

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

**ANÁLISE CRÍTICA DAS CARTAS DE ADVERTÊNCIA DA FDA: PRODUTOS
ESTÉREIS**

Ananda Lima Nunes da Silva

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

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Fernanda Isadora Boni

São Paulo
2024

Agradecimentos

Mãe e pai, obrigada por trilharem esse caminho comigo. Foi mais longo e com mais desvios do que o previsto, mas sou grata pela pessoa que me tornei graças a vocês. Espero deixá-los orgulhosos. Lorena, minha irmã, ter você como companheira para vida é um presente inestimável. Amo vocês mais do que consigo expressar.

Erick, meu amor, você me apoiou em todos os momentos de dúvida e foi meu suporte em cada noite em claro. Obrigada por estar nesta vida comigo.

À família que escolhi: Luiz, Beatriz, Marselle e Gabriela, vocês são meus irmãos também. Obrigada por permanecerem ao meu lado em todas as mudanças, por aceitarem e abraçarem todas as versões de mim ao longo do caminho. Vocês foram luz nas horas mais sombrias, e sou imensamente grata por todos esses anos.

Mayara e Raul, sem dúvida a graduação teria sido impossível sem vocês. Conhecer vocês foi um dos maiores presentes que a Farmácia me deu. Obrigada por tornarem essa jornada mais divertida.

Tio Valberto, obrigada por acreditar em mim todos esses anos, por todo o cuidado, confiança e apoio. Nunca poderei agradecer à altura.

Yuri, Banguela e Pequena, não há maior conforto do que vocês.

A todos os professores que tive, cada passo que dei só foi possível graças a vocês. Um agradecimento especial à professora Dra. Nádia Araci Bou Chacra, minha orientadora, cujas aulas inspiraram na escolha deste tema.

SUMÁRIO

	Pág
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
ABSTRACT	
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL E MÉTODOS	7
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSSÃO	12
5.1 Monitoramento ambiental e de pessoal	13
5.2 Investigação de não conformidades	16
5.3 Limpeza e desinfecção	17
5.4 Procedimentos Operacionais Padrão e Pessoal	18
5.5 Instalações	21
5.6 Integridade de Dados	22
5.7 Simulação de enchimento asséptico (<i>Media Fill</i>)	23
5.8 Testes de Esterilidade	25
6. CONCLUSÃO	27
7. REFERÊNCIAS	28
8. ANEXOS	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
HEPA	High Efficiency Particulate Arrestance
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
GAO	Government Accountability Office
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CAPA	Corrective and Preventive Action
FDA	Food and Drug Administration
POP	Procedimento Operacional Padrão
GMP	Good Manufacturing Practices
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

RESUMO

SILVA, A.L.N. **Análise Crítica das Cartas de Advertência da FDA: Produtos Estéreis.** 2024. 34. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

Palavras-chave: Esterilidade, Violações, Cartas de advertência, Boas Práticas de Fabricação

INTRODUÇÃO: A esterilidade consiste em requisito essencial para os medicamentos injetáveis e oftálmicos visando garantir a segurança do paciente. Embora a esterilidade seja definida como a ausência de organismos viáveis, é impossível assegurar a esterilidade absoluta de determinado lote por meio de testes. Tal condição deve-se às limitações amostrais e metodológicas. Assegurar a esterilidade depende, portanto, de processos de fabricação robustos e do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação. Violações nas exigências de esterilidade representam sérios riscos à Saúde Pública e acarretam danos econômicos e reputacionais para a indústria farmacêutica. Assim, é de fundamental importância avaliar as principais falhas relacionadas à ausência dessa característica de qualidade enfatizando o conhecimento aprofundado a respeito do processo de fabricação dos medicamentos estéreis, priorizando, dessa maneira, a segurança do paciente. Neste contexto, a análise das Cartas de Advertência (*Warning Letters*) da Food and Drug Administration (FDA) pode ser considerada ferramenta valiosa para entender as principais falhas na produção de medicamentos estéreis. Essas cartas documentam infrações identificadas durante inspeções. Além disso, são reflexo das políticas regulatórias e do pensamento crítico necessário para garantir a conformidade com as normas de qualidade.

OBJETIVO: O presente estudo busca realizar análise crítica principais violações apontadas nas Cartas de Advertência da FDA emitidas entre fevereiro de 2019 e fevereiro de 2024, relacionadas a produtos estéreis.

MATERIAL E MÉTODOS: Foi utilizada abordagem metodológica baseada na coleta de dados por meio do mecanismo de busca disponível no portal da FDA. Foram filtradas todas as cartas contendo o termo "sterile" e aplicados critérios de exclusão para remover cartas relacionadas a produtos para saúde, medicamentos de uso animal, IFAs (insumos farmacêuticos ativos), distribuidores e farmácias de manipulação. Ao final, 60 cartas foram selecionadas para análise. As infrações foram classificadas e contabilizadas. Adicionalmente, foram as cartas foram avaliadas com referência país de origem e o tipo de medicamento produzido.

RESULTADOS: Os resultados indicam que os tipos de infrações mais frequentemente cometidas são relacionadas a monitoramento ambiental e de pessoal, investigação de não conformidades, limpeza e desinfecção de superfícies e equipamentos, procedimentos operacionais padrão, instalações, qualificação de pessoal, integridade de dados, testes de simulação de processo asséptico e testes de esterilidade.

CONCLUSÃO: A análise das Cartas de Advertência da FDA permite entender com maior profundidade as possíveis falhas na produção de medicamentos estéreis. Assim, é possível identificar as possibilidades de melhoria

nesses processos, alcançando maior segurança e qualidade tendo em vista o paciente. Além disso, a análise dessas cartas permite entender com maior acuidade o pensamento regulatório. Adicionalmente, a análise crítica dessas cartas pode ser utilizada como ferramentas de ensino e treinamento, capacitando tanto novos profissionais quanto equipes experientes para atender às exigências regulatórias globais. O estudo desses documentos permite implementação práticas preventivas e a promoção uma cultura de melhoria contínua com foco na segurança do paciente.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sterility is an essential requirement for injectable and ophthalmic medicines to guarantee patient safety. Although sterility is defined as the absence of viable organisms, it is impossible to ensure the absolute sterility of a given batch by means of tests. This is due to sampling and methodological limitations. Ensuring sterility therefore depends on robust manufacturing processes and compliance with Good Manufacturing Practices. Violations of sterility requirements pose serious risks to public health and lead to economic and reputational damage for the pharmaceutical industry. Therefore, it is of fundamental importance to evaluate the main failures related to the absence of this quality characteristic, emphasizing in-depth knowledge of the manufacturing process of sterile medicines, thus prioritizing patient safety. In this context, the analysis of Warning Letters from the Food and Drug Administration (FDA) can be considered a valuable tool for understanding the main flaws in the production of sterile drugs. These letters document infractions identified during inspections. In addition, they reflect regulatory policies, and the critical thinking required to ensure compliance with quality standards.

OBJECTIVE: This study seeks to perform a critical analysis of the main violations identified in FDA Warning Letters issued between February 2019 and February 2024, related to sterile products.

MATERIAL AND METHODS: We used a methodological approach based on data collection through the search engine available on the FDA portal. All letters containing the term "sterile" were filtered and exclusion criteria were applied to remove letters related to health products, animal medicines, APIs (active pharmaceutical ingredients), distributors and compounding pharmacies. In the end, 60 letters were selected for analysis. The infringements were classified and counted. In addition, the letters were evaluated with reference to the country of origin and the type of medicine produced.

RESULTS: The results indicate that the most frequently committed types of infractions are related to environmental and personnel monitoring, investigation of non-conformities, surface and equipment cleaning and disinfection, standard operating procedures, facilities, personnel qualifications, data integrity, aseptic process simulation tests and sterility tests.

CONCLUSION: The analysis of FDA Warning Letters provides a more in-depth understanding of possible failures in the production of sterile drugs. In this way, it is possible to identify possibilities for improving these processes, achieving greater safety and quality for the patient. Furthermore, the analysis of these letters provides a better understanding of regulatory thinking. In addition, the critical analysis of these letters can be used as teaching and training tools, training both new professionals and experienced teams to meet global regulatory requirements. The study of these documents allows for the implementation of preventive practices and the promotion of a culture of continuous improvement with a focus on patient safety.

1. INTRODUÇÃO

Os requisitos de qualidade microbiológica variam de acordo com a via de administração do produto farmacêutico, refletindo as necessidades específicas de cada tipo de aplicação. Enquanto os produtos de uso oral e tópico não precisam apresentar esterilidade, os produtos injetáveis e oftálmicos exigem como tal requisito para garantir a segurança do paciente. Atualmente, esterilidade é definida como a ausência de formas viáveis capazes de reprodução (Pinto et al., 2010). A RDC Nº 658 DE 2022 estabelece que a esterilidade é a ausência de organismos vivos, e as condições dos testes de esterilidade são determinadas pela Farmacopeia Brasileira ou por outras farmacopeias oficialmente reconhecidas pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Porém, considerando às limitações da metodologia e da amostragem, o teste não permite assegurar a esterilidade de determinado lote, uma vez que, para afirmarmos acerca da esterilidade absoluta, cada unidade do produto deveria ser testada, o que não é viável. Com referência às limitações analíticas, essa não apresenta a abrangência necessária para detecção de vírus e micobactérias. Por exemplo, seria necessário diferentes meios de cultura para atender à necessidade dos microrganismos, quanto a diversificação dos nutrientes (Bugno, 2001). A Farmacopeia preconiza que a condição de esterilidade de um produto deve ser avaliada com base nos resultados do teste de esterilidade, bem como no seu processo de fabricação em condições de Boas Práticas de Fabricação (Farmacopeia Brasileira, 6^a edição).

Esses fatores ressaltam a importância das Boas Práticas de Fabricação e dos requisitos específicos para a produção de estéreis, que contemplam aspectos produtivos e analíticos, como avaliação de matérias-primas, processos, pessoal, ambiente, equipamento etc (Bugno, 2001).

Existe a possibilidade de dispensar o teste de esterilidade mediante um processo produtivo que atenda a níveis de rigidez elevados, conhecido como liberação paramétrica, nos casos de produtos produzidos por meio de esterilização terminal. Segundo a RDC Nº 636/2022 (ANVISA, 2022), a liberação paramétrica refere-se ao sistema de liberação que oferece garantia de que determinado produto

esterilizado terminalmente possui a qualidade pretendida, com base em informações e dados acumulados durante o processo de fabricação e no cumprimento de requisitos específicos de Boas Práticas de Fabricação.

Ainda assim, violações relacionadas à qualidade de produtos farmacêuticos acontecem recorrentemente, colocando a saúde dos pacientes em risco e provocando prejuízos econômicos e ambientais. Devido ao arcabouço legal brasileiro, o contexto dessas violações não é apresentado na forma de cartas como no caso da FDA e da EMA (Agência Europeia de Medicamentos). Essas agências possuem websites com informações de resultados de inspeções, promovendo a transparência e conscientizando consumidores, concorrentes e parceiros de negócios a respeito do não cumprimento das normas, por parte de empresas.

Quando às inspeções da FDA, identificam não conformidades nos regulamentos. Essas não conformidades são emitidas por meio de inspeção no Formulário 483. Esse documento, de caráter instrutivo, destaca possíveis problemas ou falhas no controle de procedimentos. Dependendo da gravidade dessas não conformidades e da resposta da empresa, a FDA pode emitir Carta de Advertência formal, conhecida como *Warning Letter*, listando as violações e exigindo correções dentro de prazos específicos (FDA, 2024). A análise desses documentos permite compreender as políticas de inspeção vigentes das agências reguladoras e o pensamento regulatório necessário para garantir conformidade com os requisitos vigentes.

Sabe-se que a demanda global por medicamentos está em constante crescimento, impulsionando o desenvolvimento do setor farmacêutico e a contínua evolução das diretrizes regulatórias. Como resposta às exigências do terceiro setor e à tendência de harmonização dos compêndios globais, as regulamentações estão se tornando mais rigorosas (Lucchese, 2003).

