Agência Nacional de Vigilância Sanitária | Anvisa

Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica

Agência Nacional de Vigilância Sanitária | Anvisa

Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica

Brasília
2013

Copyright © 2012. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

1º edição, março de 2013

Presidenta da República
Dilma Rousseff

Ministro da Saúde
Alexandre Padilha

Diretor-presidente
Dirceu Brás Aparecido Barbano

Adjunto do Diretor-Presidente
Luiz Roberto da Silva Klassmann

Diretores
José Agenor Álvares da Silva
Jaime César de Moura Oliveira

Adjuntos
Neilton Araújo de Oliveira
Luciana Shimizu Takara

Chefe de Gabinete
Vera Maria Borralho Bacelar

Gerente-geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos e Produtos, Propaganda e Publicidade
Bruno Gonçalves Araújo Rios

Gerente de Inspeção e Certificação de Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Produtos para Saúde
Jacqueline Condack Barcelos

Redação
Nélio Cézar de Aquino

Ilustrações
João Dimas Ribeiro
Nélio Cézar de Aquino

Revisão
Jacqueline Condack Barcelos

Capa, projeto gráfico e diagramação
Camila Medeiros (Uncom/Ascec/Anvisa)

Sugestões e críticas: guiasdaqualidade.gimep@anvisa.gov.br

PREFÁCIO

As informações e diretrizes técnicas básicas apresentadas neste Guia da Qualidade foram fundamentadas em artigos técnicos, farmacopeias, normas técnicas internacionais e estrangeiras e também na experiência adquirida pela Anvisa em inspeções conduzidas nos territórios nacional e estrangeiro. Elas devem ser consideradas como orientações aos fabricantes de medicamentos para eventuais necessidades de adequações à legislação vigente e também para que busquem melhorias contínuas.

Uma vez que são feitas recomendações para fabricantes de medicamentos estéreis e não estéreis, especial atenção deve ser dada a certos termos empregados a fim de evitar interpretações equivocadas. Os termos "área limpa" e "área classificada" são reservados para instalações submetidas a classificação e monitoramento quanto à contagem de partículas viáveis e não viáveis. A maioria das áreas de produção de medicamentos não estéreis não necessita deste tipo de classificação, mas devem sempre ser projetadas e mantidas como "áreas controladas", ou seja, áreas que possuam condições e procedimentos definidos, controlados e monitorados para prevenir degradação e contaminação de produtos.

Por vezes, não é pertinente fazer afirmações gerais e categóricas sobre os requisitos técnicos necessários para o cumprimento integral das Boas Práticas de Fabricação, pois as operações e as instalações produtivas variam consideravelmente de tamanho e complexidade. Em tais situações, foram feitas recomendações para a adoção de avaliações de risco para determinar o impacto de procedimentos, de medidas de controle e de qualquer outra ação na qualidade dos produtos fabricados.

A adoção de uma abordagem mais ampla baseada no risco em substituição ao cumprimento estrito dos requisitos legais vem sendo bastante estimulada por autoridades reguladoras estrangeiras e foi incorporada neste documento. Esta abordagem, embora não muito difundida nos documentos publicados pela Anvisa, deve ser considerada como uma tendência regulatória e sua adoção demonstra o comprometimento dos fabricantes com a qualidade, segurança e eficácia de seus medicamentos e, consequentemente, com a saúde da população.

Apesar de direcionados a fabricantes de medicamentos em geral, muitos dos conceitos apresentados neste Guia da Qualidade são também aplicáveis a fabricantes de insumos farmacêuticos e de produtos para saúde.

SUMÁRIO

PARTE 1
Sistemas de tratamento de ar e áreas produtivas

1. INTRODUÇÃO 8
2. PRINCIPAIS NORMAS TÉCNICAS SOBRE AVAC 8
3. SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR 9
3.1. Captação de Ar Externo (Ar Fresco) 11
3.2. Unidade de Tratamento de Ar 11
3.2.1. Ventilação 11
3.2.2. Desumidificação e Umidificação 11
3.2.3. Filtros 12
3.2.3.1. Classificação dos Filtros Grossos, Médios e Finos 13
3.2.3.2. Classificação dos Filtros Absolutos 13
3.2.3.3. Monitoramento e Trocas de Pré-Filtros 13
3.2.3.4. Monitoramento e Trocas de Filtros HEPA 14
3.3. Dutos 14
3.4. Áreas de Produção 15
3.4.1. Requisitos de Acabamento 15
3.5. Renovação e Recirculação do Ar 16
3.6. Sistemas de Exaustão e Extratores 17
4. PARÂMETROS QUE AFETAM A SEGURANÇA DOS PRODUTOS E OPERADORES 18
4.1. Número de Partículas no Ar 18
4.2. Distribuição das UTA (Compartilhamento) 19
4.3. Número de Trocas de Ar 20
4.4. Padrão do Fluxo de Ar 20
4.5. Requerimento de Elementos Filtrantes (Tipos e Posição) 22
4.6. Temperatura e Umidade 24
4.7. Diferencial de Pressão, Substituição do Ar e Barreiras Físicas 24
4.8. Micro-organismos no Ar ou Superfícies 27
4.9. Exaustão de Ar 27
4.10. Sistemas Supervisórios 28
5. PROTEÇÃO DO MEIO AMBIENTE 28
6. LIMPEZA E MANUTENÇÃO DOS COMPONENTES DOS SISTEMAS DE TRATAMENTO DE AR 29

7. ESCOLHA DO SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR ADEQUADO 30
7.1. Tecnologias de Condicionamento de Ar 31
7.2. Limitações do Uso dos Sistemas de Ar Condicionado de Conforto 32
8. COMISSIONAMENTO, QUALIFICAÇÃO E REQUALIFICAÇÃO DO SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR32
8.1. Comissionamento 32
8.2. Qualificação 33
8.2.1. Áreas Limpas 35
8.2.2. Diferenças entre as classificações ISO 14644 e guias de BPF para áreas limpas 35
8.2.3. Classificação microbiana de áreas limpas 37
8.3. Requalificação 37

PARTE 2
Monitoramento ambiental em áreas limpas

1. INTRODUÇÃO 39
2. MONITORAMENTO DE PARTÍCULAS NÃO VIÁVEIS 40
2.1. Procedimentos para Monitoramento de Partículas não Viáveis 40
2.2. Análise dos Dados do Monitoramento Rotineiro de Partículas não Viáveis 42
3. MONITORAMENTO AMBIENTAL DE MICRO-ORGANISMOS DURANTE OPERAÇÕES 43
3.1. Testes de Promoção de Crescimento dos Meios de Cultura 43
3.2. Amostragens Volumétricas de Ar 44
3.3. Monitoramento com Placas de Sedimentação 45
3.4. Amostragem de Micro-Organismos em Superfícies 46
3.4.1. Placas de contatos 46
3.4.2. *Swabs* 46
3.4.3. Impressões de dedos de luvas de operadores 47
4. FREQUÊNCIA DO MONITORAMENTO MICROBIOLÓGICOS DE ROTINA 47
5. TESTES LABORATORIAIS DE AMOSTRAS DE AMBIENTES 48
6. INVESTIGAÇÕES E AÇÕES CORRETIVAS E PREVENTIVAS (CAPA) 49
6.1. Limites de Alerta e Ação para o Monitoramento Ambiental 50
6.2. Investigações de Desvios 51
6.3. Ações Corretivas e Ações Preventivas 52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 53

PARTE 1

Sistemas de tratamento de ar e áreas produtivas

1. INTRODUÇÃO

Os sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC), muitas vezes referenciados pela sigla em inglês HVAC (*heating*, *ventilation and air-conditioning*) ou comumente como "sistemas de tratamento de ar", possuem um papel importante na qualidade de produtos farmacêuticos. Esses sistemas, além de oferecerem proteção ao produto durante etapas de produção, também fornecem condições confortáveis e seguras aos operadores e protegem o meio-ambiente de contaminantes provenientes do processo fabril.

Desenhos dos sistemas de tratamento de ar influenciam significativamente no projeto de arquitetura de uma planta produtiva, uma vez que estes sistemas devem estar estreitamente vinculados com as posições, localizações e dimensionamento de áreas produtivas, de antecâmaras e de portas. Devido à diversidade dos requerimentos técnicos existentes para as diferentes categorias de medicamentos, é necessário que no projeto de áreas produtivas e respectivos sistemas AVAC leve-se também em conta a criticidade dos produtos que nela serão fabricados.

Portanto, o planejamento é uma etapa essencial na idealização de um projeto arquitetônico, e alterações pós-construção, além de dispendiosas, dificultam e por vezes inviabilizam o cumprimento integral das Boas Práticas de Fabricação (BPF).

A prevenção das contaminações cruzada, microbiana ou de qualquer outra fonte, é uma consideração essencial a ser feita durante a elaboração de um projeto para construção de um sistema AVAC. Parâmetros importantes relacionados aos sistemas AVAC que podem afetar a qualidade de produtos farmacêuticos durante as etapas de produção ou armazenamento, tais como temperatura, umidade, diferenciais de pressão e renovação e limpeza do ar, devem ser adequadamente projetados, controlados e monitorados.

2. PRINCIPAIS NORMAS TÉCNICAS SOBRE AVAC

A maioria dos países possuem regras claras sobre as condições em que os sistemas de AVAC devem ser projetados, instalados, mantidos e operados, bem como quais profissionais estão habilitados para essas atividades. As normas técnicas internacionais sobre sistemas de AVAC são muito frequentemente oriundas da American *Society of Heating,*

Refrigerating and Air-conditioning Engineers, Inc. (ASHRAE), ou das normas europeias EN. No Brasil, as normas técnicas são elaboradas e publicadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

As normas publicadas pela ABNT trazem conceitos importantes para o fortalecimento do desenvolvimento tecnológico nacional. A norma ABNT vigente que regulamenta as atividades de condicionamento de ar é a NBR 16.401. Essa norma, que possui diferentes partes, é aplicável a instalações de sistemas de ar-condicionado em geral e, nos dispositivos não conflitantes, também aos sistemas de condicionamento de ar especiais, tais como de industriais e de salas limpas, regidos por outras normas. Como normas específicas relevantes, cumpre destacar a NBR ISO 14.644, que trata de testes específicos a serem realizados na construção e na manutenção de áreas limpas. Outra norma técnica específica cujo conteúdo é relevante ao tema deste Guia da Qualidade é a ISO 14.698, que apesar de não prescrever recomendações específicas para construção, trata de requisitos para controle da biocontaminação em áreas limpas e outras áreas controladas associadas.

Além das normas publicadas pela ABNT, são publicadas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que em seus meandros tratam da qualidade do ar requerido para o abastecimento de áreas utilizadas na fabricação e armazenamento de produtos sujeitos a vigilância sanitária. As normas da Anvisa relacionadas às Boas Práticas de Fabricação são frequentemente oriundas de documentos técnicos publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que são chamados de *Techinical Reports Series* (TRS). Por vezes, são também utilizados como referências os documentos técnicos publicados por outras autoridades estrangeiras e entes internacionais, tais como o *Pharmaceutical Inspection Convention* (PIC) e o *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

Nos normativos publicados pela Anvisa são estabelecidos critérios para instalação e manutenção de sistemas AVAC, cujo descumprimento configura-se infração sanitária. Tais critérios podem por vezes ser mais abrangentes e rigorosos que os definidos nas normas ABNT, uma vez que diferentemente de muitas destas normas, as RDCs das Anvisa são específicas para determinados segmentos produtivos e objetivam prioritariamente a fabricação de produtos com qualidade, segurança e eficácia para o consumo da população. Portanto, as normas ISO devem ser utilizadas em complemento às Resoluções publicadas pela Anvisa, e não devem ser consideradas isoladamente ou mesmo se sobreporem às RDCs quando houver dispositivos conflitantes.

3. SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR

O AVAC é uma tecnologia destinada a proporcionar conforto e também qualidade do ar interior aceitáveis em ambientes fechados. O termo "AVAC" refere-se às três funções principais da tecnologia, que são aquecimento, ventilação e ar condicionado.

A qualidade do ar interior depende da contaminação do ar exterior (ar "fresco") que entra no edifício, da eficiência do sistema AVAC em remover contaminantes do ar, e das atividades realizadas nas áreas internas (poluição causada por materiais de construção, equipamentos, pessoas etc.).

O projeto e a especificação dos sistemas de AVAC ficam normalmente a cargo de engenheiros especialistas, porém devido às regras sanitárias específicas, é particularmente importante que na concepção dos projetos de edifícios e laboratórios participem outros profissionais, principalmente aqueles que exerçam atividades relacionadas a Garantia da Qualidade e Produção.

Para atender aos requisitos de qualidade de ar em áreas produtivas, várias funções estão associadas aos sistemas de tratamento de ar, tais como aquecimento, arrefecimento, umidificação, renovação, filtragem, ventilação e desumidificação. Os sistemas podem ainda incluir outras funções, tal como a de pressurização do ar no interior de determinado espaço.

De forma geral, os sistemas de tratamento de ar utilizados para o abastecimento de plantas produtoras de medicamentos podem ser divididos em subsistemas. Os principais subsistemas, do ponto de vista das BPF, estão representados na figura 1 e serão discutidos em detalhes nas próximas subseções.

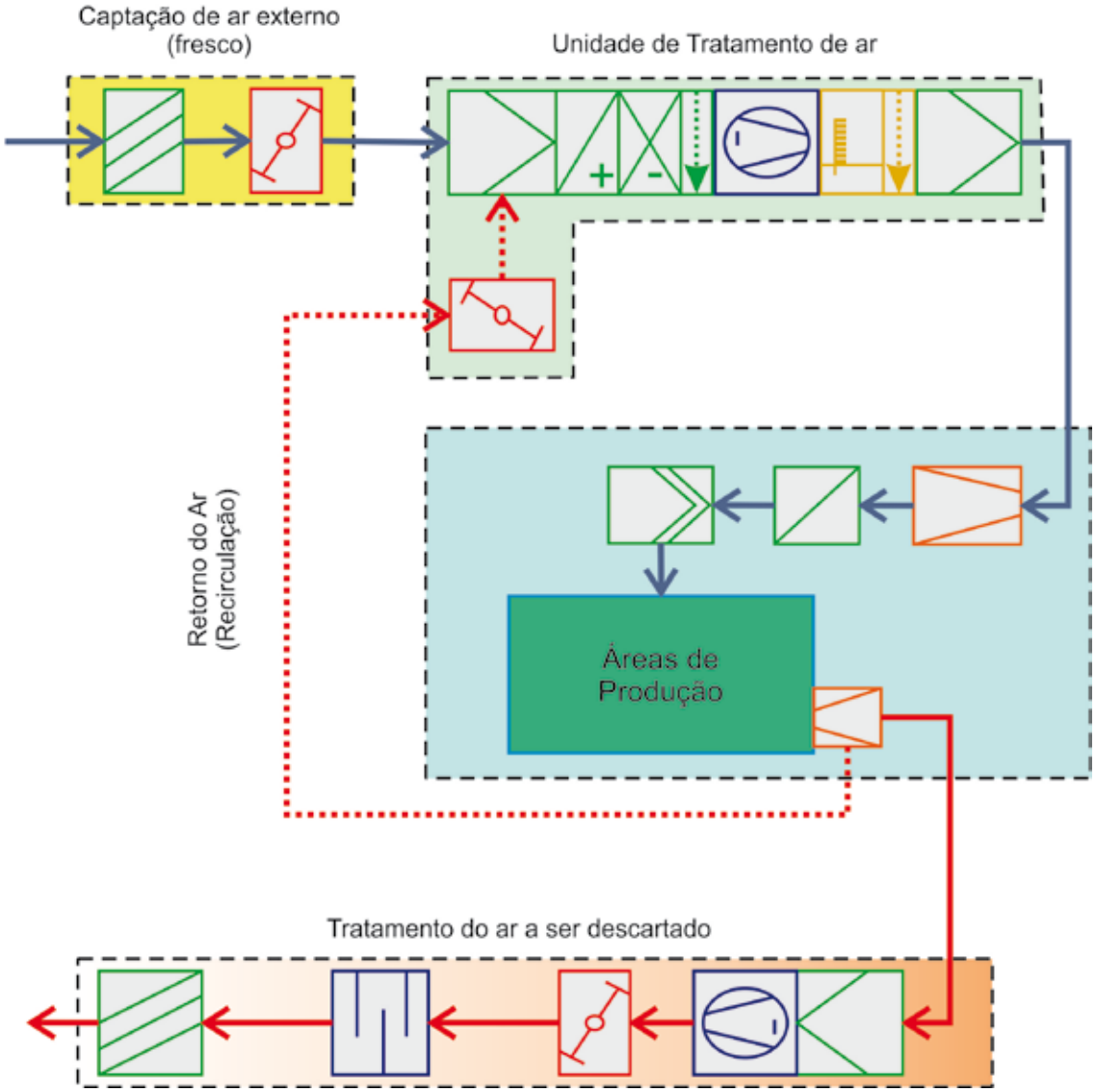

Figura 1 Principais subsistemas de um sistema AVAC.

3.1. Captação de Ar Externo (Ar Fresco)

A captação do ar atmosférico deve ser feita em local distante de quaisquer tipos de fontes de contaminação ou calor, tais como ruas sem calçamento, torres de resfriamento de água, chaminés, escapes de motores de combustão e de pontos de descarte de ar contaminado proveniente de outras áreas produtivas ou laboratórios. O descuido com esse requisito gera problemas com a qualidade do ar tratado, danos no sistema de tratamento de ar (principalmente nos elementos filtrantes) e possível aumento no consumo de energia. A entrada do duto de captação de ar deve ser projetada de forma a prevenir, por meio de barreiras físicas, o ingresso de insetos e partículas de grandes dimensões no sistema.

Desta forma, durante a concepção do projeto de uma planta produtiva devem ser consideradas as posições da tomada de ar fresco que irão abastecer o sistema de tratamento de ar.

3.2. Unidade de Tratamento de Ar

Uma unidade de tratamento de ar (UTA) é um dispositivo usado para condicionamento e circulação de ar, como parte de um sistema de AVAC. Ocasionalmente, as unidades de tratamento de ar também são referidas pela sigla em inglês AHU (*air handling units*).

