

Artigo Técnico

Fabricação de Medicamentos Estéreis: Diretrizes para Controle de Contaminação

Manufacture of Sterile Medicines: Guidelines for Contamination Control

Andrea Luchi^a, Maria Filomena de Andrade Rodrigues^b, Nathalia da Silva Couvo^a, Patricia Léo^{bc*}

^a Mestrado Profissional em Processos Industriais do Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo S.A., São Paulo-SP, Brasil Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo S.A., São Paulo-SP, Brasil

^b Laboratório de Biotecnologia Industrial do Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo S.A., São Paulo-SP, Brasil.

^c Docente do Mestrado Profissional em Processos Industriais do Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo S.A., São Paulo-SP, Brasil Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo S.A., São Paulo-SP, Brasil

*e-mail:
patrileo@ipt.br

Palavras-chave: BPF; diretrizes; estéreis; contaminação; riscos.

Keywords: GMP; guidelines; sterile; Contamination; risks.

Resumo

Este artigo tem como objetivo descrever brevemente as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação (BPF) para medicamentos estéreis no Brasil (Instrução Normativa IN 35/2019), e fazer uma breve explanação comparada com as alterações já definidas nas diretrizes do EU GMP Anexo 1 da Comissão Europeia e PIC/s. De acordo com a Comissão Europeia foi necessária a revisão das diretrizes (EU GMP Anexo 1 – Fabricação de Medicamentos Estéreis) para atendimento regulatório e desenvolvimento tecnológico, alinhado com o ICH Q9 (Gerenciamento de Riscos da Qualidade), e ICH Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutica). As novas diretrizes permitem que os fabricantes de produtos estéreis tenham como base ferramentas para avaliação e melhorias do processo, eliminando ambiguidades e inconsistências. Em agosto de 2022, a Comissão Europeia lançou a revisão da norma EU GMP Anexo 1 e concedeu o prazo de um ano para entrar em vigência (25 de agosto de 2023), sendo que para o item relacionado a liofilização artigo 8.123 concedeu até 25 de agosto de 2024 para implementação. O intuito do EU GMP Anexo 1 é fornecer orientação para projetos e controle de instalações, equipamentos, sistemas, e procedimentos, aplicando os princípios de *Quality Risk Management* (QRM). Ressalta ainda a necessidade de implementar um *Contamination Control Strategy* (CCS) para minimizar a contaminação microbiana, particulados e endotoxina/pirogênio, sendo que os pontos considerados críticos devem ser controlados e monitorados.

Abstract

This article aims to briefly describe the Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines for sterile drugs in Brazil (Normative Instruction IN 35/2019), and write a brief explanation compared with the changes that are already defined in the EU GMP Annex 1 guidelines of European Commission and PIC/s. According to the European Commission, it was necessary to review the guidelines (EU GMP Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicines) for regulatory compliance and technological development, aligned with ICH Q9 (Quality Risk Management), and ICH Q10 (Quality System pharmaceutical). The new guidelines allow manufacturers of sterile products to take as a basis on tools for evaluating and improving the process, eliminating ambiguities and inconsistencies. In August 2022, the European Commission launched the revision of the EU GMP Annex 1 standard and granted a period of one year to enter effect (August 25, 2023), and for the item related to freeze-drying, Article 8123 granted until August 25 August 2024 for implementation. The intent of the EU GMP Annex 1 is to provide guidance for the design and control of facilities, equipment,

systems, and procedures, applying the principles of Quality Risk Management (QRM). It also emphasizes the need to implement a Contamination Control Strategy (CCS) to minimize microbial contamination, particulates, and endotoxin/pyrogen, considering that the points considered critical must be controlled and monitored.

1 Introdução

As mais antigas fontes escritas referentes às práticas medicinais são provenientes da Mesopotâmia e Egito, sendo que o mais antigo registro farmacêutico conhecido como “Tabuinha Suméria” continha mais de 15 receitas medicinais datada de 3.500 a.C. Para a história da farmácia, o Papiro de Erbes que data de 1.550 a.C. é considerado o de maior relevância, e foi estudado por Georg Erbes que deu o seu próprio nome ao documento em 1875, **FIGURA 1**. Nesse registro estão documentadas mais de 7.000 substâncias medicinais incluídas em mais de 800 fórmulas (MENEZES, 2005).

Figura 1- Papiro de Erbes.



Fonte: Museu do Universo da Farmácia, 2022.

Em um período de mais de três milênios, há poucos registros de conhecimentos inovadores. Nesse longo período, para tratamento de enfermidades, prevaleceu a combinação de conhecimentos de medicina, religião e bruxaria. No século XX, entre os anos de 1945 e 1965 foi considerada a “Idade dourada das descobertas” quando inúmeros fármacos foram obtidos por diferentes processos tecnológicos. Entre 1960 e 1970 novos regulamentos foram elaborados para disciplinar a produção de medicamentos (MORETTO, 2016).