Produtos farmacêuticos contaminados, especialmente aqueles que possuem o requisito de esterilidade, representam ameaça grave à saúde dos pacientes, podendo resultar em infecções graves, reações alérgicas e até mesmo a morte. Sob a perspectiva das empresas, tais violações têm o potencial de causar danos significativos à reputação, afetando a credibilidade no mercado e minando a confiança

dos consumidores. De forma que a contaminação de lotes de produtos farmacêuticos pode acarretar prejuízos econômicos consideráveis.

O estudo das Cartas de Advertência fornece informações valiosas a respeito das falhas específicas que resultaram em violações. Analisar esses casos possibilita aprender com os erros cometidos, identificar áreas de aprimoramento nos processos e implementar medidas preventivas para evitar problemas semelhantes. Essa abordagem promove uma cultura de melhoria contínua, incentivando o desenvolvimento de processos e práticas que assegurem a conformidade com as regulamentações locais e internacionais. Além disso, o acesso restrito a informações desse tipo no âmbito nacional, permite inferir essa análise para o contexto brasileiro. Para o profissional farmacêutico, entender com maior profundidade as falhas de produção é essencial tendo em vista priorizar a segurança do paciente.

2. OBJETIVO(S)

O objetivo do presente trabalho é análise crítica das Cartas de Advertência da FDA (*Warning Letters*) disponibilizadas no portal online da FDA relacionadas a violações de esterilidade e a classificação das violações apontadas pela Agência no período de fevereiro de 2019 a fevereiro de 2024.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Utilizando o mecanismo de busca disponibilizado no portal da FDA foram filtradas todas as cartas de advertência com o termo “sterile”.

Como critério de exclusão foram removidas as cartas relacionadas a produtos para a saúde, medicamentos de uso animal, IFAs, direcionadas a distribuidores de medicamentos e farmácias de manipulação. Após o tratamento dos dados, foram classificadas para avaliação 60 cartas emitidas no período de fevereiro de 2019 a fevereiro de 2024.

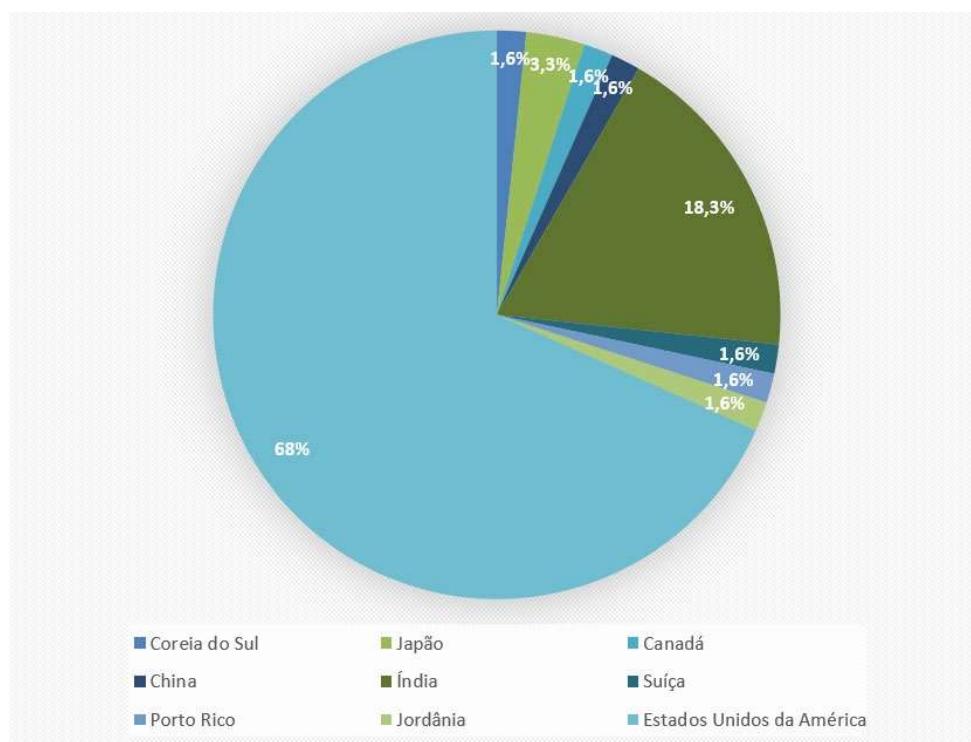
As cartas foram avaliadas com referência ao país em que a planta auditada

está localizada e à classe do medicamento produzido. As falhas identificadas pela agência regulatória foram analisadas quanto: à instalações, paramentação, uso de materiais não estéreis, testes de fumaça, pessoal, teste de esterilidade, teste de simulação de processo asséptico, limpeza e desinfecção, presença de partículas visíveis, procedimentos operacionais padrão, investigação de não conformidades, integridade de dados, filtros HEPA (*high efficiency particulate air*), monitoramento ambiental e de pessoal. Também foram avaliadas nas cartas se houve recall, interrupção das operações, contaminações microbianas identificadas no produto, microrganismos identificados no monitoramento ambiental e nos testes de simulação de processo asséptico.

4. RESULTADOS

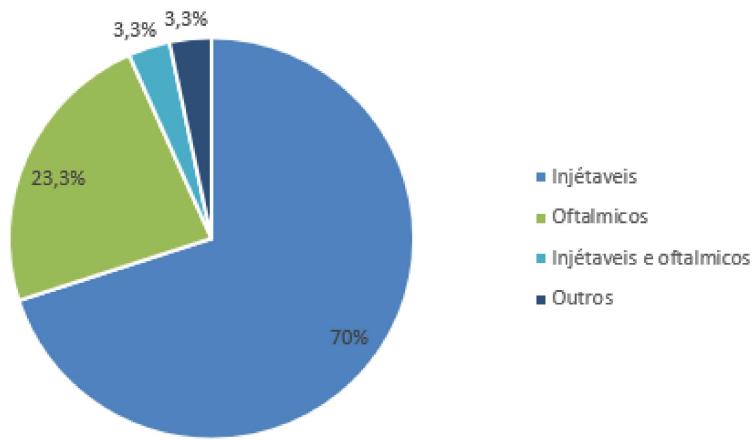
Dentre as 60 cartas direcionadas a fabricantes de medicamentos estéreis de uso humano, a maioria foi direcionada a fabricantes localizados nos Estados Unidos da América (41 cartas), seguida pela Índia (11 cartas) e pelo Japão (2 cartas), enquanto países como Coréia do Sul, Canadá, China, Suíça, Porto Rico e Jordânia receberam uma carta, no período de fevereiro de 2019 a fevereiro de 2024 (Figura 1).

Figura 1- Distribuição das Cartas de Advertência por País



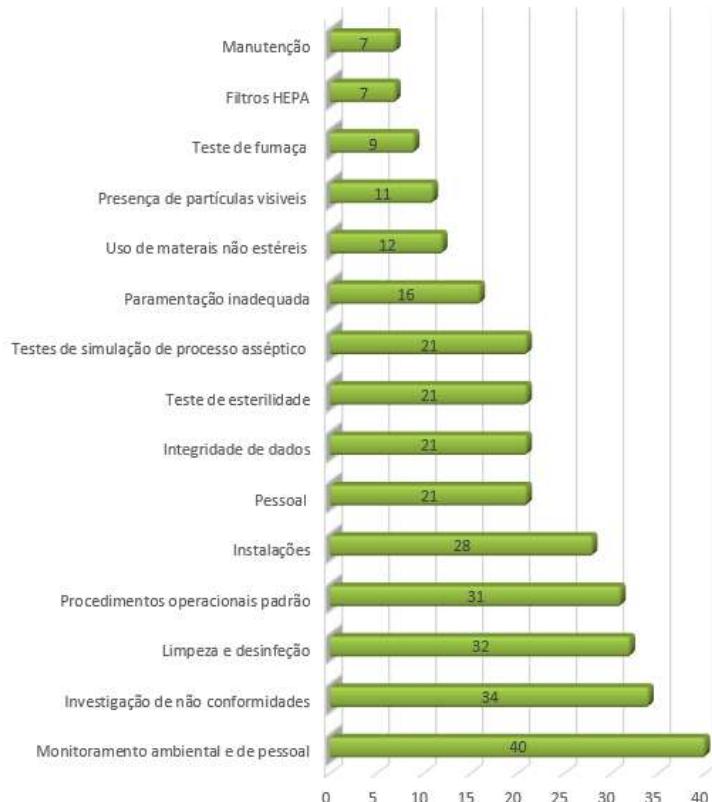
Quanto ao tipo de medicamento, 70% (42 cartas) produziam medicamentos injetáveis, 23,3% (14 cartas) produziam medicamentos oftálmicos, enquanto com 3,3% (2 cartas cada) estavam fabricantes de injetáveis e oftálmicos e fabricantes de outras classes de medicamentos (como medicamentos destinados a uso cirúrgico em pele lesionada) (Figura 2).

Figura 2- Tipos de medicamentos estéreis alvo das Cartas de Advertência



As falhas apontadas pela FDA foram avaliadas de acordo com os critérios apresentados na Figura 3. Essa Figura apresenta o número de cartas para cada tipo de infração.

Figura 3- Classificação das Violações no período de fevereiro de 2019 a fevereiro de 2024



Os tipos de infrações mais frequentemente cometidas foram: falhas no monitoramento ambiental e de pessoal, falta de investigação de não conformidades, procedimento de limpeza e desinfecção insuficientes ou inadequados, procedimentos operacionais padrão não revisados ou não existentes, instalações não adequadas, pessoal não qualificado, integridade de dados falho ou inexistente, testes de simulação de processo asséptico inexistente ou falho e testes de esterilidade com falhas.

Os apontamentos realizados pela agência resultaram em recolhimento do produto para 25% das companhias que receberam uma Carta de Advertência, enquanto 23,3% das indústrias tiveram suas operações de produção de medicamentos estéreis para o mercado dos EUA interrompidas, temporariamente ou em definitivo.

Quanto aos microrganismos identificados nos medicamentos, esses estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1- Microrganismos identificados em medicamentos estéreis.

Produto estéril	Microrganismos
Oftálmicos	<i>Globicatella sulfidifaciens</i> <i>Bacillus pumillu</i> <i>Staphylococcus lentus</i> <i>Sphingomonas paucimobilis</i> <i>Herbaspirillum aquaticum</i>
Injetáveis	<i>Acidovorax temperan</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Kocuria varians</i> <i>Brevibacillus limnophilus</i> <i>Propionibacterium species</i> <i>Cutibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus capitis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Paenibacillus</i>

	<i>Bacillus spp</i> <i>Kocuria rhizophila</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Micrococcus luteus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus pasteuri</i> <i>Corynebacterium acnes</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Acinetobacter</i>
--	--

5. DISCUSSÃO

Na Figura 1, observa-se que há Cartas de Advertência direcionadas a nove países. Esses países são estabelecimentos farmacêuticos que produzem produtos farmacêuticos estéreis para pacientes nos EUA e estão sujeitos a inspeções de rotina pela FDA para verificar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação. Observa-se, como esperado, que a maior parte das Cartas de Advertência referentes aos medicamentos estéreis foi destinada a fabricantes dos Estados Unidos. Segundo a FDA¹ há mais de 4.600 estabelecimentos registrados sujeitos a inspeções de vigilância pela agência, sendo três quintos deles localizados fora dos Estados Unidos. De acordo com o relatório do *U.S Government Accountability Office* (2022), em 2019, a FDA inspecionou 305 unidades fabris na Índia, 167 na China, 70 no Canadá e 51 no Japão, enquanto 694 inspeções ocorreram em território americano. Esses números indicam distribuição proporcional das cartas de advertência, mas chama a atenção o número relativamente baixo de Cartas de Advertência direcionadas à China. É importante destacar que, durante o período analisado (2019-2024), a pandemia de Covid-19, provocou *lockdowns* e restrições à entrada de estrangeiros na China, pode ter influenciado significativamente esses números.