A maioria das UTA consiste numa grande caixa metálica que contém ventilador mecânico, elementos de aquecimento e arrefecimento, elementos de filtragem, atenuadores de ruído e grelhas de admissão e saída de ar. Geralmente as UTA estão conectadas a dutos de distribuição, captação e retorno de ar. Várias funções-chave de um sistema AVAC são realizadas pelas UTA, destacando-se a ventilação, troca de calor (aquecimento e arrefecimento), umidificação, desumidificação e etapas de filtração do ar.

3.2.1. Ventilação

As principais funções da ventilação são fornecer ar limpo (ar “fresco”) e, assim, fornecer movimentação e renovação adequada do ar, de forma a atender as necessidades dos ocupantes e diluir e remover os contaminantes gerados no interior de salas, além de participar da criação e manutenção de diferenciais de pressão entre áreas.

3.2.2. Desumidificação e Umidificação

As funções de desumidificação e de arrefecimento do ar são realizadas frequentemente de forma simultânea nos trocadores de calor das UTA, sendo que a desumidificação se dá por meio da condensação da água presente no ar. Dessecantes químicos contendo sílica ou cloreto de lítio são aceitáveis para execução dessa função, contanto que não se tornem fontes de contaminação.

Devem ser evitados umidificadores, se possível, uma vez que eles podem se tornar fontes de contaminação, como por exemplo, promoverem crescimento microbiano. Quando é requerida, a umidade deve ser fornecida por meios adequados, tais como injeção de vapor. Porém, uma avaliação do risco da possibilidade de contaminação de produtos deve ser feita quando vapor for requerido para fins de umidificação. Nos casos em que a utilização de umidificadores é imprescindível, o vapor não pode conter hidrazina ou outras substâncias anticorrosão nocivas à saúde ou danosas aos produtos fabricados. Filtros de ar não devem ser instalados imediatamente após umidificadores, uma vez que a umidade pode favorecer o crescimento bacteriano nas suas superfícies. Os sistemas de umidificação devem ser de fácil acesso para manutenção e monitoramento e somente materiais à prova de corrosão devem ser utilizados.

Não é recomendada a utilização de umidificadores do tipo de bandeja aquecida, uma vez que neste sistema há a permanência de água morna estagnada, que é uma fonte potencial para crescimento de micro-organismos. Outros umidificadores, tais como sistemas de evaporação, atomizadores e sprays d'água não devem ser usados porque também oferecem risco de contaminação microbiana.

3.2.3. Filtros

A filtragem do ar está sempre presente em sistemas AVAC, com objetivo de prover ar com níveis aceitáveis de contaminantes particulados ao interior de uma instalação. O grau de pureza do ar pode ser obtido através da correta utilização de filtros nas UTA, nos dutos de abastecimento e retorno e também na tomada de ar exterior. O dimensionamento correto do sistema de filtragem é determinante para o estabelecimento de padrões de limpeza de áreas e para a redução de partículas no ar a níveis aceitáveis.

As normas técnicas de filtros começaram a aparecer na década de 1980, mas passaram por grandes mudanças, a exemplo das alterações das nomenclaturas de filtros grossos, finos e médios (tabela 1) e de filtros HEPA (tabela 2).

NBR 6401:1980		EN 779:2002 ABNT NBR – 16401:2008		EN 779:2012 ABNT NBR 16101:2012	
Nomenclatura	Eficiência (%)	Nomenclatura	Eficiência (%)	Nomenclatura	Eficiência (%)
GO	30 - 59	G1	50 <Am< 65	G1	50 < Am < 65
G1	60 - 74	G2	65<Am<80	G2	65 < Am < 80
G2	75 - 84	G3	80<Am<90	G3	80 < Am < 90
G3	85 e acima	G4	90<Am	G4	90 < Am
F1	40 - 69	F5	40<Em<60	M5	40 < Em < 60
F2	70 - 89	F6	60<Em<80	M6	60 < Em < 80
F3	90 e acima	F7	80<Em<90	F7	80 < Em < 90
-	-	F8	90<Em<95	F8	90 < Em < 95
-	-	F9	95<Em	F9	95 < Em

Tabela 1. Comparação entre a nomenclatura utilizada para classificação de filtros em diferentes normas e versões.

Nota: tabela apenas ilustrativa, uma vez que não foram levadas em consideração as diferenças entre os ensaios realizados para fins de determinação da eficiência dos filtros.

EN 1822:2009		EN 1822:2002		ABNT NBR 6401:1980	
Nomenclatura	Eficiência (%)	Nomenclatura	Eficiência (%)	Nomenclatura	Eficiência (%)
E10	> 85	H10	> 85	A1	85 ≤ Ef ≤ 94,9
E11	> 95	H11	> 95	A2	95 ≤ Ef ≤ 99,6
E12	> 99,5	H12	> 99,5	-	-
H13	> 99,95		> 99,95	A3 (HEPA)	Ef > 99,7
H14	> 99,995	H14	> 99,995		

Tabela 2. Comparação entre diferentes versões das normas para as diferentes nomenclaturas e valores de eficiência (Valores Globais).

Nota: tabela apenas ilustrativa, uma vez que não foram levadas em consideração as diferenças entre os ensaios realizados para fins de determinação da eficiência dos filtros.

As nomenclaturas utilizadas para filtros são diretamente relacionadas aos métodos empregados nos testes de eficiência. Dessa forma, referir-se apenas a eficiência dos filtros pode levar a equívocos, como por exemplo, a utilização de métodos de ensaio diferentes pode resultar em diferentes valores de eficiência para o mesmo filtro. Assim sendo, as nomenclaturas de filtros devem ser sempre claramente descritas em documentos formais e devem-se utilizar preferencialmente as classificações definidas nas versões vigentes da EN 779 e da EN 1822, ou nas normas ABNT equivalentes.

3.2.3.1. Classificação dos Filtros Grossos, Médios e Finos

É frequente a menção em normas de ensaios de filtros de ar que os resultados obtidos em laboratório não podem ser considerados como previsões de comportamento dos filtros em campo. Isto é, eles não podem ser tomados como verdadeiros para prever a eficiência ou a vida útil durante o uso normal de um filtro em uma determinada instalação fabril. A função principal destes ensaios é avaliar o desempenho de filtros produzidos por diferentes fabricantes (utilizando, por vezes, tecnologias e materiais diferentes), em condições padronizadas.

Os ensaios para a classificação de filtros encontram-se descritos nas normas EN 779 e ABNT NBR 16101. A atualização da EN 779 e a publicação da ABNT NBR 16101, ambas ocorridas em 2012, introduziram os filtros médios (classe M), que apresentam eficiência intermediaria entre os filtros grossos e finos.

Cumpre ressaltar que os relatórios de ensaios de filtros apresentam diversas informações importantes aos usuários e, por este motivo, devem ser considerados como ferramentas fundamentais para a seleção e avaliação dos filtros de ar. Neste documento devem constar informações tais como modelo, dimensões do filtro ensaiado, classe de filtragem e eficiência.

3.2.3.2. Classificação dos Filtros Absolutos

Com a publicação da norma NBR 16.401 que tornou obsoleta a NBR 6401, deixou de existir uma norma brasileira para a classificação dos filtros absolutos (HEPA). Desde então se tornou frequente o uso da norma europeia EN 1822, o que está em consonância com as recomendações feitas nos TRS publicados pela Organização Mundial da Saúde. A norma EN 1822, atualizada em 2009, trata do método de ensaio e classificação dos filtros EPA, HEPA e ULPA. A novidade desta norma em relação à versão anterior foi a alteração da antiga categoria de filtros HEPA (*high efficiency particulate air filters*), que foi subdividida em filtros HEPA e em uma nova categoria de filtros, os EPA (*efficient air filters*) (Tabela 2). A classificação dos filtros ULPA (*ultra low penetration air filters*) permaneceu inalterada.

Diferente dos filtros grossos, médios e finos, os filtros absolutos/HEPA e ULPA devem ser ensaiados após instalação (testes em campo). Estes ensaios buscam detectar vazamentos no filtro, na selagem do filtro, na gaxeta de vedação e na estrutura de sustentação onde o filtro é montado.

3.2.3.3. Monitoramento e Trocas de Pré-Filtros

Os sistemas de tratamento de ar utilizados no abastecimento de áreas produtivas possuem, normalmente, uma sequência de filtros instalados. Os filtros de menor eficiência são comumente chamados de “pré-filtros” e os filtros com a maior eficiência (ex. filtros HEPA) de “filtros finais”. A função dos pré-filtros é proteger o filtro de maior eficiência contra sua rápida saturação. Portanto, os pré-filtros são importantes para o correto funcionamento do sistema e devem fazer parte de um programa de monitoramento periódico, de forma a garantir que eles cumpram com seu papel.

O monitoramento dos pré-filtros é feito com o auxílio de medidores de diferenciais de pressão (analógicos, digitais ou sistemas supervisórios), que medem a "pressão de saturação". A pressão de saturação é um indicativo da quantidade de material particulado depositado no filtro que leva ao aumento da resistência a passagem do ar. Os fornecedores de filtros normalmente indicam um valor máximo de referência para esse parâmetro, sendo que valores mais restritivos podem ser adotados. Atingidos esses valores e não sendo possível a limpeza sem comprometimento de eficiência, os filtros devem ser substituídos.

Para estabelecer adequadamente a periodicidade de monitoramento dos pré-filtros devem ser considerados os dados históricos obtidos durante um período de monitoramento mais intensivo. Sempre que algum desvio for detectado nos filtros, o seu impacto deve ser investigado e registrado.

3.2.3.4. Monitoramento e Trocas de Filtros HEPA

A vida útil dos filtros HEPA depende diretamente das condições ambientais, tais como o nível de limpeza das salas atendidas, da contaminação do ar externo, da porcentagem de renovação do ar pelo sistema, das condições da instalação (ex. eficiência dos pré-filtros e vedação dos dutos) e das condições de manutenção da instalação (ex. vigilância e troca dos pré-filtros, manutenção e limpeza da central de tratamento de ar).

Os filtros HEPA devem ser testados pela empresa fabricante de medicamentos para detecção de possíveis vazamentos. Estes testes são realizados com os filtros instalados e a periodicidade de execução dos testes deve ser claramente definida em procedimentos. Os filtros HEPA instalados em áreas limpas devem preferencialmente ser testados anualmente, e a frequência de teste dos filtros HEPA utilizados em outras instalações deve ser devidamente fundamentada em uma análise de risco.

Uma vez reprovado no teste de integridade, um filtro HEPA pode ser reparado e retestado. Os reparos devem ser feitos de acordo com o recomendado pela EN 1822-4, respeitando os limites máximos de superfície reparada e também a superfície máxima de cada reparo individual. Se critério alternativo for adotado, este deverá ser acordado entre o comprador e o fabricante do filtro, e devidamente justificado por ambos.

3.3. Dutos

As UTA estão ligadas a dutos de AVAC, que tanto distribuem o ar condicionado pelo edifício como retornam o ar de extração às UTA. No entanto, ocasionalmente, uma UTA pode insuflar e extrair o ar para o espaço a ventilar diretamente, sem passar por dutos.

Os sistemas de dutos de abastecimento e retorno são frequentemente revestidos por mantas térmicas, a fim de evitar o ganho ou perda de calor do ar tratado. Os dutos, incluindo os utilizados para descarte do ar, devem ser submetidos a um programa periódico de manutenção e limpeza, de forma a garantir a ausência de vazamentos e também que não haja acúmulo de contaminantes no sistema.

3.4. Áreas de Produção

A infiltração de ar não filtrado em uma planta farmacêutica é uma fonte de contaminação. Portanto, tetos, paredes e sistemas selados de portas e de luminárias devem limitar a entrada e saída de ar. À medida que a eficiência do sistema e os níveis de pureza de ar obtidos são dependentes de um correto projeto e dos materiais de acabamento das instalações, os seguintes itens devem ser considerados:

- Antecâmaras, vestiários e outros tipos de passagens devem estar disponíveis e fornecerem trânsito protegido entre áreas com diferentes condições de limpeza. Estas áreas devem possuir sistemas adequados de insuflamento e extração de ar;
- Áreas como antecâmaras, vestiários e passagens devem ser concebidas de modo que as cascatas de pressão necessárias sejam alcançadas e mantidas;
- Diagramas detalhados contendo informações sobre cascatas de pressão, orientações de fluxo de ar e rotas de trânsito de operadores e de materiais devem ser elaborados e mantidos atualizados;
- Sempre que possível, pessoas e materiais não devem transitar de uma área de maior limpeza para outra de menor limpeza e novamente retornarem para áreas de maior limpeza. O trânsito de uma área de limpeza inferior para uma área de maior limpeza deve ser feito seguindo procedimentos de troca de uniformes e de descontaminação; e
- A sala utilizada como etapa final para paramentação de operadores deve, no estado "em repouso", possuir o mesmo grau de limpeza da área para qual ela conduz.

Salas limpas são consideradas áreas com condições ambientais definidas em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis. Para se atingir um bom nível de qualidade microbiana nos produtos farmacêuticos, é fundamental conhecer as fontes e os mecanismos que podem ocasionar contaminação. Alguns fatores como o tipo de instalação, operação de manutenção, processos produtivos, presença e atividade de pessoal são fatores relevantes na geração de contaminação e dispersão de partículas em salas limpas. Portanto, nessas áreas devem ser adotados requisitos adicionais para garantia das suas condições de operação, tais como o monitoramento ambiental rotineiro de partículas viáveis e não viáveis.

3.4.1. Requisitos de Acabamento

São considerados acabamentos todos os materiais destinados aos revestimentos, recobrimentos, arremates, compartimentações internas, forros e complementos em geral. Estes acabamentos também estão presentes nas áreas produtivas, e neste caso devem ser especificados atendendo às rígidas premissas de utilização que estes ambientes determinam.

Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permita a desinfecção e não libere partículas.

É importante e mandatário manter estes ambientes controlados com baixa concentração de poeira e de partículas. Desta forma, os materiais de acabamento especificados devem atender aos rígidos padrões de emissão de partículas, e resistirem as frequentes e necessárias sanitizações e higienizações, o que requer compatibilidade com agentes químicos e biocidas. Paredes e pisos devem possuir superfícies lisas, não porosas e vedadas; serem de fácil limpeza, com cantos arredondados e com mínimas saliências; e possuírem resistência adequada à higienização e a impactos.

Os forros por sua vez devem obedecer a critérios de estanqueidade, continuidade, uniformidade e não liberação de partículas.

Há diversos tipos de materiais de acabamento disponíveis comercialmente, que devem ser selecionados considerando as necessidades do processo e também as suas resistências aos processos produtivos e de limpeza. Alguns exemplos são aço inox para revestimento de paredes e bancadas; aço galvanizado pintado para revestimento de paredes; laminado melamínico para revestimento de paredes e bancadas; epóxi para revestimento de paredes e piso; vinil para revestimento de piso; alumínio anodizado para revestimento de portas e cantos; vidro para janelas e divisórias; e silicone para vedação de juntas.

3.5. Renovação e Recirculação do Ar

O ar tratado pode, depois de ser insuflado na área produtiva, ser totalmente descartado ou ter uma parcela recirculada. A escolha entre essas duas abordagens deve baseada em aspectos de BPF e também em razões econômicas e ecológicas.

Nos sistemas que recirculam ar, a porcentagem de ar fresco utilizado para a renovação não deve ser determinada arbitrariamente, mas levando-se em conta, por exemplo, quantidade de ar fresco suficiente para compensar vazamentos da instalação e perda através de sistemas de exaustão; para cumprir com os regulamentos legais de construção; e para controle de odor.

Não deve haver nenhum risco de contaminação (incluindo por fumaça e substâncias voláteis) e contaminação cruzada devido à recirculação do ar. Em áreas multiprodutos[1], dependendo do tipo e da quantidade de contaminantes carreados na recirculação de ar, pode ser aceitável a recirculação desde que filtros HEPA sejam instalados no sistema de insuflamento ou no sistema de retorno para remover os contaminantes e, assim, evitar a contaminação cruzada. Os filtros HEPA para esta aplicação devem ser no mínimo H13. Os filtros HEPA, quando instalados no sistema de insuflamento, podem estar localizados na unidade de tratamento de ar ou instalados terminalmente (figura 2).

Filtros HEPA podem não ser necessários em áreas de produção de medicamentos não estéreis quando o sistema de tratamento de ar abastece uma instalação dedicada[2] e existem evidências de que não há possibilidade de contaminação cruzada. Quando a recirculação de ar é restrita a áreas onde não há geração de pós, tais como áreas utilizadas em etapas de embalagem secundária, pode também não haver necessidade de filtros HEPA no sistema.

1 Áreas utilizadas para a fabricação de medicamentos contendo diferentes insumos farmacêuticos ativos.

2 Áreas utilizadas para a fabricação de um único medicamento e, portanto nelas é manipulado apenas um insumo farmacêutico ativo.

