpas usando soluções desinfetantes e a filtração na exaustão.

4.5.3 MONITORAMENTO AMBIENTAL

O monitoramento ambiental envolve a coleta de amostras de ar e superfícies para detectar a presença de contaminantes microbiológicos e partículas, cujo parâmetro devem estar de acordo com a classe de limpeza do ar, o posicionamento dos pontos críticos, e as tendências dos resultados para avaliar os parâmetros de desempenho da sala limpa onde ocorre a produção (ABNT, 2019b).

O monitoramento ambiental fornece dados do perfil microbiano existente nas áreas limpas, permitindo a identificação de novas tendências de contagens microbianas e crescimento de uma microflora dentro das salas limpas (TIDSWEL, 2020).

Os resultados obtidos com o monitoramento ambiental fornecem informações sobre a construção física da sala, o desempenho do sistema HVAC, procedimentos de paramentação e limpeza dos operadores, equipamentos e as operações de limpeza (ANVISA, 2013).

4.5.4 VESTIMENTAL E PESSOAL

De acordo com FDA (2004), um processo asséptico bem projetado, mantido e operado minimiza a intervenção do pessoal. Afinal, à medida que as atividades do

operador aumentam em uma operação de processamento asséptico, o risco à esterilidade do produto acabado também aumenta. Para garantir a manutenção da esterilidade do produto, é essencial que os operadores envolvidos em atividades assépticas usem técnicas assépticas o tempo todo. O treinamento apropriado deve ser conduzido antes que um indivíduo tenha permissão para entrar na área de fabricação asséptica.

Os tópicos fundamentais do treinamento devem incluir técnica asséptica, comportamento em sala limpa, microbiologia, higiene, vestimenta, riscos à segurança do paciente apresentados por um produto medicamentoso não estéril e os procedimentos escritos específicos que abrangem as operações da área de fabricação asséptica. Após o treinamento inicial, o pessoal deve participar regularmente de um programa de treinamento contínuo. O pessoal de supervisão deve avaliar rotineiramente a conformidade de cada operador com os procedimentos escritos durante as operações reais. Da mesma forma, a unidade de controle de qualidade deve fornecer supervisão regular da adesão aos procedimentos escritos estabelecidos e à técnica asséptica durante as operações de fabricação (FDA, 2004)

Ainda, quanto à vestimenta, a FDA recomenda que todo o pessoal envolvido na fabricação, processamento, embalagem ou armazenamento de um produto farmacêutico deve usar roupas limpas apropriadas para as tarefas que desempenham. Vestuário de proteção, como coberturas para cabeça, rosto, mãos e braços, deve ser usado conforme necessário para proteger os produtos farmacêuticos da contaminação.

4.5.5 INFRAESTRUTURA PREDIAL

Um bom desempenho de uma área limpa também leva em consideração a instalação predial, com superfícies internas com acabamento liso, não poroso, isento de fissuras, reentrâncias e detalhes similares onde a contaminação possa se acumular. O número de cantos deve ser reduzido e devem ser arredondados de modo a facilitar a limpeza. Os forros devem ser vedados para prevenir a entrada de ar contendo partículas ou outros contaminantes provenientes do espaço acima do forro. Filtros, caixas de filtragem e difusores devem ser selados (ABNT, 2004).

Visando atender a tríade de qualificação (instalação, operação e desempenho) foram levantados os testes que devem ser realizados durante as qualificações de salas limpas e equipamentos. Para instalação: abrange os testes de verificação documental e testes práticos necessários para a garantia da correta instalação da infraestrutura da sala limpa e seus equipamentos de forma a atender o respectivo projeto; operação: contempla testes práticos que demonstram a capacidade do sistema HVAC de operar dentro das faixas estipuladas em projeto; desempenho: finaliza o ciclo inicial de qualificação avaliando a capacidade do sistema HVAC de manter um ambiente classificado e esta qualificação periodicamente precisa ser aplicada através de uma análise de riscos de forma a garantir o estado de qualificação conforme na área (INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS, 2020c).