Na Figura 2, observa-se que 23,3% das Cartas de Advertência foram destinadas a fabricantes de medicamentos oftálmicos, enquanto 70% foram

direcionadas a fabricantes de medicamentos injetáveis. Em 2023, o mercado de medicamentos injetáveis foi estimado em US\$ 529,88 bilhões, enquanto o mercado global de medicamentos oftálmicos foi avaliado em US\$ 48,96 bilhões (Mordor Intelligence, 2024). Embora não seja possível inferir com precisão, devido à falta de dados sobre a classe dos medicamentos produzidos na totalidade de unidades fabris auditadas pela FDA no período, o número de Cartas de Advertência destinado a fabricantes de produtos oftálmicos parece desproporcional em relação ao tamanho do mercado.

Devido a extensão das violações apontadas na Figura 3, discutiremos as mais frequentemente cometidas, presentes em pelo menos 21 das Cartas de Advertência analisadas, sendo elas: monitoramento ambiental e de pessoal, investigação de não conformidades, limpeza e desinfecção, procedimentos operacionais padrão, instalações, pessoal, integridade de dados, testes de simulação de processo asséptico e testes de esterilidade.

5.1 Monitoramento ambiental e de pessoal

Tendo em vista garantir a segurança do paciente, o preparo de medicamentos estéreis deve ocorrer em áreas com sistemas de filtragem de ar de alta eficiência e controle rigoroso de partículas, tanto viáveis quanto não viáveis. O monitoramento microbiológico dessas áreas é fundamental para garantir o controle e a segurança do ambiente, devendo ser conduzido por pessoal qualificado durante operações normais, e com a utilização de técnicas apropriadas para a detecção de microrganismos (ANVISA, 2019).

É responsabilidade do fabricante desenvolver, iniciar, implantar e documentar um programa de monitoramento microbiano ambiental que seja capaz de detectar um evento adverso nas condições microbiológicas a tempo de permitir ações corretivas significativas e efetivas. (ANVISA, 2019.)

O monitoramento ambiental desempenha papel crucial na avaliação da eficácia das técnicas de limpeza e no acompanhamento do perfil microbiano das áreas de produção (ANVISA, 2013). Um programa de monitoramento ambiental bem

executado fornece dados que permitem identificar e mitigar riscos, além de monitorar o desempenho dos sistemas de controle de contaminação (ANVISA, 2019). A análise de risco é uma etapa essencial para definir os pontos de amostragem mais críticos e justificar a frequência das coletas, sendo ajustada conforme a necessidade de cada local de produção (Lirio, 2018).

Habitualmente, para a realização do monitoramento ambiental de partículas viáveis, são utilizadas um conjunto de técnicas de monitoramento como amostragem volumétrica de ar, amostragem por placas de sedimentação, amostragem de superfícies, equipamentos e operadores (Farmacopeia Brasileira, 6^a edição). A classificação da FDA para classificação de áreas limpas de acordo com o nível de controle de partículas no está indicada no Anexo 1.

Após a amostragem, as placas são incubadas em duas temperaturas diferentes, uma estratégia que maximiza a recuperação de microrganismos (Selim, 2020). A identificação correta dos microrganismos é essencial para investigar a origem das contaminações e assegurar a eficácia dos procedimentos de limpeza (ANVISA, 2019).

Quando os resultados de monitoramento ambiental excedem os limites de alerta ou ação, medidas corretivas devem ser tomadas. No caso de desvios severos, a liberação dos lotes produzidos pode ser suspensa até a conclusão de uma investigação detalhada, sendo necessário priorizar a segurança do paciente em todas as decisões (ANVISA, 2013, 2022).

De acordo com a Figura 3, violações relacionadas a monitoramento ambiental e de pessoal foram as mais frequentes, sendo apontadas em 40 das 60 cartas analisadas, cerca de 67%. As violações apontadas nas cartas de advertências mostram falhas na condução da amostragem, na identificação dos microrganismos e no registro das informações. Entre essas destacam-se:

- Monitoramento limitado às mãos enluvadas dos operadores após intervenções assépticas.
- Uso de placas de contato como placas de sedimentação para monitorar os gabinetes de segurança biológica durante cada enchimento, quando a empresa não tinha mais placas de sedimentação em estoque.

- Não monitoramento das mangas ou da testa do funcionário.
- O número de colônias não foi apresentado se maior que 1. Foi marcado como “1+”.
- "Identificação" visual dos microrganismos recuperados usando uma biblioteca fotográfica incompleta.
- Os microrganismos isolados durante o monitoramento ambiental de áreas de fabricação asséptica não foram submetidos à identificação de rotina.
- Identificação de apenas um organismo dos 6360 microrganismos isolados da área ISO 7.

Violações desse caráter comprometem gravemente a capacidade de realizar monitoramento ambiental e de pessoal que seja fiel à realidade das condições de produção. Sem monitoramento rigoroso e abrangente, que permita identificar os microrganismos contaminantes, torna-se impossível avaliar com precisão o impacto do ambiente na qualidade e na esterilidade do produto (Lirio, 2018).

Entre os microrganismos identificados nas cartas de advertência (Quadro 1), destaca-se a *Pseudomonas aeruginosa* em medicamento oftálmico responsável por surto multirregional de infecções que afetou mais de 80 pacientes resultando em 4 mortes e, pelo menos, 14 casos de perda de visão. Essa bactéria Gram-negativa altamente versátil e resistente a antibióticos é comumente encontrada em solos, água e plantas, ela é capaz de sobreviver em condições ambientais hostis e com poucos nutrientes, por exemplo pode proliferar em sistemas de água purificada (Mena, 2009). Sua resistência a desinfetantes e sua capacidade de formar biofilmes são de grande preocupação do ponto de vista industrial, mas também de saúde pública, visto que a capacidade de formar biofilmes é um dos principais fatores de virulência desse microrganismo, cepas invasivas produzem altos níveis de protease e causam ceratite mais severa, com perda do epitélio, provocando um processo inflamatório que pode levar a dissolução das fibrilas de colágeno do estroma (camada da córnea), o que em casos mais graves pode levar a cegueira (Cury, 2015).

Nos monitoramentos ambientais e de pessoal foram identificados *Penicillium decumbens*, *Penicillium steckii*, *Penicillium decaturense*, *Kocuria salsicia*, *Paenibacillus glucanolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Bacillus pumilus, Fictibacillus species, Bacillus megaterium, Acinetobacter baumannii, Paenibacillus, Bacillus spp, além dos microrganismos identificados também

foram encontrados bastonetes Gram-positivos, cocos Gram-positivos, estafilococos coagulase negativos (ECN), micrococos, mofo, espécies bacterianas formadoras de esporos, fungos formadores de esporos e bastonetes Gram-negativos.

5.2 Investigação de não conformidades

A ocorrência de não conformidades na indústria farmacêutica acontece quando o produto não atende a uma ou mais especificações e requisitos estabelecidos, sendo essencial seu gerenciamento adequado para garantir a qualidade do produto e a segurança do paciente (Santos, 2015).

O gerenciamento de não conformidades envolve o registro da falha, investigação detalhada para identificar a causa raiz, a implementação de ações corretivas e preventivas para evitar sua reincidência. De acordo com a ISO 9001:2008, a organização deve garantir que os produtos não conformes sejam identificados e controlados para prevenir seu uso ou distribuição não intencional. Essa gestão exige que o processo seja documentado e seguido rigorosamente (ABNT,2008).

A identificação da causa raiz é um passo crucial. Falhas na detecção ou no processo de análise podem levar à reincidência, como a demora na investigação, a ausência de ações corretivas ou preventivas, e a falta de registro adequado dos resultados fora da especificação (Santos, 2015). Quando resultados fora das especificações ocorrem, é fundamental que a investigação seja conduzida por uma equipe multidisciplinar, analisando fatores como procedimentos, equipamentos, pessoal envolvido e as condições ambientais da sala limpa (ANVISA, 2013).

Na Figura 3, observamos que violações relacionadas a investigação de não conformidades foram apontadas em 34 das 60 cartas, aproximadamente 57%. As violações apontadas nas Cartas de Advertência ilustram falhas graves no gerenciamento de não conformidades. Exemplos incluem a distribuição de medicamentos contaminados sem investigação adequada das partículas encontradas, e a liberação de produtos mesmo com resultados fora da especificação

não investigados adequadamente. Em um caso, contaminantes visíveis em medicamentos oftálmicos foram negligenciados com base em aprovação por e-mail, sem qualquer investigação aprofundada acerca das causas da contaminação ou seus efeitos na qualidade e segurança do produto. Na maioria dos casos, a ausência de gerenciamento eficiente e a demora na identificação da causa raiz deixaram as não conformidades abertas. Em outro caso específico, os auditores da FDA citaram que a investigação de uma não conformidade apontada na inspeção anterior, naquela planta, ainda não havia sido concluída. A não implementação de CAPAs (ações corretivas e preventivas) também foi um tópico recorrente, o que resultou em contínuas liberações de produtos não conformes.

Essas falhas, além de colocarem em risco a saúde do paciente, comprometem a conformidade regulatória da linha de produção, resultando em violações repetidas e sérios riscos à qualidade e esterilidade dos produtos. A gestão eficaz das não conformidades é, portanto, aspecto essencial para assegurar que problemas de qualidade sejam devidamente abordados e não se repitam, garantindo a segurança do paciente e o cumprimento das exigências regulatórias (Santos,2015).

5.3 Limpeza e desinfecção

Entre os processos a serem validados em uma indústria farmacêutica estão os procedimentos de limpeza e desinfecção dos equipamentos de fabricação de medicamentos e suas instalações (Telécio et al, 2023).

Procedimentos de limpeza e desinfecção estão intimamente relacionados ao monitoramento ambiental, anteriormente discutido. Ao mesmo tempo que um monitoramento ambiental eficiente direciona os procedimentos de limpeza, permitindo um conhecimento da microbiota do ambiente, a condução adequada dos procedimentos de limpeza e desinfecção também será refletida nos resultados de monitoramento ambiental. Esses dados podem ser úteis em investigações, principalmente quando há ocorrência de resultados fora da especificação. (ANVISA,2019)

Para realizar a validação de limpeza, é necessário elaborar protocolo que apresente as diretrizes e a sequência dos passos a serem seguidos (Telécio et al,

2023). É necessário desenvolver e implementar procedimentos efetivos de limpeza e desinfecção para garantir que os equipamentos e instalações estejam livres de resíduos, incluindo substâncias potencialmente contaminantes, como microrganismos, partículas e produtos químicos. A validação da limpeza envolve a realização de estudos específicos para demonstrar a eficácia do processo de limpeza (Telécio et al., 2023).

A treinamento adequado dos operadores é fundamental para minimizar os riscos de contaminações. É importante fornecer treinamento contínuo com referência às práticas assépticas corretas, procedimentos operacionais padrão (POPs), uso de equipamentos e técnicas de limpeza e desinfecção (Telécio et al., 2023).

Na Figura 3, as violações relacionadas a limpeza e desinfecção foram apontadas em 32 das 60 cartas analisadas, cerca de 53%. Entre as falhas mais graves apontadas estão violações relacionadas à inadequação dos procedimentos de limpeza e desinfecção. Em um caso específico foi identificado a total ausência do uso de agentes esporicidas em áreas críticas de processamento asséptico ISO 5, o que representa risco grave para a manutenção de sala limpa. Em diferentes cartas, foi apontado que não havia qualquer agente esporicida ou procedimentos validados para a limpeza e desinfecção das áreas limpas, por exemplo, não foi estabelecido qual produto se utilizar nem o tempo de contato necessário, ou ainda nenhuma limpeza era realizada entre a produção de diferentes lotes.