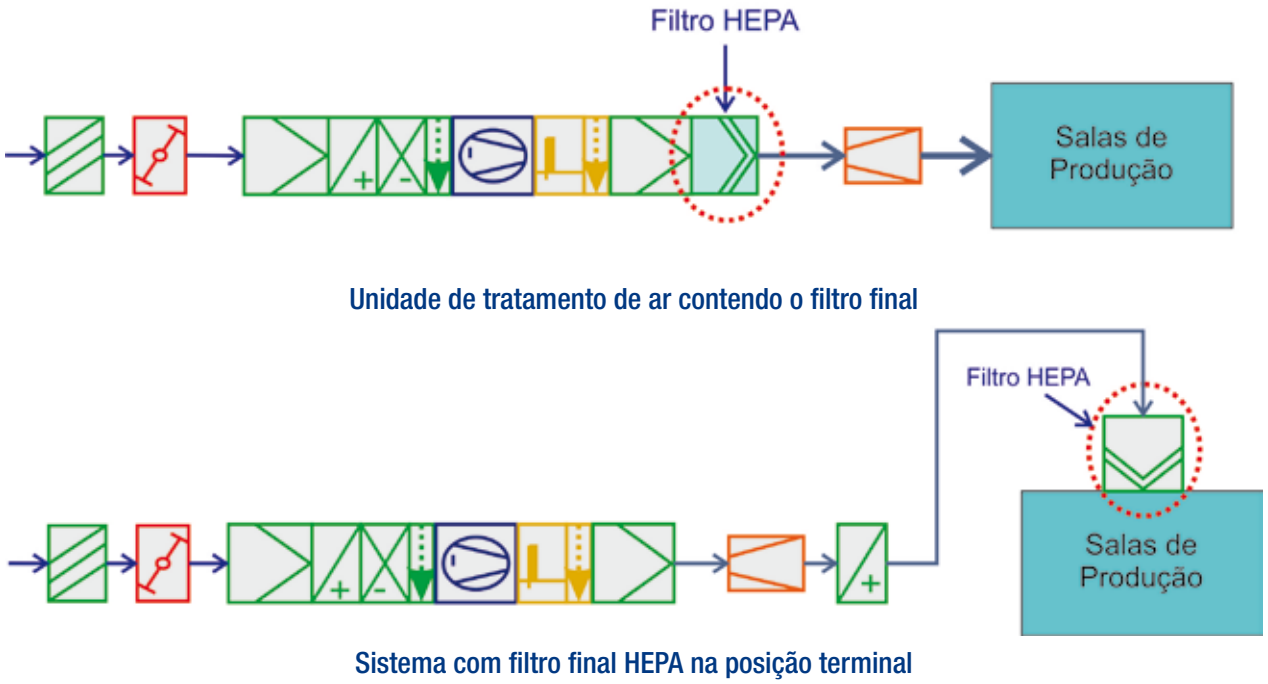

Figura 2 Posição dos filtros finais do tipo HEPA.

Não é recomendado que os filtros HEPA instalados terminalmente sejam ligados aos dutos de distribuição de ar por meio de um duto flexível. Porém, quando o duto flexível é usado, ele deve ser o mais curto possível e adequadamente fixado para suportar pressão.

O ar utilizado para abastecer áreas onde são processados produtos altamente tóxicos, assim como o ar contaminado com solventes ou vapores inflamáveis não deve ser recirculado pelo sistema de tratamento de ar. Nestes casos, o sistema de tratamento de ar deve operar fornecendo 100% de ar fresco para a área produtiva.

Se rodas de recuperação de calor (ou qualquer outro sistema) forem empregadas como forma de reaproveitamento de energia em áreas multipropósito, deverá ser conduzida uma avaliação de risco para determinar se esse componente do sistema de tratamento de ar não se tornará uma fonte de contaminação cruzada.

3.6. Sistemas de Exaustão e Extratores

O ar proveniente de áreas produtivas, equipamentos (tais como leitos fluidizados e equipamentos de revestimento de comprimidos) ou de sistemas de extração pode carrear grande quantidade de pó. Dessa forma, antes de ser descartado, esse ar deve ser filtrado para prevenir contaminação ambiental.

O grau requerido de filtração do ar de exaustão depende dos contaminantes existentes no ar e das exigências regulatórias. Quando os pós não são altamente potentes, filtros finais no sistema de exaustão devem ser finos, com classificação F9 de acordo com a EN 779. Por outro lado, quando se trata de substâncias perigosas, é recomendada a utilização de no mínimo um filtro HEPA na exaustão de ar do sistema.

Pó, vapor e fumaça podem ser fontes de contaminação e devem ser retirados de dentro das instalações de produção. Destarte, deve-se tomar cuidado ao decidir os seus locais de geração e extração. Sempre que possível, contaminantes

devem ser removidos o mais próximo possível da sua fonte de geração. Sistemas de extração em locais de trabalho, tais como pontos de ventilação e extratores de alta velocidade fixos ou com braços articulados, devem ser empregados. Porém, somente pontos de extração podem não ser suficientes para capturar toda a contaminação gerada. Nestes casos, fluxos unidirecionais devem ser usados para ajudar a removê-los.

Os extratores de pós devem ser projetados para que tenham velocidade suficiente para garantir que a poeira seja retirada do ponto de geração e não se acumule nos dutos de exaustão. Adicionalmente, verificações periódicas devem ser feitas de modo a garantir que não há acumulo de pós na tubulação. A velocidade do ar normalmente é definida de acordo com a densidade do pó a ser extraído, ou seja, quanto mais denso for o pó, maior deverá ser a velocidade do ar. A direção do fluxo de ar deve ser escolhida, e documentada em procedimentos, de tal forma que o operador não fique exposto ao pó, e também de forma que o operador não coloque em risco a qualidade e a segurança do produto.

Em uma sala operando com um padrão de ar turbulento, o ar introduzido por difusores localizados no teto deve ser removido ao fundo da sala, em uma posição próxima ao piso para ajudar a "limpar" a sala. O fluxo correto desse ar pode ser verificado por meio de testes de fumaça.

Quando são manipulados produtos particularmente perigosos, cuidados adicionais para controle da geração de contaminantes podem ser necessários, tais como o uso de "*gloveboxes*" e isoladores.

4. PARÂMETROS QUE AFETAM A SEGURANÇA DOS PRODUTOS E OPERADORES

O sistema de tratamento de ar é a principal ferramenta, mas não é a única para proteção de produtos e operadores. Para garantir o nível de limpeza necessário em áreas produtivas são necessárias medidas adicionais, tais como sanitização e higiene; treinamento de pessoal e paramentação adequada; instalações e equipamentos adequados; procedimentos adequados para movimentação de materiais e pessoal; e validação de procedimentos de limpeza/sanitização. No entanto, por não serem escopo deste Guia da Qualidade, tais medidas não serão discutidas. As próximas subseções tratam apenas dos parâmetros relacionados aos sistemas de tratamento de ar que afetam a segurança de produtos e muitas vezes, dos próprios operadores.

4.1. Número de Partículas no Ar

Muitas variáveis podem afetar as operações em áreas limpas, mas a concentração de partículas no ar é um dos elementos mais significativos no controle de risco à qualidade de produtos farmacêuticos. Este parâmetro se torna ainda mais significativo em áreas limpas utilizadas para produção de medicamentos estéreis e, desta forma, devem obrigatoriamente ser realizados monitoramentos da quantidade de partículas em suspensão no ar destes ambientes.

4.2. Distribuição das UTA (Compartilhamento)

Em áreas multipropósito, é de especial importância a realização de uma avaliação de risco sobre os impactos de uma possível contaminação cruzada causada pelo compartilhamento de unidades de tratamento de ar entre diferentes áreas produtivas. O ar recirculado entre diferentes ambientes de produção pode carrear partículas de insumos farmacêuticos ativos de um para outro e dessa forma, se tornar fonte significativa de contaminação cruzada.

Em certas situações, as BPF determinam a utilização de instalações segregadas e dedicadas para a produção de determinados medicamentos, tais como certas preparações biológicas (ex. micro-organismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e demais derivados betalactâmicos), de forma a minimizar o risco de danos graves à saúde dos usuários de medicamentos devido à contaminação cruzada. Apesar dessa exigência não necessariamente implicar na necessidade de prédios distintos, as instalações devem oferecer separação completa e total de todos os aspectos de uma operação, incluindo sistemas de tratamento de ar independentes.

Como forma de demonstrar a correta distribuição dos sistemas de tratamento de ar, devem ser elaborados e mantidos atualizados documentos contendo desenhos esquemáticos das áreas produtivas e das respectivas UTA utilizadas em seus abastecimentos (figura 3). Informações sobre as etapas do processo de fabricação realizadas, produtos manipulados e seus níveis de exposição ao ambiente em todas as áreas também devem estar disponíveis.

Figura 3 Exemplo de desenho esquemático da distribuição das UTA que abastecem uma instalação produtiva.

Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção, o que inclui a necessidade de sistemas de tratamento de ar independentes. Caso haja qualquer tipo de compartilhamento, deverá ser demonstrado por meio de uma avaliação de risco que não há impacto negativo na qualidade e segurança dos produtos fabricados e na confiabilidade dos resultados das análises realizadas. Porém, os biotérios e as áreas utilizadas para ensaios biológicos, microbiológicos (principalmente aquelas utilizadas para realização de testes de promoção de crescimento de meios de cultura) ou de radioisótopos devem obrigatoriamente ser separados de áreas produtivas e também uns dos outros.

4.3. Número de Trocas de Ar

Em instalações produtivas, o número de trocas de ar é normalmente determinado por fatores tais como:

- Quando uma área produtiva requer classificação específica nas condições em repouso e/ou em operação, a taxa de troca de ar deve ser definida de acordo com a necessidade de limpeza;
- As características do produto (por exemplo, liberação de odores, higroscopicidade, etc.);
- A qualidade e a filtração do ar de alimentação (ar "fresco");
- A quantidade de partículas geradas pelo processo de fabricação;
- A quantidade de partículas geradas pelos operadores;
- A configuração da sala e os locais de insuflamento e exaustão de ar;
- Quantidade de ar suficiente para "limpar" o ar da área;
- Quantidade de ar suficiente para neutralizar a carga térmica gerada dentro da sala;
- Ar suficiente para equilibrar as taxas de exaustão;
- Ar suficiente para manter os diferenciais de pressão requeridos entre áreas.

Frequentemente, as taxas de trocas de ar em áreas de fabricação de produtos não estéreis variam entre 6 e 20 trocas por hora. No entanto, o número de trocas necessário pode variar significativamente dependendo da utilização das instalações.

Devido a critérios mais rigorosos de limpeza, em áreas limpas a taxa de trocas de ar é significativamente maior que em áreas apenas controladas. As normas técnicas frequentemente adotam um valor de no mínimo 20 trocas por hora, porém quanto maior for o grau de limpeza da sala, maior será o número de trocas de ar necessário.

4.4. Padrão do Fluxo de Ar

Contaminantes presentes dentro de ambientes produtivos devem ser controlados pela diluição ou pela substituição do ar. Essas funções são realizadas através do insuflamento de ar tratado nas salas de produção, sendo que o padrão de insuflamento pode ser o unidirecional (ex.: padrão existente no exemplo B da figura 4) ou o turbulento (ex.: padrão existente nos exemplos A e C da figura 4).

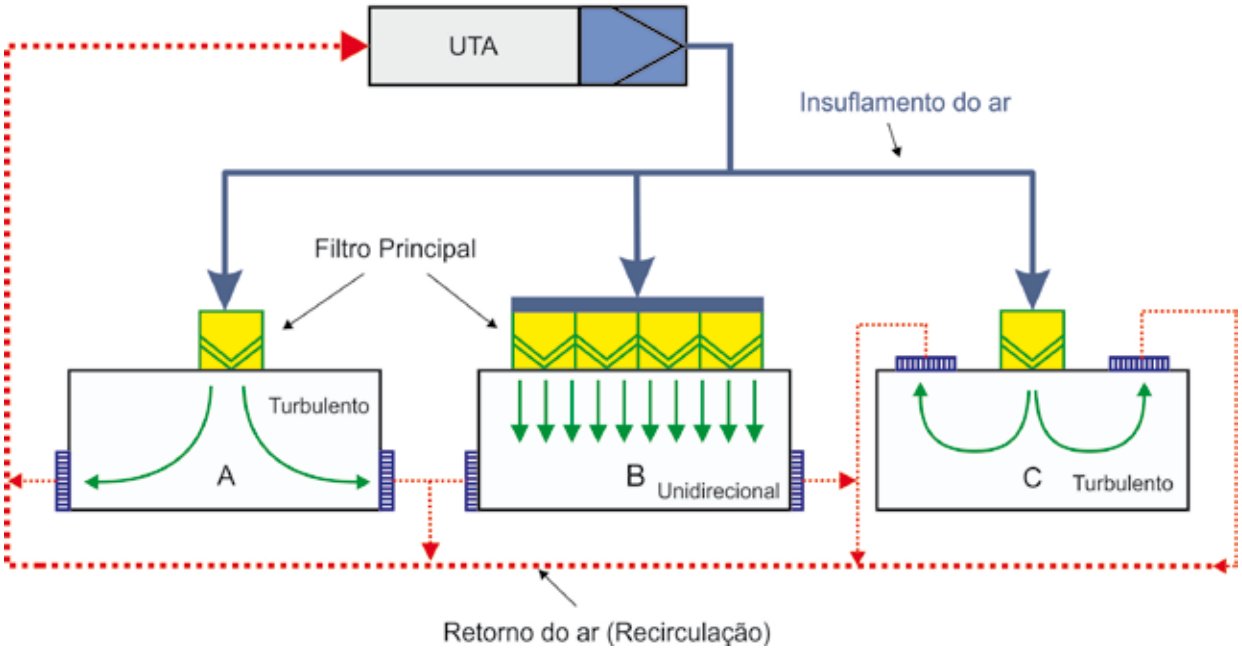

Figura 4 Diferentes Padrões de insuflamento de ar.

Normalmente, as cabines de pesagem ou amostragem devem prover um padrão de fluxo de ar unidirecional para fornecer proteção para o operador e também para o produto. Elas também devem promover um ligeiro influxo de ar da sala onde ela está instalada, de forma a reforçar a contenção. A contenção de pós dispersados deve ser demonstrada por meio de testes de padrão de ar (testes de fumaça) ou outros testes adequados. As cabines de fluxo de ar unidirecional podem também ser utilizadas em outras etapas de processos produtivos que geram grande quantidade de pós.

A velocidade de fluxo de ar unidirecional deve ser tal que não perturbe a sensibilidade das balanças nas áreas de pesagem. Se necessário, a velocidade pode ser reduzida para evitar imprecisões durante a pesagem, desde que o fluxo de ar seja mantido em um padrão suficiente para proporcionar contenção.

Os sistemas convencionais de fluxo de ar unidirecional utilizados quando uma limpeza de ar grau A é requerida têm uma velocidade homogênea de fluxo de ar de cerca de 0,36-0,54 m/s a uma distância de 15-30 cm abaixo do filtro ou sistema distribuidor. A velocidade do ar neste mesmo sistema de fluxo unidirecional no nível de trabalho não deve ser inferior a 0,36 m/s. No entanto, em cabines de pesagem e amostragem podem ser adotadas velocidades menores. Para este tipo de aplicação, é por vezes preferível utilizar o termo "cabine de fluxo de ar de proteção" em vez de "fluxo de ar unidirecional", a fim de evitar confusão com as exigências feitas para um fluxo unidirecional grau A.

Tipicamente, numa sala operando com um padrão de ar turbulento, o ar deverá ser introduzido a partir de difusores de teto, localizados próximos à entrada da sala e extraído na parte dos fundos da sala, preferencialmente em uma posição baixa. Essas condições proporcionam melhor "limpeza" do ar, e devem ser verificadas por meio de testes de visualização do padrão do ar (testes de fumaça).

A posição em que o operador permanece em relação à fonte de liberação de pó e o fluxo de ar deve ser determinada de forma a assegurar que o operador não fique no caminho do fluxo de ar, tornando-se uma fonte de contaminação do produto.

4.5. Requerimento de Elementos Filtrantes (Tipos e Posição)

Contaminantes externos devem ser removidos por meio de filtração eficaz do ar de alimentação e também pelo desenho adequado das instalações produtivas. O grau de filtração do ar desempenha um papel importante na prevenção da contaminação e controle da contaminação cruzada

Os tipos de filtros utilizados para diferentes aplicações dependem da qualidade do ar ambiente, do ar de retorno (quando aplicável) e também das taxas de troca de ar. A título de exemplo, o quadro 1 traz informações sobre as recomendações de filtros a serem empregados para filtração do ar que abastece ambientes públicos.

Aplicação típica	Classe
Supermercado, *mall* de centros comerciais, agências bancárias, e de correios, lojas comerciais e de serviço.	G4
Escritórios, salas de reunião, CPD, sala de digitação, *call center*, consultórios	F5
Aeroporto – saguão, salas de embarque	F5
Aeroporto – torre de controle	G3 + F6
Biblioteca, museu – áreas do público	F5
Biblioteca, museu – exposições e depósito de obras sensíveis	G3 + F8
Hotéis 3 estrelas ou mais, apartamentos, lobby, salas de estar, salas de convenções	F5
Hotéis – outros, motéis – apartamentos	G4
Teatro, cinema, auditório, locais de culto, sala de aula	F5
Lanchonete, cafeteria	G4
Restaurante, bar, salão de coquetel, discoteca, danceteria, salão de jogos	F5
Ginásio (áreas do público), *fitness center*, boliche, jogos eletrônicos	G4
Centrais telefônicas de computação	G3 + F6
Residências	G3
Sala de controle – ambiente eletrônico sensível	G3 + F6
Impressão – litografia, *offset*	G3 + F7
Impressão – processamento de filmes	G3 + F8

Quadro 1 Filtração recomendadas em sistemas de ar que abastecem ambientes públicos (Extraído da NBR 16401-3).

Os fabricantes de medicamentos, por sua vez, devem determinar e demonstrar o uso adequado de filtros em suas instalações. O nível de proteção e de limpeza de ar para diferentes áreas deve ser determinado de acordo com o produto a ser fabricado, com o processo fabril e com a susceptibilidade do produto a degradação.

As áreas utilizadas para realização de etapas de produção de medicamentos não estéreis não necessitam de classificação quanto à contagem de partículas viáveis e não viáveis. Porém, apesar de não serem necessários testes para classificação, essas áreas devem ser desenhadas de tal forma que atendam a grau D nas condições em repouso (*at-rest condition*). A OMS, em seu guia para sistemas AVAC para fabricantes de formas farmacêuticas não estéreis (anexo 5 do TRS 961, publicado em 2011), elenca diferentes níveis de proteção que devem ser empregados de acordo com a exposição dos produtos ao ambiente. Para cada um desses diferentes níveis de proteção (Quadro 2) foram feitas recomendações sobre a sequência e a eficiência dos filtros a serem utilizados (Quadro 3).