4.6 AUTOMAÇÃO E TECNOLOGIA

4.6.1 NOVAS DIRETRIZES SOBRE DESIGN DE CONSTRUÇÃO DAS SALAS LIMPAS

Para acompanhar os atuais desenvolvimentos regulatórios e tecnológicos na fabricação de medicamentos estéreis, a Comissão da União Europeia e o Comitê PIC/S revisaram o documento EU GMP Anexo 1 anteriormente citado no item 4.2. Foi publicado pela Comissão Europeia em 22 de agosto de 2022 (European Commission, 2022) e pelo PIC/S em 09 de setembro de 2022 e entrou em vigência em 25 de agosto de 2023 (sendo que para o item relacionado a liofilização entrou em vigor em 25 de agosto de 2024).

Essas atualizações todas muito recentes, demonstram a importância e o olhar das regulamentações de saúde para os produtos farmacêuticos, sobretudo após o cenário não muito distante de pandemia do coronavírus em 2020, onde a indústria farmacêutica teve um papel fundamental em fornecer medicamentos tanto para os pacientes hospitalizados em isolamento quanto na fabricação de vacinas em tempo recorde (LUCHI et al., 2024).

De acordo com a Comissão Europeia, a revisão das diretrizes (EU GMP Anexo 1 – Fabricação de Medicamentos Estéreis) foi necessária para o atendimento regulatório e para promover o desenvolvimento tecnológico, alinhado com o ICH Q9 (Gerenciamento de Riscos da Qualidade), e ICH Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutica).

O intuito do EU GMP Anexo 1 é fornecer orientação para projetos e controle de instalações, equipamentos, sistemas e procedimentos, aplicando os princípios de Quality Risk Management (QRM). O documento reforça a importância de uma infraestrutura de alta qualidade nas salas limpas.

Em sua atualização, o guia ressalta a necessidade de implementar uma Estratégia de Controle de Contaminação - Contamination Control Strategy (CCS) para minimizar a contaminação microbiana, particulados e endotoxina/pirogênio, e os pontos considerados críticos devem ser controlados e monitorados.

A estrutura física de uma sala limpa assume agora um papel ainda mais crítico, influenciando a escolha de materiais e a disposição dos equipamentos, e impactando diretamente o design da sala. Também, com o crescente foco na automação e busca da redução da intervenção humana, tecnologias de isolamento como Restricted Access Barrier Systems - RABS, que reduzem o contato direto entre operadores/produtos/ambiente, são cruciais para minimizar o contato humano e garantir a pureza do ambiente. Além disso, a sustentabilidade também se tornou uma preocupação na construção das salas limpas e há um foco crescente no uso de materiais e tecnologias que promovam eficiência energética e durabilidade, como sistemas de ventilação otimizados e iluminação LED que, além de ajudar a reduzir o consumo de energia, também aumentam a durabilidade e a eficiência operacional das salas (ASMONTec,2024).

As novas diretrizes permitem que os fabricantes de produtos estéreis tenham como base ferramentas para avaliação e melhorias do processo, eliminando ambiguidades e inconsistências (LUCHI et al., 2024). Com isso, as novas atualizações nas diretrizes de Boas Práticas de Fabricação (GMP) da Comissão

Europeia estão redefinindo a forma como as salas limpas são projetadas e construídas, impactando diretamente o setor farmacêutico.

4.6.2 FUTURO DAS SALAS LIMPAS

Em estudo realizado por DiMasi et al (2016), alguns relatórios estimam que as inovações e mudanças no monitoramento de salas limpas é um setor que será avaliado em até 7,1 bilhões de dólares até 2028.