A presença de insetos em áreas próximas ou dentro de zonas limpas também foi registrada como violação grave. Vermes e outros insetos vivos foram observados em áreas adjacentes à produção, em um caso, um técnico continuou a limpar a sala mesmo após ter pisado em um inseto. Além disso uma aranha viva foi observada rastejando perto de uma sala de pressão negativa, em uma planta que produzia antibióticos. Esses incidentes indicam que os produtos foram produzidos em condições inadequadas, expondo-os a riscos significativos de contaminação microbiana.

5.4 Procedimentos Operacionais Padrão e Pessoal

Os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) são documentos cruciais na

indústria farmacêutica, pois asseguram a padronização e a conformidade de todas as etapas dos processos de fabricação, controle de qualidade e distribuição. Cada POP descreve detalhadamente os passos necessários para realizar atividades de forma eficiente e segura, minimizando riscos e garantindo que os produtos atendam às normas regulatórias estabelecidas. Esses procedimentos são especialmente importantes para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, além de assegurar a conformidade com boas práticas de fabricação (Silva; Júnior, 2023).

Na indústria farmacêutica, o controle de qualidade está intrinsecamente ligado à aplicação rigorosa dos POPs. Os procedimentos analíticos e operacionais servem para verificar a identidade, potência e pureza dos produtos farmacêuticos, o que implica a necessidade de procedimentos claros e bem documentados que orientem a produção e o controle de qualidade. A ausência ou falha na implementação adequada dos POPs pode comprometer não apenas a conformidade regulatória, mas também a integridade dos medicamentos produzidos (Silva; Júnior, 2023).

A criação de POPs envolve a colaboração de equipes multidisciplinares e segue um formato padronizado que inclui título, objetivos, aplicação e descrição detalhada do processo. Uma vez validados, esses procedimentos devem ser respeitados e integrados aos documentos de qualidade da empresa (Silva; Júnior, 2023).

É fundamental que todo o pessoal da planta seja treinado regularmente nos procedimentos pertinentes às suas atividades, garantindo que estejam sempre atualizados em relação às práticas adequadas (Santos, 2015).

Na Figura 3, as violações relacionadas a pessoal foram apontadas em 35% das cartas (21 em 60). Grande parte das violações relacionadas ao pessoal observadas nas inspeções da FDA envolvem o não cumprimento ou o total desconhecimento por parte dos operadores dos POPs adequados, levando a práticas assépticas inadequadas. Dentre as infrações, destacam-se:

- Não usar óculos de proteção conforme necessário, expondo a pele do rosto dentro de áreas assépticas.
- Tocar nas áreas descobertas dos olhos e dispositivos celulares pessoais.
- Expor a pele do rosto e tocar em mangueiras de contato direto com o produto

sobre recipientes abertos do produto.

- Higienização pouco frequente de mãos enluvadas, falhas ao trocar ou desinfetar luvas ao entrar e sair de área ISO 5.
- Operador movendo o corpo inteiro para dentro de um exaustor ISO 5 durante o processamento.
- Movimentos rápidos nas áreas limpas
- Operadores também foram observados sem desinfetar itens ao transferi-los de áreas não classificadas para áreas ISO 7.
- Em uma situação crítica, três frascos caíram no chão da sala de vestiários da Classe 10.000 e foram posteriormente usados para encher o produto sem serem esterilizados.

A Figura 3 apresenta violações relacionadas a procedimentos operacionais padrão nas 31 das 60 cartas analisadas (52%). Sendo assim, esse é o quarto tipo de violação mais frequente. Surpreendentemente entre as violações mais frequentes estão a falta de procedimentos estabelecidos para a esterilização de medicamentos, a ausência de procedimentos que descrevam claramente as responsabilidades da Unidade de Qualidade e a ausência de procedimentos adequados para o envase de medicamentos oftálmicos. Além disso, em diferentes cartas foi gravemente apontado que as empresas não possuíam qualquer procedimento para determinar a potência e a pureza de seus produtos. Outra violação crítica é a ausência de procedimentos escritos de treinamento para comportamento asséptico e vestimenta apropriada para operadores em salas limpas.

Os requisitos de qualidade dos produtos farmacêuticos estão inteiramente relacionados com a forma como os procedimentos operacionais são realizados na indústria farmacêutica. Portanto, sem comprometimento adequado com a implementação, revisão e cumprimento dos procedimentos operacionais, os fabricantes comprometem a segurança dos seus produtos (Silva; Júnior, 2023).

5.5 Instalações

As instalações de uma indústria farmacêutica que produz medicamentos estéreis devem ser cuidadosamente projetadas e mantidas para garantir a

integridade do processo de fabricação e a segurança dos produtos e operadores. No Brasil esses requisitos são definidos pela RDC 658/2022 (ANVISA, 2022) que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, já a FDA define os critérios no *Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice* (FDA, 2004). Os principais requisitos estão apresentados no Anexo 2 e 3.

Na Figura 3, violações relacionadas a instalações são citadas em 28 das 60 cartas analisadas, aproximadamente 47%. As violações mais relevantes estão relacionadas a:

Paredes, Pisos e Tetos com Superfícies Inadequadas:

Salas de produção que apresentavam ‘fissuras e rachaduras’ nas paredes e pisos, tetos que não eram de superfícies lisas e duras, inclusive um caso com azulejos quebrados ao longo da base da parede nas salas de produção, tinta descasca nos tetos das salas ISO 7 e luminárias e soquetes de lâmpadas expostos ou mal selados, com fiação visíveis.

➤ Deficiências no Design de Instalações:

Foi observado que o design das salas limpas, especialmente as áreas de trabalho que deveriam ser ISO 5, não estava adequada para suportar a produção asséptica. Por exemplo, linhas de envase não estavam diretamente sob os filtros HEPA, portas em más condições que não permitiam a separação adequada entre ambientes ISO 7 e ISO 5, gabinetes de segurança biológica utilizados para processamentos assépticos localizados em salas não classificadas e sem filtragem de ar adequada.

➤ Deficiências no Controle de Pressão Positiva:

A pressão positiva necessária para evitar a entrada de ar contaminado em salas limpas não era mantida adequadamente e ar de áreas não classificadas entrando em áreas críticas de produção, como as salas ISO 5 e ISO 7.

➤ Equipamentos em Más Condições:

Observações sobre partículas e descolorações nos filtros de ar, equipamentos descalibrados, com reparos inadequados visíveis, feitos por exemplo com fita adesiva e até um caso em que uma sacola plástica estava cobrindo um filtro

HEPA, em uma planta que foi descrita pelo fiscal da FDA como em ‘estado de abandono’.

Essas violações demonstram que o design inadequado das instalações pode resultar em um ambiente de produção fora de controle que coloque em risco a saúde pública.

5.6 Integridade de Dados

A integridade de dados (*data integrity*) embora seja um tema razoavelmente recente para a indústria farmacêutica é apontado como extremamente importante pelos órgãos regulatórios. Somente com dados íntegros e seguros, é possível garantir processos e produtos seguros (FDA, 2016).

A integridade de dados assegura que todas as informações geradas e documentadas ao longo do ciclo de vida de um medicamento sejam completas, consistentes, precisas e protegidas contra modificações não autorizadas ou perdas (FDA, 2016).

De acordo com o guia *Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry* (FDA, 2016) a integridade dos dados deve ser garantida desde a geração dos dados até o seu arquivamento. O princípio de ALCOA+, conforme Anexo 4, isso significa que os dados devem ser gerados no momento exato da execução da atividade e vinculados ao operador responsável, armazenados em formatos que assegurem sua permanência e acessibilidade durante todo o período de retenção exigido pelas normas.

Os registros eletrônicos e manuais precisam estar protegidos contra falsificação, adulteração ou eliminação. As empresas devem ter sistemas robustos de validação de software, controle de acesso e auditoria, garantindo que apenas pessoas autorizadas possam modificar ou excluir dados. Além disso, os dados devem ser rastreáveis, ou seja, é necessário que haja uma trilha de auditoria que permita verificar quem fez alterações nos registros, quando e por que motivo (FDA, 2016).

No guia Integridade de dados é recomendado que todas as alterações em registros ou informações sejam documentadas de forma transparente, com

justificativas claras e revisões independentes (Sindusfarma, 2017).

De acordo com a Figura 3, violações referentes à integridade foram observadas em 35% das Cartas de Advertência analisadas, 21 de 60 cartas. As violações mais recorrentes podem ser divididas em manipulação e exclusão de dados, falhas na trilha de auditoria, uso de sistemas manuais e eletrônicos não validados e registro de dados retroativos.

Destacam-se os casos em que registros críticos de controle de qualidade foram alterados ou excluídos sem justificativa ou documentação, empresas que não mantinham sistemas auditáveis, impossibilitando a identificação de que realizou alterações e quando. Exemplo específico refere-se à trilha auditável citado no Guia da FDA acerca da integridade de dados para o equipamento HPLC (FDA, 2016). Além disso, casos de empresas farmacêuticas que utilizam sistemas manuais ou eletrônicos sem validação ou que inserem dados posteriormente, sem a contemporaneidade exigida. Essa prática distorce o histórico de produção e controle, o que pode mascarar falhas ou não conformidades nos processos.

5.7 Simulação de enchimento asséptico (*Media Fill*)

A simulação de enchimento asséptico com meio de cultura é essencial para validar o processo asséptico na produção de medicamentos. É utilizado para verificar se o processo de envase é capaz de produzir produtos estéreis de maneira consistente. A operação envolve a substituição do produto por meio de cultura estéril, que percorre toda a linha de produção. O sucesso do teste é indicado pela ausência de crescimento microbiano nas amostras incubadas (Telécio et al, 2023).

A simulação de enchimento asséptico deve ser realizada nas mesmas condições rotineiras de produção, utilizando os mesmos maquinários, processos e recipientes primários. Todos os eventos que podem ocorrer no ambiente de produção, como intervenções mecânicas, trocas de filtros estéreis, ajustes de máquinas, troca de turno, e interrupções para refeição, devem ser simulados para garantir que o processo não comprometa a esterilidade dos produtos (ANVISA, 2019).

As amostras envasadas devem ser incubadas de forma adequada a permitir a recuperação de isolados, a uma temperatura de 20°C a 35°C, por no mínimo 14 dias,

se forem usadas duas temperaturas para a incubação as unidades devem ser incubadas por pelo menos 7 dias em cada temperatura começando com a temperatura mais baixa (FDA, 2004).

Conforme Anexo 5 a detecção de qualquer microrganismo requer uma investigação detalhada, incluindo a identificação do gênero do microrganismo isolado para determinação das possíveis fontes de contaminação (FDA, 2004).

O número de recipientes usados no teste deve ser suficiente para uma avaliação válida, conforme definido no Art. 96 da IN 35/2019 (Anexo 6). O critério para aceitação ou rejeição das amostras é estabelecido com base no número de unidades contaminadas conforme Anexos 5 e 6.

Conforme a Figura 3, violações relacionadas testes de simulação de enchimento asséptico, foram observadas em 21 das 60 Cartas de Advertência, ou seja, em 35% das cartas. Dentre as violações a execução do *Media Fill* em condições menos complexas que as de rotina é a mais frequente. Por exemplo, algumas empresas não incorporaram número representativo de intervenções nos testes especialmente aquelas que simulam condições reais de produção, como manutenção e ajustes de equipamentos que ocorrem rotineiramente.

Outra violação frequente foi o uso de lotes de simulação de enchimento asséptico que não representavam o tamanho máximo do lote comercial. Isso impede que o processo de produção real seja devidamente testado em condições desafiadoras. Também foram apontadas violações na identificação de microrganismos isolados durante os testes, como a total falta de identificação detalhada (por exemplo, a nível de espécie) dos microrganismos não é possível a realização de investigações eficazes das rotas de contaminação (Telécio et al, 2023).

Nas Cartas de Advertência analisadas três microrganismos foram identificados como contaminantes em testes de simulação de enchimento asséptico, sendo eles *Ralstonia picketii*, *Pseudomonas stutzeri* e *Stenotrophomonas maltophilia* todos patógenos oportunistas associados a riscos significativos à saúde humana, especialmente em ambientes hospitalares e em pacientes imunocomprometidos (Nasir; Sayeed; Jamil, 2019).