Nível	Condição	Exemplos de áreas
1	Geral	Áreas Gerais com organização e manutenção normais onde não há risco de contaminação do produto. Ex. almoxarifado.
2	Protegida	Área protegida na qual são tomadas precauções para proteger as matérias-primas ou o produto de contaminação direta ou indireta ou degradação. Ex. Embalagem secundária, primeiro estágio de troca de roupas.
3	Controlada	Área controlada em que condições ambientais estão definidas, controladas e monitoradas para prevenir contaminação ou degradação de matérias-primas ou produtos. Ambientes em que há exposição das matérias-primas, componentes ou produto ao ambiente, assim como áreas de lavagem de equipamentos e de armazenamento de partes de equipamentos que têm contato com o produto.

Quadro 2 Níveis de proteção para produtos não estéreis em diferentes áreas.

Nível	Filtração mínima recomendada
Nível 1 (geral)	Somente filtros primários (Ex. filtro EN 779 G4)
Nível 2 (protegida)	Áreas protegidas operando com ar 100% renovado: filtros primário e secundário (Ex. Filtros EN 779 G4 + F8 ou F9)
Nível 3 (controlada)	Plantas operando com ar recirculado, aumentando o risco de contaminação cruzada: filtros primário, secundário e terciário (Ex. filtros EN 779 G4 + F8 + EN 1822 H13). Em áreas operando com ar 100% renovado – sem recirculação - é aceito apenas filtros G4 + F8 ou F9)

Quadro 3 Necessidades mínimas de elementos filtrantes para diferentes níveis de proteção de produtos não estéreis.

Áreas limpas requerem elementos filtrantes mais eficientes, e normalmente são utilizados os filtros descritos no quadro 4. Ressalta-se, porém, que a sequência de filtros descritos no quadro 4 pode não ser adequada a todas as instalações, nomeadamente quando o ar externo captado possui grande quantidade de contaminantes. Nesses casos, a utilização de filtros mais eficientes deve ser considerada. Para a comprovação da adequação da escolha dos sistemas filtrantes, devem ser realizados todos os testes preconizados para qualificação das áreas limpas e posteriormente, testes para fins de requalificação periódica e também o monitoramento ambiental rotineiro.

Classificação da área	Forma de operação das áreas	Filtração mínima recomendada
Grau D	Áreas produtivas operando com 100% de ar renovado;	G4 e F8
Grau D	Áreas operando com ar recirculado mais ar fresco, e que há risco de contaminação cruzada;	G4, F8 e H13 (filtro HEPA pode estar localizado terminalmente ou na UTA)
Grau C	Áreas operando com ar recirculado ou 100% renovado;	G4, F8 e H13 (filtro HEPA pode estar localizado terminalmente ou na UTA)
Grau A ou B	Áreas operando com ar recirculado ou 100% renovado;	G4, F8 e H13 (Filtro HEPA deve estar instalado terminalmente)

Quadro 4 Necessidades mínimas de elementos filtrantes para áreas limpas com diferentes graus de limpeza.

4.6. Temperatura e Umidade

Onde apropriado, devem ser controladas e monitoradas a temperatura e a umidade relativa. Registros periódicos devem ser realizados e, se pertinente, devem ser definidos limites de alerta e ação. Essas medidas visam assegurar o fornecimento das condições necessárias à qualidade dos materiais e produtos, ao correto funcionamento de equipamentos e, quando aplicável, ao conforto dos operadores.

Valores de temperatura e umidade relativa máximos e mínimos devem ser apropriados e especificados. A faixa de funcionamento ou tolerância entre os valores mínimo e máximo aceitáveis não deve ser demasiado estreita, uma vez que ela pode ser difícil de ser mantida e aumenta os custos de funcionamento.

Salas ou instalações nas quais produtos que exigem baixa umidade relativa são processados devem possuir paredes e tetos bem selados e devem ser separadas das áreas adjacentes com maior umidade relativa do ar por meio de antecâmaras. Devem também ser tomadas precauções para evitar a migração de umidade que aumenta a carga sobre o sistema AVAC.

4.7. Diferencial de Pressão, Substituição do Ar e Barreiras Físicas

Quando se fala em contaminação de produtos por meio do ar, é necessário ter em mente diferentes conceitos, principalmente os relativos às técnicas de controle de contaminação por diferencial de pressão, por substituição do ar e por barreiras físicas.

O conceito de diferencial de pressão (alta pressão e baixo fluxo de ar entre áreas) é normalmente utilizado em áreas em que há baixa ou nenhuma geração de pó. Esta técnica pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outras técnicas de contenção, como antecâmaras. Quando adotada, deve ser tomado cuido para determinar a magnitude do diferencial de pressão, que deve ser suficiente para garantir a contenção de pós e prevenção de inversão de fluxo, mas não deve ser tão alto que crie problemas de turbulência. Um diferencial de pressão de 15 Pa é normalmente utilizado para alcançar a contenção entre duas diferentes zonas adjacentes, mas pressões entre 5 e 20 Pa podem ser aceitáveis. Baixos diferenciais de pressão podem ser aceitos quando antecâmaras do tipo “pia” ou “bolha” são utilizadas para segregar diferentes áreas.

Para garantir que os diferenciais de pressão se mantenham dentro dos valores projetados para a área, devem ser utilizados medidores de pressão devidamente calibrados. Tais instrumentos devem preferencialmente ser mantidos fixos em locais de fácil visualização pelos operadores e devem possuir uma faixa e graduação de medição que permita a leitura adequada de valores medidos. Faixas de operação de rotina e limites de alerta e ação devem ser estabelecidos e estarem disponíveis nos pontos de verificação. Nestas situações, um sistema de codificação colorido (fitas de diferentes cores afixadas no próprio medidor de diferencial de pressão que indiquem os limites inferior e superior de pressão) pode ser bastante útil. Outra forma comum de monitorar os diferenciais de pressão é por meio de sistemas informatizados centrais, tais como BMS ou SCADA.

Antecâmaras podem ser importantes componentes no ajuste e manutenção de sistemas de diferenciais de pressão e também para limitar a contaminação. Elas são projetadas e usadas para separação de áreas de diferentes graus de limpeza e para trânsito tanto de operadores e como de materiais. São classificadas de acordo com seus padrões de fluxo de ar, sendo que há basicamente três tipos: “cascata” (figura 5), “bolha” (figura 6) e “pia” (figura 7).

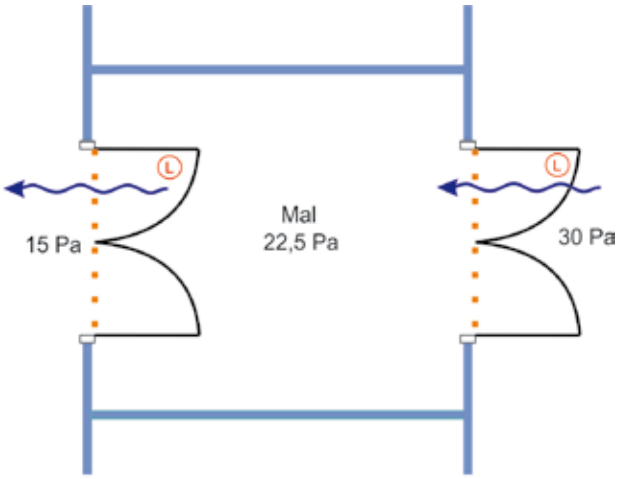

Figura 5 Antecâmara com padrão do ar tipo "cascata".

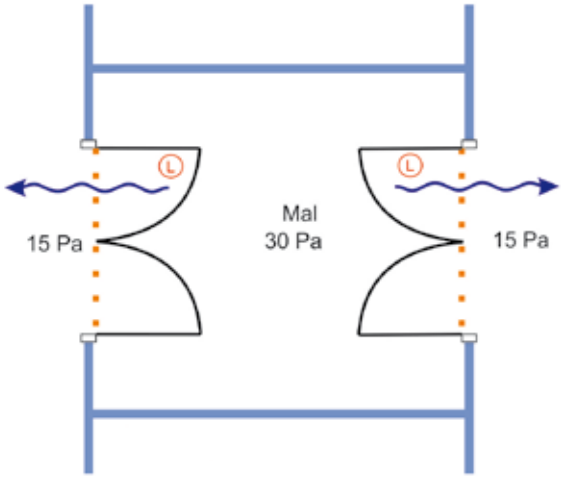

Figura 6 Antecâmara com padrão do ar tipo "bolha".

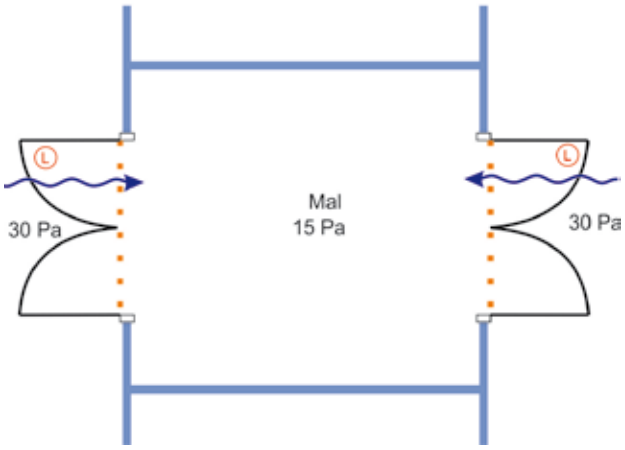

Figura 7 Antecâmara com padrão do ar tipo "pia".

As portas das antecâmaras devem abrir na direção da área com maior pressão, de forma que quando fechada, a pressão (juntamente com a fechadura) auxilie a mantê-la fechada. As portas que abrem na direção da sala com menor diferencial de pressão devem possuir travas fortes o suficiente para mantê-las fechadas e evitar que o diferencial de pressão force a abertura. Deve haver um método para controlar que ambas as portas da antecâmara não sejam abertas ao mesmo tempo ou, alternativamente, elas devem ser intertravadas. A determinação de quais portas devem ser intertravadas deve ser objeto de um estudo de avaliação de risco. Caixas de passagens (*pass-boxes*) de materiais também podem ser usadas para separar duas áreas com diferentes classificações. Há basicamente dois tipos, aquelas chamadas de caixas de passagem dinâmicas (quando há abastecimento ou extração de ar na própria caixa) e as caixas de passagem passivas (quando não há insuflamento ou extração de ar). Caixas de passagem dinâmicas podem funcionar como antecâmaras do tipo bolha, pia ou cascata.

O conceito de substituição do ar (baixa pressão e alta velocidade do ar entre diferentes áreas) não é um método de escolha para evitar dispersão de contaminantes sólidos ou fumaças em uma área produtiva, devido à dificuldade de medição do fluxo de ar entre diferentes áreas. Esse conceito normalmente é encontrado em processos produtivos que geram grandes quantidades de pó. Este princípio reside em abastecer ar nos corredores produtivos, que posteriormente adentra as salas produtivas por meio de grelhas em portas (ou mesmo portas abertas) e é extraído ao fundo dessa sala. A velocidade do ar deve ser alta o suficiente para evitar turbulência do ar. Apesar de não recomendado e pouco usado, esse conceito ainda existe em plantas produtivas antigas.

Quando apropriado, devem ser utilizadas barreiras impermeáveis (chamadas conceitualmente de barreiras físicas) para prevenir contaminação entre duas diferentes zonas. Exemplos dessa tecnologia são os sistemas fechados (isoladores e gloveboxes) e sistemas de transferência por bombas peristálticas ou a vácuo.

Instalações de fabricação devem normalmente ser mantidas a uma pressão positiva em relação ao ambiente exterior, para limitar a entrada de contaminantes. Quando instalações necessitarem ser mantidas a pressões negativas em relação à pressão ambiente, cuidados adicionais devem ser tomados, tais como a escolha da localização da planta produtiva, que deve ser cuidadosamente feita considerando-se as áreas circundantes. Deve-se também dar atenção especial a estrutura de construção dessas instalações, que deve ser bem selada. Áreas de pressão negativa devem, na medida do possível, ser "encapsuladas" por áreas circundantes que possuam insuflamento ativo de ar, de modo que apenas o ar limpo possa infiltrar-se na área controlada.

A escolha dos diferenciais de pressão deve ser realizada considerando o produto e/ou o método produtivo empregado e, portanto cada instalação deve ser individualmente avaliada de acordo com o produto manuseado e nível de proteção exigido. Exemplos de escolhas de diferencias de pressão estão elencados no quadro 5.

Categorias de produtos	Requerimentos de diferenciais de pressão
Sólidos	Sistema de contenção de pós. O corredor deve ser mantido em pressão superior a da sala de produção (cubículos), e os cubículos em pressão superior a pressão atmosférica.
Produtos líquidos e semissólidos	Menos críticos, porém em determinadas etapas podem ser necessários fluxos adequados para evitar contaminação cruzada.
Produtos estéreis	Sistema de proteção do produto, ou seja, a área de produção deve possuir pressão superior aos corredores (pressão maior nas áreas mais limpas).
Produtos biológicos - onde há micro-organismos expostos.	Sistema de biocontenção, ou seja, corredores com pressão superior a área de trabalho.
Produtos altamente potentes	Sistema de contenção de pós. O produto deve ser produzido em áreas pressurizadas negativamente em relação à pressão atmosférica. Observações: Não deve haver ventilação direta de ar para o ambiente externo. Deve ser utilizado filtro HEPA na exaustão; Recirculação apenas nas mesmas áreas (mínimo filtro H13 no retorno do ar).

Quadro 5 Padrões de diferenciais de pressão normalmente requeridos para proteção das diferentes categorias de produtos fabricados.

4.8. Micro-organismos no Ar ou Superfícies

Os micro-organismos estão presentes em praticamente toda a natureza. São transportados por correntes aéreas desde a superfície da Terra até as camadas superiores da atmosfera. Mesmo os micro-organismos típicos dos oceanos podem ser achados a muitos quilômetros de distância, no alto de montanhas.

Uma vez que as condições que favorecem a sobrevivência e o crescimento de muitos micro-organismos são as mesmas sob as quais vivem as populações humanas, é inevitável que vivamos entre grande quantidade de micro-organismos. Eles estão na superfície de nosso corpo, em nosso trato digestivo, e em outros orifícios naturais.

Desta forma, considerando o risco que a contaminação de medicamentos com micro-organismos oferece aos seus usuários, é de particular importância o controle microbiológico de áreas produtivas. Para tanto, são necessárias instalações que previnam a entrada desses micro-organismos carregados pelo ar e outras medidas adequadas, tais como procedimentos de paramentação de operadores e descontaminação de materiais para controlar a quantidade de micro-organismos introduzidos nas áreas produtivas.

4.9. Exaustão de Ar

É preferível que a exaustão do ar insuflado em áreas produtivas seja feita em um nível baixo da sala (exemplo A da figura 8). Caso contrário, o sistema deve prover um alto número de trocas de ar.

Pontos de captação do ar de exaustão localizados no teto (exemplo B da figura 8) podem ser empregados apenas em áreas quando a geração de partículas é baixa. Essa posição de exaustão não é recomendada para áreas que necessitam de maior grau de limpeza, tais como áreas limpas.

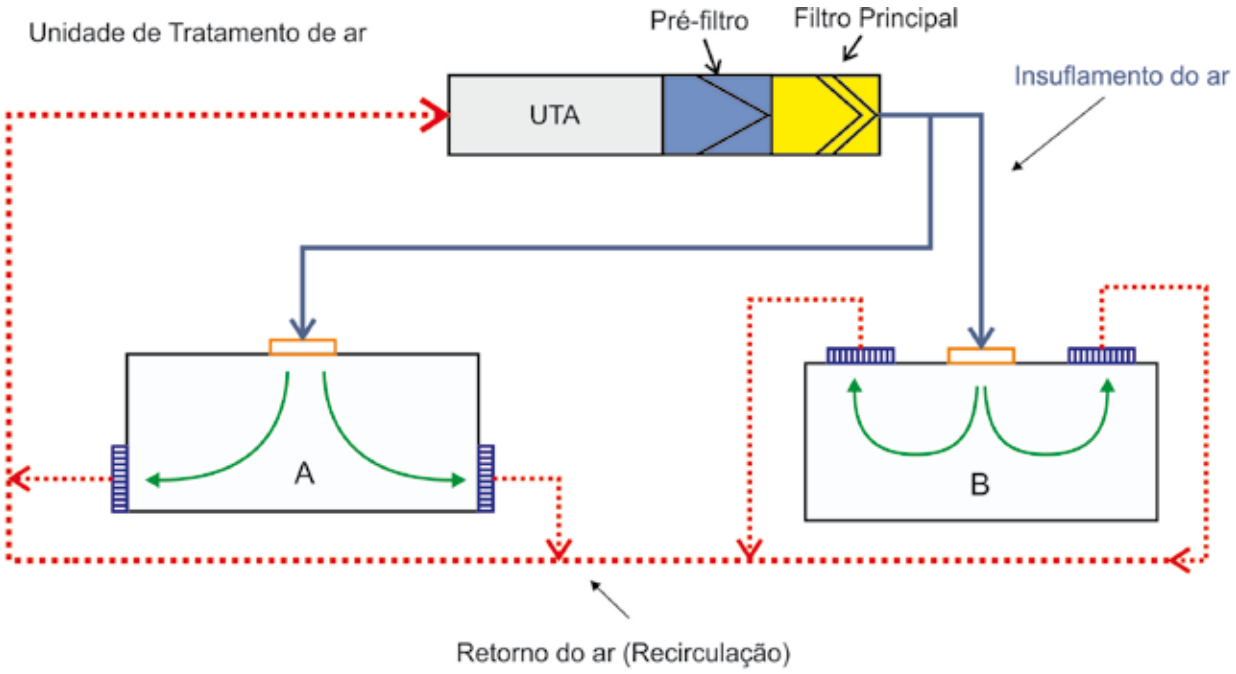

Figura 8 Posições dos pontos de captação do ar de exaustão.

4.10. Sistemas Supervisórios

Quando sistemas automatizados forem utilizados para o monitoramento do sistema de tratamento de ar e das áreas produtivas, eles devem ser capazes de indicar condições de valores fora de especificação, sem atrasos, por meio de alarmes ou sistemas similares. Se esses sistemas forem usados como suporte a decisões críticas, eles devem ser validados. Exemplos de sistemas informatizados são os *building management system* (BMS), *building automation system* (BAS) ou *system control and data acquisition* (SCADA).