Para McDaniel (2022), o tempo de resposta dos métodos de controle é fundamental. Os testes microbiológicos atuais (como plaqueamento, por exemplo) são demorados e menos precisos, e é nesse sentido que entram as novas tecnologias. Elas aprimoram as técnicas para métodos de teste rápido que permitem uma liberação mais rápida do lote e uma visão do estado do controle microbiano e, dessa forma, as empresas podem receber informações sobre o crescimento potencial da carga biológica muito mais cedo (alguns em minutos ou horas). Por exemplo, novos testes rápidos como bioluminescência de adenosina trifosfato (ATP) e coloração de viabilidade para detectar a presença de organismos viáveis, são atualmente utilizados como método rápido nos EUA.

Segundo Neoprospecta (2023), no Brasil já são utilizados novos métodos moleculares baseados em inteligência artificial e data science, que são alternativas promissoras. É importante garantir que os métodos rápidos sejam de qualidade igual ou melhor do que os testes tradicionais.

Alguns processos ainda são realizados de forma manual, como a pipetagem de amostras, por exemplo. Uma alternativa já utilizada, é o emprego de pipetas automáticas. Alternativas futuras são o desenvolvimento de robôs que realizam todo o processo de análise, reduzindo erros manuais e trazendo maior precisão aos resultados (PLAYTER, 2022)

Junto com a automação, Mc Daniel (2022) reforça que as indústrias estão solicitando dados de tendências de seus projetos de monitoramento. O impulso dos

próximos anos, será em sistemas que possam fornecer coleta de amostras contínua e automatizada durante a produção.

Outra exigência dos produtores industriais é a segurança dos dados. Empresas brasileiras e em todo o mundo já utilizam softwares, baseado em tecnologia big data analytics, que garantem total segurança dos resultados. A busca constante por atualização não é novidade, e é a partir da capacitação da equipe e das atualizações do processo que as indústrias farmacêuticas atendem cada vez mais as exigências dos órgãos regulatórios e, conseqüentemente, do mercado consumidor (NEOPROSPECTA, 2023).

5. CONCLUSÃO

Através da revisão bibliográfica, foi possível obter uma melhor compreensão acerca de como ocorre o monitoramento ambiental em instalações de fabricação de produtos farmacêuticos estéreis, no qual o risco de contaminação microbiana ao longo da produção é controlado através de um processamento asséptico, com métodos de monitoramento tanto para partículas quanto microbiológico.

A compreensão apurada dos métodos de monitoramento ambiental, somado ao conhecimento das normativas local e acompanhamento das atualizações a nível global existentes atualmente, é de grande importância para a formação de um profissional completo, que esteja preparado para tomada de decisão tanto mediante um cenário de contaminação como para a instalação de um processo contínuo de gerenciamento de risco.

Contaminantes podem resultar de instalações inadequadas (por exemplo, projeto inadequado - layout ou acabamento), procedimentos de limpeza inadequados, contaminantes trazidos por pessoal, processo de fabricação deficiente e um sistema de HVAC com funcionamento inadequado, e o farmacêutico deve estar preparado para lidar em todos estes cenários.

Assim, as salas limpas permitem a execução das atividades de produção de medicamentos estéreis de forma segura e satisfatória, conforme definido pela

resolução RDC Nº 658/2022 - que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos.

6. BIBLIOGRAFIA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF: ANVISA, 2013.

ANDRADE, L. G.; CUNHA, R. S.; BAIENSE, A. S. R. Salas limpas na indústria farmacêutica: garantindo a qualidade de produtos estéreis e injetáveis. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação - REASE, v. 9, n. 11, p. 2984-2993, 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/12606/5919>. Acesso em: 11 mar. 2024.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 14644-1:2015. Salas limpas e ambientes controlados associados – Parte 1: Classificação da limpeza do ar por concentração de partículas. Rio de Janeiro: ABNT, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO/IEC 14644-2: salas limpas e ambientes controlados associados - parte 2: monitoramento para fornecer evidência do desempenho da sala limpa em relação à limpeza do ar pela concentração de partículas. Rio de Janeiro: ABNT, 2019b.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO/IEC 14644-4: salas limpas e ambientes controlados associados - parte 4: projeto, construção e partida. Rio de Janeiro: ABNT, 2004.