A *Ralstonia picketii*, bacilo Gram-negativo, é cada vez mais reconhecido como

um patógeno nosocomial emergente principalmente em hospedeiros imunocomprometidos. Foram relatados surtos nosocomiais de infecções por *Ralstonia pickettii* causadas pelo uso de soluções estéreis, incluindo solução salina e água esterilizada. Houve relatos de casos de infecções invasivas com diferentes manifestações clínicas (Nasir; Sayeed; Jamil, 2019).

A *Pseudomonas stutzeri*, outro bacilo Gram-negativo, é amplamente distribuída no ambiente e tem potencial para causar infecções em humanos. Embora seja menos virulenta do que outras espécies do gênero *Pseudomonas*, como a *P. aeruginosa*, *P. stutzeri* é um patógeno oportunista que pode invadir tecidos humanos e causar infecções em diversos locais, como sangue, articulações e pele. A sua habilidade de crescer em uma ampla faixa de temperaturas e sua capacidade de se adaptar a condições adversas aumentam o risco de contaminação (Camacho; Rodríguez; Arreola, 2020).

A *Stenotrophomonas maltophilia* é um patógeno altamente resistente a antibióticos, conhecido por sua capacidade de causar infecções graves e de difícil tratamento, pois apresenta resistência a muitos antibióticos de amplo espectro. Surtos relacionados à *S. maltophilia* têm sido relatados em várias situações clínicas, principalmente em pacientes com dispositivos médicos invasivos, como cateteres e ventiladores (Rodrigues; Gioia; Rossi, 2011). O Quadro 1 apresenta os principais microrganismos identificados como contaminantes em produtos estéreis.

A detecção desses microrganismos em linhas de produção de medicamentos estéreis é de grande preocupação do ponto de vista da saúde pública, e reforçam a importância da identificação microbiológica no processo de simulação de enchimento asséptico.

5.8 Testes de Esterilidade

O teste de esterilidade apenas não é o suficiente para aprovação de determinado lote. A liberação deve considerar também a avaliação de outros parâmetros de Garantia de Qualidade, como a observação das Boas Práticas de Fabricação e a avaliação rigorosa dos processos de produção (Eudralex, 2008).

Como já abordado, testes de esterilidade são processo limitados, uma vez que

a contaminações não se espalham uniformemente e existem limites de detecção intrínsecos às metodologias. Apesar do teste de esterilidade não assegurar a esterilidade de lote, esse permite aos órgãos reguladores, ao fabricante e ao paciente a indicação de que o lote não apresenta unidades contaminadas (Eudralex, 2008).

Conforme previsto no Anexo 7 a metodologia do teste de esterilidade, pode ser realizada de duas maneiras principais: o método por filtração em membrana e o método de inoculação direta. Cada método é selecionado com base na natureza do produto e nas suas características físico-químicas (Farmacopeia Brasileira, 2019).

A seleção dos meios de cultura é uma etapa crucial na metodologia do teste de esterilidade. Os meios devem ser apropriados para o crescimento de uma ampla gama de microrganismos. É essencial realizar o teste de promoção de crescimento, que garante que o meio de cultura seja capaz de suportar o desenvolvimento microbiano, mesmo após ter sido inoculado com o produto. Este passo é importante para evitar falsos negativos, que podem ocorrer se o produto testado inibir o crescimento microbiano (Silva, *et al.*, 2024).

De acordo com a Figura 3, violações relacionadas a testes de esterilidade foram apontadas em 21 das 60 Cartas de Advertência analisadas, entre as violações estão problemas relacionados à representatividade da amostragem e ao uso inadequado de metodologias.

Por exemplo, houve falhas na incubação das amostras, na qual a temperatura de incubação utilizada foi inadequada. A ausência de registros completos e detalhados, sobre o meio de cultura utilizado, volume amostrado e temperaturas utilizadas, também foi apontada. Outra violação recorrente foi a ausência de controles negativos adequados durante os testes, o que impossibilitava a confirmação de que os resultados obtidos eram decorrentes de falhas no ambiente de teste ou na técnica. A condução adequada do teste de esterilidade é de grande importância considerando que resultados falso-positivos podem provocar a rejeição de todo o lote enquanto resultados falso-negativos podem implicar na aprovação de um lote contaminado (Silva, *et al.*, 2024).

6. CONCLUSÃO

A análise crítica das Cartas de Advertência emitidas pela FDA ressaltou a importância desses documentos para alcançar maior entendimento do pensamento regulatório. As cartas revelam as principais infrações cometidas, destacando áreas que necessitam de atenção para garantir a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação.

O presente estudo também revelou que as Cartas de Advertência podem ser utilizadas como ferramenta de treinamento dos profissionais, possibilitando implementar práticas preventivas, ajudando tanto novos profissionais quanto equipes experientes a entender as exigências regulatórias globais e aprimorar suas práticas cotidianas.

As violações mais frequentemente observadas no presente estudo referem-se à pontos chaves do processo produtivo. Tal fato demonstra que para se produzir medicamentos estéreis em conformidade regulatória é necessária abordagem holística e abrangente de todas as etapas do processo produtivo sendo a capacitação contínua de todos os profissionais envolvidos absolutamente imprescindível. Essa abordagem não só fortalece o comprometimento com a qualidade, mas também promove cultura de melhoria contínua dentro das empresas, alinhando-se às tendências globais de harmonização regulatória. Também garante que os produtos farmacêuticos atendam aos mais elevados padrões de segurança e eficácia.

7. REFERÊNCIAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR ISO 9001/2008 – Sistema de Gestão da Qualidade.** Rio de Janeiro, 2008.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica.** Brasília, 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Investigação de Resultados Fora de Especificação – FDE** - Guia nº 8/2017 – versão 3, Brasília: ANVISA, 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira 6^a edição – Volume 1.** Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em:
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 24 de abril de 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 35 de 22 de agosto de 2019. Brasil.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 636, de 24 de março de 2022. Brasil.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Brasil.

BUGNO, Adriana. **Esterilidade: Validação de Metodologia e Propostas de Otimização de Resultados.** 2001. 161 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-08032010-172454/publico/Mestrado_AdrianaBugno.pdf. Acesso em: 17 jan. 2024

EudraLex (2008). Annex 1 - **Manufacture of Sterile Medicinal Products. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use;** Volume 4; European Commission, Bruxelas.

FDA. **About Warning and Close-Out Letters.** Disponível em:
<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/about-warning-and-close-out-letters>. Acesso em: 01 fev. 2024.

FDA. **Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With CGMP.** USA, 2016.

FDA. **Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production.** USA, 2006.

FDA. Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. 2004. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71026/download>. Acesso em: 30 ago. 2024.

SILVA, Carlos Henrique Costa da; SENNA JÚNIOR, Vicente Antonio de. CONTROLE DE QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-Rease**, São Paulo, v. 9, n. 11, p. 960-973, nov. 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/12487/5771>. Acesso em: 25 ago. 2024.

CURY, Eunice Stella Jardim. **Ceratite microbiana: diagnóstico, tratamento e evolução clínica.** 2015. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/2916/1/Eunice%20Stella%20Jardim%20Cury.pdf>. Acesso em: 08 out. 2024.

LIRIO, Adriana Cogo Malgueiro. **Abordagem microbiológica e estatística aplicada ao monitoramento ambiental em áreas produtivas farmacêuticas.** 2018. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Lucchese, Geraldo. **A internacionalização da regulamentação sanitária.** Ciencia & Saude Coletiva 8 (2003): 537-555.

TELÉCIO, Edimar et al. Análise de risco na gestão de projeto da implantação do processo asséptico na área de envase de pós injetáveis – media fill. **Revista Ft**, [S.L.], v. 27, n. 127, 7 nov. 2023. Mensal. Zenodo. <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.10080840>. Disponível em: <https://revistaft.com.br/analise-de-risco-na-gestao-de-projeto-da-implantacao-do-processo-asseptico-na-area-de-envase-de-pos-injetaveis-media-fill/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

MATÍAS-CAMACHO, Liliana; CONTRERAS-RODRÍGUEZ, Araceli; AGUILERA-ARREOLA, Ma Guadalupe. *Pseudomonas stutzeri*. **Revista Chilena de Infectología**, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 443-444, ago. 2020. SciELO Agencia Nacional de Investigacion y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000400443>.

NASIR N, SAYEED MA, JAMIL B. *Ralstonia pickettii* Bacteremia: An Emerging Infection in a Tertiary Care Hospital Setting. **Cureus**. 2019 Jul 5;11(7):e5084. doi: 10.7759/cureus.5084. PMID: 31516793; PMCID: PMC6721917.

PINTO, T. J. A. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 3º ed. São Paulo: Atheneu, 2010

RODRIGUES, Luiza Souza; GIOIA, Thais Sabato Romano di; ROSSI, Flávia. Stenotrophomonas maltophilia: resistência emergente ao smx-tmp em isolados brasileiros. uma realidade?. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 47, n. 5, p. 511-517, out. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442011000500004>

SANTOS, Valquiria Kopke dos. **Análise crítica do processo de gerenciamento de não conformidades em uma indústria farmacêutica produtora de medicamentos injetáveis.** 2015. Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2015.

SELIM NA, SAEED AM, IBRAHIM MK. Monitoring and controlling bacteria in pharmaceutical industries water system. **Journal of applied microbiology**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357285/>. Acesso em: 19 de junho de 2024.

SILVA, Isadora Rodrigues da; MANSUR, Luciana Figueiredo; SOUTO, Claudia Ribeiro; SILVA, Regina Célia Rodrigues da; SILVA, Marcus Vinicius de Melo da; CARMO, Juliana dos Santos; SILVA, Ingrid dos Santos da; SCHETTINI, Vitória Hoelz; QUIDORNE, Camila da Silva. Avaliação do desempenho do teste de esterilidade com três produtos farmacêuticos na detecção de micro-organismos por filtração por membrana em sistema fechado. **Contribuciones A Las Ciencias Sociales**, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 1-19, 2 jul. 2024. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.55905/revconv.17n.7-043>. Disponível em: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/8060/5072>. Acesso em: 08 out. 2024.

SINDUSFARMA. Integridade de dados: Guia Sindusfarma para Indústria Farmacêutica. São Paulo, 2017.

MENA, K.D., GERBA, C.P. (2009). Risk Assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in Water. In: Whitacre, D. (eds) Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Vol 201. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, vol 201. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0032-6_3

MORDOR INTELLIGENCE. Tamanho do mercado de drogas injetáveis e análise de ações – Tendências e previsões de crescimento (2024 – 2029). Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/pt/industry-reports/sterile-injectable-drugs-market>. Acesso em: 08 out. 2024.

MORDOR INTELLIGENCE. Tamanho do mercado de medicamentos oftálmicos e análise de participação – Tendências e previsões de crescimento (2024 – 2029). Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/pt/industry-reports/global-opthalmic-drugs-market>. Acesso em: 08 out. 2024.

U.S. Government Accountability Office. 2022. Drug Safety: **FDA Should Strengthen Its Oversight of Food Ingredient Determined to Be Generally Recognized as Safe (GRAS)**. Disponível em: <https://www.gao.gov/assets/gao-22-103611.pdf>. Acesso em: 08 out. 2024.

¹Comunicação realizada no site da FDA em 2019. **Ensuring Patient Safety and Drug Manufacturing Quality Through Partnership with European Union Regulators**. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/ensuring-patient-safety-and-drug-manufacturing-quality-through-partnership-european-union-regulators#:~:text=The%20Food%20and%20Drug%20Administration%20Safety%20and%20Innovation,capable%20of%20conducting%20inspections%20that%20met%20U.S.%20requirements..> Acesso em: 08 out. 2024.