5. PROTEÇÃO DO MEIO AMBIENTE

Detalhes dos requisitos de proteção ambiental não são tratados neste documento, uma vez que qualquer descarte de material para o meio ambiente deve ser realizado de acordo com as regras definidas pelos órgãos competentes de proteção ambiental.

Pó, vapor e fumaça podem ser fontes de contaminação de produtos e devem ser retirados das áreas produtivas. Desta forma, deve-se tomar cuidado ao decidir os locais de geração e extração de tais contaminantes.

O ar coletado em áreas produtivas e equipamento, tais como provenientes de leitos fluidizados e equipamentos de revestimento de comprimidos, ou proveniente de sistemas de extração podem carrear grande quantidade de pó. Logo, este ar deve ser filtrado para prevenir contaminação ambiental e o grau requerido de filtração depende dos contaminantes e das exigências regulatórias. Quando as substâncias contaminantes não são altamente potentes, filtros finais no sistema de exaustão devem ser finos, com classificação F9 de acordo com a EN 779. A utilização de elementos filtrantes do tipo HEPA no sistema de exaustão normalmente é requerida apenas quando são processados materiais perigosos.

6. LIMPEZA E MANUTENÇÃO DOS COMPONENTES DOS SISTEMAS DE TRATAMENTO DE AR

Deve haver um programa formal de manutenção preventiva, e as execuções das atividades definidas neste programa devem ser registradas. Manuais de operação e manutenção, desenhos esquemáticos, protocolos e relatórios devem estar disponíveis e serem mantidos atualizados, contendo todas as alterações feitas no sistema.

O pessoal de manutenção deve possuir formação adequada.

Fitros HEPA, quando necessário, devem ser substituídos por especialistas ou pessoas devidamente treinadas, e testados para vazamentos depois de instalados. Qualquer atividade de manutenção deve ser avaliada criticamente para determinar seu impacto na qualidade do produto, incluindo possíveis contaminações.

As atividades de manutenção devem ser agendadas para ocorrerem em horários em que não há atividades de produção, e como um resultado de qualquer paralisação do sistema, deve ser feita uma avaliação de uma eventual necessidade de requalificação.

No Brasil não há disponíveis documentos técnicos publicados por autoridades reguladoras que definam um plano específico para manutenção, operação e controle de sistemas de tratamentos de ar na indústria farmacêutica. Porém, alguns documentos não específicos e direcionados à manutenção de outros sistemas de tratamento de ar podem ser adotados como diretrizes para manutenção dos sistemas de tratamento de ar das indústrias farmacêuticas. São eles a Portaria 3523/GM-1998 publicada pelo Ministério da Saúde e a Resolução RE 9/2003 publicada pela Anvisa. A RE 9/2003, que define Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior em Ambientes Climatizados Artificialmente de Uso Público e Coletivo, apresenta algumas frequências de atividades a serem realizadas (quadro 6).

Componente do sistema	Periodicidade
Tomada de ar externo e unidades filtrantes (filtros grossos)	Limpeza mensal ou descarte em no máximo 3 meses
Bandeja de condensação	Mensal
Umidificador e serpentinas de aquecimento e resfriamento	Desencrustração semestral e limpeza trimestral
Ventilador	Semestral
Plenum de mistura/casa de máquinas	Mensal

Quadro 6 Periodicidade de manutenção de componentes de sistemas de tratamento de ar, conforme RE 9/03.

7. ESCOLHA DO SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR ADEQUADO

Como já discutido anteriormente, os três principais aspectos relacionados ao papel de um AVAC são a proteção de operadores, do produto e do meio ambiente (figura 9).

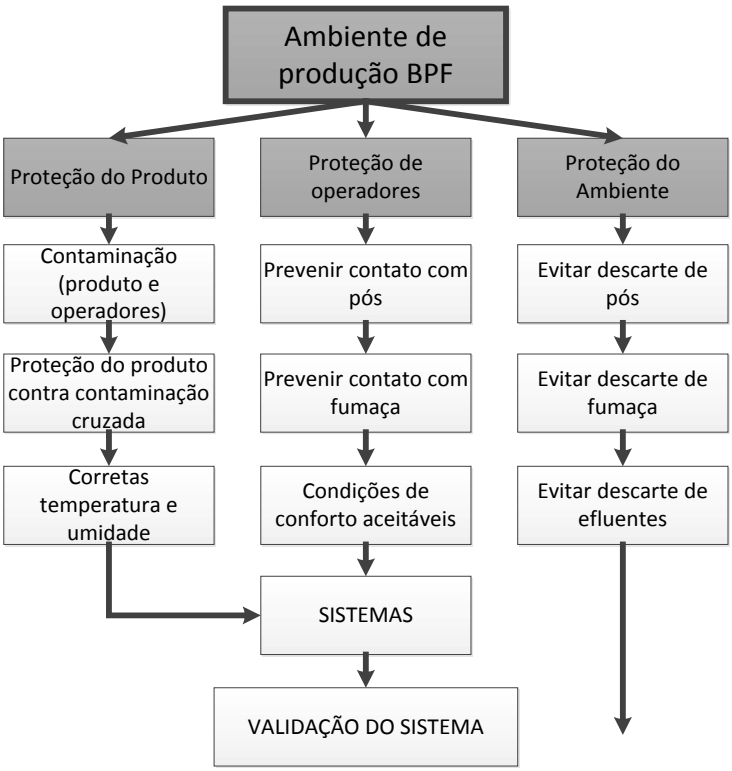

Figura 9 Principais aspectos de um sistema de tratamento de ar (adaptado de OMS-TRS 961, 2011).

Dessa forma, para avaliar a adequação de um sistema de AVAC é necessário primeiramente conhecer o processo produtivo, assim como as características dos produtos fabricados.

Produtos estéreis, e também aqueles que normalmente oferecem riscos de contaminação ao ambiente, necessitam de requisitos adicionais de proteção, quando comparados a outros produtos (Figura 10). Portanto, o desenho do sistema de tratamento de ar deve sempre levar em consideração as características (riscos terapêuticos) dos produtos. De forma análoga, o sistema de tratamento de ar deve ser projetado para oferecer maior nível de proteção às matérias-primas, aos materiais de embalagem primários, aos produtos intermediários ou a granel quando estes estiverem expostos ao ambiente.

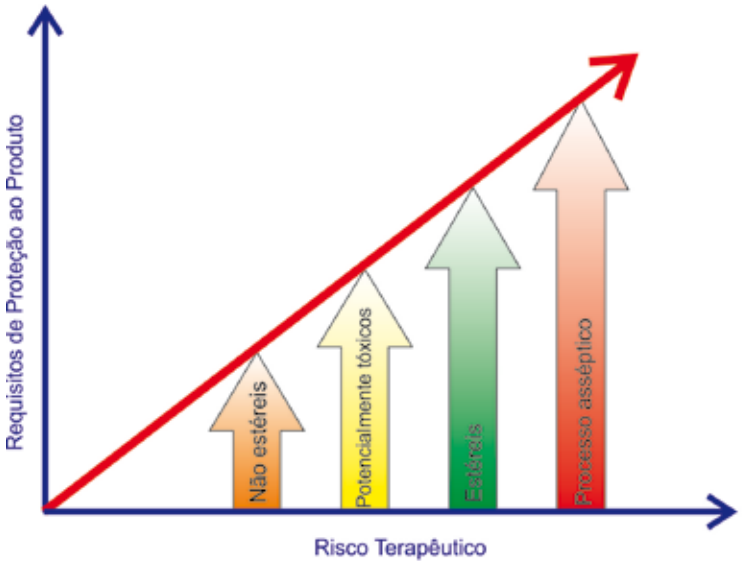

Figura 10 Requisitos de proteção ao produto versus o risco terapêutico associado aos produtos.

7.1. Tecnologias de Condicionamento de Ar

Os sistemas de ar condicionados podem, de forma geral, serem classificados em "ar condicionado de conforto" e em "ar condicionado de processo".

Os sistemas de ar condicionado de conforto têm por finalidade proporcionar um ambiente interior cujas condições se mantenham relativamente constantes, dentro de padrões que ofereçam conforto às pessoas apesar das variações meteorológicas exteriores e das cargas térmicas interiores. Seus usos mais frequentes são em residências, comércios, escritórios e automóveis. A maioria dos sistemas de ar condicionados de conforto utiliza o princípio da expansão direta, que se caracteriza por equipamentos que dispõem de serpentinas onde um fluído refrigerante de alto calor latente é expandido. Nessa mudança de estado, o fluído absorve calor e promove a refrigeração do ar em contato com as serpentinas. A norma ABNT NBR 6401/80 utilizava o termo "evaporação direta" e a definia como aquela em que "o refrigerante entra em ebulição no próprio trocador de calor, o qual se encontra diretamente em contato com o ar a ser tratado". Exemplos de equipamentos que utilizam esse princípio são os aparelhos de ar condicionado de janela/parede e os do tipo *split*.

Os sistemas de ar condicionado de processo, por sua vez, têm por objetivo garantir condições ambientais adequadas a um determinado processo. Apesar de estas condições ambientais estarem frequentemente dentro dos padrões de conforto humano, são as necessidades do processo que as determinam. São utilizados em salas de cirurgia, de fabricação de produtos farmacêuticos, salas limpas para a produção de circuitos integrados, dentre outros. Estes sistemas na maioria das vezes utilizam o princípio da expansão indireta, ou seja, o fluido refrigerante não entra em contato direto com a serpentina localizada no ambiente condicionado, mas sim com um meio intermediário (fluido secundário), normalmente a água. A água gelada é produzida no evaporador do resfriador de líquido (*chiller*) e enviada, por meio de bombas, para outra serpentina ou trocador de calor (normalmente localizado em uma UTA) onde ocorrerá o resfriamento do ar utilizado para abastecer o ambiente interior. A norma ABNT NBR 6401/80 utilizava o termo "evaporação indireta" e a definia como aquela em que "existe um elemento intermediário, como a água ou salmoura, abastecida por uma central produtora de frio, alimentando os vários condicionadores de ar".

7.2. Limitações do Uso dos Sistemas de Ar Condicionado de Conforto

Os sistemas de ar condicionado de conforto, a exemplo do tipo *split* e de parede, possuem significativas limitações para serem empregados em áreas de produção de medicamentos. Esses aparelhos utilizam normalmente filtros, tais como de poliuretano, de lã de vidro, de microfibras sintéticas ou de malha de aço, que não são adequados à obtenção de ar com a qualidade (níveis de partículas e contaminação microbiana) requerida pelos processos produtivos de medicamentos. Além disso, favorecem o acúmulo de micro-organismos e pó no filtro e não promovem renovação adequada de ar, uma vez que o ar de renovação é proveniente de ambientes externos sem filtração adequada. Com o emprego desse sistema, também não é possível criar e controlar diferenciais de pressão entre áreas e, apesar de reduzir a umidade do ar, não é eficaz para o seu controle dentro de limites pré-estabelecidos. Além disso, esses sistemas normalmente não são efetivos para prover e manter um padrão de distribuição homogênio de temperatura em todo o ambiente onde estão instalados.

Devido aos riscos intrínsecos, não devem ser utilizados sistemas de ar condicionado de conforto em áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente. Se devidamente justificado mediante uma avaliação risco que leve em consideração as condições requeridas pelo produto (temperatura e umidade) e seu tempo de exposição, esses sistemas podem ser aceitáveis em áreas acessórias onde não haja exposição dos produtos ao ambiente, tais como áreas de armazenamento e de embalagem secundária.

8. COMISSIONAMENTO, QUALIFICAÇÃO E REQUALIFICAÇÃO DO SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR

8.1. Comissionamento

Comissionamento é a atividade que visa assegurar que os sistemas e componentes de um sistema AVAC foram projetados, instalados e testados de forma a operarem e serem mantidos de acordo com as especificações de requisitos de usuários (ERU). Esta atividade é aplicável tanto a novos sistemas quanto a sistemas já instalados que se encontram em processo de expansão, modernização ou mudanças. O comissionamento deve incluir o balanceamento, ajustes, e teste de todos os componentes do sistema de tratamento de ar.

O plano de comissionamento deve começar a ser estabelecido nas fases iniciais de um projeto, de modo que ele possa ser integrado nas atividades de qualificações e verificações. Antes de iniciar a instalação física do sistema, critérios de aceitação devem ser definidos para todos os parâmetros do sistema e os resultados das medições após instalação devem atendê-los de forma consistente. Posterior à instalação do sistema, os operadores devem ser treinados e instruídos quanto às atividades de operações de rotina e também de manutenção. Em resumo, o comissionamento deve ser um precursor para a qualificação do sistema e para a validação do processo.

Devem ser registradas as atividades de comissionamento do sistema, de forma a evidenciar que todas as medidas de capacidade do sistema foram executadas.

8.2. Qualificação

As atividades de comissionamento são, por essência, uma avaliação feita para assegurar que o sistema ou equipamento tenha sido projetado, instalado e opere corretamente do ponto de vista da engenharia. O termo qualificação é empregado para definir os testes necessários para assegurar que o sistema ou equipamento tenha sido projetado, construído e opere dentro dos limites de aceitação para os parâmetros identificados como críticos para a qualidade, segurança e eficácia do produto, ou seja, que o sistema opere de acordo com as regras de Boas Práticas de Fabricação. Desta forma, uma abordagem baseada em risco deve ser adotada para identificar os requisitos mínimos para a qualificação do sistema AVAC, tendo em vista os produtos fabricados e processos desenvolvidos nas áreas produtivas.

A qualificação do sistema de tratamento de ar deve ser descrita em um plano mestre de validação (PMV). Devem ser definidas e documentadas a natureza e a extensão da qualificação, assim como os respectivos protocolos de testes a serem seguidos, os resultados obtidos e conclusões. Devem também ser anexados aos registros de qualificação os desenhos das UTA, desenhos das áreas de produção, desenhos contendo informações sobre os diferencias de pressão entre diferentes áreas, desenhos das áreas produtivas contendo informações sobre onde são alocados os dispositivos de contagem de partículas e demais pontos de amostragem, etc.

Etapas da qualificação do sistema de ar devem incluir as qualificações do projeto (QP), instalações (QI), operações (QO) e desempenho (QD). Os parâmetros críticos e não críticos devem ser determinados por meio de uma análise de risco para todos os componentes do sistema de tratamento de ar, incluindo seus subsistemas e seus dispositivos de controles. Qualquer parâmetro, ou mesmo algum componentes do sistema, que possa afetar a qualidade do produto deve ser considerado como crítico e incluído no processo de qualificação. Sistemas considerados como não críticos e seus componentes não necessariamente exigem qualificação, mas devem seguir as Boas Práticas de Engenharia.

Uma avaliação precisa e fundamentada para a diferenciação entre os parâmetros críticos e não críticos é necessária para evitar que a qualificação se torne desnecessariamente complexa ou não cumpra com as necessidades mínimas do processo e produto. Um exemplo dessa abordagem está descrita a seguir.

> ***Exemplo:*** *A condição de limpeza das salas de produção é considerada crítica e, por isso, as taxas de renovação do ar e os filtros HEPA devem ser considerados parâmetros críticos e exigem qualificação. Os componentes tais como o ventilador que gera o fluxo de ar e os filtros primários e secundários não são parâmetros críticos, e podem não exigir qualificação operacional. Nestes casos, um programa de manutenção e monitoramento adequado é suficiente.*

Deve haver um procedimento descrevendo a forma de avaliação do impacto de mudanças no sistema de tratamento de ar, assim como em seus componentes e controles que possam afetar parâmetros críticos.

A condição do projeto, faixas normais de operação, limites de alerta e de ação devem ser definidos e serem realista. Resultados fora dos limites especificados (por exemplo, desvios acima dos limites de ação) devem ser documentados formalmente e seus impactos devidamente investigados.

Para uma instalação farmacêutica, com base em uma avaliação de risco, alguns dos parâmetros típicos do sistema de AVAC que devem ser qualificadas podem incluir temperatura; umidade relativa do ar; fornecimento de quantidades de ar para todos os difusores; retorno de quantidades de ar ou exaustão do ar; número de trocas de ar nas salas; diferenciais de pressão entre diferentes áreas; padrões de fluxo de ar; velocidades de fluxo unidirecional; velocidade dos sistemas de contenção; testes de penetração de filtros HEPA; contagem de partículas; taxas de limpeza das salas (renovação do ar); contagem de contaminantes microbianos no ar e em superfícies; operação de remoção de pós e; sistema de alerta ou alarme. O quadro 7 fornece vários testes que devem ser considerados para fins de qualificação e também referências a serem seguidas nas suas conduções.