ASMONTEC. Novas diretrizes GMP na construção de salas limpas. Disponível em: <https://asmontec.com.br/novas-diretrizes-gmp-na-construcao-de-salas-limpas/>. Acesso em: 09 out. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n.º 35, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 22 ago. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 22 ago. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 31 mar. 2022.

CARVALHO, Teresa Cristina Andreia de. Análise de desempenho da infraestrutura de salas limpas na produção de vacina febre amarela (atenuada). 2023. 142 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2023. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/60069>. Acesso em 13 out. 2024.

DAMASO, G.; DENOYA, C.; QUELLE, D. Controle microbiano e monitoramento em salas limpas de processamento asséptico. Artigo técnico. SBCC - Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, 2016. Disponível em: <https://www.pmeasuring.com/PMS/files/7e/7ea86acb-5cf6-4a83-80d1-834d0c571c65.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2024.

DE CARVALHO, A. M. S. K. P. Estudo de caso da utilização de salas limpas em uma indústria farmacêutica. Anápolis, GO: UniEvangélica, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia Civil) - Centro Universitário de Anápolis, 2021. Disponível em: [http://45.4.96.19/bitstream/aee/18943/1/Aline Mascarenhas Silva %26 Kelvia Pires de Carvalho.pdf](http://45.4.96.19/bitstream/aee/18943/1/Aline%20Mascarenhas%20Silva%20Kelvia%20Pires%20de%20Carvalho.pdf). Acesso em: 12 mar. 2024.

DO NASCIMENTO, P. R. S. Análise regulatória da estratégia de validação para envase asséptico do fator VIII recombinante produzido pela Hemobrás. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023. Disponível em: [https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/50437/1/TCC Pamella Richelly Souza do Nascimento.pdf](https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/50437/1/TCC%20Pamella%20Richelly%20Souza%20do%20Nascimento.pdf). Acesso em: 12 mar. 2024.

DiMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, v. 47, p. 20-33, maio 2016.

European Commission. EU GMP ANNEX 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Disponível em: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products> . Acesso em: 07 out. 2024

FDA. Guidance for industry: sterile drug products produced by aseptic processing - current good manufacturing practice. US Food and Drug Administration, 2004. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71026/download>. Acesso em: 02 out. 2024.

ICH. Q10 - Pharmaceutical Quality System, 2008. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf. Acesso em: 07 out. 2024.

ICH. Q9 - Quality Risk Management, 2006a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf. Acesso em: 07 out. 2024.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS. Protocolo de Qualificação de Ambientes Controlados - PRQ0003_004MAN. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2020c.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO - International Organization for Standardization. Disponível em: <https://www.iso.org/home.html>. Acesso em: 09 out. 2024.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 13408-1:2023. Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements. Geneva: International Organization for Standardization, 2023.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 14644-1:2015. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Geneva: International Organization for Standardization, 2015.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 14698-1:2003. Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 1: General principles and methods. Geneva: International Organization for Standardization, 2003.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL ENGINEERING. Good Practice Guide: Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC). USA: ISPE, 2009.

IVANOV, I. S., BAKHRUSHINA, E. O., TURAEVA, A. R., SHATALOV, D. O., AYDAKOVA, A. V., AKHMEDOVA, D. A., & ANATOL'EVICH KEDIK, S. Approaches to the search of the optimum packaging of eye drops. International Journal of Applied Pharmaceutics, v. 14, n. 5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i5.45402>. Acesso em: 13 out. 2024

KRIPPNER, Elisa. Classificação de Áreas Limpas. 14 fev. 2019. Disponível em: <https://pharmaarquitetos.com/artigos/Artigo03.pdf>. Acesso em: 07 out. 2024.

LIBERATO, R. M. B. Validação do processo de limpeza e desinfecção de superfícies da zona crítica da Secção de Injetáveis. 2019. Tese (Doutorado) – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2019. Disponível em: <https://run.unl.pt/handle/10362/90820>. Acesso em: 12 mar. 2024.

LUCHI, Andrea; ANDRADE RODRIGUES, Maria Filomena de; COUVO, Nathalia da Silva; LÉO, Patricia. Fabricação de Medicamentos Estéreis: diretrizes para controle de contaminação. Revista IPT: Tecnologia e Inovação, São Paulo, v. 8, n. 25, p.

123-135, 2024. Disponível em:
<https://revista.ipt.br/index.php/revistaIPT/article/view/205>. Acesso em: 07 out. 2024.

LUDWIG, Fernanda Perez; SILVA, Isaac da. Requisitos de Área Limpa para Produção de Medicamentos Injetáveis na Indústria Farmacêutica. 2019. Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz. Disponível em:
https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao25_Fernanda_Perez_Ludwig.pdf. Acesso em: 12 mar. 2024.

MASSI, V. Normas e tecnologias empregadas em salas limpas da indústria farmacêutica. Revista Eletrônica Instituto de Ciência Tecnologia e Qualidade Industrial, 2022. Disponível em:
<https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/830-normas-e-tecnologias-empregadas-em-salas-limpas-da-industria-farmaceutica>. Acesso em: 06 out. 2024.

MERCK. Media Fills. Disponível em:
<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/applications/microbiological-testing/media-fills?msocid=38ca8046066b63fd261f940e077f6203>. Acesso em: 09 out. 2024.

NEOPROSPECTA. Monitoramento ambiental de salas limpas farmacêuticas. Blog Neoprospecta, 28 abr. 2023. Disponível em:
<https://blog.neoprospecta.com/monitoramento-ambiental-de-salas-limpas-farmacêuticas/>. Acesso em: 13 out. 2024.

PIC/S. PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes. Disponível em:
[https://picscheme.org/en/publications#selSection_PIC/S GMP Guide](https://picscheme.org/en/publications#selSection_PIC/S%20GMP%20Guide). Acesso em: 07 out. 2024.

PLAYTER, Grant. Entrevista com Alex McDaniel, gerente do Programa de Monitoramento Ambiental. Pharmaceutical Technology, Setembro 2022. Disponível em: <https://www.pharmtech.com/view/advances-in-environmental-monitoring>. Acesso em: 16 out. 2024.

TIDSWEL, E.C.; BOONE, K. Environmental and Personnel Monitoring Programs-A RiskBased Case Study of *Cutibacterium acnes*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, v.74, n. 4, p. 408-422, 2020. Disponível em: <https://journal.pda.org/content/74/4/408.short>. Acesso em 13 de out. 2024.

UNITED STATES. Federal Standard 209E: Airborne Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Cleanzones. Washington, D.C.: U.S. General Services Administration, 1992.

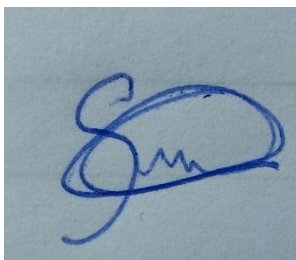
WHYTE, William. Tecnologia de salas limpas: fundamentos de projeto, ensaios e operação. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. Annex 6. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex6-gmp-sterile-pharmaceutical-products.pdf>. Acesso em: 8 out. 2024.


WORLD HEALTH ORGANIZATION. The WHO Technical Report Series makes available the findings of various international groups of experts that provide WHO with the latest scientific and technical advice on a broad range of medical and public health subjects. No. 902, 2002. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42424/WHO_TRS_902.pdf?sequence=1. Acesso em: 8 out. 2024.

XAVIER, A. R. E. et al. Monitoramento microbiológico de áreas grau A e grau B de uma produção asséptica. Montes Claros, v. 19, n. 2, 2020. Disponível em: <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/1184/1220>. Acesso em: 12 mar. 2024.

7. ANEXOS



Soraia Caldas Araújo

Documento assinado digitalmente
 MARINA ISHII
Data: 17/10/2024 20:14:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Marina Ishii