8. ANEXOS

Anexo 1- Classificação de ar conforme FDA (Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice)

Anexo 2- Requisitos sobre instalações (RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022)

Anexo 3- Requisitos sobre instalações (FDA-Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice)

Anexo 4- Integridade de dados ALCOA+(FDA Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry)

Anexo 5- Análise de Resultados de Media Fill (FDA-Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice)

Anexo 6- Avaliação da simulação de enchimento asséptico (IN Nº 35, DE 22 DE AGOSTO DE 2019)

Anexo 7- Ensaios microbiológicos para produtos estéreis (Farmacopeia Brasileira, 6^a edição)

Ananda Lima

Digitally signed by
Ananda Lima
Date: 2024.10.15
12:15:41 -03'00'

Data e assinatura do aluno(a)

Fernanda
Isadora Boni

Assinado de forma digital
por Fernanda Isadora Boni
Dados: 2024.10.15 13:00:12
-03'00'

Data e assinatura do orientador(a)

Contains Nonbinding Recommendations

Clean area control parameters should be supported by microbiological and particle data obtained during qualification studies. Initial cleanroom qualification includes, in part, an assessment of air quality under as-built, static conditions. It is important for area qualification and classification to place most emphasis on data generated under dynamic conditions (i.e., with personnel present, equipment in place, and operations ongoing). An adequate aseptic processing facility monitoring program also will assess conformance with specified clean area classifications under dynamic conditions on a routine basis.

The following table summarizes clean area air classifications and recommended action levels of microbiological quality (Ref. 1).

TABLE 1- Air Classifications^a

Clean Area Classification (0.5 μ m particles/ft ³)	ISO Designation ^b	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ particles/m ³	Microbiological Active Air Action Levels ^c (cfu/m ³)	Microbiological Settling Plates Action Levels ^{c,d} (diam. 90mm; cfu/4 hours)
100	5	3,520	1 ^e	1 ^e
1000	6	35,200	7	3
10,000	7	352,000	10	5
100,000	8	3,520,000	100	50

a- All classifications based on data measured in the vicinity of exposed materials/articles during periods of activity.

b- ISO 14644-1 designations provide uniform particle concentration values for cleanrooms in multiple industries. An ISO 5 particle concentration is equal to Class 100 and approximately equals EU Grade A.

c- Values represent recommended levels of environmental quality. You may find it appropriate to establish alternate microbiological action levels due to the nature of the operation or method of analysis.

d- The additional use of settling plates is optional.

e- Samples from Class 100 (ISO 5) environments should normally yield no microbiological contaminants.

Two clean areas are of particular importance to sterile drug product quality: the critical area and the supporting clean areas associated with it.

A. Critical Area – Class 100 (ISO 5)

A critical area is one in which the sterilized drug product, containers, and closures are exposed to environmental conditions that must be designed to maintain product sterility (§ 211.42(c)(10)). Activities conducted in such areas include manipulations (e.g., aseptic connections, sterile ingredient additions) of sterile materials prior to and during filling and closing operations.

This area is critical because an exposed product is vulnerable to contamination and will not be subsequently sterilized in its immediate container. To maintain product sterility, it is essential that the environment in which aseptic operations (e.g., equipment setup, filling) are conducted be controlled and maintained at an appropriate quality. One aspect of environmental quality is the particle content of the air. Particles are significant because they can enter a product as an extraneous contaminant, and can also contaminate it biologically by acting as a vehicle for microorganisms (Ref. 2). Appropriately designed air handling systems minimize particle content of a critical area.

Air in the immediate proximity of exposed sterilized containers/closures and filling/closing operations would be of appropriate particle quality when it has a per-cubic-meter particle count



**Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 61. Os registros devem ser mantidos com informações sobre nome, endereço, qualificações e tipo de serviço prestado por consultores.

CAPÍTULO IV
INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Seção I

Introdução

Art. 62. As instalações e os equipamentos devem estar localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de acordo com as operações a serem executadas.

Art. 63. O desenho e o projeto devem minimizar risco de erros e permitir limpeza e manutenção efetiva, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de pó ou sujeira ou quaisquer prejuízos para a qualidade dos produtos.

Seção II

Instalações

Subseção I

Disposições gerais

Art. 64. As instalações devem estar situadas em um local que, quando considerado juntamente com as medidas para proteger o processo de fabricação, apresente risco mínimo de causar qualquer contaminação de materiais ou produtos.

Art. 65. As instalações devem ser cuidadosamente mantidas, garantindo que as operações de reparo e manutenção não apresentem quaisquer riscos para a qualidade dos produtos.

Art. 66. As instalações devem ser limpas e, quando for o caso, desinfetadas de acordo com procedimentos detalhados e escritos.

Art. 67. A iluminação, temperatura, umidade e ventilação devem ser adequadas, não devendo prejudicar, direta ou indiretamente, os medicamentos durante a sua fabricação e armazenamento, ou o funcionamento preciso dos equipamentos.

Art. 68. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a garantir máxima proteção contra a entrada de insetos ou outros animais.

Art. 69. Devem ser tomadas medidas para impedir a entrada de pessoas não autorizadas nas instalações em geral.

Art. 70. As áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade não devem ser utilizadas como passagem por pessoal que não trabalhe nessas áreas.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



**Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Subseção II

Áreas de produção

Art. 71. A contaminação cruzada deve ser prevenida para todos os produtos por meio de um projeto adequado e da operação apropriada das instalações de fabricação.

§ 1º As medidas para prevenir a contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos.

§ 2º Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos.

§ 3º Dependendo do nível de risco, pode ser necessário dedicar instalações e equipamentos para operações de fabricação e/ou embalagem de forma a controlar o risco apresentado por alguns medicamentos.

§ 4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando:

I - o risco não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas;

II - os dados científicos da avaliação toxicológica não dão suporte a um risco controlável, como potencial alergênico de materiais altamente sensibilizantes, incluindo os beta-lactâmicos; e

III - os limites de resíduos relevantes, derivados da avaliação toxicológica, não podem ser satisfatoriamente determinados por um método analítico validado.

Art. 72. As instalações devem, preferencialmente, ser planejadas de uma maneira que permita que a produção seja conduzida em áreas interligadas de acordo com uma ordem lógica, que corresponda à sequência das operações e aos níveis de limpeza requeridos.

Art. 73. O espaço de trabalho e de armazenamento durante o processamento deve permitir a disposição ordenada e lógica dos equipamentos e materiais, a fim de minimizar o risco de mistura entre os diversos produtos farmacêuticos, ou os seus componentes, evitar a contaminação cruzada e minimizar o risco de omissão ou de aplicação incorreta de qualquer uma das etapas de fabricação ou controle.

Art. 74. Nas áreas onde matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies internas (paredes, pisos e tetos) devem ser lisas, livres de rachaduras e juntas abertas, e não devem liberar material particulado, permitindo limpeza fácil e efetiva e, se necessário, desinfecção.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 75. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetados e instaladas de forma a evitar a criação de reentrâncias e facilitar a limpeza.

Art. 76. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de fabricação.

Art. 77. Os ralos devem ser sifonados e ter dimensões adequadas.

Art. 78. Canaletas abertas devem ser evitadas, entretanto, se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.

Art. 79. As áreas de produção devem ser efetivamente ventiladas, com instalações de tratamento do ar apropriadas, incluindo temperatura e, onde necessário, umidade e filtração, aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.

Art. 80. A pesagem de matérias-primas usualmente deve ser realizada em uma sala separada, projetada para tal uso.

Art. 81. Nos casos em que é gerado pó, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento, ou na embalagem de produtos sólidos, devem ser tomadas medidas específicas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza.

Art. 82. As instalações de embalagem de medicamentos devem ser especificamente projetadas e construídas para que misturas ou contaminação cruzada sejam evitadas.

Art. 83. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais em linha.

Art. 84. Os controles em processo podem ser executados na área de produção, desde que não representem nenhum risco para esta atividade.

Subseção III

Áreas de armazenamento

Art. 85. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para permitir o estoque ordenado das várias categorias de materiais e produtos, tais como matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados, em sua condição de quarentena, liberados, rejeitados, devolvidos ou recolhidos.

Art. 86. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem, e devem ser limpas, secas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura.

Contains Nonbinding Recommendations

IV. BUILDINGS AND FACILITIES

21 CFR 211.42(b) states, in part, that “The flow of components, drug product containers, closures, labeling, in-process materials, and drug products through the building or buildings shall be designed to prevent contamination.”

21 CFR 211.42(c) states, in part, that “Operations shall be performed within specifically defined areas of adequate size. There shall be separate or defined areas or such other control systems for the firm’s operations as are necessary to prevent contamination or mixups during the course of the following procedures: * * *

(10) Aseptic processing, which includes as appropriate: (i) Floors, walls, and ceilings of smooth, hard surfaces that are easily cleanable; (ii) Temperature and humidity controls; (iii) An air supply filtered through high-efficiency particulate air filters under positive pressure, regardless of whether flow is laminar or nonlaminar; (iv) A system for monitoring environmental conditions; (v) A system for cleaning and disinfecting the room and equipment to produce aseptic conditions; (vi) A system for maintaining any equipment used to control the aseptic conditions.”

21 CFR 211.46(b) states that “Equipment for adequate control over air pressure, micro-organisms, dust, humidity, and temperature shall be provided when appropriate for the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product.”

21 CFR 211.46(c) states, in part, that “Air filtration systems, including prefilters and particulate matter air filters, shall be used when appropriate on air supplies to production areas * * *.”

21 CFR 211.63 states that “Equipment used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall be of appropriate design, adequate size, and suitably located to facilitate operations for its intended use and for its cleaning and maintenance.”

21 CFR 211.65(a) states that “Equipment shall be constructed so that surfaces that contact components, in-process materials, or drug products shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.”

21 CFR 211.67(a) states that “Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and sanitized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.”

21 CFR 211.113(b) states that “Appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, shall be established and followed. Such procedures shall include validation of any sterilization process.”

As provided for in the regulations, separate or defined areas of operation in an aseptic processing facility should be appropriately controlled to attain different degrees of air quality depending on the nature of the operation. Design of a given area involves satisfying microbiological and particle criteria as defined by the equipment, components, and products exposed, as well as the operational activities conducted in the area.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

42 numerous regulatory actions, including warning letters, import alerts, and consent decrees. The
43 underlying premise in §§ 210.1 and 212.2 is that CGMP sets forth minimum requirements to
44 assure that drugs meet the standards of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)
45 regarding safety, identity, strength, quality, and purity.² Requirements with respect to data
46 integrity in parts 211 and 212 include, among other things:

- 47
- 48 • § 211.68 (requiring that “backup data are exact and complete,” and “secure from
49 alteration, inadvertent erasures, or loss”);
 - 50 • § 212.110(b) (requiring that data be “stored to prevent deterioration or loss”);
 - 51 • §§ 211.100 and 211.160 (requiring that certain activities be “documented at the time
52 of performance” and that laboratory controls be “scientifically sound”);
 - 53 • § 211.180 (requiring that records be retained as “original records,” “true copies,” or
54 other “accurate reproductions of the original records”); and
 - 55 • §§ 211.188, 211.194, and 212.60(g) (requiring “complete information,” “complete
56 data derived from all tests,” “complete record of all data,” and “complete records of
57 all tests performed”).

58 Electronic signature and record-keeping requirements are laid out in 21 CFR part 11 and apply to
59 certain records subject to records requirements set forth in Agency regulations, including parts
60 210, 211, and 212. For more information, see guidance for industry *Part 11, Electronic Records;*
61 *Electronic Signatures — Scope and Application.*³ The guidance outlines FDA’s current thinking
62 regarding the narrow scope and application of part 11 pending FDA’s reexamination of part 11
63 as it applies to all FDA-regulated products.