Parâmetro testado	Procedimento para o teste
Teste de contagem de partículas (Verificação da limpeza de salas limpas)	Os resultados obtidos pelos equipamentos contadores de partículas devem ser impressos e anexados aos registros de qualificação. Os números de amostras de coletas devem estar em conformidade com a norma ISO 14644-1 anexo B5 e incluírem amostras coletadas em posições representativas do processo (em alturas próximas as posições de trabalho, sendo 30 cm das operações um valor que pode ser considerado como referência).
Diferencial de pressão (para verificação da efetividade de evitar a contaminação cruzada)	O diferencial de pressão deve ser monitorado diariamente, de preferência de forma contínua. Um diferencial de pressão de 15 Pa entre diferentes zonas é recomendada (variações entre 5 e 20 Pa pode ser aceitável). Teste deve ser realizado de acordo com a norma ISO 14644-3 anexo B5.
Volume de ar (para verificar o número de trocas de ar)	Leituras dos fluxos de ar nas grelhas de insuflamento e exaustão devem ser feitas e calculadas as taxas de troca de ar. O teste deve ser feito de acordo com a norma ISO 14644-3, anexo B13.
Velocidade do fluxo de ar (Para verificar o fluxo de ar unidirecional ou as condições de contenção)	Velocidade do ar para sistemas de contenção e fluxos de ar unidirecional de proteção deve ser medida. O teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3, anexo B4.
Teste de vazamento de filtros (Para verificação da integridade de filtros instalados)	Testes de penetração em filtros HEPA devem ser conduzidos por pessoas competentes, de forma a demonstrar que o filtro, o selo do filtro e o quadro dos filtros estejam íntegros. Teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3, anexo B6.
Verificação de vazamento/contenção (Para verificação de ausência de contaminação cruzada)	Para demonstrar que a contenção em uma sala produtiva é mantida, utilizando testes de fumaça para verificação da direção do ar e por testes de pressão nas salas. De acordo com a ISO 14644-3, anexo B4;
Recuperação (Para verificação do tempo de limpeza da sala)	Teste para estabelecer o tempo que a área limpa leva para se recuperar de uma condição de contaminação para uma condição de limpeza previamente especificada. Não deve demorar mais que 15 min. Teste de ser feito de acordo com a ISO 14644-3, anexo B13;
Visualização do fluxo de ar (Para verificar os padrões de fluxo de ar)	Testes para demonstrar que o fluxo de ar: • é na direção das áreas limpas para as áreas sujas; • não é causa de contaminação cruzada; • possui padrão uniforme. Teste deve ser realizado de acordo com a ISO 14644-3, anexo B7, e registrado por meio de gravação de vídeo.

Quadro 7 Testes que podem ser requeridos para a qualificação de um sistema de tratamento de ar.

8.2.1. Áreas Limpas

Áreas limpas são áreas com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior.

Essas áreas devem ser projetadas, qualificadas e operadas de acordo com critérios rígidos de BPF, incluindo desenhos, fluxos de pessoal e materiais, sistemas de tratamento de ar, utilidades, e qualificações de operadores.

As áreas limpas são classificadas de acordo com suas condições ambientais para quantidade de partículas viáveis e por vezes, também para partículas não viáveis. Há diferentes normas técnicas que tratam das classificações de áreas limpas, sendo os mais empregados em território nacional a ISO 14644 e as normas de BPF.

8.2.2. Diferenças entre as classificações ISO 14644 e guias de BPF para áreas limpas

A norma ISO define diferentes níveis de limpeza (classes ISO) de acordo com a quantidade de partículas de diferentes tamanhos suspensas em um metro cúbico de ar de uma determinada área limpa (tabela 3). No entanto, estas classes não são específicas para a condição de realização do teste ("em repouso" ou "em operação") e também não guardam relação com limites de partículas viáveis (contaminação microbiana).

Número de classificação ISO	Limites máximos de concentração (partículas/m3 de ar) para partículas iguais ou maiores que os tamanhos considerados					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Classe 1	10	2				
ISO Classe 2	100	24	10	4		
ISO Classe 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Classe 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Classe 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Classe 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Classe 7				352 000	83 200	2 930
ISO Classe 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Classe 9				35 200 000	8 320 000	293 000

Tabela 3 Classificação de áreas de acordo com as classes de limpeza do ar para partículas em suspensão (Fonte: ISO 14644-1).

Para cumprir com os requisitos de Boas Práticas vigentes para fabricação de medicamentos, a classificação de uma área limpa deve ser determinada de acordo com a quantidade de partículas não viáveis e viáveis em duas diferentes condições de realização dos testes ("em operação" e "em repouso"). Por este motivo, os critérios de classificação de áreas frequentemente impostos pelas Resoluções publicadas pela Anvisa utilizam a classificação das áreas em "graus" A, B, C e D. Destas classificações, além das condições de realização dos testes (em operação e em repouso), inferem-se os critérios de limites de partículas não viáveis de duas dimensões definidas (quadro 8) e também limites de contaminação microbiana (quadro 9).

Grau	Em descanso (Em repouso)		Em operação	
	Nº máximo permitido de partículas/m3			
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

Quadro 8 Limites de partículas não viáveis em áreas classificadas como Graus A, B, C e D.

Grau	Amostra de Ar (cfu/m3)	Placas (diâmetro de 90 mm) (cfu/4 horas)	Placas de contacto (diâmetro de 55 mm) cfu/placa	Impressão de luva de 5 dedos cfu/luva
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Quadro 9 Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica em áreas classificadas como Graus A, B, C e D.

A classificação de áreas limpas em classe 100, 10.000 e 100.000 foi estabelecida pela U.S. Federal Standard 209. Tal classificação era diretamente relacionada com número máximo permitido de partículas de 0,5 µm em suspensão em um pé cúbico de ar. Posteriormente, a FS 209-E foi substituída pela norma ISO 14644. Mesmo com a substituição, em 2004 a Agência norte-americana responsável pela regulação do mercado farmacêutico (FDA) publicou o documento FDA *Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice*, que continuava a utilizar a terminologia estabelecida pela FS 209, mas apresentava uma tabela com correlação com a classificação ISO. Conforme o documento da FDA, a definição da classificação da sala limpa (100, 1.000, 10.000 ou 10.000) deveria ser realizada para partículas de 0,5 µm em suspensão no ar e eram considerados os valores de partículas viáveis obtidos a partir da amostragem ativa do ar e de placas de sedimentação.

Apesar das tendências de alteração na classificação habitual dos EUA, que tendem a adotar as normas ISO relacionadas, ainda é usual a categorização da limpeza de áreas em Classes 100, 10.000 e 100.000. A equivalência entre esses diferentes tipos de classificação, na condição em repouso, está descrita no quadro 10.

OMS - BPF	Estados Unidos (habitual)	ABNT NBR ISO 14644-1	EC – GMP
Grau A	Classe 100	ISO 4,8*	Grau A
Grau B	Classe 100	ISO 5	Grau B
Grau C	Classe 10.000	ISO 7	Grau C
Grau D	Classe 100.000	ISO 8	Grau D

Quadro 10 Comparação entre os diferentes sistemas de classificação de áreas limpas (considerando partículas de 0,5 µm ou maior) em repouso (Fonte: EU *Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products*. Novembro de 2008).

8.2.3. Classificação microbiana de áreas limpas

O monitoramento de micro-organismo para este fim deve ser realizado em conjunto com a contagem de partículas não viáveis em intervalos não superiores a 12 meses. Intervalos de 6 meses podem ser necessários para requalificação das áreas graus A e B quando ocorre a detecção frequente de micro-organismos.

Monitoramento de micro-organismos deve ser realizado tanto em condições de repouso (estático) como em operação (dinâmico) durante os estudos de classificação. Estas condições devem ser descritas nos documentos gerados durante a qualificação das áreas. Micro-organismos detectados durante o monitoramento ambiental devem também ser considerados como parte da classificação de uma sala limpa.

8.3. Requalificação

Os testes necessários e a frequência de realização de tais testes para fins de requalificação periódica de áreas produtivas (salas limpas ou não) devem ser determinados por meio de uma avaliação de risco. Deve também estar prevista em procedimento a necessidade de requalificações quando qualquer alteração que possa afetar o desempenho do sistema é realizada.

Se forem adotados procedimentos de economia de energia, tais como a redução do fluxo de ar durante horas em que não há atividades de produção, elas deverão ser acompanhadas de algumas medidas de precaução, a fim de garantir que os sistemas voltem a funcionar de acordo com condições ambientais adequadas necessárias ao processo e ao produto. Estas medidas devem ser baseadas em uma avaliação de risco para assegurar que não há possibilidade de qualquer impacto negativo sobre a qualidade dos produtos fabricados.

Como referencia para requalificação de áreas limpas, podem ser adotadas as periodicidades previstas na ISO 14644-2 (Quadros 11 e 12). Deve ser observado que testes considerados opcionais pela ISO (Quadro 12), dependendo do risco relacionado, podem ser obrigatórios sob o ponto de vista das Boas Práticas de Fabricação (ex.: teste de integridade dos filtros HEPA instalados). Frequências alternativas mais brandas, se utilizadas, deverão ser fundamentadas em uma análise de risco.

Cronograma de testes obrigatórios para demonstração de continua conformidade			
Parâmetro do Teste	**Classe**	**Intervalo Máximo**	**Procedimento do teste**
Teste de contagem de Partículas	A, B ≤ ISO 5	6 meses	ISO 14644 -1 anexo B
	C, D > ISO 5	12 meses	ISO 14644 -1 anexo B
Diferencial de pressão	Todas as Classes	12 meses	ISO 14644 -3 anexo B.5
Volume de fluxo de ar ou Velocidade do ar	Todas as Classes	12 meses	ISO 14644 -3 anexo B.4

Quadro 11 Frequência de testes obrigatórios para requalificação de áreas limpas, de acordo com a ISO 14644-2.

Cronograma de testes opcionais (Anexo A – ISO 14644-2)			
Parâmetro de Teste	**Classe**	**Intervalo Máximo**	**Procedimento do teste**
Teste de vazamento de filtros HEPA	Todas as Classes	24 Meses	ISO 14644-3 Anexo B.6
Vazamentos/Contenção	Todas as Classes	24 Meses	ISO 14644-3 Anexo B.14
Recuperação	Todas as Classes	24 Meses	ISO 14644-3 Anexo B.13
Visualização de fluxo de ar (smoke test)	Todas as Classes	24 Meses	ISO 14644-3 Anexo B.7

Quadro 12 Frequência de testes opcionais para requalificação de áreas limpas, de acordo com a ISO 14644-2.

PARTE 2
Monitoramento ambiental em áreas limpas

1. INTRODUÇÃO

Apesar de não ser considerada neste Guia da Qualidade, a necessidade da realização de monitoramento ambiental de áreas utilizadas na produção de medicamentos não estéreis deve ser criticamente considerada. O objetivo principal deve ser avaliar o perfil microbiológico dessas áreas, considerando essencialmente a susceptibilidade de contaminação dos medicamentos nelas fabricados. Portanto, com base em uma análise de risco, devem ser definidas e documentadas a natureza, a periodicidade e a extensão do monitoramento.

A qualidade é construída em um produto quando o processo, as instalações e os equipamentos utilizados são desenhados de forma a minimizar ou eliminar os riscos potenciais de contaminação. Abordagens modernas de produção incluem também a avaliação sistemática de vulnerabilidades em potencial do processo e como as atividades rotineiras podem interagir entre si.

Um monitoramento ambiental (MA) cuidadosamente planejado e executado fornece uma maior garantia de qualidade de um produto, principalmente quando este é fabricado por processo asséptico. No entanto, a avaliação dos dados de controle ambiental é apenas uma de uma série de medidas utilizadas para indicar o estado do controle de um processo de fabricação. Cabe ressaltar que o monitoramento ambiental não é uma medida direta de esterilidade de produtos devido à variabilidade inerente dos métodos de monitoramento ambiental e, mais importante, à falta de correlação direta entre os níveis numéricos específicos de monitoramento ambiental e esterilidade de um lote.

O MA representa uma importante ferramenta para avaliação da eficácia das medidas de controle de contaminação para a identificação de ameaças específicas para a qualidade e a segurança dos produtos fabricados. Portanto, os resultados do monitoramento ambiental devem invariavelmente ser considerados para a decisão se um lote pode ser liberado.

O MA fornece dados do perfil microbiano existente nas áreas limpas e dados que permitem identificar novas tendências de contagens microbianas e crescimento de uma microflora dentro das salas limpas ou ambientes controlados. Os resultados obtidos com o MA fornecem informações sobre a construção física da sala, o desempenho do sistema AVAC, procedimentos de paramentação e limpeza dos operadores, equipamentos e as operações de limpeza.

O monitoramento da contagem de partículas totais não viáveis em ambientes limpos, mesmo com a utilização de instrumentação eletrônica que geram registros contínuos (monitoramento *on-line*), não fornece informações sobre o conteúdo microbiológico do ambiente. Os micro-organismos transportados pelo ar não ficam livremente em suspensão ou individualmente como células, mas frequentemente estão associados com partículas de 10 a 20 µm. Contagem de partículas bem como as contagens microbianas nos ambientes controlados varia de acordo com o

local da amostragem e as atividades que estão sendo realizadas durante a amostragem. Portanto, o monitoramento de partículas não viáveis e viáveis é uma função de controle importante porque ambos são importantes para atingir os requisitos de materiais particulados e esterilidade em produtos injetáveis.

Programas de monitoramento microbiológicos em ambientes controlados devem avaliar a eficácia dos procedimentos de limpeza e sanitização e das pessoas que os executam. O monitoramento microbiológico, independentemente do grau de sofisticação, não é capaz de identificar e quantificar todos os contaminantes microbianos presentes nesses ambientes controlados. No entanto, o monitoramento de rotina deve fornecer informações suficientes para determinar que o ambiente controlado está operando dentro de um estado de controle adequado.

2. MONITORAMENTO DE PARTÍCULAS NÃO VIÁVEIS

Procedimentos de amostragem de partículas não viáveis podem ser realizados por integrantes do departamento de Controle da Qualidade, Garantia da Qualidade, Produção ou outro com treinamento e conhecimentos para tal atividade.

Em ambientes limpos, partículas não viáveis de diâmetros definidos (0,5 e 5 µm) devem ser medidas por instrumentos adequados e devidamente calibrados em intervalos definidos de acordo com o seu tipo e uso. Em sistemas com padrão de fluxo unidirecional, os equipamentos medidores de partículas devem sempre ser dotados de sondas isocinéticas, a fim de garantir precisão na contagem.

Amostras devem ser coletadas em posições aproximadas à altura das posições de trabalho, sendo 30 cm dos operadores um valor que pode ser considerado como referência.

Quando equipamentos portáteis de contagem de partículas são transportados entre diferentes áreas, deve-se demonstrar a efetividade das medições tomadas para se evitar contaminação cruzada. Especialmente áreas segregadas devem possuir contadores de partícula dedicados.

2.1. Procedimento para Monitoramento de Partículas não Viáveis

Para cada sala limpa, deve-se proceder a uma análise do *layout*, dos materiais, dos equipamentos e das pessoas presentes, dos tipos de atividades realizadas, bem como dos riscos potenciais para o produto. A partir desta análise, um plano de amostragem rotineiro baseado no risco deve ser estabelecido. Deve ser elaborado um procedimento que detalhe a frequência, os pontos de amostragem e volumes amostrados. Este procedimento deve também possuir um desenho esquemático da sala demonstrando os locais de amostragem, e uma justificativa de suas escolhas deve ser claramente documentada. As avaliações de risco devem ser mantidas atualizadas. Em novas áreas, instalações reformadas ou após paradas da planta, a amostragem adicional é recomendada para avaliação de eventuais locais onde a contaminação é recorrente.

Os pontos de amostragem devem ser representativos de todas as áreas da sala limpa, mas os locais onde o produto é colocado em risco elevado de contaminação devem obrigatoriamente ser incluídos durante o monitoramento de rotina. Como exemplo, em salas onde as operações abertas são realizadas em uma cabine de fluxo de ar unidirecional, a cabine deve ser amostrada rotineiramente; mas a área ao redor pode ser amostrada em uma frequência mais baixa

ou em vários locais de forma rotativa. Áreas de baixo risco (tais como aquelas distantes de produto, de material, ou de fluxos unidirecionais de ar) devem ser amostradas, ocasionalmente, para proporcionar a confiança de que os baixos níveis de contaminação são mantidos em tais áreas. Planos de amostragem em que um ponto central em uma sala é escolhido e amostras são tomadas exclusivamente neste ponto não é uma abordagem adequada para um correto monitoramento ambiental.

Em um sistema de ar unidirecional grau A, no qual vários operadores realizam diferentes atividades no produto exposto (em que múltiplas fontes de partículas ou aerossóis estão presentes), pontos múltiplos e alta frequência de amostragem podem ser necessários. Nas cabines de biossegurança em que as operações obstruem o fluxo ou criem turbulência, se o produto estiver exposto, amostragens adicionais podem também ser necessárias. Os limites regulamentares estabelecidos para cabines de biossegurança são equivalentes aos dos sistemas de fluxo de ar unidirecional.

Sondas de amostragem devem ser alocadas em posições que correspondam à altura em que são executadas as atividades, de tal forma que a probabilidade de detecção de partículas seja maximizada. Sempre que possível, as sondas devem ser alocadas em posições que possibilitem a coleta do ar que acabe de passar pelo produto, e quando não for possível, as sondas devem ser alocadas na área em torno do produto e não em locais em que o ar limpo flui diretamente do filtro HEPA.

Se aceita que não é sempre possível demonstrar baixos níveis de partículas ≥ 5,0 µm no ponto de envase quando as operações estão em curso, devido à geração de partículas ou gotículas a partir do próprio produto.

Amostragens em áreas estáticas não são normalmente realizadas como forma de monitoramento ambiental de rotina. Porém, quando realizadas, o número de amostras deve ser determinado de acordo com uma análise de risco. Nestes casos, é recomendada a amostragem de pelo menos um ponto onde o produto é colocado em risco e de um ponto na área que o circunda.

Amostras em áreas em operação devem ser coletas rotineiramente e também em situações consideradas como "pior caso" para contaminação. Portanto, devem incluir etapas em que os produtos estão em recipientes abertos em contato direto com o ambiente, ou quando os operadores se preparam para abrir os recipientes que contenham o produto. Para monitoramento do "pior caso", o número máximo de pessoas normalmente envolvidas nas operações deve estar presente, uma vez que o quantitativo reduzido de pessoal reduz a liberação de partículas e micro-organismos, e pode invalidar os dados de amostragem.

Áreas de produção têm, frequentemente, programações operacionais máximas e mínimas, dependendo do número de lotes fabricados por unidade de tempo. Picos de operações podem afetar o desempenho dos materiais, aumentar significativamente os fluxos de pessoal e materiais e afetar os sistemas de controle ambiental. Quando uma instalação opera sob diferentes níveis de demandas, o programa de monitoramento ambiental deve ser estabelecido de acordo com uma avaliação de risco, levando-se em conta os níveis máximos e mínimos de operação.