Tanto a tecnologia farmacêutica quanto a regulamentação sofreram evolução ao longo dos anos. E em 2020 o mundo teve o impacto da pandemia COVID-19 e, com isso a indústria farmacêutica teve um destaque em fornecer medicamentos tanto para o “Kit intubação” quanto na fabricação de vacinas em tempo recorde. A população recebeu a informação de como conceber um medicamento e a existência de normas que regulamentam a indústria farmacêutica.

O entendimento das Boas Práticas de Fabricação necessita de uma avaliação do histórico de problemas com medicamentos. Nas décadas de 1930 e 1960 alguns problemas na qualidade de medicamentos ocasionaram problemas graves de saúde e mortes. Nos Estados Unidos da América (EUA), em 1937, destaca-se a morte de mais de 100 crianças devido à utilização do elixir sulfanilamida contendo como veículo o dietilenoglicol que possui efeitos tóxicos (MELO, *et. al.*, 2006). Em 1950, na França, por um erro na fabricação de um talco infantil contendo o antisséptico hexaclorofeno, em concentração dez vezes superior ao valor adequado, resultou na morte de dezenas de crianças (SANTOS, 2008).

O caso mais famoso ocorreu em 1961 na Alemanha Oriental, onde mais de 10.000 crianças nasceram com deformidades dos membros devido ao uso de talidomida pelas gestantes para minimizar os sintomas de náuseas e vômitos matutinos (KAWANO *et. al.*, 2006).

Em 1963, as Boas Práticas de Fabricação (BPF) surgiram por uma recomendação do *Food and Drugs Administration* (FDA), órgão responsável pelo controle sanitário nos EUA com caráter de recomendação, sem efeito legal. Somente em 1968, a OMS aprovou documento equivalente, que se difundiu em todos os seus países membros (FIOCCHI *et. al.*, 2003).

O Brasil também foi cenário de problemas relacionados com a qualidade de medicamentos. No ano de 1998 ocorreu o caso do contraceptivo oral *Microvlar*®, na época chamado de “pílulas de farinha”, resultado de um teste realizado na

máquina embaladora do laboratório, onde foram fabricados comprimidos anti-concepcionais sem o insumo farmacológico ativo (IFA), e erroneamente foram liberados para vendas. Há relatos de que 600 mil comprimidos sem o IFA chegaram ao mercado, resultando em dezenas de gravidezes não planejadas (MESSA, *et. al*, 2003). Outro fato ocorreu em 2003 com o medicamento *Celobar*[®], que possuía como IFA o sal Sulfato de Bário, o qual foi indevidamente substituído pelo sal tóxico Carbonato de Bário, ocasionando a morte de mais de 20 pessoas (TUBINO e SIMONI, 2007).

As Boas Práticas de Fabricação foram introduzidas no Brasil com a publicação da Portaria Nº 16, de 6 de março de 1995 que instituiu a necessidade de implementar a fiscalização, e a inspeção nas indústrias farmacêuticas. A fiscalização seguia um roteiro de perguntas e, de acordo com as respostas, havia uma classificação de atendimento de BPF.

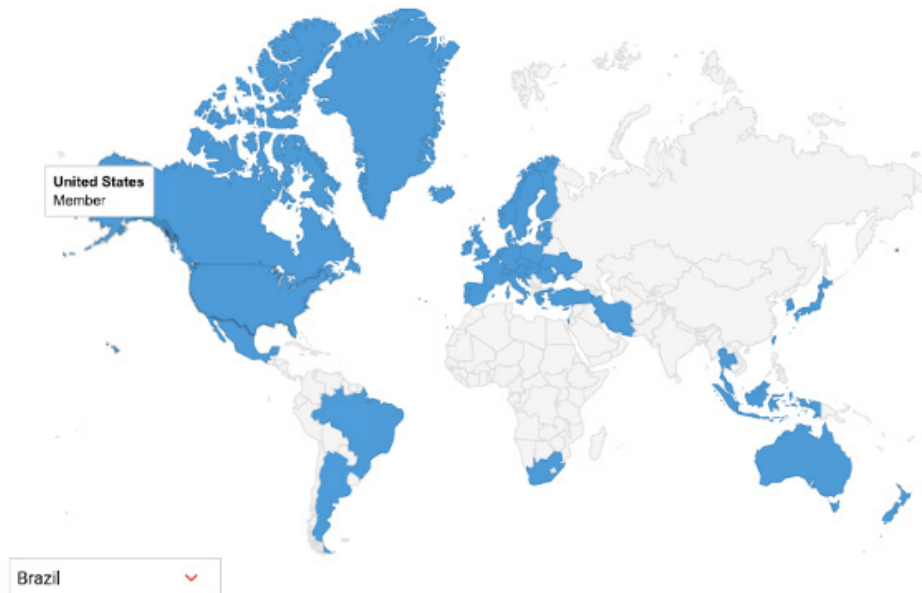
Após 6 anos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 134, de 13 julho de 2001. Ainda nesta diretriz se manteve um roteiro a ser seguido para avaliação dos estabelecimentos produtores de medicamentos.

Com o intuito de atualizar a norma, a ANVISA publicou a Resolução – RDC nº 210 de 04 de agosto de 2003 que se estendeu até a publicação da RDC 17 de 16 de abril de 2010. As diretrizes sempre buscaram a harmonização com as normas internacionais, porém somente em 2019 foi publicada a RDC 301, de 21 de agosto de 2019, oficializando a harmonização com o PIC/S – *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*. O PIC/S é um acordo cooperativo informal aberto às autoridades sanitárias que possuem sistema de inspeção de Boas Práticas de Fabricação similar. Além de harmonizar os procedimentos, o PIC/S possibilita a formação de uma rede de autoridades sanitárias, assegurando a confiança mútua (PIC/S, 2022). A ANVISA tornou-se membro do PIC/S em janeiro de 2021, conforme publicação apresentada na **FIGURA 2**.


Figura 2 - ANVISA membro do PIC/S

Members

LIST OF PIC/S PARTICIPATING AUTHORITIES



By alphabetical order of the country / entity of each Participating Authority

	Brazil
	National Health Surveillance Agency (ANVISA) <i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)</i> SIA, Trecho 5, Área Especial 57 BR - 71205-050 Brasília - Distrito Federal

Accession to PIC Scheme January 2021

Fonte: PIC/S, 2022.

Com a RDC 301/2019 também foram publicadas as Instruções Normativas divididas por assuntos específicos. Para a produção de medicamentos estéreis foi publicada a IN 35, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis. Em 2022, a ANVISA publicou a RDC 658, de 30 de março de 2022 que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos em substituição à RDC 301/2019 e também atualizou algumas Instruções Normativas (IN), sendo que a diretriz para medicamentos estéreis, IN 35/2019, permaneceu sem revisão, aguardando a oficialização das diretrizes do EU GMP Anexo 1. Para abranger os atuais desenvolvimentos regulatórios e tecnológicos na fabricação de medicamentos estéreis, a Comissão da União Europeia e o Comitê PIC/S revisaram

o EU GMP Anexo 1 “Fabricação de Medicamentos Estéreis”, especificamente a integração com as diretrizes do ICH Q9 (Gestão de Risco de Qualidade) e Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutica).

O documento EU GMP Anexo 1 foi publicado pela Comissão Europeia em 22 de agosto de 2022 (*European Commission, 2022*) e pelo PIC/S em 09 de setembro de 2022 conforme a **FIGURA 3**, e entrará em vigência em 25 agosto de 2023 (exceto o item 8.123, referente liofilização que deverá entrar em vigor em 25 de agosto de 2024, o qual não foi abordado nesse artigo).

Figura 3 - Publicação do Anexo 1 pelo PIC/S e pela Comissão Europeia



Fonte: PIC/S, 2022 e European Commission, 2022

2 Procedimento metodológico

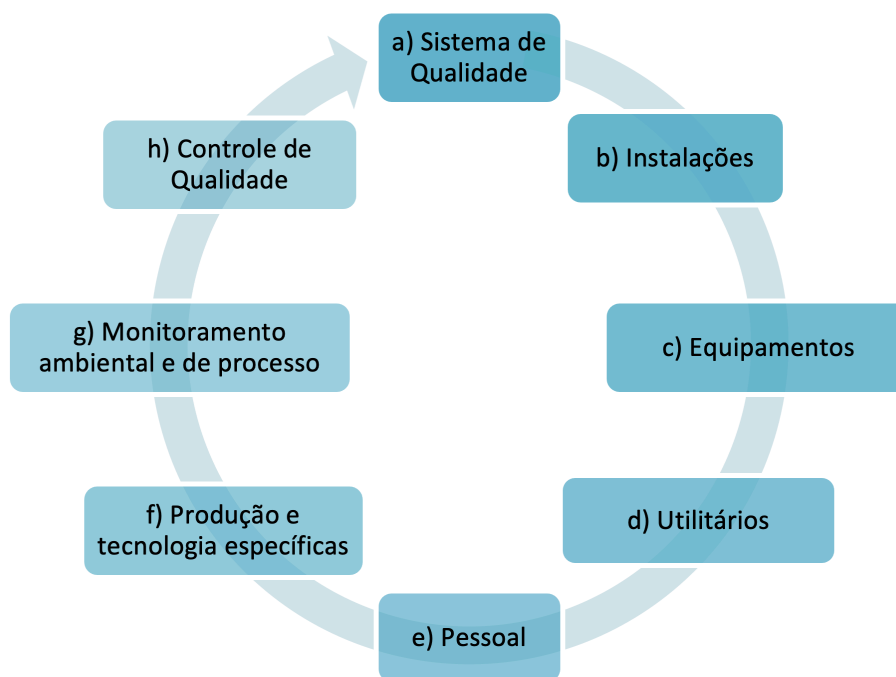
Para condução do conteúdo deste artigo foi realizada uma avaliação das diretrizes existentes no Brasil, IN 35/2019 e RDC 658/2022, e comparadas às alterações e/ou inclusões descritas no EU GMP Anexo 1 da Europa, que detalha as diretrizes para Fabricação de Medicamentos Estéreis com intuito de minimizar os possíveis riscos de contaminação.

3 Resultados e discussão

A Instrução Normativa IN 35/2019 apresenta requisitos de qualidade consistentes, como monitoramento contínuo de partículas aos processos críticos em área Grau A, embasados em GRQ (Gerenciamento de Riscos da Qualidade), processos críticos assépticos, racional de posições de amostragem, qualidade do vapor (desempenho: fração de secura do vapor/ vapor superaquecido/ porcentagem de gases não condensáveis), integridade da embalagem de recipientes fechados por fusão, entre outros quesitos. Entretanto, com a revisão do EU GMP Anexo 1 (PIC/S, 2022), os itens para atendimento e manutenção de área limpa reflete as mudanças nos ambientes regulatórios e de fabricação, alinhado com o ICH Q9 (Gerenciamento de Riscos da Qualidade), e ICH Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutica) como o próprio documento afirma.

A estrutura do documento EU GMP Anexo 1 foi dividida em tópicos, e assim foi possível avaliar com compreensibilidade cada requisito. Estes tópicos estão descritos na **FIGURA 4** e serão discorridos ao longo do texto.

Figura 4 - Diretrizes para produção de medicamentos estéreis de acordo com o EU GMP Anexo I.



Fonte: elaborado pelas autoras

De acordo com o detalhamento do EU GMP Anexo 1, a produção de medicamentos isentos de contaminação abrange um ciclo de processos para garantir a segurança dos medicamentos, e para isso deve ser aplicado o *Quality Risk Management* (QRM). Este gerenciamento deve incluir um projeto apropriado de instalações, equipamentos e processos, seguido de um programa de monitoramento bem estruturado para comprovar que foram bem implementados e que continuam tendo um bom desempenho. A *Contamination Control Strategy* (CCS) deve ser implementada para definir os pontos críticos de controle e avaliar sua eficácia. Embora normas cite a preocupação com as fontes de contaminação em área limpa, principalmente vindas de pessoal que acessa a área limpa, o EU GMP Anexo 1 já introduz a automação para evitar contaminações sempre que possível.

a) Sistema da Qualidade

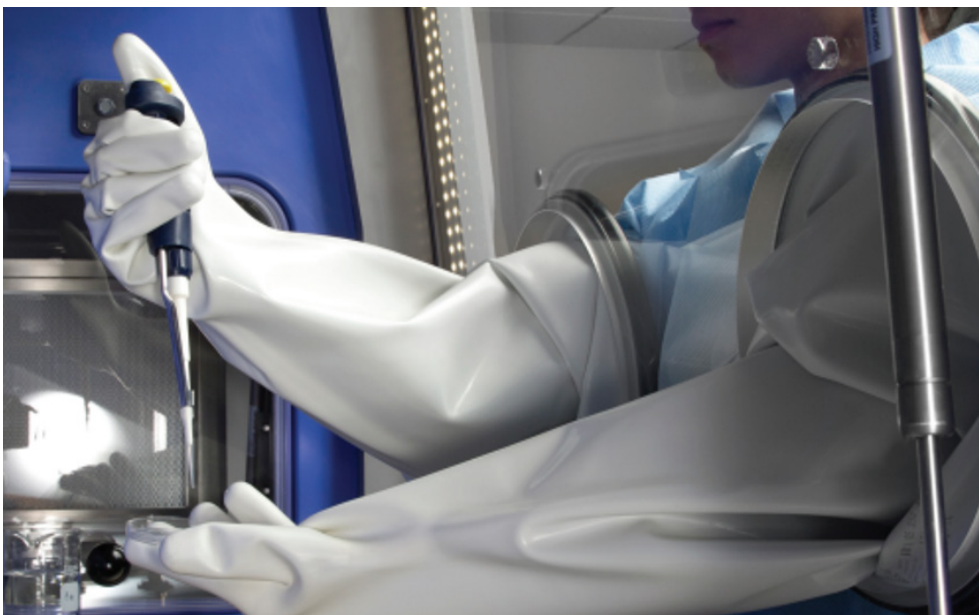
Nas normas que regem a indústria farmacêutica de medicamentos estéreis, principalmente a RDC 658/2022 e IN35/2019, os requisitos apresentam-se distribuídos nesses documentos. No EU GMP Anexo 1, os assuntos apresentam-se organizados em seções e indicam a necessidade de um Sistema de Qualidade robusto para garantir a qualidade dos medicamentos, devido à complexidade na fabricação dos mesmos. Para atingir o controle das atividades deve-se ter o conhecimento de todo o processo, garantir um gerenciamento de risco eficaz com a participação da alta gestão, a qualificação de pessoal, o controle de contaminação e se houver desvios, uma análise da causa raiz.

b) Instalações

Na norma vigente (IN 35/2019), a contenção de contaminação é um item destacado e determina a necessidade de ter salas destinadas a paramentação para ingresso nas áreas limpas e estas devem ser projetadas sob a forma de antecâmaras. Além disso, devem ser usadas de forma a permitir a separação física dos diferentes estágios da paramentação e, assim minimizar a contaminação microbiana e contaminação por partículas.

Enquanto no documento EU GMP Anexo 1, a grande alteração foi o detalhamento de utilização de tecnologia de barreiras, separando o ambiente Grau A de salas ao redor. O sistema *Restricted Access Barrier Systems* (RABS), exemplificado na **FIGURA 5**, deve ser considerado e quaisquer outra abordagem alternativa ao uso dessa barreira deve ser justificada.

Figura 5 – Sistema de barreira de acesso restrito (RABS)



Fonte: Ansell, 2022.

A qualificação de área limpa e monitoramento ambiental de rotina foram tratados de forma distinta no EU GMP Anexo 1. A classificação da área limpa faz parte da qualificação, e é um método de avaliação do nível de limpeza do ar, sendo medido a concentração total de partículas. Os limites para partículas $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ não estão especificados e devem ser determinados pelo CCS ou através de análise de tendência, TABELA 1. Para grau D os limites de partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ e $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ devem ser determinados pela empresa fabricante de medicamentos estéreis.

Tabela 1 - Concentração total de partículas máxima permitida para classificação das áreas limpas

Classe	Limite máximo para partículas totais $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limite máximo para partículas totais $\geq 5,0 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Em operação	Em repouso	Em repouso	Em operação
A	3.520	3.520	Não especificado	Não especificado
B	3.520	352.000	Não especificado	2.930
C	352.000	3.520.000	2.930	29.300
D	3.520.000	Não predeterminado	29.300	Não predeterminado

Fonte: PIC/S, 2022

O número mínimo de locais de amostragem e seu posicionamento podem ser encontrados na ISO 14.644-1 (2019), sendo que áreas críticas devem ser avaliadas e devem ser consideradas amostragens adicionais.

Outro ponto de destaque refere-se ao nível de contaminação microbiana, devendo ser determinada na qualificação da área limpa, e desenvolver uma abordagem contínua de monitoramento ambiental. Além disso, os pontos de amostragem devem ser definidos através de uma análise de risco, obtida de uma avaliação minuciosa da estrutura da área.

Houve outra alteração em relação ao nível máximo de contaminação permitido para Grau A, sendo que pela IN 35/2019 se permitia < 1 UFC para amostragem ativa do ar (UFC/m³), exposição de placas de sedimentação (UFC/4 horas), placas de contato (UFC/placa), e com a revisão do EU GMP Anexo 1 a especificação foi atualizada para “nenhum crescimento”, **TABELA 2**.

Tabela 2 - Nível máximo de contaminação microbiana permitido durante a qualificação

Grau	Amostra de ar UFC/m ³	Placas 90 mm UFC/4 horas	Placas de contato 55 mm UFC/ placa
A	Nenhum crescimento		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Fonte: PIC/S, 2022

No EU GMP Anexo 1, o intervalo máximo para requalificação das áreas Grau A e B é de 6 meses, e para Grau C e D é de 12 meses, enquanto pela IN 35/2019 esse intervalo não é especificado.

Tanto no EU GMP Anexo 1, quanto na IN 35/2019, há uma preocupação com o controle de contaminação da área limpas e deve-se cumprir um programa de sanitização com o uso de desinfetantes de amplo espectro, ativos contra bactérias e fungos, incluindo esporicidas. Para evitar resistência microbiana é exigido o rodízio de desinfetantes.

c) Equipamentos

Embora a IN 35/2019 explique os requisitos para qualificação de equipamentos, no EU GMP Anexo 1, é ressaltado que, sempre que possível, novos projetos devem prever

condições para que os equipamentos e acessórios tenham a sua manutenção realizada em ambientes fora da área limpa. O EU GMP Anexo 1 também aborda a necessidade de um programa de validação de limpeza para redução de resíduos químicos, particulados físicos e biológicos da superfície.

d) Utilitários

Os requisitos para utilidades estão descritos no EU GMP Anexo 1 detalhadamente, e na IN 35/2019, com descrição mais simplificada.

Em conformidade com o EU GMP Anexo 1, as utilidades devem ser avaliadas através de uma análise de risco, e documentada como parte de um plano de controle de contaminação, sendo algumas considerações descritas na **TABELA 3**.

Tabela 3 - Utilidades e considerações

Utilidades	Considerações
Tubos e ductos	Não devem estar presentes em área limpa
Água	Especificação de acordo com a monografia vigente Efeito da variação sazonal Fluxo turbulento para evitar aderência microbiana
Água WFI	Temperatura acima de 70°C Produzida por destilação ou por processo de purificação equivalente. Osmose Reversa acoplada a outras técnicas, como EDI, ultrafiltração ou nanofiltração Integridade dos filtros dos tanques Monitoramento químico e microbiológico constante Reavaliação periodicamente os níveis de alerta Monitoramento contínuo de TOC e condutividade
Vapor	Condensado deve atender a monográfica de WFI Avaliação dos gases não condensáveis, valor de segura e superaquecimento
Gases e sistema de vácuo	Avaliação da qualidade química, microbiana e particulados Avaliação de teor de óleo e água Filtrados em 0,22 µm no ponto de uso Integridade dos filtros Monitoramento microbiano dos gases periodicamente Sistema que evite refluxo

Fonte: elaborada pelas autoras

e) Pessoal

A IN 35/2019 aborda os requisitos para qualificação de pessoas que trabalham em área limpa quanto às regras de higiene e vestimentas, enquanto o EU GMP Anexo 1, detalha a necessidade de treinamento e qualificação das pessoas com conceitos de microbiologia, higiene, controle de contaminação, técnicas assépticas, vestimenta asséptica, conceitos de produtos estéreis, mantendo um programa de reciclagem e avaliação periódica anual. Além disso, deve-se determinar o número máximo de pessoas permitido dentro de uma área limpa, uma vez que pessoas são fontes de contaminação.

f) Produção e tecnologias específicas

- **Esterilização**

Tanto a IN 35/2019 quanto o EU GMP Anexo 1, citam a necessidade de preparação do material que deve ser realizada pelo menos em Grau D para limitar o risco de contaminação microbiana, endotoxina/pirogênica e de outros particulados. Para produtos que não suportam a esterilização terminal, deve-se estudar a possibilidade de tratamento térmico, seguida de processamento asséptico. Os testes que compõe a validação de filtração esterilizante encontram-se descritos na **TABELA 4**.

O EU GMP Anexo 1 pormenoriza os diferentes tipos de esterilização tais como: por calor seco ou úmido, por irradiação e por óxido de etileno, sendo que a irradiação ultravioleta não é um método aceitável.

Tabela 4 - Teste para avaliação de filtros esterilizantes

Teste para Filtro	Considerações
Integridade de filtro	Teste para confirmar que um filtro mantém suas propriedades retentivas e não foi danificado durante o processo
Compatibilidade	Compatibilidade do produto quando em contato com o filtro
Adsorção	Adsorção dos componentes do produto
Lixiviáveis	Elementos químicos que migram da superfície quando exposta a um solvente em condições normais durante o uso ou armazenamento
Extraíveis	Elementos químicos que migram da superfície quando exposta a um solvente em condições extremas
Desafio bacteriano	Teste realizado para validar que um filtro pode reter bactérias de um gás ou líquido. O teste geralmente é realizado utilizando microrganismo padrão, como <i>Brevudimonas diminuta</i> na concentração de 107 UFC/cm ²

Fonte: elaborada pelas autoras

- **Processamento asséptico.**

Para o processamento asséptico, o EU GMP Anexo 1 recomenda o uso de equipamentos RABS (Sistema e Barreira de Acesso Restrito), isoladores ou outros sistemas para reduzir a necessidade de intervenção críticas no Grau A e minimizar o risco de contaminação.

A IN 35/2019 enfatiza a importância do teste de integridade em 100% dos recipientes fechados por fusão, porém no EU GMP Anexo 1 são apresentadas tratativas diferentes de acordo com o volume dos recipientes fechados por fusão. A exigência de teste de integridade em 100 % é para recipiente de pequenos volumes (≤ 100 mL), enquanto para recipientes de volume > 100 mL, a amostragem pode ser reduzida, desde que justificada cientificamente.

g) Monitoramento ambiental e de processo

No EU GMP Anexo 1 há um capítulo específico para monitoramento ambiental e de processo, em que são fornecidas informações adicionais para que as avaliações de risco sejam concluídas com o estabelecimento de um programa de monitoramento eficaz.

Os limites para monitoramento ambiental foram alterados em relação a IN35/2019, sendo esta alteração relacionada à concentração de partículas $\geq 5,0 \mu\text{m}/\text{m}^3$. A especificação atualizada encontra-se na **TABELA 5**.

Tabela 5 - Concentração total de partículas máxima permitida para monitoramento

Classe	Limite máximo para partículas totais $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limite máximo para partículas totais $\geq 5,0 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Em operação	Em repouso	Em repouso	Em operação
A	3.520	3.520	29	29
B	3.520	352.000	29	2.930
C	352.000	3.520.000	2.930	29.300
D	3.520.000	Não predeterminado	29.300	Não predeterminado

Fonte: PIC/S, 2022

Os limites de contaminação microbiana no monitoramento de rotina em Grau A foram alterados de <1 UFC (IN 35/2019) para “sem crescimento”. Este é um reflexo claro de que nenhum microrganismo deve ser recuperado de um ambiente de Grau A conforme TABELA 6. O uso de tendências de dados históricos também é esperado para estabelecer limites de monitoramento ambiental para viáveis e não viáveis de outras áreas classificadas de forma que tendências adversas possam ser detectadas precocemente.

Tabela 6 – Limites máximos de ação para contaminação de partículas viáveis no monitoramento

	Amostra de ar UFC/m ³	Placas 90 mm UFC/4 horas	Placas de contato 55 mm UFC/ placa	Impressão de luvas Incluindo 5 dedos em ambas as mãos UFC/luva
A	Nenhum crescimento			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Fonte: PIC/S, 2022

Ainda dentro do assunto monitoramento da EU GMP Anexo 1, é apontada a necessidade de identificação até o nível de espécie quando os microrganismos forem detectados em Grau A e B, e para Grau C e D quando os limites de alerta e ação forem excedidos, ou ainda após o isolamento de microrganismos que podem indicar a perda de controle e do conceito de limpeza, ou que sejam difíceis de controlar como fungos e microrganismos formadores de esporos.

- **Simulação de processo asséptico**

De acordo com o EU GMP Anexo 1 e com a IN35/2019, a verificação da eficácia dos controles implementados para processamento asséptico deve incluir uma simulação, usando um meio nutriente estéril em substituição ao produto. O EU GMP Anexo 1 também determina “crescimento zero”, ou seja, nenhum frasco contaminado, independentemente do tamanho de lote, enquanto na IN35/2019 existe tolerância de número de frascos contaminados a depender do tamanho de lote.

h) Controle de Qualidade

No quesito Controle de Qualidade, a diferença entre a IN 35/2019 e o EU GMP Anexo 1 é que este último enfatiza a importância da capacitação da equipe analítica, a qual deve abranger conhecimentos sólidos em microbiologia que possam dar o suporte necessário em assuntos relacionados às atividades de fabricação em área limpa, como monitoramento ambiental, esterilidade e qualquer evento ligado a segurança do produto estéril.

4 Conclusões

A evolução dos medicamentos e das diretrizes que rege a indústria farmacêutica sempre esteve relacionada ou ao aparecimento de novas doenças, sendo a mais recente a COVID-19, ou a um desvio de qualidade detectado em produtos que ocasionou doenças graves e mortes. A concepção de um novo fármaco necessita seguir várias legislações até que se alcance finalmente o processo produtivo. Em se tratando de um produto estéril, as normas são rígidas para garantir a segurança e manutenção de sua esterilidade. No Brasil, a ANVISA estabelece a RDC 658/2022 que dispõe as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e algumas Instruções Normativas, sendo a IN 35/2019 específica para produtos estéreis. Com a revisão e publicação do EU GMP Anexo 1, da Comissão Europeia em agosto de 2022, os fabricantes de medicamentos estéreis voltaram a avaliar e adequar os seus processos, uma vez que este documento enfatiza a Gestão de Riscos da Qualidade (QRM) e a importância da estratégia de Controle de Contaminação (CCS).

A norma europeia (EU GMP Anexo 1) estabelece procedimentos mais rígidos em relação a todas as etapas de fabricação de produtos estéreis, em comparação com a norma brasileira IN35/2019. Com a entrada da ANVISA no PIC/S em 2021 e publicação do EU GMP Anexo 1 em 2022, deverá haver uma nova harmonização das normas colocando o Brasil num patamar de controle de qualidade internacional, aumentando a credibilidade dos produtos estéreis fabricados em solo nacional e com perspectivas de impulsionar as exportações nesta área.

5 Agradecimentos

Agradecemos à Instituição de Pesquisas Tecnológicas - IPT, curso de Mestrado Profissional em Processos Industriais, em especial ao corpo docente, direção e administração que foram essenciais para a formação profissional.

6 Referências

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO 14.644-1**: Salas limpas e ambientes controlados associados - Parte 1: Classificação da limpeza do ar por concentração de partículas. 2º edição, Rio de Janeiro, 2019.

ANSELL. Sistemas de barreiras para acesso restrito. **Advances in Glovebox Gloves Enable Greater Protection and Increased Longevity**. Disponível em: <ansell_isolator_box-whitepaper_final.ashx>. Acesso em: 14 dez. 2022.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa IN Nº35, de 21 de agosto de 2019**. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/IN_35_2019_COMP.pdf/bf4ab3da-b130-43ab-913d-243fd2efb86f> . Acesso em: 21 nov. 2022.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 134, de 13 julho de 2001**. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_134_2001_COMP.pdf/9ebc39ff-3852-4277-860d-3c5b238b3224>. Acesso em: 21 nov. 2022.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 210, de 04 de agosto de 2003**. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_210_2003_COMP.pdf/71ef9340-8008-4f6d-a71a-0b941c62815a>. Acesso em: 21 nov. 2022.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 17, de 16 de abril 2010**. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%282%29RDC_17_2010_COMP.pdf/019625fc-aeb6-4c20-832a-8a859505fb22. Acesso em: 21 nov. 2022.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 301, de de 21 agosto de 2019**. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>. Acesso em: 01 ago. 2021.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 658, 30 de março de 2022**. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6415119/RDC_658_2022_.pdf/aff5cdd7-4ad1-40e8-8751-87df566e6424. Acesso em: 21 nov. 2022.

European Commission: **EU GMP ANNEX 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products**. Disponível em: <<https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products>>. Acesso em: 21 nov. 2022

FIOCCHI, C.C.; MIGUEL, P. A. C. As dificuldades para a implantação de um Sistema da Qualidade baseado nas boas práticas de fabricação (BPF) em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: um estudo de caso exploratório. **RXII SIMPEP – Simpósio de Engenharia de Produção GEPROS**, Ano 1, nº 2, p. 163-182, abr/2006.

ICH. **Q10 - Pharmaceutical Quality System**, 2008. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf. Acesso em: 21 nov. 2022

ICH. **Q9 - Quality Risk Management**, 2006a. Disponível em: < https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf >. Acesso em: 21 nov. 2022

KAWANO, D.F.; PEREIRA, L. R. L; UETA, J. M.; FREITAS, O. Acidentes com Medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, out/dez., 2006.

MELO, D.O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, out/dez., 2006.

MENEZES, R. F. **Da história da farmácia e dos medicamentos**. Disponível em: <https://pt.calameo.com/books/0048690445fff7c422cee> . Acesso em: 06 de dez. 2022.

MESSA, Fábio; CABALLERO, Nicolas; SCARDUELLI Paulo. Estudo de caso: **Micro-
vlar, o anticoncepcional de farinha da Schering**, 2003. Disponível em: <[http://
www.erudito.fea.usp.br/PortalFEA/repositorio/157/documentos/MICROVLAR%20
2003.doc](http://www.erudito.fea.usp.br/PortalFEA/repositorio/157/documentos/MICROVLAR%202003.doc)> . Acesso em: 06 de dez. 2022.

MORETTO, L.D.; BRANDÃO, D. C. A história dos medicamentos. A fantástica
evolução. **UPpharma**, Ano 39, nº 162, p. 8-10, jul/ago/2016.

MUFA. **Museu do Universo da Farmácia**. Disponível em: <[https://museudouni-
versodafarmacia.com.br/acervo/linha-do-tempo/tabua-de-nippur/](https://museudouniversodafarmacia.com.br/acervo/linha-do-tempo/tabua-de-nippur/)> Acesso em: 20
Dez. 2022.

PIC/s. PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **Guide to good
manufacturing practice for medicinal products**. Disponível em: [https://picscheme.
org/docview/4737](https://picscheme.org/docview/4737). Acesso em: 21 nov. 2022.

PORTARIA SVS/MS Nº16., de 06 de março de 1995. Guia de Boas Práticas de
Fabricação para Indústrias Farmacêuticas. Disponível em: [http://www.pharmanet.
com.br/legisla/port16.htm](http://www.pharmanet.com.br/legisla/port16.htm)>. Acesso em 21 de novembro de 2022.

SANTOS, H. Toxicologia: a garantia de cosméticos seguros. **Cosmetics & Toiletries**
(Brasil) www.cosmeticsonline.com.br <Cosmetogua - Toxicologia: a garantia de
cosméticos seguros> Vol. 20. Matéria de Capa. p. 20, mar/abr/2008.

TUBINO, M.; SIMONI, J. A. Refletindo sobre o caso *Celobar*®. **Química nova**, v.
30, n. 2, p. 505-506, 2007.

WHO. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main
principles. **WHO Technical Report Series**, v. 986, n. Annex 2, p. 78–135, 2014.

10.29327/2202814.7.25-5