64

III. QUESTIONS AND ANSWERS

65

66 **1. Please clarify the following terms as they relate to CGMP records:**

67

68 a. *What is “data integrity”?*

69

70 For the purposes of this guidance, *data integrity* refers to the completeness,
71 consistency, and accuracy of data. Complete, consistent, and accurate data should
72 be attributable, legible, contemporaneously recorded, original or a true copy, and
73 accurate (ALCOA).⁴

74

75 ² FDA’s authority for CGMP comes from FD&C Act section 501(a)(2)(B), which states that a drug shall be deemed adulterated if “the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirement of the act as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess.”

76 ³ CDER updates guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA Drugs guidance Web page at

www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm.

77 ⁴ For attributable, see §§ 211.101(d), 211.122, 211.186, 211.188(b)(11), and 212.50(c)(10); for legible see §§ 211.180(e) and 212.110(b); for contemporaneously recorded (at the time of performance) see §§ 211.100(b) and 211.160(a); for original or a true copy see §§ 211.180 and 211.194(a); and for accurate see §§ 211.22(a), 211.68, 211.188, and 212.60(g).

Contains Nonbinding Recommendations

manual manipulation. Use of slow line speed is generally appropriate for evaluating manufacturing processes with prolonged exposure of the sterile drug product and containers/closures in the aseptic area.

6. Environmental Conditions

Media fills should be adequately representative of the conditions under which actual manufacturing operations are conducted. An inaccurate assessment (making the process appear cleaner than it actually is) can result from conducting a media fill under extraordinary air particulate and microbial quality, or under production controls and precautions taken in preparation for the media fill. To the extent standard operating procedures permit stressful conditions (e.g., maximum number of personnel present and elevated activity level), it is important that media fills include analogous challenges to support the validity of these studies. Stressful conditions do not include artificially created environmental extremes, such as reconfiguration of HVAC systems to operate at worst-case limits.

7. Media

In general, a microbiological growth medium, such as soybean casein digest medium, should be used. Use of anaerobic growth media (e.g., fluid thioglycollate medium) should be considered in special circumstances. The media selected should be demonstrated to promote growth of gram-positive and gram-negative bacteria, and yeast and mold (e.g., USP indicator organisms). The QC laboratory should determine if USP indicator organisms sufficiently represent production-related isolates. Environmental monitoring and sterility test isolates can be substituted (as appropriate) or added to the growth promotion challenge. Growth promotion units should be inoculated with a <100 CFU challenge. If the growth promotion testing fails, the origin of any contamination found during the simulation should nonetheless be investigated and the media fill promptly repeated.¹⁴

The production process should be accurately simulated using media and conditions that optimize detection of any microbiological contamination. Each unit should be filled with an appropriate quantity and type of microbial growth medium to contact the inner container closure surfaces (when the unit is inverted or thoroughly swirled) and permit visual detection of microbial growth.

Some drug manufacturers have expressed concern over the possible contamination of the facility and equipment with nutrient media during media fill runs. However, if the medium is handled properly and is promptly followed by the cleaning, sanitizing, and, where necessary, sterilization of equipment, subsequently processed products are not likely to be compromised.

8. Incubation and Examination of Media-Filled Units

Media units should be incubated under conditions adequate to detect microorganisms that might otherwise be difficult to culture. Incubation conditions should be established in accord with the following general guidelines:

¹⁴ The cause of the growth promotion failure should also be investigated.

Contains Nonbinding Recommendations

- Incubation temperature should be suitable for recovery of bioburden and environmental isolates and should at no time be outside the range of 20-35°C. Incubation temperature should be maintained within $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ of the target temperature.
- Incubation time should not be less than 14 days. If two temperatures are used for the incubation of the media filled units, the units should be incubated for at least 7 days at each temperature (starting with the lower temperature).

Each media-filled unit should be examined for contamination by personnel with appropriate education, training, and experience in inspecting media fill units for microbiological contamination. If QC personnel do not perform the inspection, there should be QC unit oversight throughout any such examination. All suspect units identified during the examination should be brought to the immediate attention of the QC microbiologist. To allow for visual detection of microbial growth, we recommend substituting clear containers (with otherwise identical physical properties) for amber or other opaque containers. If appropriate, other methods can also be considered to ensure visual detection.

When a firm performs a final product inspection of units immediately following the media fill run, all integral units should proceed to incubation. Units found to have defects not related to integrity (e.g., cosmetic defect) should be incubated; units that lack integrity should be rejected. Erroneously rejected units should be returned promptly for incubation with the media fill lot.

After incubation is underway, any unit found to be damaged should be included in the data for the media fill run, because the units can be representative of drug product released to the market. Any decision to exclude such incubated units (i.e., non-integral) from the final run tally should be fully justified and the deviation explained in the media fill report. If a correlation emerges between difficult to detect damage and microbial contamination, a thorough investigation should be conducted to determine its cause (see Section VI.B).

Written procedures regarding aseptic interventions should be clear and specific (e.g., intervention type; quantity of units removed), providing for consistent production practices and assessment of these practices during media fills. If written procedures and batch documentation are adequate to describe an associated clearance, the intervention units removed during media fills do not need to be incubated.¹⁵ Where procedures lack specificity, there would be insufficient justification for exclusion of units removed during an intervention from incubation. For example, if a production procedure requires removal of 10 units after an intervention at the stoppering station infeed, batch records (i.e., for production and media fills) should clearly document conformance with this procedure. In no case should more units be removed during a media fill intervention than would be cleared during a production run.

The ability of a media fill run to detect potential contamination from a given simulated activity should not be compromised by a large-scale line clearance. We recommend incorporating

¹⁵ To assess contamination risks during initial aseptic setup (before fill), valuable information can be obtained by incubating all such units that may be normally removed. These units are typically incubated separately, and would not necessarily be included in the acceptance criteria for the media fill.

Contains Nonbinding Recommendations

appropriate study provisions to avoid and address a large line clearance that results in the removal of a unit possibly contaminated during an unrelated event or intervention.

Appropriate criteria should be established for yield¹⁶ and accountability (reconciliation of filled units). Media fill record reconciliation documentation should include a full accounting and description of units rejected from a batch.

9. Interpretation of Test Results

The process simulation run should be observed by the QC Unit, and contaminated units should be reconcilable with the approximate time and the activity being simulated during the media fill. Video recording of a media fill may serve as a useful aide in identifying personnel practices that could negatively affect the aseptic process.

Any contaminated unit should be considered objectionable and investigated. The microorganisms should be identified to species level. The investigation should survey the possible causes of contamination. In addition, any failure investigation should assess the impact on commercial drugs produced on the line since the last media fill.

Whenever contamination exists in a media fill run, it should be considered indicative of a potential sterility assurance problem, regardless of run size. The number of contaminated units should not be expected to increase in a directly proportional manner with the number of vials in the media fill run. Test results should reliably and reproducibly show that the units produced by an aseptic processing operation are sterile. Modern aseptic processing operations in suitably designed facilities have demonstrated a capability of meeting contamination levels approaching zero (Ref. 8, 9) and should normally yield no media fill contamination. Recommended criteria for assessing state of aseptic line control are as follows:

- When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected.
 - One (1) contaminated unit is considered cause for revalidation, following an investigation.
- When filling from 5,000 to 10,000 units:
 - One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill.
 - Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.
- When filling more than 10,000 units:
 - One (1) contaminated unit should result in an investigation.
 - Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.

For any run size, intermittent incidents of microbial contamination in media filled runs can be indicative of a persistent low-level contamination problem that should be investigated.

¹⁶Total units incubated/total number of units filled.

Contains Nonbinding Recommendations

Accordingly, recurring incidents of contaminated units in media fills for an individual line, regardless of acceptance criteria, would be a signal of an adverse trend on the aseptic processing line that should lead to problem identification, correction, and revalidation.

A firm's use of media fill acceptance criteria allowing infrequent contamination does not mean that a distributed lot of drug product purporting to be sterile may contain a nonsterile unit. The purpose of an aseptic process is to prevent any contamination. A manufacturer is fully liable for the shipment of any nonsterile unit, an act that is prohibited under the FD&C Act (Section 301(a) 21 U.S.C. 331(a)). FDA also recognizes that there might be some scientific and technical limitations on how precisely and accurately process simulations can characterize a system of controls intended to exclude contamination.

As with any process validation run, it is important to note that *invalidation* of a media fill run should be a rare occurrence. A media fill run should be aborted only under circumstances in which written procedures require commercial lots to be equally handled. Supporting documentation and justification should be provided in such cases.

B. Filtration Efficacy

Filtration is a common method of sterilizing drug product solutions. A sterilizing grade filter should be validated to reproducibly remove viable microorganisms from the process stream, producing a sterile effluent.¹⁷ Currently, such filters usually have a rated pore size of 0.2 μm or smaller.¹⁸ Use of redundant sterilizing filters should be considered in many cases. Whatever filter or combination of filters is used, validation should include microbiological challenges to simulate worst-case production conditions for the material to be filtered and integrity test results of the filters used for the study. Product bioburden should be evaluated when selecting a suitable challenge microorganism to assess which microorganism represents the worst-case challenge to the filter. The microorganism *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) when properly grown, harvested and used, is a common challenge microorganism for 0.2 μm rated filters because of its small size (0.3 μm mean diameter). The manufacturing process controls should be designed to minimize the bioburden of the unfiltered product. Bioburden of unsterilized bulk solutions should be determined to trend the characteristics of potentially contaminating organisms.

In certain cases, when justified as equivalent or better than use of *B. diminuta*, it may be appropriate to conduct bacterial retention studies with a bioburden isolate. The number of microorganisms in the challenge is important because a filter can contain a number of pores larger than the nominal rating, which has the potential to allow passage of microorganisms. The probability of such passage is considered to increase as the number of organisms (bioburden) in the material to be filtered increases. A challenge concentration of at least 10^7 organisms per cm^2 of effective filtration area should generally be used, resulting in no passage of the challenge microorganism. The challenge concentration used for validation is intended to provide a margin of safety well beyond what would be expected in production.

¹⁷ This document does not address virus removal.

¹⁸ 0.22 μ and 0.2 μ are considered interchangeable nominal pore size ratings.



**Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Seção IX

Da sanitização

Art. 85. A Sanitização cuidadosa das áreas limpas deve ser efetuada em conformidade com procedimentos estabelecidos.

Art. 86. Sempre que desinfetantes forem usados, deve ser empregado mais de um tipo em esquema rotacional.

Parágrafo único. O monitoramento da efetividade da sanitização deve ser realizado regularmente, com o fim de detectar o desenvolvimento de cepas resistentes.

Art. 87. Os desinfetantes e detergentes devem ser monitorados quanto à contaminação microbiana.

Art. 88. As diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos e somente devem ser armazenadas por períodos definidos, a menos que sejam esterilizadas.

Art. 89. Os desinfetantes e detergentes usados nas áreas de Grau A e B devem estar estéreis antes do uso.

Art. 90. A desinfecção por fumigação ou vaporização de áreas limpas pode ser útil para reduzir a contaminação microbiológica em locais inacessíveis.

Seção X

Do processamento

Art. 91. Devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação durante todas as etapas de processamento, incluindo as etapas anteriores à esterilização.

Art. 92. As preparações de origem microbiológica não devem ser formuladas ou envasadas em áreas utilizadas para o processamento de outros medicamentos.

Parágrafo único. As vacinas e outros medicamentos contendo organismos mortos ou extratos bacterianos podem ser envasadas, após a inativação, nas mesmas instalações que outros medicamentos estéreis.

Art. 93. A validação do processamento asséptico deve incluir um teste de simulação do processo usando um meio nutriente.

Parágrafo único. A seleção do meio nutriente deve ser feita com base na apresentação do medicamento e com base na seletividade, clareza, concentração e adequação para esterilização do meio nutriente.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 94. O teste de simulação do processo asséptico deve imitar o mais próximo do possível o processo de fabricação asséptico de rotina, incluindo todas as etapas críticas e subsequentes do processo fabricação.

Parágrafo único. Deve levar em consideração também as intervenções conhecidas que ocorrem durante o processo, bem como situações de pior caso.