Os pontos de amostragem devem ser próximos o suficiente dos locais de manipulação do produto, de forma que os resultados obtidos sejam representativos da limpeza do ambiente, mas sem obstruir indevidamente as operações. Quando os pontos de amostragem escolhidos não representarem o "pior caso" para o monitoramento devido à obstrução dos locais de primeira escolha, ou então quando a atividade de amostragem colocar produtos em maior risco de contaminação, deve ser feita uma avaliação documentada descrevendo os critérios utilizados para definição do plano de amostragem adotado.

Isoladores ou outras áreas de trabalho fechadas devem ser monitorados de acordo com os riscos envolvidos no processo. As áreas de trabalho que não permanecem fechadas (seladas) durante todo o período das operações, como por exemplo, quando painéis são abertos para ajustes de equipamentos ou materiais, devem possuir um programa de monitoramento que inclua o período de realização de tais incursões.

A frequência de amostragem deve ser baseada em uma análise de risco e ser devidamente estabelecida em procedimentos. Operações em que o produto está mais sujeito a contaminações requerem uma frequência maior de amostragem. O monitoramento das áreas em que são excedidos os valores definidos em regulamentos técnicos deve ser mais frequente do que o monitoramento de áreas em que os resultados regularmente atendem os limites. As frequências de monitoramento recomendadas para partículas não viáveis em diferentes áreas em operação estão descritas na tabela 4.

Classificação	Amostragem rotineira de partículas não viáveis (em operação)
Grau A (operações de envase asséptico)	Por toda a duração da operação
Grau B	Dias em que são executadas operações
Grau C	Semanalmente
Grau D	Não requerido
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau B	Dias em que são executadas operações
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau C	Semanalmente
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau D	Mensalmente
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas não classificadas	Requalificações periódicas são suficientes

Tabela 4 Frequência do monitoramento de partículas durante operações de rotina.

O monitoramento de partículas em áreas grau A deve ser realizada por toda a duração de etapas críticas de processo, incluindo a montagem de equipamentos, exceto quando justificado devido a riscos de danos ao contador de partículas ou devido a contaminantes gerados no processo representarem risco, como por exemplo, organismos vivos e riscos radiológicos. Nesses casos, o monitoramento deve ser realizado durante as operações de rotina de ajustes de equipamentos, antes da exposição ao risco.

2.2. Análise dos dados do monitoramento rotineiro de partículas não viáveis

Cada resultado deve ser analisado separadamente, e média não deve ser feita pela conjugação de resultados de vários pontos de amostragem, ou um único local amostrado em diferentes momentos. Qualquer valor acima do limite regulamentar deve ser visto como uma excursão e deverá ser conduzida uma investigação.

Eventos que geram partículas por tempo limitado, tais como procedimentos breves, falhas de equipamento ou derramamento de materiais afetam algumas unidades em um lote, mas não todas. Nessas situações, os resultados obtidos a partir de amostras de monitoramento ambiental coletadas próximas ao espaço de trabalho podem ser mais relevantes do que as coletas em pontos mais distantes. Da mesma forma, amostras coletadas durante determinadas atividades podem ser mais relevantes do que as coletadas quando essas atividades não estão em andamento. Portanto, os resultados devem ser analisados levando-se em conta tais fatores, e amostras que reflitam o maior risco para a pureza, qualidade, segurança e eficácia do produto devem ser ponderadas mais do que outras.

3. MONITORAMENTO AMBIENTAL DE MICRO-ORGANISMOS DURANTE OPERAÇÕES

Os guias de BPF publicados pela Anvisa frequentemente trazem um conjunto de quatro técnicas empregadas para o monitoramento de micro-organismos em salas limpas, a saber: amostragem volumétrica de ar, placas de sedimentação, placas de contato, e amostras para avaliação de contaminantes presentes na superfície dos dedos de luvas de operadores (Tabela 7). No entanto, não é possível que todos os testes sejam realizados durante todas as atividades de monitoramento em cada tipo de sala limpa e de operação.

Em área Grau A, a amostragem volumétrica, a exposição de placas de sedimentação e a coleta de impressões digitais de luvas de operadores devem ser realizadas em cada turno de operações. Segundo o critério definido pela própria empresa, múltiplas amostras podem ser coletadas, como por exemplo, no início, meio e fim das operações. Esses dados adicionais auxiliam em investigações quando algum resultado fora dos limites especificados é encontrado.

O monitoramento ambiental deve ser conduzido de acordo com um programa formal, elaborado mediante análise de risco. No plano de amostragem devem ser incluídos os locais onde produto é exposto e os momentos em que há atividades de manipulação do produto por operadores. Também devem ser considerados pontos próximos aos locais em que produtos são expostos e onde são manipulados materiais ou superfícies que entrarão posteriormente em contato com o produto. Deve também ser feita uma análise de risco de forma a provar a correta escolha dos locais e a frequência de monitoramento. É aceitável um programa que defina a realização de amostragens rotineiras de áreas com alta demanda de trabalho (ex. fluxo unidirecional) e amostragem apenas de forma rotativa daquelas pouco usadas.

A permissão de acesso a zonas de alto risco para realização do monitoramento ambiental e de procedimentos relacionados deve ser regida por uma relação risco-benefício. Devem ser desenvolvidas formas de amostragem nessas áreas que minimizem os riscos para o produto, tais como a utilização de portas de amostragem durante as operações assépticas, em vez de colocar dispositivos de amostragem em uma área de fluxo de ar unidirecional. Quando as atividades realizadas tornarem impossível a atividade de amostragem ou se os riscos para o produto forem considerados inaceitáveis, a decisão pela não realização da amostragem deve ser baseada em evidências, que devem ser devidamente documentadas e aprovadas pelos responsáveis.

3.1. Testes de Promoção de Crescimento dos Meios de Cultura

As bactérias e os fungos estão presentes em quase todos os tipos de ambientes e superfícies, e o crescimento é influenciado por condições do ambiente. No entanto, a menos que esses micro-organismos possam ser coletados, sobreviverem e crescerem em colônias visíveis, eles não serão detectados. Particularmente em salas limpas, onde os limites regulatórios de contaminação são baixos, o uso de métodos de detecção insensíveis ou que recuperam apenas uma pequena porcentagem de micro-organismos contaminantes podem tornar os procedimentos de monitoramento ambiental ineficazes. Portanto, a realização de testes de avaliação da fertilidade dos meios de cultura, também chamados de testes de promoção de crescimento, é de particular importância em um programa de monitoramento ambiental de contaminantes microbianos.

Deve haver um programa formal descrevendo a realização dos testes de promoção de crescimento. Este programa deve incluir a avaliação dos meios de cultura utilizados para testes de controle de qualidade para liberação do produto e também para o monitoramento ambiental. Os testes de promoção de crescimento devem ser realizados com cepas de micro-organismos pré-definidas, provenientes de fontes consideradas confiáveis. Os micro-organismos que

devem ser utilizados nos testes de fertilidade de diferentes meios de cultura estão definidos nos compêndios oficiais, mas o teste não deve ser restringido a esses micro-organismos. Devem ser incluídas cepas de micro-organismos identificados de forma recorrente no monitoramento ambiental (assumindo que eles estejam presentes). Essa lista deve representar uma gama razoável de micro-organismos que podem ser encontradas em ambientes de produção (por exemplo, bastonetes e *coccus* gram-positivos, fungos filamentosos ou leveduras e bastonetes gram-negativos).

Placas de ágar utilizadas para o monitoramento ambiental devem ser testadas quanto às suas fertilidades. Os testes de promoção de crescimento devem ser realizados em todos os lotes preparados (individualmente por ciclo de esterilização). As placas devem ser testadas quanto à sua capacidade de promover o crescimento de baixos números de bactérias e fungos (por exemplo, <100 CFU de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis*), quando incubada em temperaturas padrão durante tempos pré-determinados. A recuperação adequada de pequenos números de micro-organismos deve ser considerada pré-requisito para o sucesso do procedimento de monitoramento ambiental. Quando quantidades menores que 50% dos micro-organismos forem detectadas para cada espécie testada, os procedimentos devem ser cuidadosamente examinados e revistos.

Além das cepas de referência de bactérias e de fungos utilizadas para testes de promoção de crescimento e nos métodos de ensaio de esterilidade, estudos adicionais de validação devem demonstrar que as cepas de bactérias e fungos encontradas no ambiente de produção (tal como isolados ambientais que podem se tornar resistentes aos processos de desinfecção e cepas de produção) são detectáveis pelo método utilizado.

Datas de validade devem ser atribuídas aos lotes de meios de cultura e os meios de cultura utilizados para monitoramento de superfícies devem conter, se necessário, neutralizantes dos agentes de desinfecção. Em determinadas situações, tais como na produção de antibióticos, podem ser requeridos neutralizantes da atividade dos componentes da formulação do produto.

Em áreas com alto fluxo de ar, com alta turbulência, com temperatura elevada ou condições de baixa umidade, as placas de sedimentação utilizadas podem secar ou então modificar as suas propriedades (por exemplo, alterações nos gases dissolvidos, pH, ou a deterioração de certos componentes dos meios de cultura), de modo que a fertilidade do meio seja comprometida. Estudos de validação devem ser realizados para determinar quanto tempo uma placa de sedimentação pode ser deixada nas condições específicas de utilização e ainda manter a promoção do crescimento integral para os micro-organismos de interesse. Devem ser tomados cuidados durante os estudos de validação para que as placas secas não sejam reidratadas com o volume de inoculo (≤ 0,1 ml é um máximo recomendado).

3.2. Amostragens Volumétricas de Ar

As amostras volumétricas de ar podem quantificar as bactérias e fungos em suspensão no ar que circunda o produto exposto. Amostragem ativa pode detectar suspensões homogêneas de micro-organismos no ar, mas não é uma medida confiável da contaminação esporádica que ocorre durante as operações.

Comercialmente, estão disponíveis muitos tipos de amostradores de ar para quantificação de micro-organismos. As normas editadas pela Anvisa não especificam qual equipamento deve ser utilizado, mas determina, mesmo que indiretamente, que o instrumento escolhido atenda comprovadamente aos padrões atuais de detecção e sensibilidade.

Os pontos de amostragem e a frequência de amostragem devem ser escolhidos baseados em uma análise de risco. Embora os procedimentos de amostragem podem, por si só, representarem uma ameaça para processo, quanto mais perto do processo as amostras forem coletadas e mais longo for o tempo de amostragem, mais representativa será a amostra do ambiente de produção.

O volume da amostra, e consequentemente o tempo gasto na amostragem, requer um equilíbrio entre a necessidade de uma amostra representativa do processo (em que grandes amostras devem ser coletadas durante longos períodos de tempo) e a sensibilidade (forças necessárias para sucção de grandes volumes de ar podem secar as placas contendo meio de cultura ou diminuir a viabilidade de micro-organismos), e pode tornar-se uma ameaça para o próprio processo. Em geral, o fabricante do instrumento de amostragem recomenda tamanhos de amostras, e estas recomendações devem ser consideradas na concepção de estratégias de amostragem. Normalmente, tamanhos de amostra maiores que 1m3 devem ser coletadas para cada medição. No entanto, caso esse tamanho de amostra resulte em um número de colônias incontáveis, volumes reduzidos podem ser utilizados para monitorar as áreas graus C, desde que devidamente justificados.

O desenho, incluindo dentre outros fatores o tamanho de amostragem e a velocidade de entrada do ar, e a validação das amostragens volumétricas devem abranger a eficiência do aparelho em capturar os micro-organismos de referência, bem como aqueles da flora microbiana de interesse, tais como cepas de produção, isolados do monitoramento ambiental, ou micro-organismos endêmicos que podem infectar os operadores.

O efeito da secagem da placa de captura durante a amostragem e transporte para o laboratório microbiológico deve ser determinado por um estudo de validação. Os tempos de transporte e armazenamento das placas devem ser estabelecidos para garantir que os micro-organismos permaneçam viáveis até a transferência para um ambiente adequado de promoção do crescimento (incubadoras).

Os riscos envolvidos no transporte de micro-organismos ambientais ou de produção potencialmente patogênicos da área de produção através de outras áreas, e seu crescimento e análise no laboratório de microbiologia devem ser avaliados. Sempre que possível, deve-se dar preferência à utilização de instrumentos que possam ser esterilizados ou desinfetados.

3.3. Monitoramento com Placas de Sedimentação

Placas de sedimentação podem detectar bactérias e fungos que se sedimentam na coluna de ar acima da placa. Embora a sensibilidade da técnica dependa do tamanho da placa, da velocidade de deposição de micro-organismos, e das propriedades de promoção do crescimento da placa escolhida, as placas de sedimentação são o único método que proporciona o monitoramento contínuo de micro-organismos em uma área produtiva.

Placas de sedimentação devem ser alocadas em áreas de alto risco de contaminação do produto. Elas devem ser colocadas o mais próximo possível do local onde as atividades são executadas, mas sem causar obstrução de atividades ou contaminação pelas próprias placas.

Medições com placas de sedimentação devem ser feitas durante os períodos de elevada atividade, ou quando pode ser gerado aerossol de materiais. Quando o ressecamento de placas puder ocorrer, as placas deverão ser substituídas em intervalos menores que 4 horas. O tempo de exposição de placas individuais deve ser determinado de acordo com dados obtidos em estudos de validação.

No caso em que operações esporádicas ou de curta duração são realizadas (tais como a combinação de soluções estéreis ou a montagem de conexões de partes de equipamento sob um sistema de fluxo de ar unidirecional), o tempo total de exposição das placas pode ser reduzido para corresponder ao período de tempo total das operações.

3.4. Amostragem de Micro-Organismos em Superfícies

3.4.1. Placas de contatos

As placas de contato para superfícies de áreas produtivas, de equipamentos, e de dedos de luvas de operadores são usadas para detectar contaminação por micro-organismos nas imediações da área de trabalho. A amostragem de operadores torna-se ainda mais relevante quando operações manuais são realizadas, e nestes casos, testes adicionais para detecção de contaminações em outras superfícies dos uniformes podem ser necessários.

Placas de contato devem ser utilizadas para detectar micro-organismos em superfícies que podem levar à contaminação do produto. Portanto, deve ser concebido um sistema de amostragem com base em uma avaliação de risco, considerando o tipo de atividade realizada, para monitorar superfícies relevantes onde micro-organismos contaminantes podem ser encontrados. Estas superfícies podem incluir superfícies de trabalho, de equipamentos, de paredes e de tetos de sistemas de fluxo unidirecional de ar. Quando há a possibilidade de derramamento de materiais que podem contaminar o piso, pontos específicos do piso também devem ser incluídos no programa de amostragem. Quando os operadores trabalham em estreita proximidade com o produto exposto, tal como numa cabine de fluxo aberta, devem ser coletadas amostras de superfície de uniformes, luvas, máscaras ou outras posições representativas do operador. Desde que devidamente justificado, não é necessário que todos os pontos de amostragem sejam sempre testados, podendo ser definido um programa de amostragem aleatória ou rotativa.

Amostras de superfícies devem ser coletadas após a conclusão das atividades de produção ou de forma que não ocorra a contaminação das áreas limpas pela atividade de monitoramento. As amostras devem ser coletadas antes de higienização da área. Quando são realizadas sanitizações frequentes (por exemplo, por meio de pulverização com soluções de álcool), as amostras devem ser coletadas antes do procedimento de sanitização para maximizar a probabilidade de que os micro-organismos sejam detectados. Amostras coletadas em superfícies ainda molhadas com soluções de higienização não devem ser consideradas válidas.

A recuperação de micro-organismos em placas de contato deve ser validada, sendo que mais do que 50% dos micro-organismos testados devem ser recuperados durante tais estudos.

3.4.2. *Swabs*

Swabs ou outros materiais adsorventes umedecidos com água estéril ou outros diluentes podem ser utilizados para amostrar superfícies irregulares ou de acesso difícil, tais como equipamento, agulhas de enchimento, tubulações e cantos. Eles são também úteis para a amostragem de grandes áreas depois de procedimentos de limpeza ou de desinfecção. A recuperação dos micro-organismos a partir de esfregaços deve ser validada, incluindo o método de amostragem escolhido, a adequação do líquido molhante do *swab*, e a transferência de micro-organismos para o meio de crescimento. Os estudos de validação devem comprovar uma recuperação superior a 50% de cada uma das

cepas de micro-organismos utilizados. Ressalta-se que não há limites regulamentares estabelecidos para amostras de *swab*, mas qualquer detecção de micro-organismos utilizando este método deve ser investigada como parte do procedimento de liberação do lote. Os líquidos utilizados para recuperação dos micro-organismos devem conter neutralizantes de desinfetantes, quando necessário.

3.4.3. Impressões de dedos de luvas de operadores

As pontas dos dedos dos operadores são as áreas mais prováveis de entrarem em contato com a contaminação microbiana existente em superfícies de trabalho, de materiais, ou mesmo do próprio operador. Essa contaminação pode ser transferida para os produtos e, portanto amostras da superfície dos cinco dedos de luvas dos operadores devem ser coletadas para controlar essa possibilidade. A amostragem deve ser efetuada antes da sanitização de rotina das luvas com álcool ou da troca de luvas externas (em casos em que são vestidas duas pelos operadores).

4. FREQUÊNCIA DO MONITORAMENTO DE ROTINA DE MICRO-ORGANISMOS

Quando uma área não for utilizada por curtos períodos de tempo, como por exemplo, em fins de semana, o monitoramento ambiental pode ser suspenso. Porém, antes de reiniciar o trabalho na área após longa parada (semanas ou meses), devem ser realizadas amostragens intensivas para garantir que a área ainda atende os requisitos de limpeza previamente estabelecidos.

Depois de paradas periódicas da planta, de manutenções do sistema de AVAC, ou de alterações significativas em funções de equipamentos ou de procedimentos, uma série curta de amostragens repetidas deve ser realizada para assegurar que a área ainda corresponde totalmente à classificação previamente definida.

Frequências para o monitoramento de rotina de contaminantes microbianos devem ser estabelecidas conforme recomendações disponíveis na tabela 5. As empresas podem utilizar frequências mais altas ou mais baixas, quando tal se justifique por resultados de monitoramento, exceto em classes A e B. O monitoramento de rotina estático (em áreas sem operações) é recomendado para garantir que os níveis de limpeza são mantidos quando a área não estiver em uso por curtos períodos de tempo ou para verificar a eficácia de procedimentos limpeza antes das operações.