Art. 95. Os testes de simulação do processo asséptico devem ser realizados como validação inicial, com três testes de simulação consecutivos e satisfatórios por turno, repetidos em intervalos definidos e após qualquer modificação significativa no sistema de aquecimento, ventilação e ar condicionado, nos equipamentos, no processo e no número de turnos.

Parágrafo único. Os testes de simulação de processo asséptico devem ser repetidos duas vezes ao ano por turno e processo.

Art. 96. O número de recipientes usados para os testes de simulação do processo asséptico devem ser o suficiente para permitir uma avaliação válida.

§ 1º Para lotes pequenos, o número de recipientes para a simulação do processo deve ser minimamente, igual ao tamanho do lote do produto.

§ 2º A interpretação do resultado deve ser de crescimento igual a zero e as regras abaixo devem ser aplicadas:

I -ao envasar menos de 5000 unidades, nenhuma unidade contaminada poderá ser detectada;

II -ao envasar de 5.000 a 10.000 unidades:

1 (uma) unidade contaminada deve resultar em uma investigação, incluindo a consideração quanto a repetição do teste de simulação;

b) 2 (duas) ou mais unidades contaminadas são consideradas causa para a revalidação após a investigação;

III -ao envasar mais de 10.000 unidades:

a. ~~1 (uma) unidade contaminada deve resultar em uma investigação, incluindo a consideração quanto a repetição do teste de simulação;~~

a) 1 (uma) unidade contaminada deve resultar em uma investigação (**Retificado no DOU nº 49, de 12 de março de 2020**)

b) 2 (duas) ou mais unidades contaminadas são consideradas causa para a revalidação após a investigação.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 97. Para qualquer tamanho de lote, incidentes intermitentes de contaminação microbiana podem ser indicativos de uma contaminação de baixo nível que deve ser investigada.

Art. 98. As investigações de contaminações de grande proporção devem incluir a avaliação de impacto na garantia da esterilidade de lotes fabricados desde o último teste de simulação do processo asséptico concluído com sucesso.

Art. 99. Deve-se tomar os cuidados para que qualquer validação não comprometa os processos.

Art. 100. As fontes de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados regularmente quanto à contaminação química e biológica e, quando apropriado, para endotoxinas.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros dos resultados do monitoramento e de qualquer ação realizada.

Art. 101. As atividades em áreas limpas, especialmente quando as operações assépticas estiverem em progresso, devem ser reduzidas ao mínimo, o movimento de pessoas deve ser controlado e metódico, a fim de evitar a propagação excessiva de partículas e organismos devido ao excesso de atividade.

Parágrafo único. A temperatura ambiente e a umidade não devem ser altas ao ponto de serem desconfortáveis ao tipo das vestimentas utilizadas.

Art. 102. A contaminação microbiológica das matérias-primas deve ser mínima.

Parágrafo único. As especificações devem incluir requisitos para a qualidade microbiológica, quando tal necessidade for indicada pelo monitoramento.

Art. 103. Recipientes e materiais propícios a liberação de fibras devem ser evitados em áreas limpas.

Art. 104. Onde possível, medidas a fim de minimizar a contaminação por partículas no produto final devem ser tomadas.

Art. 105. Os componentes, recipientes e equipamentos devem ser manuseados após o processo de limpeza final, de modo que não sejam recontaminados.

Art. 106. O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização de componentes, recipientes e equipamentos, bem como entre a sua esterilização e uso, deve ser minimizado e sujeito a uma validade adequada às condições de armazenamento.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 107. O tempo entre o início da preparação de uma solução e sua esterilização ou filtração, através de um filtro de retenção de micro-organismos, deve ser minimizado.

Parágrafo único. Um tempo máximo deve ser definido para cada produto levando em consideração sua composição e sua condição de armazenamento.

Art. 108. A biocarga deve ser monitorada antes da esterilização.

§ 1º Devem haver limites estabelecidos de biocarga imediatamente antes da esterilização que devem estar relacionados à eficiência do método de esterilização a ser usado.

§ 2º O ensaio de biocarga deve ser realizado em cada lote, tanto para produtos envasados assepticamente quanto para produtos esterilizados terminalmente.

§ 3º Quando a esterilização terminal de produtos estiver parametrizada por sobremorte, o ensaio de biocarga pode ser monitorado em intervalos definidos e adequados.

§ 4º Para sistemas de liberação paramétrica, o ensaio de biocarga deve ser realizado em cada lote e considerado como um controle em processo.

§ 5º Quando apropriado, o nível de endotoxinas deve ser monitorado.

Art. 109. Todas as soluções, em particular soluções parenterais de grande volume, devem ser filtradas por filtros de retenção de micro-organismos, se possível, imediatamente antes do envase.

Art. 110. Os Componentes, recipientes, equipamentos e qualquer outro utensílio necessário em uma área limpa, que realize trabalho asséptico, devem ser esterilizados e admitidos na área através de esterilizadores de dupla porta, vedados na parede, ou por um procedimento que atinja o mesmo objetivo de não introduzir contaminantes.

Art. 111. Os gases não combustíveis devem ser filtrados por filtros de retenção de micro-organismos.

Art. 112. A eficácia de qualquer novo procedimento deve ser validada, e a validação deve ser verificada em intervalos programados, com base no histórico de desempenho ou sempre que qualquer alteração significativa for efetuada no processo ou equipamento.

Seção XI

Da esterilização

Art. 113. Todos os processos de esterilização devem ser validados.

Dispositivos estéreis: para dispositivos de formas e dimensões que permitam sua imersão ◇ em volume de meio que não ultrapasse 1000 mL◇, fazer a sua imersão utilizando as quantidades especificadas nas **Tabelas 2 e 3**. Para aparelhos muito grandes, fazer a imersão de partes que entrem em contato com o paciente em volume de meio suficiente para a imersão de todas as partes. Para catéteres cujos lúmens, interno e externo, devam ser estéreis, cortar em pedaços de forma que o meio entre em contato com todo o lúmen, ou preencher o lúmen com o meio e promover a imersão do aparelho inteiro.◆

OBSERVAÇÕES E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Durante o período de incubação e até o seu término, examinar os meios quanto às evidências macroscópicas de crescimento microbiano. Se a amostra sob exame provoca turvação dos meios de cultura, de modo a impedir a observação do crescimento microbiano, transferir porções adequadas de cada frasco (não menos que 1 mL), 14 dias após o início da incubação, para frascos novos dos mesmos meios. Incubar os frascos originais e os frascos novos por um período adicional de não menos que quatro dias. Se, ao final do período de incubação, não houver evidências de crescimento microbiano, a amostra sob exame cumpre com o requisito de esterilidade. Se for evidenciado crescimento de micro-organismos, a amostra não cumpre com o requisito de esterilidade, a não ser que se evidencie falha durante a execução do teste como, por exemplo, contaminação não relacionada com o produto em análise.

O teste de esterilidade pode ser considerado inválido se uma ou mais das seguintes condições forem observadas.

a) os dados de monitoramento microbiológico da área de realização do teste demonstram falha; b) uma revisão dos procedimentos analíticos utilizados durante o teste revela falha; c) crescimento microbiano é observado nos controles negativos; d) após a identificação do micro-organismo(s) isolado(s) a partir do teste, o crescimento dessa(s) espécie(s) pode ser atribuído, inequivocamente, a falhas relacionadas ao material utilizado e/ou a técnicas utilizadas na execução do teste de esterilidade.

Se for considerado inválido, o teste de esterilidade deve ser repetido com o mesmo número de unidades do teste inicial. Se, após a repetição do teste, não for observado crescimento microbiano, a amostra cumpre com o requisito de esterilidade. Se for observado crescimento microbiano após a repetição do teste, a amostra sob exame não cumpre com o requisito de esterilidade.

◇Técnicas microbiológicas/bioquímicas convencionais são geralmente satisfatórias para identificação dos micro-organismos recuperados em um teste de esterilidade. No caso de se considerar que o crescimento dos micro-organismos isolados no teste, após a determinação da sua identidade, possa ser atribuído inequivocamente somente a falhas com respeito ao material e/ou técnica utilizados no procedimento do teste de esterilidade, pode ser necessário empregar técnicas mais sensíveis para demonstrar que o micro-organismo isolado no produto é idêntico ao isolado em materiais ou no ambiente. Enquanto as técnicas de identificação microbiológicas/bioquímicas de rotina podem demonstrar que dois isolados não são idênticos, esses métodos podem não ser suficientemente sensíveis ou confiáveis para fornecer evidência inequívoca de que dois isolados são provenientes de uma mesma fonte. Métodos moleculares podem ser empregados para determinar se dois micro-organismos pertencem a um mesmo clone e possuem origem em comum.◇

APLICAÇÃO DO TESTE DE ESTERILIDADE A PREPARAÇÕES PARENTERAIS, OFTÁLMICAS E OUTRAS PREPARAÇÕES NÃO-INJETÁVEIS COM REQUERIMENTO PARA ESTERILIDADE

Ao empregar o *Método por filtração em membrana*, utilizar, sempre que possível, todo o conteúdo do recipiente, mas não menos que a quantidade indicada nas **Tabelas 2 e 3**, diluindo, quando necessário, para aproximadamente 100 mL com uma solução estéril adequada ♦, como o *Fluido I.*♦

Ao empregar o *Método por inoculação direta*, utilizar as quantidades indicadas nas **Tabelas 2 e 3**, a menos que de outra forma autorizada e justificada. Os testes para bactérias e fungos são realizados com uma mesma unidade da amostra sob exame. Quando o volume ou a quantidade em um único recipiente é insuficiente para a realização do teste, os conteúdos de dois ou mais recipientes são utilizados para inocular os diferentes meios.

◊APLICAÇÃO DO TESTE DE ESTERILIDADE A PRODUTOS FARMACÊUTICOS RADIOATIVOS

Devido ao rápido decaimento radioativo, não é praticável atrasar a liberação de alguns produtos farmacêuticos radioativos por conta do teste de esterilidade.

Em tais casos, os resultados do teste de esterilidade fornecem apenas evidência retrospectiva confirmatória sobre a garantia da esterilidade e, portanto, dependem dos métodos iniciais estabelecidos durante a fabricação e nos procedimentos de validação/certificação.◊

5.5.3.3 ENSAIO MICROBIOLÓGICO DE ANTIBIÓTICOS

Determina-se a potência ou atividade de um produto contendo antibiótico comparando a dose que inibe o crescimento de um micro-organismo suscetível em relação à dose de uma substância padrão ou preparação biológica de referência do antibiótico que produz inibição similar.

UNIDADE INTERNACIONAL E PREPARAÇÃO PADRÃO

Unidade Internacional é a atividade específica contida em uma quantidade (massa) de Padrão Biológico Internacional ou Preparação de Referência Biológica Internacional. A quantidade equivalente de unidades para uso internacional é estabelecida, sempre que necessário, pela Organização Mundial da Saúde.

Substâncias Químicas de Referência Internacional não apresentam unidades de atividade biológica definidas. Quando são necessários ensaios biológicos, a potência desses produtos é em termos de massa equivalente à da substância pura.

O número de unidades, ou a massa equivalente da substância pura, em microgramas, contidos em 1 mg de substância antibiótica, está indicado na monografia de cada um dos produtos inscritos na Farmacopeia.

Para os ensaios microbiológicos registrados na Farmacopeia, Preparações Padrão (Padrões Primários) são os Padrões Internacionais e Preparações de Referência estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pela Farmacopeia Europeia ou os Padrões e Preparações de Referência brasileiros. Outras preparações adequadas, de uso internacional corrente, nas quais a potência tenha sido determinada em relação às preparações padrão da Organização Mundial da Saúde, possuem valor legal idêntico.

Recomenda-se que sejam preparados e empregados padrões de trabalho (secundários); todavia, é imprescindível que a potência tenha sido determinada por número adequado de ensaios comparativos em relação a um padrão primário ou farmacopeico, validados por análise estatística apropriada e que