Classificação	Amostra de Ar cfu/m3	Placas (diâmetro de 90 mm) cfu/4 horas	Placas de contacto (diâmetro de 55 mm) cfu/placa	Impressão de luva de 5 dedos cfu/luva
Grau A (operações de envase asséptico)	Uma vez por turno	Por todo o tempo que a atividade de produção for realizada	Uma vez por turno	Uma vez por turno
Grau B	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente
Grau C	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	N/A
Grau D	Mensalmente	Mensalmente	N/A	N/A
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau B	Uma vez por turno	Uma vez por turno	Uma vez por turno	Uma vez por turno
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau C	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente
Estações de fluxo de ar unidirecional em áreas grau D	Mensalmente	Mensalmente	Mensalmente	N/A

Tabela 5 Frequências de monitoramento de rotina de micro-organismos (em operação).

A prática de amostragem volumétrica de ar no início, meio e fim das operações de envase proporciona um melhor monitoramento ambiental e facilita as investigações relacionadas com a liberação do lote. Portanto, dependendo do tipo das atividades realizadas, esta estratégia deve ser adotada.

Quando áreas graus A e B usadas para envase asséptico são mantidas constantemente em operação, e a amostragem em operação é realizada por turno, e há dados que comprovem que a área opera consistentemente em um estado de controle, o fabricante pode a seu critério alterar as frequências de controle estático (áreas em repouso) reduzindo-a para mensal ou mesmo eliminá-la.

5. TESTES LABORATORIAIS DE AMOSTRAS DE AMBIENTES

Micro-organismos de interesse (por exemplo, cepas de produção; cepas previamente identificadas durante monitoramento ambiental; cepas resistentes ou sensíveis, ou infecções previsíveis em operadores devido a endemias locais) podem requerer condições especiais para coleta e crescimento.

As amostras de controle ambiental devem ser incubadas no mínimo em duas temperaturas para que sejam detectados bactérias e fungos. Na prática, o tempo de 3 a 5 dias de incubação a 20 a 25 °C seguido de incubação de 30 a 35 ºC por um período adicional de 2 a 3 dias é suficiente para detecção da maioria das bactérias e fungos. O método escolhido por cada fabricante deve ser cuidadosamente validado e padronizado. Métodos alternativos são aceitáveis

quando recuperações elevadas (> 90%) de micro-organismos de interesse puderem ser demonstradas de forma consistente.

Quando micobactérias, micoplasmas, bactérias anaeróbias, bactérias termófilas e bactérias ou outros micro-organismos que requeiram condições especificas para crescimento que sejam de interesse, são prováveis de estarem presentes nas áreas, métodos específicos devem ser desenvolvidos para detectar tais micro-organismos durante o programa de monitoramento ambiental. A estratégia de amostragem e de detecção deverá levar em conta a necessidade de métodos específicos (por exemplo, nutrientes, temperaturas específicas de crescimento, balanço de gases, umidade, condições anaeróbias, tempos de incubação mais longos etc.).

Quando as bactérias ou fungos são detectados em áreas críticas em valores acima do nível dos limites de alerta ou ação, a sua identidade deve ser verificada até o nível da espécie. Quando isso é impossível, a justificativa deve ser documentada.

Detecções recorrentes de um mesmo micro-organismo indica que uma fonte constante de contaminação está presente. Quando a detecção de flora *in-house* torna-se recorrente devido a uma população de cepas resistentes a antibióticos ou agentes de limpeza, ações corretivas devem ser tomadas. Agentes esporicidas devem ser utilizados para eliminar as espécies formadoras de esporos.

Espécies de micro-organismos inesperadas ou exóticas (não nativas do país local) podem ser provenientes de matérias-primas contaminadas, indicando uma mudança de fornecedor ou suprimentos, ou operadores recentemente expostos a uma doença não endêmica para a planta fabril. Em tais casos, ações corretivas devem ser adotadas normalmente de forma mais imediata.

Médias de resultados obtidos no monitoramento ambiental em diferentes momentos ou locais devem ser evitadas. Quando o procedimento não é idêntico ao longo do tempo e ocorrem eventos que podem produzir partículas de aerossol de micro-organismos (vórtex ou agitação de líquidos, aberturas de recipientes pressurizados, transferências de líquidos, falhas de máquinas, derrames de materiais, quebra de frascos de vidro ou seringas, incursões de operadores em áreas limpas, tosse ou espirros operadores etc.), "diluir" o valor verdadeiro com outros valores é inaceitável. Da mesma forma, se vários locais dentro de uma área de trabalho são escolhidos, mas só um é provável que seja representativo do risco de contaminação (por exemplo, perto das mãos dos operadores, no fluxo de ar em torno de locais da realização de atividades, etc.), a utilização de médias "diluirá" o resultado relevante e o MA não fornecerá nenhuma informação sobre o risco potencial para o produto.

6. INVESTIGAÇÕES E AÇÕES CORRETIVAS E PREVENTIVAS (CAPA)

Empresas fabricantes de medicamentos devem possuir procedimentos adequados para investigar desvios. Devem também possuir um programa implementado para adoção de ações corretivas e ações preventivas (CAPA) resultantes das investigações de desvios, de não conformidades, de rejeições de lotes de produtos, de reclamações e de recolhimentos, de não conformidades detectadas em auditorias e em inspeções regulatórias e também das atividades relacionadas ao monitoramento da qualidade do produto.

O funcionamento correto das investigações e um sistema CAPA que abranja também as atividades de monitoramento ambiental é um componente crítico de um sistema da qualidade.

Valores superiores aos limites de monitoramento ambiental de partículas viáveis e não viáveis devem ser tratados como excursões, picos, desvios, ou resultados fora de especificação. Quando os valores que excedam o limite regulamentar ocorrer, o impacto no ambiente de produção e na liberação de lote deve ser considerado, especialmente para áreas críticas classificadas como grau A e B.

A realização de investigações completas e imparciais para avaliação de qualquer possível impacto sobre a qualidade do produto, pureza, ou segurança é um indicador importante sobre a robustez de um sistema de qualidade. Em sistemas pobres, pressões sobre os operadores e gestores para liberação de lotes pode substituir qualquer preocupação científica razoável sobre uma possível contaminação de um lote.

6.1. Limites de Alerta e Ação para o Monitoramento Ambiental

Os limites máximos de partículas viáveis e não viáveis para salas limpas são definidos nos guias de BPF. Por outro lado, os limites de alerta e ação devem ser definidas pelo próprio fabricante. Tais limites devem ser definidos de forma que, quando excedidos, desencadeiem atividades que promovam o retorno do sistema à normalidade. Os monitoramentos das áreas limpas apresentam variações nos valores de partículas não viáveis e micro-organismos, o que torna o histórico de variações ao longo do tempo o melhor indicador do nível de limpeza. Quando há um bom funcionamento da área limpa, a variação será baixa, e valores fora do especificado pelas normas de BPF são muitas vezes indicativos de um novo problema na sala ou mesmos de problemas no método de amostragem.

Os limites de alerta devem ser definidos pelo fabricante para seu próprio benefício. Valores de limites de alerta para partículas ou micro-organismos são valores inferiores ao máximo regulamentar, mas devem ser suficientemente acima da variação normal dos resultados de contaminantes historicamente encontrada. A resposta a um valor acima do limite de alerta é muitas vezes apenas uma anotação do evento que servirá como base para uma análise de possíveis tendências, ou seja, para verificar se o evento não faz parte de um conjunto de valores anormalmente elevados.

Os limites de ação são valores estabelecidos abaixo dos limites regulamentares máximos, e normalmente são acima dos valores definidos como limites de alerta. Ocasionalmente, limites de alerta e ação podem ser definidos como o mesmo valor. Quando a sensibilidade dos métodos utilizados para detectar contaminantes viáveis e não viáveis é elevada, e a sala limpa tem demonstrado operar de forma consistente em um estado de controle, os limites de ação podem ser os mesmos estabelecidos nos regulamentos técnicos como limites de contaminação máximos. Uma vez excedidos os limites de ação, ações deverão ser desencadeadas. Portanto, é importante que os valores sejam cuidadosamente escolhidos para evitar que o número de ações requeridas seja excessivo. Dependendo da situação, estas ações desencadeadas devem incluir itens que podem ser responsáveis por altos níveis de contaminação ambiental, tais como:

a. Investigação de possíveis alterações dos procedimentos ou equipamentos (incluindo sistemas AVAC, água e outras utilidades), que podem ser responsáveis por altos níveis contaminação;

b. Revisão das operações executadas e do comportamento dos operadores na área afetada;

c. Análises de tendência de contagens de contaminantes viáveis e não viáveis ao logo do tempo, principalmente em função da sazonalidade de abastecimento de água ou de matérias-primas e de doenças endêmicas que podem infectar os operadores;

d. Repetir ou aumentar a frequência de monitoramento;

e. Aumentar o número de pontos de monitoramento;

f. Verificações de funcionalidade e do histórico de manutenção de equipamentos, incluindo uma avaliação se os processos ainda estão operando dentro dos limites definidos no projeto e utilizados em estudos de validação;

g. Identificação dos micro-organismos detectados, com acompanhamento de investigação sobre a sua possível origem (por exemplo, o surgimento de cepas resistentes, ou infecção de operadores com um micro-organismo transmissível);

h. Alertar os operadores para o problema e, quando necessário, proceder a realização de treinamentos de reciclagem.

i. Requalificação de equipamentos ou validações de processos utilizando parâmetros de processo relevantes.

6.2. Investigações de Desvios

Deve ser elaborado um procedimento que detalhe a forma como investigar e reagir a uma excursão acima dos limites de controle ambiental. Eventos identificados devem ser investigados e as conclusões da investigação registradas. A conclusão da investigação deve ser imparcial e cientificamente fundamentada e a disposição final do lote ou lotes envolvidos deve ser feita considerando o possível impacto na pureza, qualidade, segurança e eficácia do produto.

A liberação de lotes pelo departamento de Garantia da Qualidade deve ser suspensa até que todas as investigações sobre excursões no monitoramento ambiental sejam concluídas com êxito. Somente devem ser liberados tais lotes quando os resultados da investigação indiquem de forma inequívoca que não há risco inaceitável para o paciente.

O impacto de uma excursão no monitoramento ambiental deve ser avaliado para todos os lotes produzidos na área durante o período de tempo em que tal desvio pode ter persistido. Um erro comum em programas de monitoramento ambiental é a adoção de uma frequência muito baixa de amostragem, e quando detectadas excursões, é ignorado o fato de que a área poderia ter estado fora das condições mínimas de limpeza por semanas ou até meses. Na prática, se forem detectadas falhas em filtros do sistema AVAC ou a contaminação da área por um micro-organismo patogênico, todos os lotes produzidos nesta área desde o último resultado (ou resultados) comprovadamente adequado deverão ser considerados suspeitos. A necessidade de recolhimento dos lotes liberados no período deve ser especialmente considerada na investigação. Falhar em atender a estes requisitos representa uma falha grave de um Sistema da Garantia de Qualidade.

Excursões no monitoramento ambiental e desvios significativos nos parâmetros de funcionamento das áreas limpas devem geralmente levar à reprovação do(s) lote(s) afetado(s). Da mesma forma, uma peça de equipamento que não atende às especificações (por exemplo, sistemas de AVAC, autoclaves, fermentadores, ou liofilizadores), pode provocar excursões no monitoramento ambiental, que geralmente levarão à reprovação de lote(s) afetado(s).

Na ausência de outras circunstâncias agravantes, as tendências de resultados são um importante instrumento para determinar se um evento é indicativo de um problema sério ou não. Quando a área está sob controle contínuo por um longo período de tempo e um único e inesperado episódio de baixo nível de contaminação ocorre, isto pode ser usado para justificar a decisão de liberação do lote. Inversamente, quando excursões ambientais têm ocorrido de forma consistente ao longo do tempo, ou quando um conjunto de eventos está sob investigação, a preocupação com a aceitação do lote deve ser maior. Para a investigação de contaminantes microbianos, a identificação do micro-organismo pode similarmente ser usada para determinar se o acontecimento é o resultado de uma contaminação contínua da instalação por uma ou mais espécies, ou representa a introdução de uma espécie nova e potencialmente mais perigosa por meio de mecanismos desconhecidos. Tendências ao longo do tempo devem ser documentadas e apresentadas de tal maneira que valores “normais” e “anormais” sejam prontamente identificados durante a análise.

6.3. Ações Corretivas e Ações Preventivas

Ações corretivas e ações preventivas (CAPA) são o resultado lógico de investigações que ocorrem após excursões acima dos limites de ação e alerta adotados. De forma contundente, programas eficazes de ações corretivas e preventivas reduzem significativamente a recorrência de excursões, resultando em uma eficiência maior do processo produtivo.

Os departamentos que possuem interfaces em áreas limpas, tais como Engenharia, Produção, Controle da Qualidade e Garantia da Qualidade, devem participar da concepção e execução de CAPA.

Se grandes quantidades de partículas são geradas por uma determinada operação inerente do processo produtivo, tal operação pode ser modificada ou mesmo segregada para minimizar o problema. Caso sejam detectados micro-organismos no espaço de trabalho de um operador em particular, a higiene, as práticas de trabalho e os registros de treinamento do operador devem ser avaliados.

Quando investigações de desvios forem inconclusivas (não forem identificadas as causas raízes), maiores esforços devem ser feitos para melhorar o funcionamento das salas limpas e prevenir a ocorrência de novos eventos. O monitoramento ambiental deve então ser aumentado para abranger mais áreas e haver maior frequência de amostragem, de forma a tentar encontrar a fonte de contaminação, e obter dados que possam confirmar que a área limpa realmente opera de acordo com as especificações.

Análises independentes das operações, do comportamento dos operadores, dos fluxos de materiais e de operadores devem ser consideradas. A eficácia dos procedimentos de limpeza da área e outros procedimentos podem ser revistos e reavaliados.

Análises após a implementação das ações corretivas ou preventivas adotas são necessárias para assegurar as suas efetividades. Essa atividade deve ser claramente definida em procedimentos e os registros devem ser documentados.

Após a aprovação da execução das ações corretivas e preventivas, devem ser definidos prazos para a conclusão das melhorias necessárias, e as pessoas ou departamentos responsáveis nominalmente identificados. As razões para atrasos ou para adoção de períodos de tempo excessivamente longos na implementação de melhorias necessárias devem ser documentadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFREDO, J. C. Análise crítica da norma brasileira ABNT NBR 16401-1 (instalações de ar condicionado – sistemas centrais e unitários parte 1 - projeto das instalações), 16401-2 (parâmetros de conforto térmico) e 16401-3 (qualidade do ar interior). 2011. 109f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS- ABNT. ABNT NBR 16101 – Filtros para partículas em suspensão no ar — Determinação da eficiência para filtros grossos, médios e finos.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS- ABNT. ABNT NBR 16401 – Partes 1-3 – Instalações de ar condicionado – Sistemas centrais e unitários.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS- ABNT. ABNT NBR 7256 – Tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS) – Requisitos para projeto e execução das instalações.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS- ABNT. NBR ISO 14644 – Partes 1-3: Salas limpas e ambientes controlados associados.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 7.4 Salas limpas e ambientes controlados associados. 5° Edição, vol.1, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N.º 17, de 16 de abril de 2010, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 19 de abril de 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N.º 49, de 23 de novembro de 2010, aprova a Farmacopeia brasileira, 5a Edição. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 24 de novembro de 2010.

EN 1822:2009 – Parts 1-5. High efficiency air filters (EPA, HEPA and ULPA) – CEN – 2009.

EN 779:2012 – Particulate air filters for general ventilation – Determination of the filtration performance.

Environmental Monitoring of Clean Rooms in Vaccine Manufacturing Facilities: Points to consider for manufacturers of human vaccines. World Health Organization. Geneva, 2012.

EUDRALEX Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal products for Human and Veterinary Use – Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products – Fevereiro de 2008.

EUROPEAN PHARMACOPEIA (EP, Farmacopeia Europeia). 7a Edição, 2012.

FDA Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. Disponível em http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070342.pdf, acessado em 17/2/13.

Good Manufacturing Practice, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Bruxelles, Commission Européenne, 2009. Disponível em <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1.pdf>, acessado em 17/2/13.

Good Manufacturing Practices for sterile pharmaceutical preparations in: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty fourth Report, Geneva, World Health Organization, 2010, Annex 4 (WHO

Technical Report Series 957). Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_957_eng.pdf. Acesso em: 17 jan. 2013.

ISO/DTR 14698 – Partes 1-2 - Clean rooms and associated controlled environments – biocontamination control. Geneva, International Organization for Standardization.

KRIPPNER, ELISA, 2010. Classificação de Áreas Limpas. Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, Edição 44, p. 42-45.

PEREIRA, MARCOS ANTÔNIO V., 2012. Ensaios para a detecção de vazamentos em sistemas de filtragem instalados utilizando contador de partículas discretas e baixa concentração de aerossol. Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, Edição 57, p. 40-49.

SENATORE, J. A. S., 2011. Filtros de ar: normalização, tendências e panorama geral. Revista da Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação, São Paulo, Edição 53, p. 38-49.

Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices for Heating, Ventilation and Air Conditioning Systems for Non-sterile Pharmaceutical Dosage Forms in: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. World Health Organization: Geneva, 2011, Annex 5 (WHO Technical Report Series 961) Disponível em: < http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf>. Acesso em 16/1/2013.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 35 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2012.

WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products in: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. World Health Organization: Geneva, 2011, Annex 6 (WHO Technical Report Series 961) Disponível em: < http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf>. Acesso em 16/1/2013.

WHYTE, W.; NIVEN, L. Airborne bacteria sampling: the effect of dehydration and sampling time. J. Parenter. Sci. Technol., Philadelphia, v.40, n.5, p.182-187, 1986.

Acesse o site da ANVISA

Baixe o leitor de QR Code em seu celular e fotografe este código

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF
Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782
ouvidoria@anvisa.gov.br

SUS
ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Ministério da Saúde
GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA