



澳門特別行政區政府
Governo da Região Administrativa Especial de Macau
藥物監督管理局
Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica

Despacho n.º 6/ISAF/2024

Nos termos do n.º 3 do artigo 9.º da Lei n.º 11/2021 (Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), do n.º 3 do artigo 77.º do Decreto-Lei n.º 58/90/M, de 19 de Setembro (Regula o exercício das profissões e das actividades farmacêuticas), da alínea 8) do artigo 3.º e do artigo 38.º do Regulamento Administrativo n.º 35/2021 (Organização e funcionamento do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica) e do artigo 2.º do Regulamento Administrativo n.º 46/2021 (Regulamentação da Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), o presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica determina:

1. É aprovado o Apêndice II — «Boas práticas de fabrico de medicamentos estéreis», como instruções técnicas, constantes do anexo ao presente despacho, que dele faz parte integrante.

2. É alterado o número 19.2 e é aditado o número 19.3 ao Anexo às «Boas práticas de fabrico de medicamentos» aprovadas pelo Despacho n.º 9/ISAF/2022, com a seguinte redacção:

«19.2 Devido aos requisitos específicos dos medicamentos tradicionais chineses, porções preparadas da medicina tradicional chinesa e extractos de produtos usados na medicina tradicional chinesa, constituem a parte integrante do Apêndice I destas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos.

19.3. Devido aos requisitos específicos dos medicamentos estéreis, constituem a parte integrante do Apêndice II destas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos».

3. É efectuada a alteração da epígrafe do «Apêndice – Boas práticas de fabrico de medicamentos de medicina tradicional chinesa», para «Apêndice I – Boas práticas de fabrico de medicamentos de medicina tradicional chinesa», no Anexo às «Boas práticas de fabrico de medicamentos» aprovadas pelo Despacho n.º 9/ISAF/2022.



澳門特別行政區政府
Governo da Região Administrativa Especial de Macau
藥物監督管理局
Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica

4. Os proprietários das fábricas de medicamentos, com o âmbito de actividades de fabrico autorizadas envolvem os medicamentos estéreis, que à data da entrada em vigor do presente despacho, sejam titulares da licença de fabrico de produtos usados na medicina tradicional chinesa ou licença de produção da indústria farmacêutica, ao seu exercício das actividades de produção não se aplica o Apêndice II — «Boas práticas de fabrico de medicamentos estéreis» aprovado pelo presente despacho, até ao termo do prazo de cinco anos a contar da entrada em vigor do presente despacho.

5. As dúvidas resultantes da aplicação do presente despacho são resolvidas por despacho do presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica.

6. O presente despacho entra em vigor a partir do dia 30 de Março de 2025.

Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica, aos 12 de Dezembro de
_____ 2024.

O Presidente do Instituto, Choi Peng Cheong.

Apêndice II —

Boas práticas de fabrico de medicamentos estéreis

1. Escopo

O fabrico de produtos estéreis abrange uma ampla variedade de tipos de produtos estéreis (substâncias activas, excipientes, materiais de embalagem primária e formas farmacêuticas acabadas), tamanhos de embalagem (de unidade única a múltiplas unidades), processos (de sistemas altamente automatizados a processos manuais) e tecnologias (por exemplo, biotecnologia, sistemas de fabrico de moléculas de pequena dimensão e sistemas fechados). Este Apêndice fornece orientações sobre a aplicação dos princípios de Gestão de Risco de Qualidade (QRM) que devem ser utilizadas na concepção e no controlo de instalações, equipamentos, sistemas e procedimentos utilizados para o fabrico de todos os produtos estéreis, a fim de garantir que a contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios seja evitada no produto acabado.

O QRM aplica-se a todo texto deste Apêndice, normalmente, não é referido em pontos específicos. Quando os limites, as frequências ou os âmbitos específicos são especificados, estes devem ser considerados como os requisitos mínimos.

Este Apêndice tem como objectivo fornecer orientação para o fabrico de produtos estéreis. No entanto, alguns dos princípios e orientações, como estratégia de controlo de contaminação, concepção de fábrica, classificação de salas limpas, qualificação, validação, monitorização e vestuário do pessoal, podem ser utilizados para apoiar o fabrico de outros produtos que não se destinam a ser estéreis, como certos líquidos, cremes, pomadas e intermediários biológicos de baixa carga microbiana, mas onde o controlo e redução da contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios é considerado importante. Se o fabricante optar por aplicar as orientações deste documento a produtos não estéreis, o fabricante deve documentar claramente quais princípios foram aplicados e confirmar que a conformidade com esses princípios deve ser demonstrada.

2. Princípios

2.1. O fabrico de produtos estéreis está sujeito a requisitos especiais para minimizar os riscos de contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios. As seguintes áreas-chave devem ser consideradas:

- 1) As instalações, equipamentos e processos devem ser adequadamente concebidos, qualificados e/ou validados e, quando aplicável, sujeitos a verificação contínua de acordo com as secções relevantes do Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos (BPF). O uso de tecnologias adequadas (por exemplo, sistemas de barreiras de acesso restrito (RABS), isoladores, sistemas automatizados, métodos rápidos/alternativos e sistemas de monitorização contínua) deve ser considerado para aumentar a protecção do produto contra possíveis fontes externas de contaminação de endotoxinas/pirogénios, de partículas e microorganismos, como pessoal, materiais e o ambiente circundante, e ajudar na detecção rápida de possíveis contaminantes

no ambiente e no produto.

- 2) O pessoal deve ter qualificações e experiência adequadas, formação e comportamento com foco específico nos princípios envolvidos na protecção do produto estéril durante os processos de fabrico, embalagem e distribuição.
 - 3) Os processos e sistemas de monitorização para fabrico de produtos estéreis devem ser concebidos, ajustados, qualificados, monitorizados e regularmente revistos por pessoal com conhecimento adequado em processos de fabrico, em engenharia e em microbiologia.
 - 4) Os materiais e embalagens de matérias-primas devem ser adequadamente controlados e testados para garantir que o nível de carga microbiana e de endotoxinas/pirogénios seja adequado para uso.
- 2.2. Os processos, equipamentos, instalações e actividades de fabrico devem ser geridos de acordo com os princípios de QRM para fornecer um meio proactivo de identificação, avaliação científica e controlo de riscos potenciais à qualidade. Quando as abordagens alternativas são utilizadas, estas devem ser suportadas por fundamento adequado e justificação científica. Os princípios de QRM devem abranger a concepção adequada de instalações, equipamentos e processos, bem como procedimentos bem concebidos, e a aplicação de sistemas de monitorização como o elemento que demonstra que a concepção e os procedimentos foram correctamente implementados e continuam a funcionar de acordo com as expectativas. Apenas através da monitorização ou testes não se consegue garantir a esterilidade.
- 2.3. A Estratégia de controlo de contaminação (CCS) deve ser implementada em toda a instalação para definir todos os pontos críticos de controlo e avaliar a eficácia de todas as medidas de controlo (de concepção, de procedimentos, de técnicas e de organizações) e medidas de monitorização adoptados para gerir os riscos à qualidade do medicamento. A estratégia abrangente da CCS deve estabelecer uma garantia robusta de prevenção da contaminação. A CCS deve ser revisada regularmente e actualizada adequadamente para promover a melhoria contínua. A eficácia de CCS deve fazer parte da revisão regular da gestão. Quando os sistemas de controlo existentes estão em vigor e são geridos adequadamente, estes podem não precisar de ser substituídos, mas devem ser mencionados na CCS e as interações associadas entre os sistemas devem ser entendidas.
- 2.4. O controlo de contaminação e as medidas tomadas para minimizar o risco de contaminação por fontes microbianas, de endotoxinas/pirogénios e de partículas incluem uma série de eventos e medidas inter-relacionados. Estes devem ser avaliados e controlados e a sua eficácia deve ser monitorizada individualmente e colectivamente.
- 2.5. A formulação da CCS requer conhecimento técnico e de processo detalhado. As fontes potenciais de contaminação incluem detritos microbianos e celulares (por exemplo, pirogénios, endotoxinas), bem

como partículas (por exemplo, vidro e outras partículas visíveis e subvisíveis)

Os elementos a serem considerados na CCS devem incluir:

- 1) Concepção da fábrica e dos processos, incluindo a documentação relevante.
 - 2) Edifício da fábrica e equipamentos.
 - 3) Pessoal.
 - 4) Utilidades.
 - 5) Controlos de matéria-prima, incluindo controlos em processo.
 - 6) Recipientes e sistemas de fechamento dos produtos.
 - 7) Aprovação de fornecedores, como fornecedores de componentes-chave, esterilizadores de componentes e sistemas de uso único (SUS) e fornecedor de serviços críticos.
 - 8) Gestão de actividades contratadas e disponibilização/transferência de informações-chave entre as partes, tais como: Contratos de serviços de esterilização.
 - 9) Gestão de risco dos processos.
 - 10) Validação de processo.
 - 11) Validação do processo de esterilização.
 - 12) Manutenção de equipamentos, utilidades e edifício da fábrica (manutenção planejada e não planejada).
 - 13) Limpeza e desinfecção.
 - 14) Sistemas de monitorização, incluindo avaliação da viabilidade da introdução de métodos alternativos cientificamente sólidos que optimizem a detecção de contaminação ambiental.
 - 15) Mecanismos de prevenção, incluindo análise de tendências, investigação detalhada, determinação da causa raiz, medidas correctivas e preventivas (CAPA) e a necessidade de ferramentas de investigação abrangentes.
 - 16) Melhoria contínua.
- 2.6. A CCS deve considerar todos os aspectos do controlo de contaminação com revisão contínua e regular, a fim de actualizar adequadamente o sistema de qualidade farmacêutica. As mudanças nos sistemas em vigor devem ser avaliadas quanto a qualquer impacto na CCS antes e após a implementação.
- 2.7. O fabricante deve tomar todas as medidas e precauções necessárias para garantir a esterilidade dos produtos fabricados em suas instalações. Não se deve tomar toda a confiança na esterilidade ou em outros aspectos de qualidade em qualquer processo terminal ou teste de produto acabado.

3. Sistema da qualidade farmacêutica (PQS)

- 3.1 O fabrico de produtos estéreis é uma actividade complexa que requer controlos e medidas específicas para garantir a qualidade dos produtos fabricados. Consequentemente, o PQS do fabricante deve abranger e cumprir os requisitos específicos do fabrico de produtos estéreis e garantir que todas as actividades sejam eficazmente controladas para que o risco de contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios seja minimizado em produtos estéreis. Além dos requisitos detalhados do PQS do Guia de BPF, o PQS para o fabrico de produtos estéreis também deve garantir que:
- 1) Um sistema eficaz de gestão de risco seja integrado em todos os aspectos do ciclo de vida do produto, com o objectivo de minimizar a contaminação microbiana e garantir a qualidade dos produtos estéreis fabricados.
 - 2) O fabricante tenha conhecimento e técnica profissional suficientes em relação aos produtos a fabricar e aos equipamentos, engenharia e métodos de fabrico que impactam a qualidade do produto.
 - 3) Realizar a análise de causa raiz de falhas de procedimentos, processos ou equipamentos para identificar e compreender correctamente o risco para o produto, de modo a implementar medidas correctivas e preventivas adequadas.
 - 4) A gestão de risco seja aplicada no desenvolvimento e manutenção da CCS, para identificar, avaliar, reduzir/eliminar (quando aplicável) e controlar os riscos de contaminação. A gestão de risco deve ser documentado e incluir a justificativa para as decisões tomadas em relação à redução de risco e aceitação de risco residual.
 - 5) A administração de nível alta deve supervisionar eficazmente o estado de controlo em toda a instalação e ciclo de vida do produto. O resultado da gestão de risco deve ser revisto regularmente como parte da gestão contínua da qualidade, durante mudanças, no caso de um problema significativo emergente e durante a revisão regular da qualidade do produto.
 - 6) Os processos relacionados ao acabamento, armazenamento e transporte de produtos estéreis não devem comprometer a qualidade do produto estéril. Os aspectos que devem ser considerados incluem: a integridade do recipiente, os riscos de contaminação e a prevenção de degradação, garantindo que os produtos sejam armazenados e mantidos de acordo com as condições de armazenamento do processo de registo.
 - 7) As pessoas responsáveis pela certificação ou libertação de produtos estéreis devem ter acesso adequado às informações de fabrico e qualidade e possuir conhecimento e experiência adequados no fabrico de produtos estéreis e nos atributos críticos de qualidade relacionados. Isso é para permitir que essas pessoas identifiquem se os produtos estéreis foram fabricados de acordo com as especificações registadas e o processo aprovado e em conformidade com os requisitos de qualidade.
- 3.2 Todas as não conformidades, como falhas nos testes de esterilidade, anormalidades de monitorização ambiental ou desvios de procedimentos

estabelecidos, devem ser adequadamente investigadas antes da certificação ou libertação do lote. A investigação deve determinar o impacto potencial da não conformidade na qualidade do processo e do produto e se outros processos ou lotes são potencialmente afectados. As razões de incluir ou excluir um produto ou lote do escopo da investigação devem ser claramente justificadas e registados.

4. Edifício da fábrica

- 4.1 O fabrico de produtos estéreis deve ser realizado em salas limpas adequadas, cujo o acesso deve ser feito por meio de salas de vestuário que funcionem como antecâmaras. As salas limpas e as salas de vestuário devem ser mantidas em um padrão adequado de limpeza e serem fornecidas com ar que tenha passado por filtros de eficiência adequada. Os controlos e monitorizações devem ser cientificamente justificados e avaliar eficazmente o estado das condições ambientais das salas limpas, antecâmaras e passagens de transferência.
- 4.2 As diversas operações de preparação de componentes, preparação de produtos e enchimento devem ser realizadas com medidas adequadas de separação técnica e operacional dentro da sala limpa ou instalação para prevenir misturas e contaminações.
- 4.3 Os Sistemas de Barreira de Acesso Restrito (RABS) ou isoladores são benéficos para garantir as condições requeridas e minimizar a contaminação microbiana causada por intervenções humanas directas na zona crítica. O seu uso deve ser documentado na CCS. Se quaisquer métodos foram adoptados para substituir RABS ou isoladores, os mesmos devem ser justificados.
- 4.4 Existem quatro graus de sala limpa/zona para o fabrico de produtos estéreis.
 - Grau A: A zona crítica para operações de alto risco (por exemplo, linha de processamento asséptico, zona de enchimento, acumuladora de tampas, embalagem primária aberta ou para fazer ligações assépticas sob a protecção do primeiro ar). Normalmente, tais condições são fornecidas por uma protecção de fluxo de ar localizado, como estações de trabalho de fluxo de ar unidirecional dentro de RABS ou isoladores. A manutenção do fluxo de ar unidirecional deve ser demonstrada e qualificada em toda a área de Grau A. A intervenção directa (por exemplo, sem a protecção da tecnologia de barreira e porta de luva) na área de Grau A pelos operadores deve ser minimizada pela concepção de fábrica, equipamentos, processos e procedimentos.
 - Grau B: Para a preparação e enchimento asséptico, esta é a sala limpa de fundo para o grau A (quando zona de grau A não é um isolador). As diferenças de pressão do ar entre o grau B e uma área adjacente devem ser continuamente monitorizadas. Salas limpas de grau inferior ao grau B podem ser consideradas quando a tecnologia de isolador é utilizada (*vide* n.º 4.20).

Grau C e D: Estas são salas limpas utilizadas para realizar etapas menos críticos no fabrico de produtos estéreis envasados de forma asséptica ou como fundo para isoladores. Elas também podem ser utilizadas para a preparação/enchimento de produtos esterilizados terminalmente (*vide* n.º 8 para detalhes específicos sobre actividades de esterilização terminal).

- 4.5 Em salas limpas e zonas críticas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis e sem falhas para minimizar o desprendimento ou acumulação de partículas ou micro-organismos.
- 4.6 Para reduzir a acumulação de poeira e facilitar a limpeza, não deve haver reentrâncias que sejam difíceis de limpar eficazmente, portanto, peitoril de janela, prateleiras, armários e equipamentos devem existir apenas onde realmente necessário. As portas devem ser concebidas para evitar reentrâncias que não possam ser limpas. Portas de correr podem ser indesejáveis por esse motivo.
- 4.7 Os materiais utilizados em salas limpas, tanto na construção quanto nos itens utilizados dentro da sala, devem ser seleccionados para minimizar a geração de partículas e permitir a aplicação repetida de agentes de limpeza, desinfetantes e esporicidas, se utilizados.
- 4.8 Os tetos devem ser concebidos e selados para evitar contaminação do espaço acima deles.
- 4.9 Os lava-loiças e drenos devem ser proibidos nas áreas de grau A e B. Em outras salas limpas, devem ser instalados interrupções de ar entre a máquina ou a lava-loiça e os drenos. Os drenos em salas limpas de grau inferior devem ser equipados com sifões ou fecho hídrico para evitar o refluxo e devem ser limpos, desinfetados e mantidos regularmente.
- 4.10 A transferência de equipamentos e materiais para dentro e para fora das salas limpas e as zonas críticas é uma das maiores fontes potenciais de contaminação. Qualquer actividade com potencial para comprometer a limpeza das salas limpas ou da zona crítica deve ser avaliada e, se não puder ser eliminada, as medidas de controlo adequadas devem ser tomadas.
- 4.11 A transferência de materiais, equipamentos e componentes para as áreas de grau A ou B deve ser realizada por um processo unidirecional. Sempre que possível, os itens devem ser esterilizados e passados para essas áreas por meio de esterilizadores de dupla porta (por exemplo, por meio de uma autoclave de duas portas ou forno/túnel de depirogenação) selados na parede. Quando a esterilização na transferência dos itens não for possível, um procedimento que alcance o mesmo objectivo de não introduzir contaminação deve ser validado e implementado (por exemplo, uso de procedimento eficaz de desinfecção de transferência, sistemas de transferência rápida ou interfaces para isoladores ou, um filtro bacteriano retentor para materiais gasosos ou líquidos). A remoção de itens das áreas de grau A e B (por exemplo, materiais, resíduos, amostras ambientais) deve ser realizada por um processo unidirecional separado. Se isso não for possível, a separação baseada no tempo do movimento (material de entrada/saída) por procedimento deve ser considerada e as medidas de controlo

aplicadas para evitar a contaminação potencial de itens de entrada.

4.12 As antecâmaras devem ser concebidas e utilizadas para fornecer separação física e minimizar a contaminação microbiana e de partículas das diferentes áreas e devem ser estabelecidas para a movimentação de materiais e pessoal entre diferentes graus. Sempre que possível, as antecâmaras utilizadas para movimentação devem ser separadas das utilizadas para movimentação de material. Quando isso não for prático, a separação do movimento baseada em tempo (pessoal/material) por procedimento deve ser considerada. As antecâmaras devem ser eficazmente purgadas com ar filtrado para garantir que o grau da sala limpa seja mantido. O estágio final da antecâmara deve estar, no estado “em repouso”, no mesmo grau de limpeza (partículas viáveis e totais) da sala limpa. O uso de salas de vestuário separadas para entrar e sair da área de grau B é desejável. Quando isso não for prático, a separação de actividades baseada em tempo (entrada/saída) por procedimento deve ser considerada. Quando o CCS indicar que o risco de contaminação é alto, salas de vestuário separadas para entrar e sair das áreas de produção devem ser utilizadas. As antecâmaras devem ser concebidas da seguinte forma:

- 1) Antecâmaras de pessoal: áreas de limpeza cada vez mais elevadas utilizadas para a entrada de pessoal (por exemplo, da área D para a área C e para a área B). Em geral, as instalações de lavagem das mãos devem ser fornecidas na primeira fase das salas de vestuário e não nas salas de vestuário com acesso directo à área B.
- 2) Antecâmaras de material: utilizadas para transferência de materiais e equipamentos.
 - (1) Apenas os materiais e os equipamentos incluídos na lista aprovada e avaliados durante a validação do procedimento de transferência devem ser transferidos para as áreas A ou B via antecâmara ou escotilha de passagem. Equipamentos e materiais (destinados a serem utilizados na área A) devem ser protegidos ao passar pela área B. Qualquer item não aprovado que precise ser transferido deve ser pré-aprovado como uma excepção. As medidas adequadas de avaliação e mitigação de risco devem ser aplicadas e registadas de acordo com o CCS do fabricante e devem incluir um procedimento específico de desinfeção e monitorização aprovado pela garantia de qualidade.
 - (2) As passagens de transferências devem ser concebidas para proteger o ambiente de grau superior, por exemplo, por meio da lavagem eficaz com o fornecimento de ar filtrado activo.
 - (3) A movimentação de material ou equipamento de áreas de grau inferior ou não classificadas para áreas limpas de grau superior deve ser sujeita à limpeza e desinfeção proporcional com o risco e em conformidade com o CCS.

4.13 As portas de entrada e saída das passagens de transferências e antecâmaras (para material e pessoal), não devem ser abertas simultaneamente. Para antecâmaras que realizam às áreas A e B, deve ser utilizado um sistema de

intertravamento. Para antecâmaras que realizam às áreas C e D, um sistema de aviso visual ou sonoro deve ser, no mínimo, utilizado. Se for necessário manter o isolamento da área, um intervalo de tempo entre o fechamento e a abertura das portas intertravadas deve ser estabelecido e validado.

- 4.14 As salas limpas devem ser fornecidas com ar filtrado para manter a pressão positiva e o fluxo de ar equivalente ao ambiente circundante de grau inferior durante todas as condições operacionais e deve lavar a área eficazmente. As salas adjacentes de diferentes graus devem ter uma diferença de pressão de ar de no mínimo 10 *Pascals* (valor de orientação). Deve ser dada atenção especial à protecção da zona crítica. As recomendações sobre fornecimento e pressões de ar podem precisar de ser modificadas quando é necessário evitar a contaminação com determinados materiais (por exemplo, produtos patogénicos, altamente tóxicos ou radioactivos ou materiais virais ou bacterianos vivos). A modificação pode incluir antecâmaras com pressão positiva ou negativa para evitar que o material perigoso contamine as áreas circundantes. A descontaminação das instalações (por exemplo, salas limpas e sistemas de ar condicionado (HVAC)) e o tratamento do ar que sai de uma área limpa podem ser necessários para algumas operações. Onde as medidas de protecção exigirem que o ar flua para uma zona crítica, a fonte de ar deve ser de uma área do mesmo ou maior grau de limpeza.
- 4.15 Os padrões de fluxo de ar dentro das salas e áreas limpas devem ser visualizados para demonstrar que não há entrada de áreas de grau inferior para áreas de grau superior e que o ar não vem de áreas menos limpas (como o chão) ou sobre operadores ou equipamentos que possam transferir contaminação para as áreas de grau superior. Quando o fluxo de ar unidirecional é exigido, os estudos de visualização devem ser realizados para determinar a conformidade (*vide* n.ºs 4.4 e 4.19). Quando os produtos fechados são transferidos para uma sala limpa adjacente de grau inferior por meio de um ponto de saída pequeno, os estudos de visualização do fluxo de ar devem demonstrar que o ar não entra das salas limpas de grau inferior para a área de grau B. Quando o movimento do ar demonstra um risco de contaminação da área limpa ou da zona crítica, as medidas correctivas, como melhorias na concepção, devem ser implementadas. Os estudos de visualização do fluxo de ar devem ser realizados tanto em repouso como em operação (por exemplo, simular intervenções do operador). As gravações de vídeo dos padrões de fluxo de ar devem ser mantidas. O resultado dos estudos de visualização do ar deve ser documentado e considerado ao estabelecer o programa de monitorização ambiental da instalação.
- 4.16 Os indicadores de diferenças de pressão do ar devem ser instalados entre as salas limpas e entre os isoladores e o seu fundo. Os pontos de regulação e a criticidade das diferenças de pressão do ar devem ser considerados dentro do CCS. As diferenças de pressão do ar identificadas como críticas devem ser monitorizadas e registadas continuamente. Um sistema de alarme deve ser implementado para instruir e alertar instantaneamente os operadores sobre qualquer falha no fornecimento de ar ou redução das

diferenças de pressão do ar (abaixo dos limites estabelecidos para aqueles identificados como críticos). O sinal de alarme não deve ser ignorado sem avaliação e um procedimento deve estar disponível para esclarecer as medidas a serem tomadas quando um sinal de aviso é emitido. Quando os atrasos para os alarmes são configurados, estes devem ser avaliados e justificados dentro do CCS. Outras diferenças de pressão do ar devem ser monitorizadas e registadas em intervalos regulares.

- 4.17 As instalações devem ser concebidas para permitir a visualização das actividades de produção por fora das áreas de grau A e B (por exemplo, por meio da instalação de janelas ou câmeras remotas com visão completa da área e dos processos para permitir a observação e supervisão sem entrada). Este requisito deve ser considerado ao conceber novas instalações ou durante a renovação de instalações existentes.

Tecnologias de barreira

- 4.18 Os isoladores ou RABS que são tecnologias diferentes, e os processos relacionados, devem ser concebidos para fornecer protecção por meio da separação do ambiente de grau A do ambiente da sala circundante. Os perigos causados pela entrada e saída de itens durante o processo devem ser minimizados e apoiados por tecnologias de transferência de alta capacidade ou sistemas validados que evitem eficazmente a contaminação e sejam adequados para a tecnologia respectiva.
- 4.19 A concepção da tecnologia e dos processos utilizados deve garantir que as condições adequadas sejam mantidas na zona crítica para proteger o produto exposto durante as operações.

1) Isoladores:

- (1) A concepção de isoladores abertos deve garantir as condições de grau A com protecção por primeiro ar da zona crítica e fluxo de ar unidirecional que varre sobre e para fora dos produtos expostos durante o processo.
- (2) A concepção de isoladores fechados deve garantir as condições de grau A com protecção adequada para produtos expostos durante o processo. O fluxo de ar pode não ser totalmente unidirecional em isoladores fechados onde operações simples são realizadas. No entanto, qualquer fluxo de ar turbulento não deve aumentar o risco de contaminação do produto exposto. Quando as linhas de produção são incluídas em isoladores fechados, as condições de grau A devem ser garantidas com protecção por primeiro ar da zona crítica e fluxo de ar unidirecional que varre sobre e para fora dos produtos expostos durante o processo.
- (3) Os isoladores de pressão negativa só devem ser utilizados quando a contenção do produto for necessária (por exemplo, produtos radioactivos) e medidas especializadas de controlo de risco devem ser tomadas para garantir que a zona crítica não seja afectada.

2) RABS:

A concepção do RABS deve garantir as condições de grau A com fluxo de ar unidirecional e protecção por primeiro ar da zona crítica. Um fluxo positivo de ar da zona crítica para o ambiente circundante de suporte deve ser mantido.

4.20 O ambiente de fundo para isoladores ou RABS deve garantir que o risco de transferência de contaminação seja minimizado.

1) Isoladores:

(1) O ambiente de fundo para isoladores abertos deve corresponder, geralmente, a um mínimo de grau C. O ambiente de fundo para isoladores fechados deve corresponder a um mínimo de grau D. A decisão sobre a classificação do ambiente de fundo deve ser baseada em avaliação de risco e justificada no CCS.

(2) As considerações principais ao realizar a avaliação de risco para o CCS de um isolador devem incluir: o programa de biodescontaminação, a extensão da automação, o impacto das manipulações de luva que podem potencialmente comprometer a protecção do “primeiro ar” nos pontos críticos do processo, o impacto da potencial perda da integridade da barreira/luva, os mecanismos de transferência utilizados e actividades, como instalação ou manutenção, que possam exigir a abertura das portas antes da biodescontaminação final do isolador. Onde os riscos adicionais de processo são identificados, um grau mais elevado de ambiente de fundo deve ser considerado, a menos que adequadamente justificado no CCS.

(3) Os estudos de padrão de fluxo de ar devem ser realizados nas interfaces de isoladores abertos para demonstrar a ausência de entrada de ar.

2) RABS:

O ambiente de fundo para RABS utilizados para processo asséptico deve corresponder, no mínimo, ao grau B e os estudos de padrão de fluxo de ar devem ser realizados para demonstrar a ausência de entrada de ar durante intervenções, incluindo aberturas de porta, se aplicável.

4.21 Os materiais utilizados nos sistemas de luvas (para isoladores e RABS) devem ter resistência mecânica e química adequadas. A frequência de substituição das luvas deve ser definida no CCS.

1) Isoladores:

(1) Para isoladores, o teste de vazamento do sistema de luvas deve ser realizado por uma metodologia que demonstra adequadamente para a tarefa e criticidade. O teste deve ser realizado em intervalos definidos. Geralmente, a integridade das luvas deve ser testada com uma frequência mínima correspondente ao início e fim de cada lote ou campanha. Testes

adicionais de integridade das luvas podem ser necessários dependendo da duração validada da campanha. A monitorização da integridade das luvas deve incluir uma inspecção visual após cada uso e após qualquer manipulação que possa afectar a integridade do sistema.

- (2) Para actividades de processo asséptico manual em que são produzidos lotes correspondentes a unidade única ou pequenos, a frequência de verificação de integridade pode ser baseada em outros critérios, como o início e o fim de cada sessão de fabrico.
- (3) O teste de integridade/vazamento dos sistemas de isolador deve ser realizado em intervalos definidos.

2) RABS:

Para RABS, as luvas utilizadas na área de grau A devem ser esterilizadas antes da instalação e esterilizadas ou eficazmente biodescontaminadas por um método validado antes de cada campanha de fabrico. Se expostas ao ambiente de fundo durante a operação, deve ser realizada a desinfecção por um método aprovado após cada exposição. As luvas devem ser examinadas visualmente a cada uso, e o teste de integridade deve ser realizado em intervalos regulares.

4.22 Os métodos de descontaminação (limpeza e biodescontaminação, e quando aplicável inativação para materiais biológicos) devem ser adequadamente definidos e controlados. É essencial o processo de limpeza antes da etapa de biodescontaminação; quaisquer resíduos remanescentes podem inibir a eficácia do processo de descontaminação. Também deve ser fornecida evidência de que os agentes de limpeza e biodescontaminação utilizados não têm impacto adverso no produto produzido dentro do RABS ou isolador.

1) Para isoladores

O processo de biodescontaminação do interior deve ser automatizado, validado e controlado dentro de parâmetros de ciclo definidos e deve incluir um agente esporicida na forma adequada (por exemplo, forma gasosa ou vaporizada). As luvas devem ser adequadamente estendidas com os dedos separados para garantir o contacto total com o agente. Os métodos utilizados (limpeza e biodescontaminação esporicida) devem manter as superfícies internas e a zona crítica do isolador livres de microorganismos viáveis.

2) Para RABS

A desinfecção esporicida deve incluir a aplicação regular de um agente esporicida utilizando um método que tenha sido validado e demonstrado ser eficaz em todas as áreas das superfícies internas e garantir um ambiente adequado para o processo asséptico.

Qualificação das salas limpas e dos equipamentos de ar limpo.

- 4.23 Devem ser qualificados as salas limpas e os equipamentos de ar limpo, como as unidades de fluxo de ar unidirecional (UDAFs), RABS e isoladores, utilizados para o fabrico de produtos estéreis. Cada operação de fabrico requer um nível adequado de limpeza ambiental em condições dinâmicas, a fim de minimizar o risco de contaminação do produto ou materiais tratados. Devem ser mantidos os níveis adequados de limpeza nos estados “em repouso” e “em operação”.
- 4.24 As salas limpas e equipamentos de ar limpo devem ser qualificados por orientação técnica adequada. A qualificação de salas limpas (incluindo classificação) deve ser claramente diferenciada da monitorização ambiental dinâmica.
- 4.25 A qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo é o processo global de avaliar o nível de conformidade de uma sala limpa classificada ou equipamento de ar limpo para com o uso previsto. Como o parte dos requisitos de qualificação, a qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo deve incluir (quando relevante para a concepção/operação da instalação):
- 1) Os testes de vazamento e integridade do sistema de filtro instalado.
 - 2) Os testes de fluxo de ar - volume e velocidade.
 - 3) Os testes de diferencial de pressão do ar.
 - 4) Os testes de direcção do fluxo de ar e sua visualização.
 - 5) Os testes de contaminação microbiana do ar e da superfície.
 - 6) Os testes de medição de temperatura.
 - 7) Os testes de humidade relativa.
 - 8) Os testes de recuperação.
 - 9) Os testes de vazamento de contenção.

A referência para a qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo pode ser encontrada nas orientações técnicas aplicáveis e na série de normas ISO 14644.

- 4.26 A classificação de salas limpas é parte da qualificação de salas limpas e é um método de avaliar o nível de limpeza do ar em relação a uma especificação para uma sala limpa ou equipamento de ar limpo por meio da medição da concentração total de partículas. As actividades de classificação devem ser agendadas e realizadas a fim de evitar qualquer impacto na qualidade do processo ou do produto. Por exemplo, a classificação inicial deve ser realizada durante a simulação de operações e a reclassificação deve ser realizada durante a simulação de operações ou durante a Simulação do Processo Asséptico (APS).
- 4.27 Para a classificação de salas limpas, deve ser medido o número total das partículas iguais ou maiores que 0,5 e 5 µm. Estão especificados na Tabela 1 os limites máximos permitidos de concentração de partículas.

Tabela 1: Concentração máxima total de partículas permitida para as

classificações

Grau	Limite Máximo do Número Total de Partículas $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$		Limite Máximo do Número Total de Partículas $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Em repouso	Em operação	Em repouso	Em operação
A	3520	3520	Não especificado ⁽¹⁾	Não especificado ⁽¹⁾
B	3520	352000	Não especificado ⁽¹⁾	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	Não predeterminado ⁽²⁾	29300	não predeterminado ⁽²⁾

UFC = Unidade Formadora de Colónia

- (1) A classificação incluindo partículas de $5\mu\text{m}$ pode ser considerada quando indicada pelo CCS ou tendências históricas.
- (2) Para o grau D, os limites em operação não são pré-determinados. O fabricante deve estabelecer limites em operação com base numa avaliação de risco e dados regulares.

4.28 Para a classificação da sala limpa, o número mínimo de pontos de amostragem e a sua posição podem ser encontrados na ISO 14644 Parte 1. Para a área de processo asséptico e o seu ambiente de fundo (áreas de grau A e B, respectivamente), os pontos de amostragem adicionais devem ser considerados e todas as áreas críticas de processamento, tais como o ponto de enchimento e nas entradas dos sistemas de fechamento, devem ser avaliados. As localizações críticas de processamento devem ser determinadas por avaliação de risco documentada e pelo conhecimento do processo e das operações a serem realizadas na área.

4.29 A classificação da sala limpa deve ser realizada nos estados “em repouso” e “em operação”.

- 1) A definição do estado “em repouso” é a condição em que a instalação de todas as utilidades está concluída, incluindo qualquer HVAC funcional, e o principal equipamento de fabrico instalado conforme especificado, mas sem pessoal presente.
- 2) A definição do estado “em operação” é a condição em que a instalação da sala limpa está concluída, o sistema HVAC está totalmente operacional, o equipamento de fabrico está instalado e funcionando no modo operacional definido pelo fabricante com o número máximo de pessoal presente em realização ou simulando o trabalho operacional de rotina.

- 3) O limite total de partículas dados na Tabela 1 acima para o estado “em repouso” deve ser alcançado após um período de “recuperação” ao concluir as operações e as actividades de reconciliação/limpeza de linha. O período de “recuperação” (o valor de orientação menor do que 20 minutos) deve ser determinado e documentado durante a qualificação das salas. Se for interrompido durante a operação, deve ser cumprido nos procedimentos para restabelecer um estado qualificado de limpeza.
- 4.30 A velocidade do ar fornecida pelos sistemas de fluxo de ar unidirecional deve ser claramente justificada no protocolo de qualificação, incluindo a localização para a medição da velocidade do ar. A velocidade do ar deve ser concebida, medida e mantida para garantir que o movimento adequado do ar unidirecional forneça protecção do produto e dos componentes abertos na zona de trabalho (por exemplo, nas áreas onde são realizadas operações de alto risco e onde o produto e/ou componentes são expostos). Os sistemas de fluxo de ar unidirecional devem fornecer uma velocidade uniforme do ar na faixa de 0,36 a 0,54 m/s (valor de orientação) na zona de trabalho, a menos que seja justificado cientificamente no CCS. Os estudos de visualização do fluxo de ar devem estar ligados com a medição da velocidade do ar.
- 4.31 O nível de contaminação microbiana das salas limpas deve ser determinado como parte da qualificação da sala limpa. O número de pontos de amostragem deve ser baseado numa avaliação de risco documentada, nos resultados obtidos durante a classificação da sala, nos estudos de visualização do ar e no conhecimento do processo e operações a serem realizadas na área. Os limites máximos de contaminação microbiana durante a qualificação para cada grau estão indicados na Tabela 2. A qualificação deve incluir tanto os estados “em repouso” quanto “em operação”.

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

Grau	Amostra de AR UFC /m ³	Placas de Sedimentação (diâmetro 90 mm) UFC/4 horas ⁽¹⁾	Placas de Contacto (diâmetro 55 mm) UFC/placa
A	Sem crescimento		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

- (1) As placas de sedimentação devem ser expostas durante toda a operação e trocadas conforme necessário após um máximo de 4 horas. O tempo de exposição deve ser baseado em estudos de recuperação e não deve permitir a dessecação do meio utilizado.

Nota 1: Todos os métodos indicados para um grau específico na tabela devem ser utilizados

para qualificar a área daquele grau específico. Se algum método na tabela não for utilizado ou se métodos alternativos forem utilizados, a abordagem adoptada deve ser devidamente justificada.

Nota 2: A UFC é utilizada como unidade de limite em todo o documento. Se forem utilizadas as tecnologias diferentes ou novas que apresentem resultados de maneira diferente da UFC, o fabricante deve justificar cientificamente os limites aplicados e, quando possível, relacioná-los à UFC.

Nota 3: Para a qualificação do vestuário do pessoal, devem ser aplicados os limites dados para as placas de contacto e impressões de luvas na Tabela 6.

Nota 4: Os métodos de amostragem não devem apresentar um risco de contaminação para as operações de fabrico.

4.32 A requalificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo deve ser realizada regularmente seguindo os procedimentos definidos. A requalificação deve incluir, no mínimo, os seguintes itens:

- 1) Classificação da sala limpa (concentração total de partículas).
- 2) Teste de integridade dos filtros terminais.
- 3) Medição do volume de ar.
- 4) Verificação da diferença de pressão do ar entre as salas.
- 5) Teste de velocidade do ar (Nota: Para os graus B, C e D, o teste de velocidade do ar deve ser realizado de acordo com uma avaliação de risco documentada como parte do CCS. No entanto, é necessário realizar o teste de velocidade do ar para as zonas de enchimento fornecidas com fluxo de ar unidirecional (por exemplo, no enchimento de produtos esterilizados terminalmente ou em áreas de fundo de grau A ou RABS). Para os graus com fluxo de ar não unidirecional, uma medição do teste de recuperação deve substituir o teste de velocidade).

O intervalo máximo de tempo para requalificação das áreas de graus A e B é de 6 meses.

O intervalo máximo de tempo para requalificação das áreas de graus C e D é de 12 meses.

Deve ser realizada uma requalificação adequada, contendo pelo menos os testes acima, após a conclusão de medidas correctivas tomadas para corrigir um equipamento ou instalação fora de conformidade ou após alterações em equipamentos, instalações ou processos, conforme adequado. A significância de uma mudança deve ser determinada por meio do processo de gestão de mudanças. Os exemplos de mudanças incluem:

- 1) A interrupção do movimento do ar que afecte a operação da instalação.
- 2) A mudança na concepção da sala limpa ou nos parâmetros de configuração operacional do sistema HVAC.
- 3) A manutenção especial que afecte a operação da instalação (por exemplo, substituição de filtros terminais).

Desinfecção

- 4.33 A desinfecção de salas limpas é particularmente importante. As salas devem ser limpas e desinfetadas minuciosamente de acordo com um programa escrito. Para garantir uma desinfecção eficaz, a limpeza prévia para remover a contaminação superficial deve ser realizada. Os programas de limpeza devem remover eficazmente os resíduos de desinfetantes. Mais de um tipo de agente desinfetante deve ser utilizado para garantir que eles tenham mecanismos de acção diferentes, e que o uso combinado seja eficaz contra bactérias e fungos. A desinfecção deve incluir o uso regular de um agente esporicida. A monitorização deve ser realizada regularmente para avaliar a eficácia do programa de desinfecção e detectar as alterações nos tipos de flora microbiana (por exemplo, os microorganismos resistentes ao regime de desinfecção actualmente utilizados).
- 4.34 O processo de desinfecção deve ser validado. Os estudos de validação devem demonstrar a adequação e eficácia dos desinfetantes na maneira específica em que são utilizados e no tipo de material de superfície onde são utilizados, ou material representativo, se justificado, e devem suportar os períodos de validade em uso das soluções preparadas.
- 4.35 Os desinfetantes e detergentes utilizados em áreas de grau A e B devem ser esterilizados. Os desinfetantes utilizados em graus C e D também devem ser esterilizados, quando determinado no CCS. Quando os desinfetantes e detergentes são diluídos/preparados pelo fabricante dos produtos estéreis, isso deve ser feito de maneira a evitar a contaminação e eles devem ser monitorizados quanto à contaminação microbiana. As diluições devem ser armazenadas em recipientes previamente limpos (e esterilizados, quando aplicável) e devem ser armazenadas apenas pelo período especificado. Se os desinfetantes e detergentes são fornecidos “prontos para uso”, então os resultados dos certificados de análise ou conformidade podem ser aceites, sujeitos à conclusão bem-sucedida de uma qualificação adequada do fornecedor.
- 4.36 Quando a fumigação ou desinfecção por vapor (por exemplo, peróxido de hidrogênio em fase de vapor) de salas limpas e superfícies associadas são utilizadas, a eficácia de todos agentes de fumigação e sistema de dispersão deve ser compreendida e validada.

5. Equipamentos

- 5.1 Uma descrição escrita e detalhada da concepção do equipamento deve estar disponível (incluindo diagramas de processo e instrumentação, se aplicável). Isso deve fazer parte do dossier de qualificação inicial e deve ser mantido actualizada.
- 5.2 Os requisitos de monitorização de equipamentos devem ser definidos nas “especificações de requisitos do utilizador” no início do desenvolvimento e confirmados durante o processo da qualificação. Os eventos de alarme nos processos e equipamentos devem ser reconhecidos e as suas tendências devem ser avaliadas. A frequência com que os alarmes são avaliados deve

ser determinada com base na sua criticidade (com alarmes críticos revistos imediatamente)

- 5.3 Na medida do possível, os equipamentos, acessórios e serviços de apoio devem ser concebidos e instalados de modo que as operações, manutenções e reparos possam ser realizados fora da sala limpa. Se a manutenção tiver de ser realizada na sala limpa e os padrões necessários de limpeza ou assepsia não puderem ser mantidos, então devem ser consideradas as precauções, como restringir o acesso à área de trabalho ao pessoal designado, e estabelecer protocolos de trabalho e procedimentos de manutenção claros. Também deve ser considerada limpeza adicional, desinfecção e monitorização ambiental. Caso seja necessária a esterilização do equipamento, esta deve ser realizada, sempre que possível, após a reconstituição completa.
- 5.4 O processo de limpeza deve ser validado para ser capaz de:
- 1) Remover qualquer resíduo ou fragmento que prejudique a eficácia do agente desinfetante utilizado.
 - 2) Minimizar a contaminação química, microbiana e de partículas do produto durante o processo e antes da desinfecção.
- 5.5 Para os processos assépticos, as partes em contacto directo e indirecto com o produto devem ser esterilizadas. As partes em contacto directo com o produto são aquelas por onde o produto passa, como agulhas de enchimento ou bombas. As partes em contacto indirecto com o produto são as partes do equipamento que não entram em contacto com o produto, mas podem entrar em contacto com outras superfícies esterilizadas, cuja a sua esterilidade é fundamental para a esterilidade do todo o produto (por exemplo, itens esterilizados, como acumuladoras de tampas e rolhas e componentes esterilizados).
- 5.6 Todos os equipamentos, como esterilizadores, sistemas de tratamento de ar (incluindo filtragem de ar) e sistemas de água, devem ser qualificados, monitorizados e ter manutenção programada. Após a conclusão da manutenção, o seu retorno ao uso deve ser aprovado.
- 5.7 Quando for realizada a manutenção não programada de equipamentos críticos para a esterilidade do produto, uma avaliação do impacto potencial na esterilidade do produto deve ser realizada e registada.
- 5.8 Uma correia transportadora não deve passar por uma divisória entre uma área de Grau A ou B e uma área de processo com menor grau de limpeza do ar, a menos que a correia seja continuamente esterilizada (por exemplo, em um túnel de esterilização)
- 5.9 Os contadores de partículas, incluindo tubo de amostragem, devem ser qualificados. As especificações recomendadas pelo fabricante devem ser consideradas para o diâmetro do tubo e o raio de curvatura. O comprimento do tubo deve ser normalmente menor que 1 metro, a menos que seja justificado, e o número de curvas deve ser minimizado. Os contadores de partículas portáteis com um tubo de amostragem de curto comprimento devem ser utilizados para fins de classificação de limpeza. As cabeças de amostragem isocinéticas devem ser utilizadas em sistemas de

fluxo de ar unidirecional. Estas devem ser orientadas adequadamente e posicionadas o mais próximo possível do local crítico para garantir que as amostras sejam representativas.

6. Utilidades

- 6.1 A natureza e a extensão das medidas de controlo utilizadas nos sistemas das utilidades devem ser proporcionais aos riscos de qualidade do produto relacionado às utilidades. O impacto deve ser determinado por meio de avaliação de risco e documentado como parte do CCS.
- 6.2 Em geral, as utilidades de maior risco são aquelas que:
- 1) Entram directamente em contacto com o produto, como água para lavagem e enxágue, gases e vapor para esterilização;
 - 2) Entram em contacto com materiais que se tornarão parte do produto;
 - 3) Entram em contacto com superfícies que entram em contacto com o produto;
 - 4) Afectam directamente o produto de outras maneiras.
- 6.3 As utilidades devem ser concebidas, instaladas, qualificadas, operadas, mantidas e monitorizadas de forma a garantir que o sistema de utilidades funcione conforme o esperado.
- 6.4 Os resultados de parâmetros críticos e atributos críticos da qualidade de utilidades de alto risco devem ser submetidos a análise de tendência regular para garantir que as capacidades do sistema permaneçam adequadas.
- 6.5 Os registos de instalação do sistema de utilidades devem ser mantidos ao longo do ciclo de vida do sistema. Esses registos devem incluir desenhos e diagramas esquemáticos actualizados, listas de materiais de construção e especificações do sistema. Normalmente, as informações importantes incluem:
- 1) Direcção do fluxo da tubagem, inclinação, diâmetro e comprimento;
 - 2) Detalhes do tanque e reator;
 - 3) Válvulas, filtros, instalações de drenagem, pontos de amostragem e de consumo.
- 6.6 Tubagem, tubos e outras utilidades não devem estar localizados em salas limpas. Se for inevitável, estes devem ser instalados de modo que não criem recessos, aberturas não seladas e superfícies difíceis de limpar. A instalação deve permitir a limpeza e desinfecção da superfície externa das tubulações.

Sistemas de água

- 6.7 As instalações de tratamento de água e os sistemas de distribuição devem ser concebidos, construídos, instalados, comissionados, qualificados, monitorizados e mantidos para evitar contaminação microbológica e garantir uma fonte fiável de água com qualidade adequada. Devem ser tomadas medidas para minimizar o risco de presença de partículas,

contaminação e proliferação microbiana, bem como endotoxina/pirogénio (por exemplo, inclinação dos tubos para fornecer drenagem completa e evitar pernas mortas). Quando os filtros estão incluídos no sistema, atenção especial deve ser dada à sua monitorização e manutenção. A água produzida deve estar em conformidade com a monografia actual da Farmacopeia relevante.

- 6.8 Os sistemas de água devem ser qualificados e validados para manter os níveis adequados de controlo físico, químico e microbiológico, tendo em conta os efeitos da variação sazonal.
- 6.9 O fluxo de água deve permanecer turbulento nos tubos de sistemas de distribuição de água para minimizar o risco de adesão microbiana e subsequente formação de biofilme. O fluxo deve ser determinado durante a qualificação e ser monitorizada diariamente.
- 6.10 A água para injeção (WFI) deve ser preparada com água que atenda às especificações definidas durante o processo de qualificação, e armazenada e distribuída de maneira que minimize o risco de crescimento microbiano (por exemplo, por circulação constante a uma temperatura acima de 70°C). A WFI deve ser produzida por destilação ou por um processo de purificação equivalente à destilação. Isso pode incluir a osmose reversa combinada com outras técnicas adequadas, como electrodeionização (EDI), ultrafiltração ou nanofiltração.
- 6.11 Quando os tanques de armazenamento de WFI são equipados com filtros hidrofóbicos de ventilação retentores de bactérias, os filtros não devem ser fonte de contaminação e a integridade do filtro deve ser testada antes da instalação e após o uso. Devem ser tomadas medidas de controlo para evitar a formação de condensação no filtro (por exemplo, por aquecimento)
- 6.12 Para minimizar o risco de formação de biofilme, a esterilização, limpeza, desinfecção ou regeneração de sistemas de água devem ser realizadas de acordo com um cronograma predeterminado e como medida correctiva após resultados fora do limite ou da especificação. A desinfecção de um sistema de água com produtos químicos deve ser seguida por um procedimento de enxágue/lavagem validado. Os testes de qualidade da água devem ser realizados após a desinfecção/regeneração. Os resultados do teste químico devem ser aprovados antes que o sistema de água seja devolvido ao uso e os resultados microbiológicos (endotoxina, se aplicável) verificados e aprovados de acordo com a especificação antes que os lotes fabricados pelo sistema sejam considerados certificados ou libertados.
- 6.13 A monitorização química e microbiológica regular dos sistemas de água deve ser realizada para garantir que a água continue a atender aos requisitos da farmacopeia. Os níveis de alerta devem ser baseados nos dados de qualificação inicial e, posteriormente, reavaliados regularmente com base nos dados obtidos durante requalificações subsequentes, monitorização de rotina e investigações. A revisão dos dados de monitorização contínuo deve ser realizada para identificar qualquer tendência adversa no desempenho do sistema. Os programas de amostragem devem refletir os requisitos do

CCS e devem incluir todas as saídas e pontos de uso, em um intervalo especificado, para garantir que amostras representativas de água sejam obtidas para análise regular. Os planos de amostragem devem ser baseados nos dados de qualificação, devem considerar os locais de amostragem potencialmente piores e devem garantir que pelo menos uma amostra representativa seja incluída todos os dias da água que é utilizada para processos de fabrico.

- 6.14 Os desvios anormais dos limites de alerta devem ser documentados e revistos, incluindo uma investigação para determinar se o desvio é um evento único (independente) ou se os resultados indicam uma tendência adversa ou deterioração do sistema. Cada desvio do limite de acção deve ser investigada para determinar as prováveis causas raiz, qualquer impacto potencial na qualidade dos produtos e nos processos de fabrico devido ao uso da água do processo.
- 6.15 Os sistemas de WFI devem incluir sistemas de monitorização contínua, como o Carbono Orgânico Total (TOC) e condutividade, pois esses podem fornecer uma melhor indicação do desempenho geral do sistema do que amostragem discreta. As localizações dos sensores devem ser baseadas em risco.

Vapor utilizado como agente de esterilização directa

- 6.16 A água de alimentação de um gerador de vapor puro (vapor limpo) deve ser adequadamente purificada. Os geradores de vapor puro devem ser concebidos, qualificados e operados de maneira a garantir que a qualidade do vapor produzido atenda a níveis químicos e de endotoxina definidos.
- 6.17 O vapor utilizado como agente de esterilização directa deve ser de qualidade adequada e não deve conter aditivos em níveis que possam causar contaminação de produtos ou equipamentos. Para um gerador que fornece vapor puro utilizado para a esterilização directa de materiais ou superfícies de contacto com o produto (por exemplo, carga de autoclave de artigos duros e porosos), a água condensada do vapor deve atender à monografia actual para água para injeção (WFI) da Farmacopeia relevante (o teste microbiano não é obrigatório para a água condensada do vapor). Um plano de amostragem adequado deve ser desenvolvido para garantir que a amostra para análise é recolhida regularmente. A amostra deve ser representativa do vapor puro utilizado. Outros aspectos da qualidade do vapor puro utilizado para esterilização devem ser avaliados regularmente de acordo com os parâmetros. Esses parâmetros devem incluir os seguintes (a menos que justificado de outra forma): gases não condensáveis, valor de secura (fracção de secura) e valor de superaquecimento.

Sistemas de gases e vácuo

- 6.18 Os gases que entram em contacto directo com o produto/superfícies do recipiente interna devem possuir uma qualidade química, de particulados e microbiana adequada. Todos os parâmetros relevantes, incluindo o teor de óleo e de água, devem ser especificados, tendo em conta o uso e o tipo

de gás, a concepção do sistema de geração de gás e, se aplicável, estar em conformidade com a monografia actual da Farmacopeia relevante ou com o requisito de qualidade do produto.

- 6.19 Os gases utilizados em processos assépticos devem ser filtrados através de um filtro de grau esterilizante (com tamanho nominal de poro máximo de 0,22 μm) no ponto de uso. Se o filtro for utilizado por lote de produto (por exemplo, para a filtração de gás utilizado para sobreposição de produtos preenchidos de forma asséptica) ou como filtro de ventilação de recipiente de produto, o filtro deve ser realizado o teste de integridade e os resultados revistos como parte do processo de certificação/libertação do lote. Qualquer tubulação ou linha de transferência localizada após o último filtro de grau esterilizante deve ser esterilizada. Quando os gases são utilizados no processo, a monitorização microbiana do gás deve ser realizada regularmente no ponto de uso.
- 6.20 Se o refluxo dos sistemas de vácuo ou pressão representar um risco potencial ao produto, deve haver mecanismo para impedir o refluxo quando o sistema de vácuo ou pressão é desligado.

Sistemas de aquecimento, de arrefecimento e hidráulicos

- 6.21 As principais partes de equipamento relacionadas com sistemas hidráulicos, de aquecimento e de arrefecimento devem, sempre que possível, ser instaladas fora da sala de enchimento. Devem ser implementados os controlos adequados para conter qualquer derramamento ou contaminação cruzada associados aos fluidos do sistema.
- 6.22 Quaisquer vazamentos no sistema que apresentem um risco para o produto devem ser detectáveis (por exemplo, um sistema de indicação de vazamento).

7. Pessoal

- 7.1 O fabricante deve garantir que existe um número suficiente de pessoal, adequado e devidamente qualificado, treinado e experiente no fabrico e teste de produtos estéreis e quaisquer tecnologias de fabrico específicas utilizadas nas operações de fabrico do local.
- 7.2 Apenas o número mínimo necessário de pessoal deve estar presente em salas limpas. O número máximo de operadores em salas limpas deve ser determinado, documentado e considerado durante as actividades como qualificação inicial e Simulação do Processo Asséptico (SPA), para garantir que a esterilidade não seja afectada.
- 7.3 Todo o pessoal, incluindo aqueles que realizam limpeza, manutenção, monitorização e aqueles que entram nas salas limpas, deve receber formação regular, qualificação da vestuário e avaliação em disciplinas relevantes para o fabrico correcto de produtos estéreis. Esta formação deve incluir os elementos básicos de microbiologia e higiene (com um foco específico em práticas de sala limpa), controlo de contaminação, técnicas assépticas e protecção de produtos estéreis (para os operadores que entram em salas limpas de grau B ou intervêm em grau A), incluindo as potenciais

implicações de segurança para o paciente se o produto não for estéril. O nível de formação deve ser baseado na criticidade da função e de área de trabalho.

- 7.4 O pessoal que entra nas áreas de grau A e B deve receber formação de vestuário asséptico e comportamentos assépticos. A conformidade com os procedimentos de vestuário asséptico deve ser confirmada por avaliação e reavaliação regular pelo menos anualmente, e deve incluir avaliação visual e microbiana nos dedos enluvados, antebraços, peito e capuz (máscara facial/testa). (*vide* n.º 9.30 para os limites esperados) O acesso não supervisionado às áreas de grau A e grau B, onde as operações assépticas são ou serão realizadas, deve ser restrito a pessoal devidamente qualificado, que tenha passado na avaliação de vestuário e participado de uma Simulação do Processo Asséptico (SPA) bem-sucedida.
- 7.5 O pessoal não qualificado não deve entrar em salas limpas de Grau B ou em operação de Grau A. Se necessário em casos excepcionais, os fabricantes devem estabelecer procedimentos escritos que descrevam o processo pelo qual o pessoal não qualificado é levado às áreas de Grau B e A. O pessoal qualificado pela fabricante deve supervisionar o pessoal não qualificado durante as suas actividades e avaliar o impacto dessas actividades na limpeza da área. O acesso por essas pessoas deve ser avaliado e registado de acordo com o Sistema de Qualidade Farmacêutico (PQS).
- 7.6 Deve haver os sistemas para a desqualificação de pessoal a trabalhar ou ter entrada não supervisionada em salas limpas, com base na avaliação contínua ou na identificação de uma tendência adversa no programa de monitorização de pessoal ou na falha da Simulação do Processo Asséptico (SPA) em que o pessoal participa. Uma vez desqualificado, a nova formação e a requalificação devem ser concluídas antes de permitir que o operador tenha qualquer envolvimento adicional em práticas assépticas. Para operadores que entrem em salas limpas de grau B ou realizem intervenção em grau A, esta requalificação deve incluir a consideração de participação numa Simulação do Processo Asséptico (SPA) bem-sucedida.
- 7.7 Os altos padrões de higiene e limpeza pessoal são essenciais para evitar a dissipação excessiva de partículas ou o aumento do risco de introdução de contaminação microbiana. O pessoal envolvido no fabrico de produtos estéreis deve ser instruído para relatar quaisquer condições de saúde ou doenças específicas que possam causar na emissão de números ou tipos anormais de contaminantes, excluindo-os assim das salas limpas. As condições de saúde e as medidas a serem tomadas em relação ao pessoal que possa introduzir um risco microbiano indevido devem ser determinadas pela pessoa competente designada e descritas nos procedimentos.
- 7.8 O pessoal que tenha estado envolvido no processamento de materiais de tecido humano ou animal ou de culturas de microrganismos, diferentes daqueles utilizados no processo de fabrico actual ou qualquer actividade que possa ter impacto negativo na qualidade (por exemplo, contaminação

microbiana), não deve entrar nas áreas limpas, a menos que sejam claramente definidos os procedimentos efectivos de descontaminação e entrada, que devem ser registados e documentados.

- 7.9 Os relógios, cosméticos, joias, telemóveis e outros artigos não essenciais não devem ser permitidos nas áreas limpas. Os dispositivos electrónicos utilizados em salas limpas, como telemóveis e *tablets*, fornecidos pelo fabricante exclusivamente para o uso em salas limpas, podem ser aceitáveis se concebidos adequadamente para cumprir os requisitos de limpeza e desinfecção do nível de limpeza em que são utilizados. O uso e desinfecção destes equipamentos devem ser incluídos no CCS.
- 7.10 O processo de vestuário e lavagem de mãos para acesso a sala limpa deve seguir um procedimento escrito e deve ser concebido para minimizar a contaminação da roupa limpa ou a introdução de contaminantes nas áreas limpas.
- 7.11 O vestuário de trabalho e a sua qualidade devem ser consistentes com o processo e o grau da área de trabalho. Deve ser utilizado de forma a proteger o produto de contaminações. Quando o tipo de vestuário seleccionado for necessário para fornecer protecção ao operador do produto, não deve ser comprometida a protecção do produto contra contaminação. Os vestuários devem ser verificados visualmente quanto à limpeza e integridade antes e após o vestuário. A integridade do vestuário também deve ser verificada na saída. Para os vestuários e óculos de protecção esterilizados, deve-se ter atenção especial para garantir que tenham sido submetidas ao processo de esterilização, estejam dentro do tempo de guarda pós esterilização especificado e que a embalagem seja inspeccionada visualmente para garantir que está íntegra antes do uso. Os vestuários reutilizáveis (incluindo os óculos de protecção) devem ser substituídos se algum dano for identificado, ou numa frequência definida que é determinada durante os estudos de qualificação. A qualificação dos vestuários deve ter em conta todos os requisitos necessários de teste de vestuário, incluindo os danos aos vestuários que podem não ser identificados apenas pela inspecção visual.
- 7.12 O vestuário deve ser seleccionado para limitar a dissipação de partículas devida ao movimento dos operadores.
- 7.13 As descrições do vestuário necessária para cada grau de limpeza são os seguintes:
- 1) Grau B (incluindo a entrada/as intervenções em áreas de grau A): Deve-se vestir roupas dedicadas ao uso sob um traje esterilizado antes do processo de vestuário. (*vide* n.º 7.14). As luvas esterilizadas, adequadas, sem pó, de borracha ou plástico devem ser utilizadas durante o uso de roupas esterilizadas. Um protector estéril para a cabeça deve fechar todo o cabelo (incluindo os pelos faciais) e, se separado do restante da roupa, deve ser colocado por dentro da gola do traje estéril. Devem ser utilizadas a máscara facial estéril e a cobertura ocular estéril (por exemplo, óculos de protecção) para

cobrir e fechar toda a pele facial e evitar a queda de gotículas e partículas. Deve ser utilizado o calçado estéril adequado (por exemplo, botas longas). As pernas das calças devem ser colocadas dentro do calçado. As mangas da roupa devem ser colocadas num segundo par de luvas estéreis utilizadas sobre o par utilizado durante o vestuário. As roupas de protecção devem minimizar a eliminação de fibras ou partículas e reter as partículas eliminadas pelo corpo. A eficiência de eliminação e de retenção de partículas das roupas devem ser avaliadas durante a qualificação da roupa. As roupas devem ser embaladas e dobradas de forma a permitir que os operadores vistam a roupa sem contacto com a superfície externa da roupa e para evitar que a roupa entre em contacto com o chão.

- 2) Grau C: Os cabelos, rostos, e barbas devem ser cobertos. Deve-se vestir um traje de uma ou duas peças, com punhos apertados, alto no pescoço e sapatos desinfetados ou coberturas de sapatos. Essas roupas devem minimizar a queda de fibras e partículas.
- 3) Grade D: Os cabelos, rostos, e barbas devem ser cobertos. Deve-se vestir um traje de protecção geral e sapatos desinfetados ou com coberturas de sapatos. Devem ser tomadas medidas adequadas para evitar qualquer entrada de contaminantes do exterior na área limpa.
- 4) O uso adicional de luvas e máscara facial pode ser necessário em áreas de grau C e D ao realizar actividades com riscos de contaminação definidos pelo CCS.

- 7.14 A preparação de vestuário em salas limpas deve ser realizada em vestiários com um grau de limpeza adequada para garantir que a limpeza de traje seja mantida. As roupas externas, incluindo meias (excepto a roupa íntima pessoal), não devem ser trazidas para as salas de vestuário que levam directamente às áreas de grau B e C. Para os graus B e C, deve-se utilizar trajes de protecção de uma ou duas peças que cubram todo o comprimento dos braços e das pernas, e meias que cubram os pés antes de entrar nos vestiários. As roupas e as meias de trabalho não devem representar risco de contaminação para a área de vestiário ou para os processos de fabrico.
- 7.15 Cada operador deve vestir roupas de protecção limpas e esterilizados de tamanho adequado sempre que entrar em áreas de grau B ou A (incluindo coberturas para os olhos e máscaras). O período máximo de uso do traje esterilizado antes da substituição durante um turno deve ser definido como parte da qualificação das roupas.
- 7.16 As luvas devem ser regularmente desinfetadas durante as operações. As roupas e as luvas devem ser substituídas imediatamente se ficarem danificadas e apresentarem qualquer risco de contaminação do produto.
- 7.17 As roupas reutilizáveis utilizadas em áreas limpas devem ser lavadas numa lavandaria adequadamente segregada das operações de produção, utilizando um processo qualificado que garanta que as roupas não sejam danificadas ou contaminadas por fibras ou partículas durante o processo de lavagem repetido. As instalações da lavandaria não devem introduzir risco de contaminação ou de contaminação cruzada. O manuseamento e uso

inadequados das roupas podem danificar as fibras e aumentar o risco de dissipação de partículas. Após a lavagem e antes da embalagem, as roupas devem ser inspeccionadas visualmente quanto a danos e limpeza visual. Os processos de gestão de roupas devem ser avaliados e determinados como parte do programa de qualificação de roupas e devem incluir um número máximo de ciclos de lavagem e esterilização.

- 7.18 As actividades em áreas limpas que não são críticas para os processos de produção devem ser mantidas ao mínimo, especialmente quando são realizadas as operações assépticas. O movimento de pessoal deve ser lento, controlado e ordenada para evitar a dissipação excessiva de partículas e organismos devido a uma actividade excessivamente vigorosa. Os operadores que realizam operações assépticas devem seguir a técnica asséptica durante todo o processo para evitar as mudanças no fluxo de ar que possam introduzir ar de qualidade inferior na zona crítica. O movimento adjacente à zona crítica deve ser restrito e a obstrução do caminho do fluxo de ar unidirecional (primeiro ar) deve ser evitada. Uma revisão dos estudos de visualização do fluxo de ar deve ser considerada como parte do programa de formação.

8. Produção e técnicas de produção específicas

Produtos esterilizados terminalmente

- 8.1 A preparação de componentes e materiais deve ser realizada pelo menos na sala limpa de Grau D para limitar o risco de contaminação microbiana, endotoxina/pirogénio e de partículas, de modo que o produto seja adequado para esterilização. Quando o produto apresentar alto ou anormal risco de contaminação microbiana (por exemplo, o produto suporta activamente o crescimento microbiano, o produto tem que ficar aguardado por longos períodos antes do enchimento ou o produto não é processado principalmente em recipientes fechados), a preparação deve ser realizada pelo menos num ambiente de Grau C. A preparação de pomadas, cremes, suspensões e emulsões deve ser realizada pelo menos num ambiente de Grau C antes da esterilização terminal.
- 8.2 Os recipientes e componentes de embalagem primária devem ser limpos utilizando processos validados para garantir que a contaminação por partículas, endotoxina/pirogénio e carga microbiana seja controlada adequadamente.
- 8.3 O enchimento de produtos esterilizados terminalmente deve ser realizado pelo menos num ambiente de Grau C.
- 8.4 Quando o CCS identificar que o produto apresenta um risco anormal de contaminação a partir do ambiente, por exemplo, a operação de enchimento é lenta, os recipientes têm gargalo largo ou ficam expostos por mais do que alguns segundos antes do fechamento, o produto deve ser enchido em ambiente de Grau A com pelo menos um ambiente circundante de Grau C.
- 8.5 O processamento da solução a granel deve incluir uma etapa de filtração

com um filtro retentor de microorganismos, quando possível, para reduzir os níveis de biocarga e partículas antes do enchimento nos recipientes do produto final, e deve haver um tempo máximo permitido entre a preparação e o enchimento.

- 8.6 Exemplos de operações a serem realizadas em cada grau estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Exemplos de operações e níveis de limpeza para a preparação e processamento de produtos esterilizados terminalmente

Grau A	- Enchimento de produtos de alto risco.
Grau C	- Preparação de soluções de alto risco. - Enchimento de produtos.
Grau D	- Preparação de soluções e componentes para posterior enchimento.

Preparação e processamento asséptico

- 8.7 O processo asséptico deve ser claramente definido. Os riscos associados ao processo asséptico e quaisquer requisitos associados devem ser identificados, avaliados e controlados adequadamente. O CCS do estabelecimento deve definir claramente os critérios de aceitação para esses controlos, requisitos de monitorização e a revisão de sua eficácia. Os métodos e procedimentos para controlar estes riscos devem ser descritos e implementados. Os riscos residuais aceites devem ser documentados formalmente.
- 8.8 Precauções devem ser tomadas para minimizar a contaminação microbiana, endotoxinas/pirogénios e de partículas, de acordo com o CCS do estabelecimento, durante a preparação do ambiente asséptico, durante todas as etapas de processamento (incluindo as etapas antes e depois da esterilização do produto a granel) e até que o produto seja selado no seu recipiente final. A presença de materiais facilmente gera partículas e fibras deve ser minimizada em salas limpas.
- 8.9 Quando possível, deve-se considerar o uso de equipamentos como RABS, isoladores ou outros sistemas para reduzir a necessidade de intervenções críticas na área de grau A e minimizar o risco de contaminação. Através de robots e processos automáticos também podem ser consideradas para eliminar intervenções críticas directas humanas (por exemplo, túnel de ar quente, liofilizador de carregamento automatizado, esterilização no local).
- 8.10 Exemplos de operações a serem realizadas em cada grau ambiental estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Exemplos de operações e níveis de limpeza para a preparação e

processamento de produtos esterilizados

<p>Grau A</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Montagem asséptica de equipamentos de enchimento. - Ligações feitas em condições assépticas (onde as superfícies de contacto do produto esterilizados são expostas) que estão após o filtro final esterilizante. Estas ligações devem ser esterilizadas por vapor no local sempre que possível. - Formulação e mistura asséptica. - Reposição de produtos a granel estéreis, recipientes e tampas. - Remoção e arrefecimento de itens não protegidos (por exemplo, sem embalagem) de esterilizadores. - Estadiamento e transporte de componentes de embalagem primária estéreis na linha de enchimento asséptico enquanto não embalados. - Enchimento asséptico, fechamento de recipientes, como ampolas, fechamento de frascos, transferência de frascos abertos ou parcialmente tampados. - Carregamento de um liofilizador.
<p>Grau B</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suporte circundante para grau A (quando não está dentro do isolador). - Transporte ou estadiamento, desde que protegido do ambiente circundante, de equipamentos, componentes e itens auxiliares para introdução na área de grau A.
<p>Grau C</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Preparação de soluções a serem filtradas, incluindo amostragem e distribuição.
<p>Grau D</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Limpeza de equipamentos. - Manuseamento de componentes, equipamentos e acessórios após a limpeza.

	<ul style="list-style-type: none"> - Montagem asséptica sob fluxo de ar filtrado por HEPA de componentes, equipamentos e acessórios limpos antes da esterilização. - Montagem de Sistemas de Uso Único (SUS) fechados e esterilizados, utilizando dispositivo de ligação estéril intrínseco.
--	--

- 8.11 Para produtos estéreis nos quais a formulação final não pode ser filtrada, deve-se considerar o seguinte:
- 1) Todos os equipamentos de contacto com o produto e os componentes deste devem ser esterilizados antes do uso.
 - 2) Todos os produtos intermédios ou matérias-primas devem ser esterilizados e adicionados de forma asséptica.
 - 3) Soluções a granel ou produtos intermédios devem ser esterilizados.
- 8.12 O desembulhamento, a montagem e a preparação de equipamentos esterilizados, componentes e itens acessórios com contacto directo ou indirecto com o produto devem ser tratados como um processo asséptico e realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B. A preparação da linha de enchimento e o enchimento do produto estéril devem ser tratados como um processo asséptico e realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B. Quando um isolador é utilizado, o fundo deve estar em conformidade com n.º 4.20.
- 8.13 A preparação e o enchimento de produtos estéreis, como pomadas, cremes, suspensões e emulsões, devem ser realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B quando o produto e os componentes estão expostos ao ambiente e o produto não é posteriormente filtrado (através de filtro de grau esterilizante) ou esterilizado terminalmente. Quando um isolador ou RABS é utilizado, o ambiente circundante deve estar em conformidade com n.º 4.20.
- 8.14 As ligações assépticas devem ser realizadas na área de grau A com um ambiente circundante de grau B, a menos que sejam posteriormente esterilizadas no local ou efectuadas com dispositivos de ligação estéril intrínseco estéreis que minimizem qualquer contaminação potencial a partir do ambiente imediato. Dispositivos de ligação estéril intrínseco devem ser concebidos para mitigar o risco de contaminação. Quando um isolador é utilizado, o ambiente circundante deve estar em conformidade com n.º 4.20. As ligações assépticas devem ser avaliadas adequadamente e a sua eficácia verificada. Para os requisitos de dispositivos de ligação estéril intrínseco, *vide* n.ºs 8.129 e 8.130.
- 8.15 As manipulações assépticas (incluindo dispositivos de ligação não estéril intrínseco) devem ser minimizadas por meio de concepções de *design*, como seja por equipamentos pré-montados e esterilizados. Sempre que possível, os condutos e equipamentos de contacto com o produto devem

ser pré-montados e esterilizados no local.

- 8.16 Deve haver uma lista autorizada de intervenções permitidas e qualificadas, tanto inerentes quanto correctivas, que possam ocorrer durante a produção (*vide* n.º 9.34). As intervenções devem ser cuidadosamente concebidas para garantir que o risco de contaminação do ambiente, do processo e do produto seja eficazmente minimizado. O processo de concepção das intervenções deve incluir a consideração de qualquer impacto sobre os fluxos de ar e as superfícies e produtos críticos. Soluções através de obras de engenharia devem ser utilizadas sempre que possível para minimizar a incursão de operadores durante a intervenção. A técnica asséptica deve ser observada em todos os momentos, incluindo a utilização adequada de ferramentas estéreis para manipulações. Os procedimentos que listam os tipos de intervenções inerentes e correctivas e como realizá-las devem ser primeiramente avaliados por gestão de riscos e Simulações do Processo Asséptico (SPA), e devem ser mantidos actualizados. As intervenções não qualificadas devem ser utilizadas apenas em circunstâncias excepcionais, com devida consideração dos riscos associados à intervenção e com a autorização da unidade de qualidade. Os detalhes da intervenção realizada devem ser objecto de avaliação de risco, registados e totalmente investigados sob o sistema de garantia de qualidade do fabricante. Qualquer intervenção não qualificada deve ser minuciosamente avaliada pelo departamento de qualidade e considerada durante a disposição do lote.
- 8.17 As intervenções e paralisações devem ser registadas no registo de lote. Cada paralisação ou intervenção na linha deve ser suficientemente documentada nos registos de lote com o tempo associado, duração do evento e operadores envolvidos (*vide* n.º 9.34)
- 8.18 A duração de cada aspecto da preparação e processamento asséptico deve ser minimizada e limitada a um tempo máximo definido e validado, incluindo:
- 1) O intervalo de tempo entre a limpeza, secagem e esterilização de equipamentos, componentes e recipientes;
 - 2) O intervalo de tempo para equipamentos, componentes e recipientes esterilizados antes da utilização e entre o enchimento/montagem;
 - 3) O intervalo de tempo num ambiente descontaminado, como o RABS ou isolador, antes da utilização.
 - 4) O tempo entre o início da preparação de um produto e a sua esterilização ou filtração através de um filtro retentor de microrganismos (se aplicável), até o final do processo de enchimento asséptico. Deve haver um tempo máximo permitido para cada produto que leve em consideração a sua composição e a condição de armazenamento prescrita;
 - 5) O intervalo de tempo para o produto esterilizado mantido antes do enchimento.
 - 6) O tempo de processamento asséptico;

7) O tempo de enchimento.

- 8.19 As operações assépticas (incluindo Simulação do Processo Asséptico) devem ser observadas regularmente por pessoal com competências específicas em processamento asséptico para verificar a execução correcta das operações, incluindo o comportamento do operador na sala limpa, abordando práticas inadequadas, se detectadas.

Finalização de produtos estéreis

- 8.20 Os recipientes de embalagem primária abertos devem ser mantidos em condições de grau A com o ambiente circundante adequado para a tecnologia, conforme o descrito no n.º 4.20. Para os frascos parcialmente fechados ou seringas pré-preenchidas (*vide* n.º 8.126).
- 8.21 Os recipientes finais devem ser fechados por métodos validados adequadamente.
- 8.22 Quando os recipientes finais são fechados por fusão, por exemplo, pelo processo *Blow-Fill-Seal* (BFS), *Form-Fill-Seal* (FFS), bolsas para Parenterais de Pequeno e Grande Volume, ampolas de vidro ou plástico, os parâmetros críticos e variáveis que afectam a integridade fechamento, devem ser avaliados, determinados, controlados e monitorizados de forma eficaz durante as operações. Ampolas de vidro, unidades BFS e recipientes de pequeno volume (≤ 100 ml) fechados por fusão devem ser submetidos a testes de integridade de 100% utilizando métodos validados. Para recipientes de grande volume (> 100 ml) fechados por fusão, a amostragem reduzida pode ser aceitável quando cientificamente justificada e baseada em dados que demonstrem a consistência do processo existente e um alto nível de controlo do processo. Deve-se observar que a inspecção visual não é considerada um método aceitável de teste de integridade.
- 8.23 As amostras de produtos utilizando sistemas que não sejam de fusão devem ser retiradas e verificadas quanto à integridade utilizando métodos validados. A frequência dos testes deve ser baseada no conhecimento e experiência acerca dos recipientes e do sistema de fechamento utilizados. Um plano de amostragem cientificamente justificado deve ser utilizado. O tamanho da amostra deve ser baseado em informações, como gestão de fornecedores aprovados, especificações dos componentes de embalagem e conhecimento do processo de fabrico.
- 8.24 Os recipientes selados a vácuo devem ser testados quanto à manutenção do vácuo após um período pré-determinado adequado antes da certificação e libertação do lote e ainda dentro do prazo de validade estipulado.
- 8.25 A validação da integridade do fechamento do recipiente deve levar em consideração quaisquer requisitos de transporte ou remessa que possam afectar negativamente a integridade do recipiente (por exemplo, por descompressão ou temperaturas extremas).
- 8.26 Quando o equipamento utilizado para a colocação de tampas dos frascos gerar grande quantidade de partículas não viáveis, devem ser tomadas medidas para prevenir a contaminação por partículas, como localizar o

equipamento numa sala de trabalho fisicamente separada, equipada com extracção de ar adequada.

- 8.27 A compressão de tampas nos frascos envasados de forma asséptica pode ser realizada como um processo asséptico utilizando tampas esterilizadas ou como um processo limpo fora da área de processo asséptico. Quando adoptada a última abordagem, os frascos devem ser protegidos por condições de grau A até o ponto de saída da área de processo asséptico e, posteriormente, os frascos parcialmente fechados devem ser protegidos com um fornecimento de ar de grau A até que a tampa tenha sido cravada. O ambiente de fundo do fornecimento de ar de grau A deve atender aos requisitos para pelo menos grau D. Quando a cravação é um processo manual, ela deve ser realizada em condições de grau A, seja num isolador concebido adequadamente ou na área de grau A com um ambiente de fundo de grau B.
- 8.28 Quando a compressão de tampas de produtos estéreis envasados de forma asséptica é realizada como um processo limpo com protecção de ar de grau A, os frascos com falta de tampas ou deslocadas devem ser rejeitados antes de serem comprimidos. Os métodos automatizados de detecção de altura de tampa adequadamente qualificados devem ser implementados.
- 8.29 Quando a intervenção humana é necessária na estação de trabalho para a compressão de tampas os frascos, as medidas técnicas e organizacionais adequadas devem ser utilizadas para evitar contacto directo com os frascos e minimizar a contaminação. Os RABS e isoladores podem ser benéficos para garantir as condições necessárias.
- 8.30 Todos os recipientes envasados de produtos parenterais devem ser inspeccionados individualmente quanto a contaminação externa ou outros defeitos. A classificação e o nível crítico dos defeitos devem ser determinadas durante a qualificação e baseadas no risco e no conhecimento histórico. Os factores a serem considerados incluem, mas não se limitam a, o potencial impacto do defeito no paciente e na via de administração. Os diferentes tipos de defeitos devem ser categorizados e o desempenho do lote deve ser analisado. Os lotes com níveis incomuns de defeitos, quando comparados com os números de defeitos de rotina para o processo (com base em dados de rotina e de tendência), devem ser investigados. Uma base de dados de defeitos deve ser criada e mantida, a qual engloba todas as categorias conhecidas de defeitos. A base de dados de defeitos deve ser utilizada para a formação do pessoal de produção e da garantia de qualidade. Os defeitos críticos não devem ser identificados durante qualquer amostragem e inspecção subsequentes de recipientes aprovados na inspecção original. Qualquer defeito crítico identificado posteriormente deve desencadear uma investigação, pois indica uma possível falha no processo de inspecção original.
- 8.31 Quando é utilizado o método de inspecção manual, o mesmo deve ser realizado sob condições adequadas e controlado de iluminação e fundo. As taxas de inspecção devem ser controladas e qualificadas de forma adequada. Os operadores que realizam a inspecção devem passar por uma

qualificação de inspecção visual (com lentes correctivas, se normalmente utilizam óculos) pelo menos uma vez por ano. A qualificação deve ser realizada com amostras adequadas dos conjuntos da base de dados de defeitos do fabricante, levando em consideração os piores casos (por exemplo, tempo de inspecção, velocidade da linha nos casos em que o produto é transferido ao operador por uma esteira, tamanho do recipiente ou estado de fadiga) e deve incluir a consideração quanto a verificações de visão. As distrações do operador devem ser minimizadas e devem ser feitas pausas frequentes, de duração adequada, no processo de inspecção.

- 8.32 Quando é utilizado método automatizado de inspecção, o processo deve ser validado para detectar defeitos conhecidos (que podem afectar a qualidade ou segurança do produto) e validado ser igual ou melhor que método de inspecção manual. O desempenho do equipamento deve ser testado utilizando defeitos representativos antes do início e a intervalos regulares durante o lote.
- 8.33 Os resultados da inspecção devem ser registados e os tipos e números de defeitos devem ser acompanhados ao longo do tempo. Os níveis de rejeição para os vários tipos de defeitos também devem ser acompanhados com base em princípios estatísticos. O impacto em produtos no mercado deve ser avaliado como parte da investigação quando as tendências adversas forem observadas.

Esterilização

- 8.34 Quando possível, o produto acabado deve ser esterilizado terminalmente, utilizando um processo de esterilização validado e controlado, uma vez que isso fornece uma maior garantia de esterilidade do que um processo de filtração estéril validado e controlado e/ou processo asséptico. Quando não é possível que um produto passe por esterilização terminal, deve-se considerar a utilização de tratamento térmico terminal pós-processo asséptico, combinado com processo asséptico para proporcionar uma maior garantia de esterilidade.
- 8.35 A selecção, a concepção e a localização do equipamento e do ciclo/programa utilizados para a esterilização devem ser baseadas em princípios científicos e dados que demonstrem a repetibilidade e fiabilidade do processo de esterilização. Todos os parâmetros devem ser definidos e, quando críticos, devem ser controlados, monitorizados e registados.
- 8.36 Todos os processos de esterilização devem ser validados. Os estudos de validação devem levar em conta a composição do produto, as condições de armazenamento e o tempo máximo entre o início da preparação de um produto ou material a ser esterilizado e a sua esterilização. Antes que qualquer processo de esterilização seja adoptado, a sua adequação ao produto e equipamento e a sua eficácia em alcançar consistentemente as condições desejadas de esterilização em todas as partes de cada tipo de carga a ser processada deve ser validada, principalmente por meio de medições físicas e, quando adequado, adicionar Indicadores Biológicos

(BI). Para uma esterilização eficaz, todo o produto e as superfícies do equipamento e dos componentes devem ser submetidos ao tratamento necessário e o processo deve ser concebido para garantir que isso seja alcançado.

- 8.37 Deve-se dar atenção especial quando o método de esterilização adoptado para o produto não é descrito na edição actual da Farmacopeia ou quando é utilizado para um produto que não se trata de uma solução aquosa simples. Quando possível, a esterilização por calor é o método de escolha.
- 8.38 As configurações de carga padronizadas e validadas devem ser estabelecidas para todos os processos de esterilização e os padrões de carga devem ser regularmente revalidados. As cargas máximas e mínimas também devem ser consideradas como parte da estratégia geral de validação de carga.
- 8.39 A validade do processo de esterilização deve ser revista e verificada em intervalos programados com base no risco. Os ciclos de esterilização por calor devem ser revalidados com uma frequência mínima anual para padrões de carga que são considerados os piores casos. Outros padrões de carga devem ser validados com uma frequência justificada no CCS.
- 8.40 Os parâmetros operacionais de rotina devem ser estabelecidos e seguidos para todos os processos de esterilização, por exemplo, parâmetros físicos e padrões de carregamento.
- 8.41 Deve haver mecanismos para detectar um ciclo de esterilização que não esteja em conformidade com os parâmetros validados. Qualquer esterilização falhada ou que se desviou do processo validado (por exemplo, tem ciclos de aquecimento com fases mais longas ou mais curtas) deve ser investigada.
- 8.42 Os Indicadores biológicos adequados colocados em locais adequados devem ser considerados como um método adicional para apoiar a validação do processo de esterilização. Os Indicadores biológicos devem ser armazenados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante. Quando os indicadores biológicos são utilizados para apoiar a validação ou monitorizar um processo de esterilização (por exemplo, com óxido de etileno), os controlos positivos devem ser testados para cada ciclo de esterilização. Se os indicadores biológicos forem utilizados, as precauções rigorosas devem ser tomadas para evitar a transferência de contaminação microbiana para os processos de fabrico ou outros testes. Apenas só pelos resultados dos indicadores biológicos, esses não devem ser utilizados para substituir outros parâmetros críticos e elementos de concepção do processo.
- 8.43 A fiabilidade dos indicadores biológicos é importante. Os fornecedores devem ser qualificados e as condições de transporte e armazenamento devem ser controladas para que a qualidade dos indicadores biológicos não seja comprometida. Antes de utilizar um novo lote de indicadores biológicos, o grupo, a pureza e a identidade do organismo indicador do lote devem ser verificadas. Para outros parâmetros críticos, como o valor D e o valor Z, o certificado do lote fornecido pelo fornecedor qualificado pode

ser normalmente utilizado.

- 8.44 Deve haver um meio claro de diferenciar os produtos, equipamentos e componentes não estéreis e esterilizados. Os equipamentos como cestos ou bandejas utilizadas para transportar produtos, outros itens de equipamento e/ou componentes devem ser claramente rotulados (ou rastreados electronicamente) com o nome do produto e o número do lote e uma indicação de que foi ou não esterilizado. Os indicadores como a fita de autoclave ou os indicadores de irradiação podem ser utilizados, quando adequado, para indicar se um lote (ou material de sub-lote, componente ou equipamento) passou por um processo de esterilização. No entanto, estes indicadores mostram apenas que o processo de esterilização ocorreu; não indicam a esterilidade do produto ou a obtenção do nível de garantia de esterilidade necessário.
- 8.45 Os registos de esterilização devem estar disponíveis para cada operação de esterilização. Cada ciclo de esterilização deve ter um identificador exclusivo. A conformidade deve ser revista e aprovada como parte do procedimento de certificação ou libertação do lote.
- 8.46 Os materiais, equipamentos e componentes devem ser esterilizados por métodos validados adequados ao material específico, quando necessário. A protecção adequada após a esterilização deve ser fornecida para evitar a recontaminação. Se os itens esterilizados não forem utilizados imediatamente após a esterilização, devem ser armazenados em embalagens devidamente seladas e deve ser respeitado o tempo máximo de espera estabelecido. Quando justificado, os componentes que foram embalados com várias camadas de embalagem estéril não precisam de ser armazenados numa sala limpa, se a integridade e a configuração da embalagem estéril permitirem que os itens sejam prontamente desinfetados durante a transferência pelos operadores para o grau A (por exemplo, pela utilização de múltiplas coberturas estéreis que podem ser removidas em cada transferência do grau inferior para o grau superior). Quando a protecção é alcançada por contenção em embalagem selada, este processo de embalagem deve ser realizado antes da esterilização.
- 8.47 Quando os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares são esterilizados em embalagens seladas e depois transferidos para a área de grau A, isso deve ser feito utilizando métodos validados adequados (por exemplo, passagens de transferências ou antecâmaras) com a desinfecção paralela da parte externa da embalagem selada. A utilização da tecnologia de portas de transferência rápida também deve ser considerada. Estes métodos devem ser demonstrados como eficazes no controlo do risco potencial de contaminação das áreas de grau A e grau B. Da mesma forma, o procedimento de desinfecção deve ser demonstrado como eficaz na redução de qualquer contaminação na embalagem para níveis aceitáveis para a entrada do item nas áreas de grau B e grau A.
- 8.48 Quando os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares são esterilizados em embalagens ou recipientes selados, a embalagem deve ser qualificada para minimizar o risco de contaminação por partículas,

microbianas, endotoxinas/pirogénios ou produtos químicos e para ser compatível com o método de esterilização seleccionado. O processo de selagem da embalagem deve ser validado. A validação deve considerar a integridade do sistema de barreira protectora estéril, o intervalo de tempo máximo mantido antes da esterilização e o prazo de validade mais longo atribuído aos itens esterilizados. A integridade do sistema de barreira protectora estéril para cada um dos itens esterilizados deve ser verificado antes da utilização.

- 8.49 Para os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares que não são uma parte de contacto directo ou indirecto com o produto e são necessários para o processo asséptico, mas não podem ser esterilizados, um processo eficaz e validado de desinfecção e transferência deve ser estabelecido. Estes itens, uma vez desinfectados, devem ser protegidos para evitar recontaminação. Estes itens, e outros que representam vias potenciais de contaminação, devem ser incluídos no programa de monitorização ambiental.

Esterilização por calor

- 8.50 Cada ciclo de esterilização térmica deve ser registado electronicamente ou em papel, utilizando equipamentos com precisão e exactidão adequadas. O sistema deve ter salvaguardas ou redundância nos seus instrumentos de controlo e monitorização para detectar um ciclo que não esteja em conformidade com os requisitos dos parâmetros do ciclo validado e parar ou reprovar este ciclo (por exemplo, pela utilização de sondas dúplex ou duplas ligadas a sistemas independentes de controlo e monitorização).
- 8.51 A posição das sondas de temperatura utilizadas para controlo e registo deve ser determinada durante a validação e seleccionada com base na concepção do sistema e para registar e representar correctamente as condições do ciclo de rotina. Os estudos de validação devem ser concebidos para demonstrar a adequação do controlo do sistema e das localizações das sondas de registo, e devem incluir a verificação da função e localização dessas sondas através da utilização de uma sonda de monitorização independente localizada na mesma posição durante a validação.
- 8.52 Todo o carregamento deve atingir a temperatura requerida antes que a medição do período de tempo de esterilização comece. Para os ciclos de esterilização controlados através da utilização de uma sonda de referência dentro do carregamento, devem ser dadas considerações específicas para assegurar que a temperatura da sonda do carregamento seja controlada dentro de uma faixa de temperatura definida antes do início do ciclo.
- 8.53 Após a conclusão da fase de alta temperatura de um ciclo de esterilização por calor, devem ser tomadas precauções contra a contaminação de um carregamento esterilizado durante o arrefecimento. Qualquer líquido ou gás de arrefecimento que entre em contacto com o produto ou material esterilizado deve ser esterilizado.
- 8.54 Nos casos em que a libertação paramétrica foi autorizada, um sistema robusto deve ser aplicado à validação do ciclo de vida do produto e à

monitorização de rotina do processo de fabrico. Este sistema deve ser revisto regularmente.

Esterilização por calor húmido

- 8.55 A esterilização com calor húmido pode ser realizada com vapor (contacto directo ou indirecto), mas também inclui outros sistemas, como sistemas de água superaquecida (ciclos em cascata ou de imersão) que podem ser utilizados para recipientes que podem ser danificados por outras concepções de ciclo (por exemplo, recipientes *Blow-Fill-Seal*, sacos de plástico).
- 8.56 Os itens a serem esterilizados, que não sejam produtos em recipientes selados, devem estar secos, embalados num sistema de barreira protectora que permita a remoção do ar e a penetração do vapor e que impeça a recontaminação após a esterilização. Todos os itens carregados devem estar secos ao serem removidos do esterilizador. A secura da carga deve ser confirmada por inspecção visual como parte da aceitação do processo de esterilização.
- 8.57 Para os itens porosos, no ciclo de esterilização (itens duros), o tempo, a temperatura e a pressão devem ser utilizados para monitorizar o processo e devem ser registados. Cada item esterilizado deve ser inspeccionado quanto a danos, integridade do material de embalagem e humidade ao ser removido da autoclave. Qualquer item considerado inadequado para o propósito deve ser removido da área de fabrico e uma investigação deve ser realizada.
- 8.58 Para autoclaves capazes de realizar ciclos de esterilização com pré-vácuo, a temperatura deve ser registada no dreno da câmara durante todo o período de esterilização. As sondas de carga também podem ser utilizadas, quando adequado, mas o sistema de controlo deve permanecer relacionado com a validação da carga. Para sistemas de esterilização a vapor no local, a temperatura deve ser registada em locais adequados de drenagem de água condensada durante todo o período de esterilização.
- 8.59 A validação de ciclos porosos deve incluir o cálculo do tempo de equilibração, do tempo de exposição, da correlação entre pressão e temperatura e da faixa de temperatura mínima/máxima durante a exposição. A validação de ciclos de fluidos deve incluir a temperatura, o tempo e F0. Os parâmetros críticos de processamento devem estar sujeitos a limites definidos (incluindo tolerâncias adequadas) e devem ser confirmados como parte dos critérios de aceitação validados e dos critérios de aceitação do ciclo de rotina.
- 8.60 Os testes de vazamento no esterilizador devem ser realizados regularmente (normalmente semanalmente) quando uma fase de vácuo faz parte do ciclo ou quando o sistema retorna, pós-esterilização, a uma pressão inferior à do ambiente circundante do esterilizador.
- 8.61 Deve haver uma garantia adequada de remoção de ar antes e durante a esterilização quando o processo de esterilização inclui purga de ar (por exemplo, cargas de autoclave porosas, câmaras de liofilizador). Para

autoclaves, isso deve incluir um ciclo de teste de remoção de ar (geralmente realizado diariamente) ou a utilização de um sistema de detector de ar. As cargas a serem esterilizadas devem ser concebidas para permitir uma remoção eficaz de ar e passíveis de serem drenadas para evitar a acumulação de água condensada.

- 8.62 A distorção e os danos dos recipientes não rígidos que são esterilizados terminalmente, como os recipientes produzidos pelas técnicas de *Blow-Fill-Seal* ou *Form-Fill-Seal*, devem ser evitados por meio da concepção e do controlo adequados dos ciclos (por exemplo, definindo a pressão, taxas de aquecimento e arrefecimento correctas e padrões de carregamento).
- 8.63 Quando são utilizados sistemas de vapor no local para esterilização (por exemplo, para condutos fixos, recipientes e câmaras de liofilização), o sistema deve ser concebido e validado adequadamente para garantir que todas as partes do sistema sejam submetidas ao tratamento necessário. O sistema deve ser monitorizado quanto à temperatura, pressão e tempo em locais adequados durante a utilização de rotina para garantir que todas as áreas sejam esterilizadas de forma eficaz e reprodutível. Estes locais devem ser demonstrados como sendo representativos e correlacionados com os locais mais lentos para aquecer durante a validação inicial e de rotina. Depois que um sistema foi esterilizado no local com vapor, ele deve permanecer integral e, quando as operações exigirem, mantido sob pressão positiva ou equipado com um filtro de ventilação esterilizante antes da utilização.
- 8.64 Nos ciclos de carga de fluidos em que água superaquecida é utilizada como meio de transferência de calor, a água aquecida deve alcançar consistentemente todos os pontos de contacto necessários. Os estudos de qualificação iniciais devem incluir o mapeamento de temperatura de toda a carga. Devem ser realizadas verificações rotineiras no equipamento para garantir que os bicos (onde a água é introduzida) não estejam bloqueados e os drenos permaneçam livres de detritos.
- 8.65 A validação da esterilização de cargas de fluidos em autoclaves com água superaquecida deve incluir o mapeamento da temperatura de toda a carga e estudos de penetração de calor e reprodutibilidade. Todas as partes da carga devem aquecer uniformemente e atingir a temperatura desejada pelo tempo especificado. As sondas de monitorização de temperatura de rotina devem ser correlacionadas às posições de pior caso identificadas durante o processo de qualificação.

Esterilização por calor seco

- 8.66 A esterilização por calor seco utiliza altas temperaturas de ar ou gás para esterilizar um produto ou artigo. A esterilização por calor seco é particularmente útil na remoção térmica de contaminantes termicamente resistentes difíceis de eliminar, como endotoxinas/pirogénos, e é frequentemente utilizada na preparação de componentes para o enchimento asséptico. A combinação de tempo e temperatura a que o produto, componentes ou equipamentos são expostos deve produzir um

nível adequado e reprodutível de letalidade e/ou inativação/remoção de endotoxina/pirogénio quando operado em rotina dentro dos limites estabelecidos. O processo pode ser operado numa estufa ou num processo de túnel contínuo, por exemplo, para esterilização e despirogenização de recipientes de vidro.

8.67 Os túneis de esterilização/despirogenação por calor seco devem ser configurados para garantir que o fluxo de ar proteja a integridade e o desempenho da zona de esterilização de grau A, mantendo diferenciais de pressão e fluxo de ar adequados através do túnel. Devem ser estabelecidos e monitorizados perfis de diferença de pressão de ar, os desvios em relação aos limites estabelecidos devem ser investigados adequadamente. O impacto de qualquer mudança de fluxo de ar deve ser avaliado para garantir que o perfil de aquecimento seja mantido. Todo o ar fornecido ao túnel deve passar por pelo menos um filtro HEPA e testes regulares (pelo menos duas vezes por ano) devem ser realizados para demonstrar a integridade do filtro de ar. Quaisquer partes do túnel que entram em contacto com componentes esterilizados devem ser adequadamente esterilizadas ou desinfectadas. Os parâmetros críticos do processo que devem ser considerados durante a validação e/ou o processamento de rotina devem incluir:

- 1) Velocidade da esteira ou tempo de permanência na zona de esterilização.
- 2) Temperatura - temperaturas mínimas e máximas.
- 3) Penetração de calor no material ou artigo.
- 4) Distribuição e uniformidade do calor.
- 5) Fluxos de ar determinados pelos perfis de diferencial de pressão do ar correlacionados com os estudos de distribuição e penetração de calor.

8.68 Quando um processo térmico é utilizado como parte do processo de despirogenização para qualquer componente ou equipamento/material em contacto com o produto, estudos de validação devem ser realizados para demonstrar que o processo fornece um valor F_h adequado e resulta numa redução mínima de 3 logaritmos na concentração de endotoxina. Quando isso for atingido, não há necessidade adicional de demonstrar a esterilização nesses casos.

8.69 Os recipientes contaminados com endotoxina devem ser utilizados durante a validação e devem ser cuidadosamente geridos com a realização de uma reconciliação completa. Os recipientes devem ser representativos dos materiais normalmente processados (em relação à composição dos materiais de embalagem, porosidade, dimensões, volume nominal). A quantificação de endotoxinas e a eficiência de recuperação também devem ser demonstradas.

8.70 Os fornos de calor seco são geralmente utilizados para esterilizar ou despirogenizar componentes de embalagem primária, excipientes ou substâncias activas, mas também podem ser utilizados para outros

processos. Eles devem ser mantidos em pressão positiva em relação a áreas limpas de grau inferior durante todo o processo de esterilização e armazenamento pós-esterilização, a menos que a integridade da embalagem seja mantida. Todo o ar que entra no forno deve passar por um filtro HEPA. Os parâmetros críticos do processo que devem ser considerados na qualificação e/ou processamento de rotina devem incluir:

- 1) Temperatura.
- 2) Tempo/período de exposição.
- 3) Pressão da câmara (para manutenção da sobrepressão).
- 4) Velocidade do ar.
- 5) Qualidade do ar dentro do forno.
- 6) Penetração de calor no material/artigo (pontos de aquecimento lento).
- 7) Distribuição/uniformidade de calor.
- 8) Padrão de carga e configuração dos artigos a serem esterilizados/despirogenados, incluindo cargas mínimas e máximas.

Esterilização por irradiação

- 8.71 A esterilização por irradiação é utilizada principalmente para a esterilização de materiais e produtos sensíveis ao calor. A radiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização.
- 8.72 Os procedimentos de validação devem garantir que os efeitos da variação na densidade do produto e das embalagens sejam considerados.

Esterilização por óxido de etileno

- 8.73 Este método só deve ser utilizado quando nenhum outro método for praticável. Durante a validação do processo, deve ser demonstrado que não há efeito prejudicial sobre o produto e que as condições e o tempo concedido para a eliminação de qualquer gás residual de óxido de etileno (OE) e produtos de reacção resultam em limites definidos como aceitáveis para o produto ou material em questão.
- 8.74 O contacto directo entre o gás e as células microbianas é essencial, e precauções devem ser tomadas para evitar a presença de microorganismos que possam estar dentro de materiais como cristais ou proteínas secas. A natureza, a porosidade e a quantidade dos materiais de embalagem podem afectar significativamente o processo.
- 8.75 Antes da exposição ao gás, os materiais devem ser trazidos ao equilíbrio com a humidade e a temperatura necessárias para o processo. Quando o vapor é utilizado para condicionar a carga para a esterilização, ele deve ser de qualidade adequada. O tempo necessário para isso deve ser ponderado com a necessidade oposta de minimizar o tempo antes da esterilização.
- 8.76 Cada ciclo de esterilização deve ser monitorizado com indicadores biológicos adequados, utilizando o número adequado de unidades de teste distribuídas em toda a carga, em locais definidos e identificados como

piores casos durante a validação.

- 8.77 Os parâmetros críticos do processo que podem ser considerados como parte da validação do processo de esterilização e monitorização de rotina incluem:
- 1) Concentração de gás óxido de etileno.
 - 2) Pressão.
 - 3) Quantidade de gás óxido de etileno utilizado.
 - 4) Humidade relativa.
 - 5) Temperatura.
 - 6) Tempo de exposição.
- 8.78 Após a esterilização, a carga deve ser arejada para permitir que o gás OE e/ou seus produtos de reacção sejam dissolvidos do produto embalado para níveis predeterminados. A aeração pode ocorrer dentro da câmara do esterilizador e/ou numa câmara de aeração ou sala de aeração separada. A fase de aeração deve ser validada como parte da validação geral do processo de esterilização por óxido de etileno.

Filtração esterilizante de produtos que não podem ser esterilizados no seu recipiente final

- 8.79 Se o produto não puder ser esterilizado no seu recipiente final, as soluções ou líquidos devem ser esterilizados por filtração através de um filtro estéril de grau esterilizante (com um tamanho nominal de poro de, no máximo 0,22 µm que tenha sido adequadamente validado para obter um filtrado estéril) e subsequentemente enchidos assepticamente num recipiente previamente esterilizado. A selecção do filtro utilizado deve garantir que este seja compatível com o produto e que está de acordo com o descrito na autorização de introdução no mercado (*vide* n.º 8.135)
- 8.80 Os pré-filtros de redução de carga microbiana e/ou filtros de grau esterilizante adequados podem ser utilizados em vários pontos durante o processo de fabrico para garantir uma carga microbiana baixa e controlada do líquido antes do filtro esterilizante final. Devido aos potenciais riscos adicionais de um processo de filtração estéril, em comparação com outros processos de esterilização, uma filtração adicional através de um filtro estéril de grau esterilizante, o mais próximo possível do ponto de enchimento, deve ser considerada como parte de um CCS geral.
- 8.81 A selecção dos componentes para o sistema de filtração e a sua interligação e disposição no sistema de filtração, incluindo pré-filtros, deve ser baseada nos atributos críticos de qualidade do produto, justificada e documentada. O sistema de filtração deve minimizar a geração de fibras e partículas, não causar ou contribuir para níveis inaceitáveis de impurezas, ou possuir características que alterem a qualidade e a eficácia do produto. Da mesma forma, as características do filtro devem ser compatíveis com o fluido e não devem ser afectadas adversamente pelo produto a ser filtrado. A adsorção dos componentes do produto e a extracção/lixiviação dos

componentes do filtro devem ser avaliadas (*vide* n.º 8.135).

- 8.82 O sistema de filtração deve ser concebido para:
- 1) Permitir a operação dentro dos parâmetros de processo validados.
 - 2) Manter a esterilidade do filtrado.
 - 3) Minimizar o número de ligações assépticas necessárias entre o último filtro de grau esterilizante e o enchimento final do produto.
 - 4) Permitir que os procedimentos de limpeza sejam realizados conforme necessário.
 - 5) Permitir que os procedimentos de esterilização, incluindo esterilização no local, sejam realizados conforme necessário.
 - 6) Permitir testes de integridade no local do último filtro de grau esterilizante de 0,22 µm, de preferência como um sistema fechado, antes e após a filtração, conforme necessário. Os métodos de teste de integridade no local devem ser seleccionados para evitar qualquer impacto adverso na qualidade do produto.
- 8.83 A filtração estéril de líquidos deve ser validada de acordo com os requisitos relevantes da Farmacopeia. A validação pode ser agrupada por diferentes dosagens ou apresentações de um produto, mas deve ser feita nas piores condições (por exemplo, produto e condições). A justificativa para o agrupamento deve ser justificada e documentada.
- 8.84 Durante a validação do filtro, sempre que possível, o produto a ser filtrado deve ser utilizado para o teste de retenção bacteriana do filtro de grau esterilizante. Quando o produto a ser filtrado não é adequado para uso no teste de retenção bacteriana, um produto substituto adequado deve ser justificado para uso no teste. O organismo de desafio utilizado no teste de retenção bacteriana deve ser justificado.
- 8.85 Os parâmetros de filtração que devem ser considerados e estabelecidos durante a validação devem incluir:
- 1) O fluido molhante utilizado para testes de integridade do filtro deve ser baseado na recomendação do fabricante do filtro ou o fluido a ser filtrado. A especificação adequada do valor do teste de integridade deve ser estabelecida.
 - 2) Se o sistema for enxaguado ou a integridade for testada no local com um fluido que não seja o produto, as medidas adequadas devem ser tomadas para evitar qualquer efeito prejudicial na qualidade do produto.

As condições do processo de filtração, incluindo:

- 1) Tempo de espera do fluido de pré-filtração e o seu efeito sobre a biocarga.
- 2) Condicionamento do filtro, se necessário, com fluido.
- 3) Tempo máximo de filtração/tempo total em que o filtro está em

contacto com o fluido.

- 4) Pressão máxima de operação.
- 5) Taxa de fluxo.
- 6) Volume máximo de filtração.
- 7) Temperatura.
- 8) O tempo necessário para filtrar um volume conhecido da solução a granel e a diferença de pressão a ser utilizada através do filtro.

8.86 Devem ser implementados controlos de processo rotineiros para garantir a adesão aos parâmetros de filtração validados. Os resultados dos parâmetros críticos do processo devem ser incluídos no registo de lote, incluindo, mas não se limitando ao tempo mínimo necessário para filtrar um volume conhecido de solução a granel e a diferença de pressão através do filtro. Qualquer diferença significativa em relação aos parâmetros críticos durante o fabrico deve ser documentada e investigada.

8.87 A integridade do conjunto montado do filtro esterilizado deve ser verificada por meio de testes de integridade antes do uso (teste de integridade pós-esterilização e pré-uso, ou PUPSIT), para verificar danos e perda de integridade causados pela preparação do filtro antes do uso. Um filtro de grau esterilizante utilizado para esterilizar um fluido deve ser submetido a um teste de integridade não destrutivo após o uso, antes da remoção do filtro da do seu molde. O processo de teste de integridade deve ser validado e os resultados do teste devem estar correlacionados com a capacidade de retenção microbiana do filtro estabelecida durante a validação. Exemplos de testes utilizados incluem o ponto de bolha, o fluxo difusivo, a intrusão de água ou o teste de retenção de pressão. É reconhecido que o PUPSIT nem sempre é possível após a esterilização devido a restrições de processo (por exemplo, a filtração de volumes muito pequenos de solução). Nestes casos, uma abordagem alternativa pode ser adoptada, desde que uma avaliação de risco minuciosa tenha sido realizada e a conformidade seja alcançada por meio da implementação de controlos adequados para mitigar qualquer risco de um sistema de filtração não integral. Os pontos a serem considerados em tal avaliação de risco devem incluir:

- 1) Conhecimento aprofundado e controlo do processo de esterilização do filtro para garantir que o potencial de danos ao filtro seja minimizado.
- 2) Conhecimento aprofundado e controlo da cadeia de abastecimento, incluindo:
 - (1) Instalações de esterilização por contrato;
 - (2) Mecanismos de transporte definidos;
 - (3) Embalagem do filtro esterilizado, para evitar danos ao filtro durante o transporte e o armazenamento.

- 3) Conhecimento aprofundado do processo, como:
- (1) O tipo de produto específico, incluindo carga de partículas e se existe algum risco de impacto nos valores de integridade do filtro, como o potencial de alterar os valores de teste de integridade e, portanto, impedir a detecção de um filtro não integral durante um teste de integridade do filtro pós-uso;
 - (2) Etapa de pré-filtração e processamento, antes do último filtro de grau esterilizante, que removeriam a carga de partículas e clarificariam o produto antes da filtração estéril.
- 8.88 A integridade dos filtros críticos de gases estéreis e de ventilação de ar (que estão directamente ligados à esterilidade do produto) deve ser verificada por teste após o uso, com o filtro a permanecer na montagem ou no seu molde.
- 8.89 A integridade dos filtros de ventilação de ar ou gás não críticos deve ser qualificada e registada em intervalos adequados. Quando os filtros de gás são utilizados por períodos prolongados, o teste de integridade deve ser realizado na instalação e antes da substituição. A duração máxima de uso deve ser especificada e monitorizada com base no risco (por exemplo, considerando o número máximo de usos e ciclos de tratamento térmico ou de esterilização permitidos, conforme aplicável).
- 8.90 Para a filtração de gases, o humedecimento ou molhamento acidental do filtro ou do equipamento de filtração devem ser evitados.
- 8.91 Se o processo de filtração esterilizante foi validado como um sistema constituído por vários filtros para alcançar a esterilidade de um determinado fluido, o sistema de filtração é considerado uma única unidade de esterilização e todos os filtros dentro do sistema devem passar satisfatoriamente no teste de integridade após o uso.
- 8.92 Num sistema de filtração redundante (onde um segundo e redundante filtro de grau esterilizante está presente como reserva, mas o processo de esterilização é validado como exigindo apenas um filtro), o teste de integridade pós-uso do primário filtro de grau esterilizante deve ser realizado e, se demonstrado estar integral, então um teste de integridade pós-uso do filtro redundante (reserva) não é necessário. No entanto, no caso de uma falha no teste de integridade pós-uso no filtro primário, o teste de integridade pós-uso no filtro secundário (redundante) deve ser realizado, juntamente com uma investigação e avaliação de risco para determinar a razão da falha no teste do filtro primário.
- 8.93 As amostras de carga microbiana devem ser retiradas do produto a granel e imediatamente antes da filtração estéril final. No caso em que uma configuração de filtração redundante é utilizada, ela deve ser retirada antes do primeiro filtro. Os sistemas para a recolha de amostras devem ser concebidos para não introduzir contaminação.
- 8.94 Os filtros de grau esterilizante de líquidos devem ser descartados após o processamento de um único lote e o mesmo filtro não deve ser utilizado

continuamente por mais de um dia útil, a menos que tal uso tenha sido validado.

- 8.95 Quando o fabrico em campanha de um produto foi justificado de forma apropriada no CCS e validada, o utilizador do filtro deve:
- 1) Avaliar e documentar os riscos associados à duração do uso do filtro para o processo de filtração estéril para um fluido específico.
 - 2) Realizar e documentar estudos de validação e qualificação eficazes para demonstrar que a duração do uso do filtro para um determinado processo de filtração estéril e para um determinado fluido não compromete o desempenho do último filtro de grau esterilizante ou a qualidade do filtrado.
 - 3) Documentar a duração máxima validada de uso para o filtro e implementar controlos para garantir que os filtros não sejam utilizados além da duração máxima validada. Os registos desses controlos devem ser mantidos.
 - 4) Implementar controlos para garantir que os filtros contaminados com fluido ou resíduos de detergente, ou considerados defeituosos de qualquer outra forma, sejam retirados de utilização.

Form-Fill-Seal (FFS)

- 8.96 As condições das máquinas FFS utilizadas para produtos esterilizados terminalmente devem estar em conformidade com os requisitos ambientais dos n.ºs 8.3 e 8.4 deste Apêndice. As condições das máquinas FFS utilizadas no fabrico asséptico devem estar em conformidade com os requisitos ambientais do n.º 8.10 deste Apêndice.
- 8.97 A contaminação dos filmes para embalagem utilizados no processo FFS deve ser minimizada por meio de controlos adequados durante o fabrico, fornecimento e manuseamento dos componentes. Devido à criticidade dos filmes para embalagem, devem ser implementados procedimentos para garantir que os filmes fornecidos cumpram as especificações definidas e sejam da qualidade adequada, incluindo a espessura e a resistência do material, a contaminação microbiana e por partículas, a integridade e a tipografia, conforme aplicável. A frequência de amostragem, a carga microbiana e, quando aplicável, os níveis de endotoxinas/pirogénios dos filmes para embalagem e dos componentes associados devem ser definidos e controlados no PQS e considerados no CCS.
- 8.98 A atenção especial deve ser dada para compreender e avaliar a operação do equipamento, incluindo o processo de instalação, enchimento, selagem e corte, para que os parâmetros críticos do processo sejam entendidos, validados, controlados e monitorizados adequadamente.
- 8.99 Quaisquer gases em contacto com o produto, por exemplo, aqueles utilizados para insuflar o recipiente ou utilizados para cobrir o produto, devem ser adequadamente filtrados, o mais próximo possível do ponto de uso. A qualidade dos gases utilizados e a eficácia dos sistemas de filtração de gases devem ser verificadas regularmente, de acordo com n.ºs 6.18 e

6.19.

- 8.100 As medidas de controlo identificadas durante a qualificação de FFS devem ser consistentes com o CCS. Os aspectos que devem ser considerados incluem:
- 1) determinação dos limites da zona crítica.
 - 2) controlo e monitorização ambiental, tanto do equipamento quanto do ambiente em que o é localizado.
 - 3) requisitos de vestuário para o pessoal.
 - 4) teste de integridade das linhas de enchimento dos produtos e sistemas de filtração (se relevante).
 - 5) duração do lote ou fase de enchimento.
 - 6) controlo de filmes de embalagem, incluindo quaisquer requisitos para descontaminação ou esterilização de filmes.
 - 7) limpeza e esterilização *in loco* do equipamento, quando necessário.
 - 8) operação, configurações e gestão de alarmes dos equipamentos (se relevante).
- 8.101 Os parâmetros críticos de processo para a FFS devem ser determinados durante a qualificação do equipamento e devem incluir:
- 1) As configurações para dimensões uniformes da embalagem e corte de acordo com parâmetros validados.
 - 2) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas de formação validadas (incluindo pré-aquecimento e arrefecimento), tempos de formação e pressões (se relevante).
 - 3) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas de selagem validadas, uniformidade de temperatura de selagem através do selo, tempos e pressões de selagem (se relevante).
 - 4) A temperatura ambiental e de produto.
 - 5) O teste específico ao lote referente a força e uniformidade da selagem da embalagem.
 - 6) As configurações para volumes de enchimento correctos, velocidades e uniformidade.
 - 7) As configurações para qualquer impressão adicional (codificação de lote), relevo ou baixo relevo para garantir que a integridade da unidade não seja comprometida.
 - 8) Os métodos e parâmetros para o teste de integridade de recipientes enchidos (*vide* n.º 8.22).
- 8.102 Os procedimentos adequados devem ser aplicados durante o processo de fabrico para verificar, monitorizar e registar os parâmetros críticos de processo e operação de equipamentos FFS.

- 8.103 Os procedimentos operacionais devem descrever como problemas de formação e selagem são detectados e corrigidos. As unidades não conformes ou problemas de selagem devem ser registados e investigados.
- 8.104 Os procedimentos adequados de manutenção devem ser estabelecidos com base no risco e incluir os planos de manutenção e inspecção das ferramentas críticas para a eficácia da selagem da unidade. Quaisquer problemas identificados que indiquem um possível problema de qualidade do produto devem ser documentados e investigados.

Blow-Fill-Seal (BFS)

- 8.105 O equipamento *Blow-Fill-Seal* utilizado no fabrico de produtos esterilizados terminalmente deve ser instalado em, pelo menos, um ambiente de grau D. As condições no ponto de enchimento devem estar em conformidade com os requisitos ambientais dos n.ºs 8.3 e 8.4.
- 8.106 BFS utilizado para processo asséptico:
- 1) Para o equipamento de tipo “*shuttle*” utilizado para o enchimento asséptico, a paróquia está aberta para o ambiente e, portanto, as áreas onde ocorrem a extrusão, a moldagem por sopro e a selagem devem atender às condições de grau A nas zonas críticas. O ambiente de enchimento deve ser concebido e mantido para atender às condições de grau A para limites viáveis e totais de partículas, tanto em repouso quanto em operação.
 - 2) Para o equipamento de tipo rotativo utilizado para o enchimento asséptico, a paróquia geralmente está fechada para o ambiente quando formado, o ambiente de enchimento na paróquia deve ser concebido e mantido para atender às condições de grau A para limites viáveis e totais de partículas, tanto em repouso quanto em operação.
 - 3) O equipamento deve ser instalado em, pelo menos, um ambiente de grau C, desde que seja utilizado vestuário de grau A/B. A monitorização microbiológica dos operadores que utilizam vestuário de grau A/B em área de grau C, deve ser realizada de acordo com os princípios de gestão de risco, e os limites e frequências de monitorização devem ser aplicados tendo em conta com as actividades realizadas por esses operadores.
- 8.107 Devido à geração de partículas durante a extrusão do polímero e o corte durante a operação, e o tamanho restritivo das zonas críticas de enchimento do equipamento BFS, não se espera monitorização de partículas totais para equipamentos BFS em operação. No entanto, os dados devem estar disponíveis para demonstrar que a concepção do equipamento pode garantir que as zonas críticas do ambiente de processo de enchimento atendam às condições de grau A em operação.
- 8.108 A monitorização ambiental de partículas viáveis nos processos BFS deve ser baseada em risco e concebida de acordo com o n.º 9 deste Apêndice. A monitorização dinâmica de partículas activas em operação deve ser realizada durante todo o processo crítico, incluindo a montagem do

equipamento. Para o equipamento BFS do tipo rotativo, reconhece-se que a monitorização da zona crítica de enchimento pode não ser possível.

- 8.109 O plano de controlo e de monitorização ambiental deve levar em consideração as partes móveis e os caminhos complexos de fluxo de ar no processo BFS, bem como o impacto das altas saídas de calor do processo (por exemplo, por meio de estudos de visualização de fluxo de ar ou outros estudos equivalentes). Os planos de monitorização ambiental também devem considerar os factores como a configuração de filtro de ar, a integridade do filtro de ar e dos sistemas de arrefecimento (*vide* n.º 6.21), a concepção e qualificação do equipamento.
- 8.110 O ar ou outros gases que entram em contacto com superfícies críticas do recipiente durante a extrusão, formação ou selagem do recipiente moldado devem ser filtrados adequadamente. A qualidade dos gases utilizados e a eficácia dos sistemas de filtração de gases devem ser verificadas regularmente, de acordo com n.ºs 6.18 e 6.19.
- 8.111 A contaminação de partículas e microbiana do granulado de polímero deve ser evitada por meio da concepção, do controlo e manutenção adequados dos sistemas de armazenamento, amostragem e distribuição do granulado de polímero.
- 8.112 A capacidade do sistema de extrusão de fornecer a garantia adequada de esterilidade para o recipiente moldado deve ser compreendida e validada. A frequência de amostragem, a biocarga, e os níveis de endotoxina/pirógeno (se aplicável) da matéria-prima do polímero devem ser definidos e controlados no PQS e considerados na CCS.
- 8.113 As medidas de intervenção que exigem a interrupção do enchimento ou extrusão, moldagem e selagem e, quando necessário, a reesterilização do equipamento de enchimento deve ser claramente definida e descrita no procedimento de enchimento e incluídas na Simulação do Processo Asséptico (se relevante) (*vide* n.ºs 9.34, 9.35 e 9.36).
- 8.114 As medidas de controlo identificadas durante a qualificação do BFS devem estar em conformidade com a CCS do fabricante. Os aspectos que devem ser considerados incluem:
- 1) A determinação dos limites da zona crítica.
 - 2) O controlo e monitorização ambiental, tanto do equipamento quanto do ambiente em que o é localizado.
 - 3) Os requisitos de vestuário para o pessoal.
 - 4) O teste de integridade das linhas de enchimento do produto e sistemas de filtração (quando aplicável).
 - 5) A duração do lote ou fase de enchimento.
 - 6) O controlo do granulado do polímero, incluindo sistemas de distribuição e temperaturas críticas de extrusão.
 - 7) A limpeza e esterilização *in loco* do equipamento, quando necessário.

- 8) A operação, configurações e gestão de alarmes dos equipamentos (se relevante).
- 8.115 Os parâmetros críticos do processo para a BFS devem ser determinados durante a qualificação do equipamento e devem incluir:
- 1) A limpeza e esterilização *in loco* dos condutos do produto e agulhas de enchimento (mandris).
 - 2) A configuração, manutenção e monitorização dos parâmetros de extrusão, incluindo a temperatura, velocidade e as configurações de garganta do extrusor para espessura da paróquia.
 - 3) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas do molde, incluindo a taxa de arrefecimento necessária para a estabilidade do produto.
 - 4) A preparação e esterilização dos componentes auxiliares adicionados à unidade moldada, como por exemplo as tampas.
 - 5) O controlo ambiental, limpeza, esterilização e monitorização das áreas críticas de extrusão, transferência e enchimento (se relevante).
 - 6) Teste específico ao lote para espessura da parede da embalagem nos pontos críticos do recipiente.
 - 7) As configurações para volumes, velocidades e uniformidade de enchimento correctos.
 - 8) As configurações para qualquer impressão adicional (codificação em lote), relevo ou baixo relevo para garantir que a integridade e qualidade da unidade não sejam comprometidas.
 - 9) Os métodos e parâmetros para o teste de integridade de 100% de todos os recipientes enchidos (*vide* n.º 8.22).
 - 10) As configurações para cortadores ou perfuradores utilizados para remover o plástico excedente que envolve as unidades preenchidas (remoção de barbas).
- 8.116 Os procedimentos adequados devem ser aplicados durante o processo de fabrico para verificar, monitorizar e registar os parâmetros críticos de processo e operação de equipamentos BFS.
- 8.117 Os procedimentos operacionais devem descrever como os problemas de sopro, formação e selagem são detectados e corrigidos. As unidades rejeitadas ou problemas de selagem devem ser registados e investigados.
- 8.118 Se o processo BFS incluir a adição de componentes aos recipientes moldados (por exemplo, adição de tampas a frascos LVP), esses componentes devem ser adequadamente descontaminados e adicionados ao processo através de processo limpo e controlado.
- 1) Para os processos assépticos, a adição de componentes deve ser realizada em condições de grau A, para garantir a esterilidade das superfícies críticas com componentes pré-esterilizados.

- 2) Para os produtos terminais esterilizados, a validação dos processos de esterilização terminal deve garantir a esterilidade de todas as vias críticas do produto entre o componente e o recipiente moldado, incluindo as áreas que não são húmidas durante a esterilização.
 - 3) Os procedimentos de teste devem ser estabelecidos e validados para garantir a selagem eficaz de componentes e recipientes moldados.
- 8.119 Os procedimentos adequados de manutenção devem ser estabelecidos com base no risco, e incluir os planos de manutenção e inspeção para itens críticos para a selagem, integridade e esterilidade da unidade.
- 8.120 Os moldes utilizados para formar os recipientes são considerados os equipamentos críticos e quaisquer mudanças ou modificações nos moldes devem resultar numa avaliação da integridade do recipiente do produto acabado, e onde a avaliação indicar, deve ser apoiado por validação. Quaisquer problemas identificados que indiquem um possível problema de qualidade do produto devem ser documentados e investigados.

Liofilização

- 8.121 A liofilização é uma etapa crítica do processo e todas as actividades que podem afectar a esterilidade do produto ou material precisam ser consideradas como extensões do processo asséptico do produto esterilizado. O equipamento e os processos de liofilização devem ser concebidos para garantir a esterilidade do produto ou material durante a liofilização, prevenindo a contaminação microbiana e de partículas entre o enchimento de produtos e a conclusão do processo de liofilização. Todas as medidas de controlo em vigor devem ser determinadas pelo CCS do fabricante.
- 8.122 A esterilização do liofilizador e dos equipamentos associados (por exemplo, bandejas, suportes de frascos) deve ser validada e o intervalo de tempo entre o ciclo de esterilização e o uso deve ser adequadamente desafiado durante a Simulação do Processo Asséptico (*vide* n.º 9.33). A reesterilização deve ser realizada após a manutenção ou limpeza. Os liofilizadores e equipamentos associados esterilizados devem ser protegidos contra contaminação após a esterilização.
- 8.123 Os liofilizadores e as áreas associadas de transferência de produto e de carregamento/d Descarregamento devem ser concebidos para minimizar a intervenção do operador ao máximo possível. A frequência de esterilização do liofilizador deve ser determinada com base na concepção e nos riscos relacionados à contaminação do sistema durante o uso. Os liofilizadores carregados ou descarregados manualmente sem separação por técnica de barreira devem ser esterilizados antes de cada carga. Para os liofilizadores carregados e descarregados por sistemas automatizados ou protegidos por sistemas de barreira fechados, a frequência de esterilização deve ser justificada e documentada como parte do CCS.
- 8.124 A integridade do liofilizador deve ser mantida após a esterilização e durante a liofilização. O filtro utilizado para manter a integridade do liofilizador deve ser esterilizado antes de cada uso do sistema e os seus

resultados de teste de integridade devem fazer parte da certificação/libertação do lote. A frequência de testes de de vácuo/vazamento da câmara deve ser registada e a máxima permissão de vazamento de ar para dentro do liofilizador deve ser especificada e verificada no início de cada ciclo.

- 8.125 As bandejas de liofilização devem ser verificadas regularmente para garantir que não estejam deformadas ou danificadas.
- 8.126 Os pontos principais de concepção do carregamento (e descarregamento, onde o material liofilizado ainda não está selado e exposto), incluem:
- 1) O método de carregamento dentro do liofilizador deve ser especificado e documentado.
 - 2) A transferência de recipientes parcialmente fechados para um liofilizador deve ser sempre realizada em condições de grau A e manuseada de forma a minimizar a intervenção directa do operador. As tecnologias como sistemas de esteira ou sistemas portáteis de transferência (por exemplo, veículo de transferência com ar limpo, estações de trabalho de fluxo unidirecional portáteis) devem ser utilizadas para garantir que o grau de limpeza do sistema utilizado para transferir os recipientes parcialmente fechados seja mantida. Alternativamente, sob circunstâncias de validação, as bandejas fechadas em grau A e não reabertas enquanto estiverem na área de grau B podem ser utilizadas para proteger os frascos parcialmente tampados (por exemplo, caixas devidamente fechadas).
 - 3) Os padrões de fluxo de ar não devem ser afectados pelos dispositivos de transporte e ventilação da zona de carregamento.
 - 4) Os recipientes não lacrados (como frascos parcialmente tampados) devem ser mantidos em condições de grau A e geralmente devem ser separados dos operadores por meio de técnica de barreira física ou outras medidas adequadas.
 - 5) Se o assentamento das rolhas não for concluído antes da abertura da câmara do liofilizador, o produto removido do liofilizador deve permanecer em condições de grau A durante o manuseamento subsequente.
 - 6) Os utensílios utilizados durante o carregamento e descarregamento do liofilizador (por exemplo, bandejas, sacos, dispositivos de colocação, pinças) devem ser estéreis.

Sistemas fechados

- 8.127 O uso de sistemas fechados pode reduzir o risco de contaminação microbiana, de partículas e química do ambiente adjacente. Os sistemas fechados devem sempre ser concebidos para reduzir a necessidade de manipulações manuais e os riscos associados.
- 8.128 É fundamental garantir a esterilidade de todas as superfícies de contacto do produto de sistemas fechados no processo asséptico. A concepção e

selecção de qualquer sistema fechado no processo asséptico devem garantir a manutenção da esterilidade. A ligação de equipamentos estéreis (por exemplo, condutos/tubos) à passagem do produto esterilizado após o filtro final esterilizante deve ser concebida para ser ligada de forma asséptica (por exemplo, por meio de dispositivos de ligação estéreis intrínsecos).

- 8.129 As medidas adequadas devem ser tomadas para garantir a integridade dos componentes utilizados nas ligações assépticas. Os meios pelos quais isso é alcançado devem ser determinados e registados na CCS. Os testes adequados de integridade do sistema devem ser considerados quando há risco de comprometer a esterilidade do produto. A avaliação do fornecedor deve incluir a colecta de dados em relação a possíveis modos de falha que possam resultar na perda da esterilidade do sistema.
- 8.130 O ambiente no qual os sistemas fechados são localizados deve ser com base na sua concepção e nos processos realizados. Para o processo asséptico, se existem riscos de comprometimento da integridade do sistema, o sistema deve ser localizado numa área de grau A. Se for possível demonstrar que o sistema mantém a sua integridade cada vez que é utilizado (por exemplo, via teste e monitorização de pressão), então uma área classificada inferior pode ser utilizada. Qualquer transferência entre as áreas classificadas deve ser completamente avaliada (*vide* n.º 4.10). Caso seja necessário abrir um sistema fechado (por exemplo, para manutenção de uma linha de produção de produtos intermediários), isso deve ser realizado numa área classificada adequada para os materiais (por exemplo, grau C para os processos de esterilização terminal ou grau A para o processo asséptico) ou estar sujeito a limpeza e desinfeção posterior (e esterilização no caso de processos assépticos).

Sistemas de uso único (SUS)

- 8.131 Os sistemas de uso único (SUS) referem-se a tecnologias utilizadas no fabrico de produtos estéreis para substituir equipamentos reutilizáveis. Os SUS podem ser compostos por componentes individuais ou múltiplos, como bolsas, filtros, tubos, conectores, válvulas, frascos de armazenamento e sensores. Os sistemas de uso único devem ser concebidos para reduzir a necessidade de manipulações e complexidade de intervenções manuais.
- 8.132 Existem alguns riscos específicos associados aos SUS que devem ser avaliados como parte do CCS. Esses riscos incluem:
- 1) A interação entre o produto e a superfície de contacto do produto (como adsorção ou componentes de lixiviação e de extração).
 - 2) A fragilidade do sistema em comparação com sistemas reutilizáveis fixo.
 - 3) O aumento do número e da complexidade das operações manuais (incluindo inspeção e manuseamento do sistema) e conexões.
 - 4) A complexidade da montagem

- 5) O desempenho dos testes de integridade pré e pós-uso para filtros de grau esterilizante (*vide* n.º 8.87).
 - 6) O risco de furos e vazamentos.
 - 7) A possibilidade de comprometer o sistema no momento da abertura da embalagem externa
 - 8) O risco de contaminação por partículas.
- 8.133 Os processos de esterilização para SUS devem ser validados para demonstrar não ter impacto negativo no desempenho do sistema.
- 8.134 A avaliação dos fornecedores de sistemas de uso único, incluindo a esterilização, é fundamental para a seleção e uso desses sistemas. Para SUS estéreis, a verificação da garantia de esterilidade deve ser realizada como parte da qualificação do fornecedor e a evidência da esterilização de cada unidade deve ser verificada no recebimento.
- 8.135 A adsorção e reactividade do produto com as superfícies de contacto com o produto devem ser avaliadas sob as condições de processo.
- 8.136 Os perfis de componentes de extração e de lixiviação do SUS e qualquer impacto na qualidade do produto, especialmente quando o sistema é feito de materiais à base de polímeros, devem ser avaliados. Uma avaliação deve ser realizada para cada componente para avaliar a aplicabilidade dos dados do perfil extraível. Para os componentes considerados de alto risco para lixiviáveis, incluindo aqueles que podem absorver materiais processados ou aqueles com tempos de contacto de material estendidos, uma avaliação de estudos de perfil de lixiviação, incluindo preocupações de segurança, deve ser considerada. Se forem aplicadas condições simuladas de processo, estas devem refletir precisamente as condições de processo reais e serem com base científica.
- 8.137 SUS deve ser concebido para manter a integridade durante todo o processo sob as condições operacionais pretendidas. A atenção à integridade estrutural dos componentes de uso único é necessária quando esses podem ser expostos a condições mais extremas (por exemplo, processos de congelamento e descongelamento) durante o processamento de rotina ou transporte. Isso deve incluir a verificação de que dispositivos de ligação estéreis intrínsecos (os selados termicamente e mecanicamente) permaneçam íntegros sob essas condições.
- 8.138 Os critérios de aceitação devem ser estabelecidos e implementados para SUS e os padrões de aceitação devem ser adequados aos riscos ou criticidade dos produtos e processos. Na recepção, cada peça de SUS deve ser verificada para garantir que tenham sido fabricadas, fornecidas e entregues de acordo com a especificação aprovada. Uma inspeção visual da embalagem externa (por exemplo, aparência da caixa exterior, bolsas de produto), impressão de rótulo e revisão dos documentos anexados (por exemplo, certificado de conformidade e comprovante de esterilização) deve ser realizada e documentada antes do uso.
- 8.139 As operações manuais críticas de manuseamento de SUS, como montagem

e conexões, devem ser implementadas medidas de controlo adequadas e verificadas durante a Simulação do Processo Asséptico.

9. Monitorização ambiental e de processos

Princípios gerais

- 9.1 O programa de monitorização ambiental e de processo da instalação faz parte do CCS geral e é utilizado para monitorizar as medidas para minimizar o risco de contaminação microbiana e de partículas. Deve-se observar que a fiabilidade de cada um dos elementos do sistema de monitorização (viáveis, não viáveis e simulação do processo asséptico) quando considerados isoladamente é limitada e não deve ser considerada individualmente como um indicador de assepsia. Quando considerados em conjunto, os resultados ajudam a confirmar a fiabilidade do *design*, validação e operação do sistema que estão monitorização.
- 9.2 Este programa é geralmente composto pelos seguintes elementos:
- 1) Monitorização ambiental - partículas totais.
 - 2) Monitorização ambiental e pessoal – partículas viáveis.
 - 3) Temperatura, humidade relativa e outras características específicas.
 - 4) Simulação do processo asséptico (apenas produtos fabricados de forma asséptica).
- 9.3 As informações desses sistemas devem ser utilizadas para a libertação de lote de rotina e para a avaliação regular durante a revisão ou investigação do processo. Isso aplica-se tanto aos processos de esterilização terminal quanto aos processos assépticos, no entanto, a criticidade do impacto pode diferir dependendo do tipo de produto e processo.

Monitorização ambiental e de processos

- 9.4 Um programa de monitorização ambiental deve ser estabelecido e documentado. O propósito do programa de monitorização ambiental é:
- 1) Garantir que as salas limpas e os equipamentos de ar limpo continuem a fornecer um ambiente com qualidade de ar adequada, de acordo com os requisitos regulamentares e de concepção.
 - 2) Detectar eficazmente desvios dos limites ambientais para iniciar a investigação e a avaliação do risco para a qualidade do produto.

As avaliações de risco devem ser realizadas para estabelecer um programa abrangente de monitorização ambiental, ou seja, locais de amostragem, frequência de monitorização, métodos de monitorização e condições de incubação (por exemplo, tempo, temperatura(s), condições aeróbicas e/ou anaeróbicas).

Essas avaliações de risco devem ser realizadas com base no conhecimento detalhado dos seguintes aspectos: entradas do processo e produto final, instalações, equipamentos, criticidade de processos e etapas específicos, operações envolvidas, dados de monitorização de rotina, dados de

monitorização obtidas durante a qualificação e o conhecimento da flora microbiana típica isolada do ambiente.

A avaliação de risco deve incluir a determinação de locais de monitorização críticas, ou seja, aqueles locais onde a presença de microorganismos durante o processamento pode ter um impacto na qualidade do produto (por exemplo, áreas de processo asséptico e áreas de grau B que interfiram diretamente com as áreas de grau A). A consideração de outras informações, como estudos de visualização de ar, também deve ser incluída. Essas avaliações de risco devem ser revistas regularmente para confirmar a eficácia do programa de monitorização ambiental do local. O programa de monitorização deve ser considerado no contexto geral da análise de tendências e do CCS do fabricante

- 9.5 A monitorização de rotina de salas limpas, equipamentos de ar limpo e pessoal deve ser realizado “em operação” durante todas as etapas críticas do processo, incluindo a montagem dos equipamentos.
- 9.6 Outras características, como a temperatura e humidade relativa, devem ser controladas dentro de faixas que estejam alinhadas com os requisitos do produto/processo/pessoal e apoiem a manutenção dos padrões definidos de limpeza (por exemplo, grau A ou B).
- 9.7 A monitorização do grau A deve demonstrar a manutenção das condições de processo asséptico durante as operações críticas. A monitorização deve ser realizada em locais que apresentam o maior risco de contaminação das superfícies do equipamento estéreis, dos recipientes, dos sistemas de fechamento e do produto. A selecção de locais de monitorização e a orientação e posicionamento dos dispositivos de amostragem devem ser justificados e apropriados para obter dados confiáveis das zonas críticas.
- 9.8 Os métodos de amostragem não devem apresentar risco de contaminação para as operações de fabrico.
- 9.9 Devem ser estabelecidos os limites de alerta e de acção adequados para os resultados da monitorização de partículas viáveis e totais. Os limites máximos de acção para as partículas totais são descritos na Tabela 5 e os limites máximos de acção para as partículas viáveis são descritos na Tabela 6. No entanto, os limites de acção mais rigorosos podem ser aplicados com base na tendência de dados, na natureza do processo ou conforme determinado dentro do CCS. Os limites de alerta de partículas viáveis e totais devem ser estabelecidos com base nos resultados dos testes de qualificação da sala limpa e revistos regularmente com base nos dados de tendência em curso.
- 9.10 Os limites de alerta para o grau A (apenas as partículas totais), os graus B, C e D devem ser definidos para detectar e tratar tendências adversas (por exemplo, um número de eventos ou evento particular que indicam uma deterioração do controlo ambiental).
- 9.11 Os procedimentos de monitorização devem definir métodos para a análise de tendências. As tendências devem incluir, mas não se limitar a:

- 1) Aumento do número de desvios dos limites de acção ou de alerta.
- 2) Desvios consecutivos dos limites de alerta.
- 3) Desvios regulares, mas isolados, dos limites de acção que podem ter uma causa comum (por exemplo, desvios únicos que sempre seguem a manutenção preventiva planeada).
- 4) Alterações no tipo e número de flora microbiana e predominância de organismos específicos. Atenção especial deve ser dada aos organismos recuperados que podem indicar uma perda de controlo, deterioração da limpeza ou organismos que podem ser difíceis de controlar, como microrganismos formadores de esporos e fungos.

9.12 A monitorização das salas limpas de grau C e D em operação deve ser realizada com base em dados colectados durante a qualificação e dados de rotina para permitir uma análise eficaz de tendência. Os requisitos de limites de alerta e de acção dependerão da natureza das operações realizadas. Os limites de acção podem ser mais rigorosos do que os listados na Tabela 5 e 6.

9.13 Se os limites de alerta forem excedidos, os procedimentos operacionais devem prever a avaliação e o seguimento, que deve incluir a consideração de uma investigação e/ou ações correctivas para evitar qualquer deterioração adicional do ambiente. Se os limites de acção forem ultrapassados, os procedimentos operacionais devem prescrever uma investigação da causa raiz, uma avaliação do impacto potencial no produto (incluindo lotes produzidos entre a monitorização e a comunicação reportada) e os requisitos para medidas correctivas e preventivas.

Monitorização ambiental: partículas totais

9.14 Um programa de monitorização de partículas totais deve ser estabelecido para obter dados para avaliar os riscos potenciais de contaminação e garantir a manutenção do ambiente para operações estéreis em estado qualificado.

9.15 Os limites para monitorização ambiental de concentração de partículas em suspensão no ar para cada área classificada estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Concentração máxima permitida de partículas totais para monitorização.

Grau	Limites máximos para partículas totais $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limites máximos para partículas totais $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Em repouso	Em operação	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 (1)	29 300	não predeterminado (1)

(1) Para o Grau D, os limites em operação não são predefinidos. O fabricante deve estabelecer limites em operação com base numa avaliação de risco e em dados rotineiros, quando aplicável.

Nota 1: Os limites de partículas indicados na tabela para o estado “em repouso” devem ser alcançados após um curto período de “limpeza” definido durante a qualificação (valor de orientação de menos de 20 minutos) em estado não tripulado, após a conclusão das operações (*vide* n.º 4.29).

Nota 2: A indicação ocasional de contagens de macropartículas, especialmente ≥ 5 μm , dentro do grau A pode ser considerada como contagens falsas devido a ruído eletrônico, luz difusa, perda por coincidência, etc. No entanto, a contagem consecutiva ou regular de níveis baixos pode indicar um possível evento de contaminação e deve ser investigada. Tais eventos podem indicar falha precoce no sistema de filtragem do fornecimento de ar da sala, falha do equipamento ou também podem ser diagnósticos de práticas incorrectas durante a instalação da máquina e durante operação de rotina.

- 9.16 A monitorização de partículas para a área de grau A deve ser realizado durante todo o período crítico de processamento, incluindo a montagem do equipamento.
- 9.17 A área de grau A deve ser monitorizada continuamente (para partículas $\geq 0,5$ e ≥ 5 μm) e com uma taxa de fluxo de amostragem adequada (pelo menos 28 litros por minuto) para que todas as intervenções, eventos transitórios e quaisquer deteriorações do sistema sejam captados. O sistema deve correlacionar frequentemente cada resultado de amostra individual com os níveis de alerta e limites de acção com uma frequência que qualquer possível excursão possa ser identificada e respondida de maneira oportuna. Os alarmes devem ser acionados se os limites de alerta forem excedidos. Os procedimentos devem definir as medidas a serem tomadas em resposta aos alarmes, incluindo a consideração de monitorização microbiana adicional.
- 9.18 É recomendado que um sistema semelhante seja utilizado para a área de grau B, embora a frequência de amostragem possa ser reduzida. A área de grau B deve ser monitorizada com frequência e com um tamanho de amostra adequado para que o programa capture qualquer aumento nos níveis de contaminação e deterioração do sistema. Se os limites de alerta forem excedidos, os alarmes devem ser accionados.
- 9.19 A selecção do sistema de monitorização deve levar em consideração qualquer risco apresentado pelos materiais utilizados na operação de fabrico (por exemplo, aqueles envolvendo microrganismos vivos, substâncias em pó ou radioactivos) que possam resultar riscos biológicos, químicos ou de radiação.
- 9.20 No caso em que os contaminantes estejam presentes devido aos processos

envolvidos e possam potencialmente danificar o contador de partículas ou apresentar um perigo (por exemplo, microrganismos vivos, substâncias em pó e riscos de radiação), a frequência e a estratégia adoptada devem garantir a classificação ambiental tanto antes quanto após a exposição ao risco. Um aumento na monitorização de partículas viáveis deve ser considerado para garantir uma monitorização abrangente do processo. Além disso, a monitorização deve ser realizada durante as operações simuladas. Tais operações devem ser realizadas a intervalos adequados. A abordagem deve ser definida no CCS.

- 9.21 O volume das amostras de monitorização obtidas através de sistemas automatizados normalmente é determinado pela taxa de amostragem do sistema. Não é necessário que o volume da amostra seja o mesmo utilizado para a classificação formal das salas limpas e dos equipamentos de ar limpo. Os volumes das amostras de monitorização devem ser justificados.

Monitorização ambiental e de pessoal: partículas viáveis

- 9.22 Quando as operações assépticas são realizadas, a monitorização microbiana deve ser frequente, utilizando uma combinação de métodos, como placas de sedimentação, amostragem volumétrica do ar, amostragem de luvas, de vestuário limpo e de superfícies (por exemplo, zaragatoas e placas de contacto). O método de amostragem utilizado deve ser justificado no CCS e deve ser demonstrado que não tem impacto prejudicial nos padrões de fluxo de ar nas áreas de Grau A e B. As superfícies da sala limpa e dos equipamentos devem ser monitorizadas no final de uma operação.
- 9.23 A monitorização de partículas viáveis também deve ser realizada nas salas limpas quando as operações normais de fabrico não estão a decorrer (por exemplo, após a desinfeção, antes do início do fabrico, na conclusão do lote e após um período de sem fabrico), e em salas associadas que tenham sido utilizadas, a fim de detectar possíveis incidentes de contaminação que possam afectar os controlos nas salas limpas. Em caso de um incidente de contaminação, podem ser utilizados locais de amostragem adicionais como verificação da eficácia de uma medida correctiva (por exemplo, limpeza e desinfeção).
- 9.24 A monitorização contínua do ar viável na área de grau A (por exemplo, amostragem de ar ou placas de sedimentação) deve ser realizada durante todo o processamento crítico, incluindo a montagem de equipamentos (montagem asséptica) e processamento crítico. Uma abordagem semelhante deve ser considerada para as salas limpas da área de grau B com base no risco de impacto no processo asséptico. A monitorização deve ser realizada de tal forma que todas as intervenções, eventos transitórios e qualquer deterioração do sistema sejam detectados e capturados, e que qualquer risco causado por intervenções nas operações de monitorização seja evitado.
- 9.25 Uma avaliação de risco deve avaliar os locais, tipo e frequência de monitorização de pessoal com base nas actividades realizadas e na

proximidade das zonas críticas. A monitorização deve incluir a amostragem de pessoal em intervalos regulares durante o processo. A amostragem de pessoal deve ser realizada de tal maneira que não comprometa o processo. Deve-se dar atenção especial à monitorização do pessoal após a realização de intervenções críticas (pelo menos as luvas, mas pode exigir a monitorização de áreas do vestuário limpo, conforme aplicável ao processo) e em cada saída da sala limpa de grau B (luvas e vestuário limpo). Se a monitorização das luvas é realizada após intervenções críticas, as luvas externas devem ser substituídas antes da continuação da actividade. Se a monitorização do vestuário limpo é exigida após intervenções críticas, o vestuário limpo deve ser substituído antes de qualquer outra actividade na sala limpa.

- 9.26 A monitorização microbiana do pessoal nas áreas de grau A e grau B deve ser realizada. Quando as operações são manuais (por exemplo, preparação ou enchimento assépticos), o aumento do risco deve reforçar a monitorização microbiana do vestuário limpo e deve ser justificado no CCS.
- 9.27 Se a monitorização é realizada regularmente pelo pessoal de fabrico, a supervisão regular deve ser realizada pela unidade de qualidade (*vide* n.º 8.19).
- 9.28 A adopção de sistemas alternativos de monitorização adequados, como métodos rápidos, deve ser considerada pelos fabricantes a fim de acelerar a detecção de problemas de contaminação microbiológica e reduzir o risco ao produto. Esses métodos de monitorização microbiana rápidos e automatizados podem ser adoptados após a validação demonstrando equivalência ou melhoria aos métodos estabelecidos.
- 9.29 Os métodos e equipamentos de amostragem utilizados devem ser plenamente compreendidos e os procedimentos devem ser estabelecidos para a operação e interpretação correctas dos resultados obtidos. Devem estar disponíveis os dados de suporte para a eficiência de recuperação dos métodos de amostragem escolhidos.
- 9.30 Os limites de acção para contaminação por partículas viáveis são apresentados na Tabela 6

Tabela 6: Limites máximos de acção para contaminação por partículas viáveis

Grau	Amostragem do ar UFC /m ³	Placas de sedimentação (diam. 90 mm) UFC /4 horas ⁽¹⁾	Placas de contacto (diam. 55mm) UFC / placa ⁽²⁾	Impressão de luva (incluindo os 5 dedos de ambas as mãos) UFC / luva
Grau	Sem crescimento ⁽³⁾			

A				
Grau B	10	5	5	5
Grau C	100	50	25	---
Grau D	200	100	50	---

UFC = Unidade Formadora de Colónia

- (1) As placas de sedimentação devem ser expostas nas áreas de grau A e B durante a operação (incluindo a instalação do equipamento) e substituídas conforme necessário após um máximo de 4 horas (o tempo de exposição deve ser com base na validação, incluindo estudos de recuperação, e não deve ter nenhum efeito negativo na adequação). Para as áreas de grau C e D, o tempo de exposição (com um máximo de 4 horas) e a frequência devem ser com base no QRM. As placas de sedimentação individuais podem ser expostas por menos de 4 horas.
- (2) Os limites das placas de contacto aplicam-se às superfícies de equipamentos, salas e roupas limpas nas áreas de grau A e B. A monitorização regular dos vestuários geralmente não é necessária para as áreas de grau C e D, dependendo da função da área.
- (3) Deve-se observar que, para o grau A, qualquer crescimento bacteriano deve ser investigado.

Nota 1: Deve-se observar que os tipos de métodos de monitorização listados na tabela acima são exemplos e outros métodos podem ser utilizados, desde que atendam à finalidade de fornecer informações em todo o processo crítico onde o produto pode ser contaminado (por exemplo, preparação de linha asséptica, processo asséptico, enchimento e carregamento do liofilizador).

Nota 2: UFC é utilizado em todo o documento para indicar os limites. Se forem utilizadas técnicas diferentes ou novas que apresentem resultados de maneira diferente da UFC, o fabricante deve justificar cientificamente os limites aplicados e, quando possível, relacioná-los à UFC.

- 9.31 Os microorganismos detectados nas áreas A e B devem ser identificados em nível de espécie e o impacto potencial desses microorganismos na qualidade do produto (para cada lote implicado) e o estado geral do controlo deve ser avaliado. Deve-se considerar também a identificação de microorganismos detectados em áreas C e D (por exemplo, quando os limites de acção ou os níveis de alerta são excedidos) ou após o isolamento de organismos que possam indicar perda de controlo, deterioração na limpeza ou que possam ser difíceis de controlar, como microorganismos formadores de esporos e fungos, e em frequência suficiente para manter uma compreensão actual da flora típica dessas áreas.

Simulação do processo asséptico (SPA)

- 9.32 A verificação regular da eficácia dos controlos do processo asséptico deve incluir uma SPA utilizando meios de nutrientes estéreis e substitutos de produtos (também conhecido como *media fill*). A SPA não deve ser considerada como o principal meio de validação do processo asséptico ou

de seus aspectos. A eficácia do processo asséptico deve ser determinada por meio da concepção do processo, aderência ao sistema de qualidade farmacêutica e controles de processo, formação e avaliação de dados de monitorização. A selecção de meio de nutrientes e substitutivo adequado deve ser feita com base na capacidade do meio e substitutivo em simular as características físicas do produto avaliadas que representam um risco à esterilidade do produto no processo asséptico. Se as etapas do processamento podem afectar indirectamente a viabilidade de qualquer contaminação microbiana introduzida (por exemplo, semissólidos produzidos de forma asséptica, pós, materiais sólidos, microesferas, lipossomas e outras formulações onde o produto é arrefecido ou aquecido ou liofilizado), devem ser desenvolvidos os procedimentos alternativos que representem as operações o mais fielmente possível. Se os materiais substitutos, como tampões, são utilizados em partes da SPA, o material substituto não deve inibir o crescimento de qualquer contaminação potencial.

9.33 A SPA deve simular o processo de fabrico asséptico de forma mais próxima possível e incluir todas as etapas críticas de fabrico, especificamente:

- 1) A SPA deve avaliar todas as operações assépticas realizadas após os ciclos de esterilização e descontaminação dos materiais utilizados no processo até a selagem dos recipientes.
- 2) Para formas farmacêuticas não filtráveis, todas etapas assépticas adicionais devem ser avaliadas.
- 3) Quando o fabrico asséptico é realizado sob atmosfera inerte, o gás inerte deve ser substituído por ar na simulação do processo, a menos que seja pretendida uma simulação anaeróbica.
- 4) Os processos que exigem a adição de pós estéreis devem utilizar um material substituto aceitável nos mesmos recipientes utilizados no processo em avaliação.
- 5) Devem ser evitadas as simulações separadas de operações unitárias independentes (por exemplo, processos de pó estéril que envolvem secagem, mistura, moagem e subdivisão). Qualquer uso de simulações individuais deve ser justificado por escrito e garantir que a soma total das simulações individuais continue a cobrir completamente todo o processo.
- 6) O procedimento de simulação do processo para produtos liofilizados deve representar toda a cadeia de processamento asséptico, incluindo enchimento, transporte, carga, uma duração representativa da permanência na câmara, descarga e selagem sob condições especificadas, documentadas e justificadas que representem os piores parâmetros de operação.
- 7) A simulação do processo de liofilização deve simular todos os aspectos do processo, excepto aqueles que possam afectar a viabilidade ou a recuperação de contaminantes. Por exemplo, a ebulição ou o congelamento real da solução devem ser evitados. Os

factores a serem considerados na determinação da concepção da APS incluem:

- (1) O uso de ar para quebrar o vácuo em vez de nitrogênio ou outros gases de processo;
- (2) A replicação do intervalo máximo entre a esterilização do liofilizador e o seu uso
- (3) A replicação do período máximo de tempo entre filtração e liofilização;
- (4) Quantificar as piores condições, como a capacidade máxima da bandeja de carregamento, e replicar o tempo máximo de carregamento da câmara de liofilização aberta ao meio ambiente.

9.34 A SPA deve considerar as diversas manipulações e intervenções assépticas que ocorrem durante a produção normal, bem como nas piores condições, e ter em conta o seguinte:

- 1) As intervenções inerentes e correctivas representativas do processo de rotina devem ser realizadas de maneira e frequência semelhantes às do processo asséptico de rotina.
- 2) O conteúdo e frequência de intervenções na APS deve ser com base na avaliação dos riscos para a esterilidade do produto.

9.35 A SPA não deve ser utilizada para justificar práticas que criem riscos desnecessários de contaminação.

9.36 Ao desenvolver o plano de SPA, deve-se considerar o seguinte:

- 1) A identificação das condições piores que abrangem as variáveis relevantes, como o tamanho do recipiente e a velocidade da linha, e seu impacto no processo. O resultado da avaliação deve justificar as variáveis seleccionadas.
- 2) A determinação dos tamanhos representativos de combinações de recipiente ou componente de selagem a serem utilizados para validação. Pode-se considerar a abordagem de *bracketing* ou de matriz para validar a mesma configuração de recipiente ou componente de selagem para diferentes produtos, desde que a equivalência do processo seja cientificamente justificada.
- 3) Os tempos máximos permitidos de espera para produto estéril e equipamento exposto durante o processo asséptico.
- 4) O volume preenchido por recipiente deve ser suficiente para garantir que o meio entre em contacto com todas as superfícies de equipamentos e componentes que possam contaminar directamente o produto estéril. O volume utilizado deve fornecer espaço suficiente para suportar o crescimento microbiano potencial e garantir que a turbidez possa ser detectada durante a inspecção.
- 5) A menos que se pretenda simulação anaeróbica, é necessário utilizar ar em vez de gases inertes utilizados em processos de fabrico

assépticos convencionais. Nessas situações, deve ser considerada a inclusão de simulações anaeróbicas ocasionais como parte da estratégia geral de validação (*vide* alínea 3) do n.º 9.33).

- 6) O meio nutritivo seleccionado deve ser capaz de suportar um grupo designado de microorganismos de referência representativa, conforme descrito pela farmacopeia relevante e isolados em local.
 - 7) O método de detecção de contaminação microbiana deve ser cientificamente justificado para garantir que a contaminação seja detectada com fiabilidade.
 - 8) A simulação de processo deve ser de duração suficiente para desafiar o processo, os operadores que realizam intervenções, as trocas de turno e a capacidade do ambiente de processo de fornecer condições adequadas para o fabrico de um produto estéril.
 - 9) Onde o fabricante opera em turnos diferentes ou prolongados, a APS deve ser concebida para capturar factores específicos desses turnos que são avaliados como representando um risco para a esterilidade do produto, por exemplo, a duração máxima para a qual um operador pode estar presente na sala limpa.
 - 10) Simular interrupções normais do fabrico asséptico, o espaço onde ocorre o processo (por exemplo, trocas de turno, recarga de recipientes de dosagem, introdução de equipamentos adicionais).
 - 11) Garantir que a monitorização ambiental seja realizada conforme exigido para a produção de rotina em toda a duração da simulação de processo.
 - 12) Quando for utilizado o fabrico por campanha, como no uso de técnicas de barreira ou no fabrico de substâncias activas estéreis, deve-se considerar a concepção e a realização da SPA de forma a simular os riscos associados ao início e ao final da campanha e demonstrar que não apresenta riscos durante a campanha.
 - 13) A realização da “SPA de final de produção ou de campanha” pode ser utilizada como a garantia adicional ou para fins de investigação; no entanto, o seu uso deve ser justificado no CCS e não deve substituir a SPA de rotina. Se utilizado, deve ser demonstrado que qualquer produto residual não afecta negativamente a recuperação de qualquer possível contaminação microbiana.
- 9.37 Para as substâncias activas estéreis, o tamanho do lote deve ser suficiente para representar a operação de rotina, simular as operações de intervenção na condição de pior caso, e cobrir todas as superfícies que possam entrar em contacto com o produto estéril. Além disso, todos os materiais de simulação (meios de crescimento ou substitutivos) devem ser realizados a avaliação microbiana. Os materiais de simulação devem ser suficientes para satisfazer a avaliação do processo simulado e não devem afectar a recuperação de microrganismos.
- 9.38 A SPA deve ser realizada como parte da validação inicial, com pelo menos

três testes consecutivos bem-sucedidos de simulação que abrangem todos os turnos de trabalho onde o processo asséptico possa ser realizado, e modificação significativa nas práticas operacionais, instalações, serviços ou equipamentos que sejam avaliados como tendo impacto na garantia de esterilidade do produto (por exemplo, modificação do sistema HVAC ou dos equipamentos, mudanças no processo, número de turnos e números de pessoal, fechamentos de instalações importantes). Normalmente, a SPA (revalidação regular) deve ser repetida duas vezes por ano (aproximadamente a cada seis meses) para cada processo asséptico, cada linha de enchimento e cada turno. Cada operador deve participar de pelo menos uma SPA bem-sucedida anualmente. Deve-se considerar a realização de uma SPA após o último lote antes da desactivação, antes de longos períodos de inactividade ou antes da descontinuidade ou recolocação de uma linha.

- 9.39 No caso de operações manuais (por exemplo, preparação ou enchimento asséptico), cada tipo de recipiente, fechamento do recipiente e conjunto de equipamentos devem ser validados inicialmente com cada operador participando de pelo menos 3 SPA consecutivas bem-sucedidas e revalidadas com um SPA aproximadamente a cada 6 meses para cada operador. O tamanho do lote da SPA deve simular o utilizado no processo de fabrico asséptico de rotina.
- 9.40 O número de unidades processadas (enchidas) para a SPA deve ser suficiente para simular eficazmente todas as actividades que representam o processo de fabrico asséptico. A justificativa para o número de unidades a serem enchidas deve ser claramente registada no CCS. Normalmente, um mínimo de 5000 a 10000 unidades são enchidas. Para lotes pequenos (por exemplo, aqueles com menos de 5000 unidades), o número de recipientes para o APS deve ser pelo menos igual ao tamanho do lote de produção.
- 9.41 As unidades enchidas da SPA devem ser agitadas, rodadas ou invertidas antes da incubação para garantir o contacto do meio com todas as superfícies interiores do recipiente. Todas as unidades integrais da SPA devem ser incubadas e avaliadas, incluindo as unidades com defeitos estéticos ou aquelas que passaram por verificações de controlo em processo não destrutivas. Se as unidades forem eliminadas durante a simulação do processo e não incubadas, estas devem ser comparáveis às unidades eliminadas durante um enchimento de rotina, e apenas se os SOPs de produção especificarem claramente que as unidades devem ser removidas sob as mesmas circunstâncias (ou seja, tipo de intervenção; localização da linha; número específico de unidades removidas). Em nenhum caso devem ser removidas mais unidades durante uma intervenção de enchimento de meio do que seriam libertadas durante uma execução de produção. Exemplos podem incluir aquelas que devem ser eliminadas durante a produção de rotina após o processo de montagem ou após um tipo específico de intervenção. Para entender completamente o processo e avaliar os riscos de contaminação durante a montagem asséptica ou libertações obrigatórias da linha, essas unidades geralmente seriam incubadas separadamente e não necessariamente incluídas nos critérios de

aceitação para a SPA.

- 9.42 Quando os processos incluem materiais que entram em contacto com as superfícies de contacto com o produto, mas que são então eliminados (por exemplo, líquido de lavagem de produtos), o material eliminado deve ser simulado com meios de nutrientes e incubado como parte da SPA, a menos que possa ser claramente demonstrado que este processo residual não afectará a esterilidade do produto.
- 9.43 As unidades da SPA enchidas devem ser incubadas num recipiente transparente para assegurar a detecção visual do crescimento microbiano. Quando o recipiente do produto não é transparente (por exemplo, vidro não transparente ou plástico opaco), os recipientes transparentes de configuração idêntica podem ser substituídos para ajudar na detecção de contaminação. Quando um recipiente transparente de configuração idêntica não puder ser substituído, um método adequado para a detecção do crescimento microbiano deve ser desenvolvido e validado. Os microrganismos isolados de unidades contaminadas devem ser identificados até ao nível da espécie, quando possível, para auxiliar na determinação da fonte provável do contaminante.
- 9.44 As unidades da SPA enchidas devem ser incubadas sem atraso para alcançar a melhor recuperação possível da contaminação potencial. A selecção das condições e da duração da incubação deve ser cientificamente justificada e validada para proporcionar um nível adequado de sensibilidade na detecção da contaminação microbiana.
- 9.45 Ao concluir a incubação:
- 1) As unidades enchidas da SPA devem ser inspeccionadas por pessoal devidamente formado e qualificado para a detecção de contaminação microbiológica. A inspecção deve ser realizada sob condições que facilitem a identificação de qualquer contaminação microbiana.
 - 2) As amostras das unidades enchidas devem ser submetidas a controlo positivo por inoculação com uma variedade adequada e representativa de organismos de referência e isolados em local.
- 9.46 O objectivo deve ser nenhum crescimento. Qualquer unidade contaminada deve ser considerada uma falha da SPA e as seguintes medidas devem ser tomadas:
- 1) Uma investigação para determinar as prováveis causas raiz.
 - 2) Determinação e implementação de medidas correctivas adequadas.
 - 3) Um número suficiente de repetições consecutivas bem-sucedidas da SPA (normalmente um mínimo de 3) deve ser realizado para demonstrar que o processo foi retornado a um estado de controlo.
 - 4) Uma revisão imediata de todos os registos apropriados relacionados com a produção asséptica desde a última SPA bem-sucedida.
 - (1) O resultado da revisão deve incluir a avaliação do desvio dos lotes produzidos desde a última SPA bem-sucedida;

- (2) Deve incluir na investigação da revisão todos os outros lotes que ainda não foram libertados para o mercado. Qualquer condição da libertação do lote deve estar influenciada pelo resultado da investigação da revisão.
 - 5) Todos os produtos fabricados numa linha após uma falha de simulação de processo devem ser colocados em quarentena até que uma resolução bem-sucedida da falha de simulação de processo tenha ocorrido.
 - 6) Quando a investigação da causa raiz indicar que a falha estava relacionada com a actividade do operador, as medidas para limitar as actividades do operador devem ser tomadas, até que ele receba nova formação e seja requalificado.
 - 7) A produção só deve ser retomada após a conclusão de uma revalidação bem-sucedida.
- 9.47 Todas as execuções de SPA devem ser documentadas e incluir uma reconciliação das unidades processadas (por exemplo, unidades preenchidas, incubadas e não incubadas). A justificativa para as unidades preenchidas e não incubadas deve ser incluída na documentação. Todas as intervenções realizadas durante a SPA devem ser registadas, incluindo o horário de início e término de cada intervenção e a pessoa envolvida. Todos os dados de monitorização microbiana, bem como outros dados de teste, devem ser registados no registo de lote da SPA.
- 9.48 A SPA deve ser abortada apenas em circunstâncias em que os procedimentos escritos exigem que os lotes comerciais sejam tratados de forma igual. A investigação deve ser documentada nesses casos.
- 9.49 O processo asséptico deve ser repetido a validação inicial nas seguintes situações:
- 1) O processo asséptico específico não estiver em operação por um período longo.
 - 2) Houver uma alteração no processo, equipamento, procedimentos ou ambiente que tenha o potencial de afectar o processo asséptico ou uma adição de novos recipientes ou combinações de recipientes e fechamento.

10. Controlo de qualidade (CQ)

- 10.1 Deve haver pessoal disponível com formação e experiência adequadas em microbiologia, garantia de esterilidade e conhecimento dos processos para apoiar a concepção das actividades de fabrico, a gestão de monitorização ambiental e qualquer investigação para avaliar o impacto de acontecimentos microbiológicos relacionados à segurança do produto esterilizado.
- 10.2 As especificações para matérias-primas, componentes e produtos devem incluir requisitos para limites microbianos, de partículas e de endotoxina/pirógenos quando a necessidade disso for indicada pela

monitorização ou pelo CCS.

- 10.3 O teste de carga microbiana deve ser realizado em cada lote tanto para produtos enchidos por processo asséptico quanto para produtos esterilizados de forma terminal, e os resultados devem ser considerados como parte da análise final do lote. Devem existir limites definidos para carga microbiana imediatamente antes do filtro de esterilização final ou do processo de esterilização terminal, que estão relacionados à eficiência do método a ser utilizado. As amostras devem ser representativas do pior caso possível (por exemplo, no final do tempo de espera). Quando os parâmetros de esterilização excessiva são definidos para produtos esterilizados de forma terminal, a carga microbiana deve ser monitorizada em intervalos programados adequados.
- 10.4 Para produtos com autorização para libertação paramétrica, um programa suporte de monitorização da biocarga pré-esterilização para o produto envasado antes do início do ciclo de esterilização deve ser desenvolvido e o ensaio de biocarga deve ser realizado para cada lote. Os locais de amostragem das unidades enchidas antes da esterilização devem ser definidos com base em um cenário de pior caso e ser representativas do lote. Quaisquer organismos encontrados durante os testes de biocarga devem ser identificados e o seu impacto na eficácia do processo de esterilização determinado. Quando adequado, o nível de endotoxina/pirógeno deve ser monitorizado.
- 10.5 O teste de esterilidade aplicado ao produto acabado só deve ser considerado como a última de uma série de medidas críticas de controlo pelas quais a esterilidade é assegurada. Ele não pode ser utilizado para garantir a esterilidade de um produto que não atenda aos seus parâmetros de *design*, procedimentos ou validação. O teste deve ser validado para o produto em questão.
- 10.6 O teste de esterilidade deve ser efectuado em condições assépticas. As amostras colectadas para o teste de esterilidade devem ser representativas de todo o lote, mas devem incluir amostras retiradas de partes do lote consideradas mais susceptíveis à contaminação, por exemplo:
- 1) Para os produtos que foram envasados de forma asséptica, as amostras devem incluir recipientes envasados no início e no fim do lote. Amostras adicionais, por exemplo, colectadas após intervenções críticas, devem ser consideradas com base no risco;
 - 2) Para os produtos que foram esterilizados por calor em seus recipientes finais, as amostras colectadas devem ser representativas dos locais de pior caso (por exemplo, a parte potencialmente mais fria ou mais lenta para aquecer de cada carga);
 - 3) Para os produtos que foram liofilizados, as amostras devem ser retiradas de diferentes cargas de liofilização.

Notas: Quando o processo de fabrico resultar em sublotes (por exemplo, para produtos esterilizados terminalmente), as amostras de esterilidade de cada sublote devem ser retiradas e um teste de

esterilidade para cada sublote efectuado. (Também deve ser considerada a realização de testes separados para os outros testes do produto acabado.)

- 10.7 Para alguns produtos pode não ser possível obter um resultado de teste de esterilidade antes da libertação, pois o prazo de validade do produto é muito curto para permitir a realização de um teste de esterilidade. Nesses casos, as considerações da concepção do processo e os métodos de monitorização adicionais ou alternativos necessários para reduzir os riscos identificados devem ser avaliados e documentados.
- 10.8 Qualquer processo (por exemplo, peróxido de hidrogénio vaporizado, ultravioleta) utilizado para descontaminar as superfícies externas das amostras de esterilidade antes do teste não devem afectar negativamente a sensibilidade do método de teste ou a fiabilidade da amostra.
- 10.9 O meio de cultura utilizado para testes de produto deve ser testado pelo controlo de qualidade de acordo com a Farmacopeia relevante antes do uso. O meio de cultura utilizado para a monitorização ambiental e SPA deve ser testado para a promoção de crescimento antes do uso, utilizando um grupo de referência de microrganismos cientificamente justificado e designado, incluindo os representativos isolados em local. O controlo de qualidade do meio de cultura deve ser realizado pelo utilizador final. Qualquer acreditação em testes terceirizados ou testes de fornecedores de meio deve ser justificada e as condições de transporte e envio devem ser cuidadosamente consideradas nesse caso.
- 10.10 Os dados de monitorização ambiental e os dados de tendência gerados para áreas classificadas devem ser revistos como parte da libertação do lote de produto. Um procedimento escrito deve estar disponível descrevendo as medidas a serem tomadas quando os dados da monitorização ambiental estão fora de tendência ou excedem os limites estabelecidos. Para produtos com um prazo de validade curto, os dados ambientais para o momento do fabrico podem não estar disponíveis; nesses casos, a conformidade deve incluir a revisão dos dados disponíveis mais recentes. Os fabricantes desses produtos devem considerar a utilização de métodos alternativos ou rápidos.
- 10.11 Os métodos microbianos rápidos e automatizados devem ser validados.

Glossário

- 1) Limite de acção: Um indicador relevante estabelecido (por exemplo, limites microbianos ou de partículas no ar) que, quando excedida, deve iniciar uma investigação adequada e medida correctiva com base na investigação.
- 2) Antecâmara: Um espaço fechado com portas interligadas construídas para manter o controlo da pressão do ar entre salas adjacentes (geralmente com diferentes padrões de limpeza do ar). O objectivo de uma antecâmara é impedir a entrada de partículas e contaminação microbiana de uma área menos controlada.
- 3) Limite de alerta: Um indicador relevante estabelecido (por exemplo,

níveis microbianos ou de partículas no ar) que dá um aviso antecipado de possíveis desvios das condições normais de operação validadas, mas que não dá necessariamente motivos para medida correctiva, mas sim desencadeia uma análise e acompanhamento adequados para resolver o problema potencial. Os limites de alerta são estabelecidos com base em dados de tendência de rotina e de qualificação e são revistos regularmente. O limite de alerta pode ser baseado em vários parâmetros, incluindo tendências adversas, eventos individuais acima de um limite estabelecido e eventos repetidos.

- 4) Assepsia: Um estado de controlo obtido através da utilização de uma área de trabalho asséptica e de realização de actividades de maneira que exclua a contaminação microbiana do produto estéril exposto.
- 5) Preparação ou processamento asséptico: O manuseamento de produtos, recipientes ou dispositivos estéreis num ambiente controlado no qual o fornecimento de ar, os materiais e o pessoal são regulados para evitar a contaminação microbiana, de endotoxina/pirogéneo e de partículas.
- 6) Simulação do processo asséptico (SPA): Uma simulação de todo o processo de fabrico asséptico para verificar a capacidade do processo em garantir a esterilidade do produto. A SPA inclui todas as operações assépticas associadas ao fabrico de rotina, como processos de montagem de equipamentos, formulação, enchimento, liofilização e fechamento, conforme necessário.
- 7) Teste de retenção bacteriana: O teste é realizado para validar se um filtro é capaz de remover bactérias de um gás ou líquido. O teste é geralmente realizado com um microorganismo padrão, como “*Brevundimonas diminuta*” numa concentração mínima de 10^7 UFC/cm².
- 8) Barreira: Uma divisória física que oferece protecção à área de processamento asséptico (normalmente de grau A), separando-a do ambiente circundante. Estes sistemas utilizam frequentemente, em parte ou na totalidade, as técnicas de barreira conhecidas como RABS (sistemas de barreira de acesso restrito) ou isoladores.
- 9) Biocarga: O número total de microrganismos associados a um item específico, como pessoal, ambientes de fabrico (ar e superfícies), equipamentos, embalagens de produtos, matérias-primas (incluindo água), materiais em processo ou produtos acabados.
- 10) Biodescontaminação: Um processo que elimina a biocarga viável através da utilização de agentes químicos esporicidas.
- 11) Indicador biológico (BI): Uma população de microrganismos inoculada num meio adequado (por exemplo, solução, recipiente ou componente de selagem) e colocada num esterilizador, num local de carga ou numa sala para determinar a eficácia do ciclo de esterilização ou desinfecção de um processo físico ou químico. O micro-organismo desafiador é seleccionado e validado com base em sua resistência ao processo dado. O valor D do lote recebido, a contagem microbiológica e a pureza definem a qualidade do BI.

- 12) *Blow-Fill-Seal* (BFS): Uma tecnologia na qual os recipientes são formados a partir de um granulado termoplástico, preenchidos com produto e, em seguida, selados numa operação contínua, integrada e automática. Os dois tipos mais comuns de máquinas BFS são o tipo *Shuttle* (com corte de *parison*) e o tipo Rotativo (*parison* fechado).
- 13) Fabrico em campanha: O fabrico de uma série de lotes do mesmo produto, em sequência, num determinado período de tempo, cumprimento rigoroso de medidas de controlo estabelecidas e validadas.
- 14) Área classificada: Uma área que contém várias salas limpas (*vide* a definição de sala limpa).
- 15) Área limpa: Uma área com padrões definidos de limpeza de partículas e microbiológicos, normalmente contendo uma série de salas limpas associadas.
- 16) Limpeza: Um processo para remover contaminação, como resíduos de produtos ou resíduos de desinfetantes.
- 17) Sala limpa: Uma sala concebida, mantida e controlada para prevenir a contaminação particulada e microbiológica de produtos farmacêuticos. A tal sala é atribuído e cumpre, de forma reprodutível, um nível adequado de limpeza do ar.
- 18) Classificação da sala limpa: Um método para avaliar o nível de limpeza do ar em relação a uma especificação para uma sala limpa ou equipamento de ar limpo, medindo a concentração total de partículas.
- 19) Qualificação da sala limpa: Um método para avaliar o nível de conformidade de uma sala limpa classificada ou equipamento de ar limpo para com o uso previsto.
- 20) Sistema fechado: Um sistema no qual o produto não é exposto ao ambiente circundante. Por exemplo, isso pode ser alcançado através da utilização de recipientes de produtos a granel (como tanques ou bolsas) que são ligados entre si por tubos ou dutos como um sistema. Quando utilizados para produtos estéreis, o sistema completo é esterilizado após as ligações serem efectuadas. Exemplos disso podem ser os sistemas reutilizáveis em grande escala, como os que se encontram no fabrico de substâncias activas, ou sistemas de bolsa e *manifolds* descartáveis, como que se encontram no fabrico de produtos biológicos. Os sistemas fechados não são abertos até à conclusão de uma operação. O uso do termo “sistemas fechados” neste Apêndice não se refere a sistemas como RABS ou sistemas de isolamento.
- 21) Unidade formadora de colónia (UFC): Um termo microbiológico que descreve uma única colónia detectável que se origina de um ou mais microorganismos. As unidades formadoras de colónia são normalmente expressas como UFC por ml para amostras líquidas, UFC por m³ para amostras de ar e UFC por amostra para amostras capturadas em meio sólido, como placas de sedimentação ou de contacto.
- 22) Contaminação: A introdução indesejada de impurezas de natureza

microbiológica (quantidade e tipo de microorganismos, pirogénio) ou de matéria estranha particulada sobre uma matéria-prima, intermediário, substância activa ou produto farmacêutico durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte, com o potencial de afectar adversamente a qualidade do produto.

- 23) Estratégia de controlo de contaminação (CCS): Um conjunto planejado de medidas de controlo para microorganismos, endotoxina/pirógenos e partículas, derivado da compreensão actual do produto e do processo que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controlos podem incluir parâmetros e atributos relacionados com a materiais e componentes do ingrediente farmacêutico activo, excipientes e produto farmacêutico, condições de operação de instalações e equipamentos, controlos em processo, especificações do produto acabado e os métodos e frequência associados à monitorização e controlo.
- 24) Intervenção correctiva: Uma intervenção realizada para corrigir ou ajustar um processo asséptico durante a sua execução. Estas intervenções podem não ocorrer com uma frequência definida no processo asséptico rotineiro. Exemplos incluem a eliminação de bloqueios em componentes, interrupção de vazamentos, ajuste de sensores e substituição de componentes de equipamentos.
- 25) Intervenção crítica: Uma intervenção (correctiva ou inerente) realizada na zona crítica.
- 26) Superfícies críticas: Superfícies que podem entrar directamente em contacto com, ou directamente afectar, um produto estéril, seus recipientes ou componente de selagem. As superfícies críticas são esterilizadas antes do início da operação de fabrico, e a esterilidade é mantida durante todo o processo.
- 27) Zona crítica: Uma localização na área de processamento asséptico na qual o produto e as superfícies críticas são expostos ao ambiente.
- 28) *Dead leg*: Comprimento de tubagem sem circulação (onde o fluido pode permanecer em repouso) que é maior que 3 diâmetros internos de tubo.
- 29) Descontinuidade: Quando um processo, equipamento ou sala limpa são fechados e não serão mais utilizados.
- 30) Descontaminação: Todo o processo de eliminação ou redução de qualquer contaminante (químico, resíduos ou microorganismos) de uma área, objecto ou pessoa. O método de descontaminação utilizado (como limpeza, desinfeção, esterilização) deve ser escolhido e validado para atingir um nível de limpeza adequado para o uso previsto do item descontaminado. *Vide* também Bio-descontaminação.
- 31) Despirogenização: O processo concebido para remover ou inactivar material pirogénico (por exemplo, endotoxina) até uma quantidade mínima especificada.
- 32) Desinfeção: O processo pelo qual a redução do número de microorganismos é alcançada, através da acção irreversível de um

produto sobre a sua estrutura ou metabolismo, até um nível considerado adequado para um determinado fim.

- 33) Valor D: O valor de um parâmetro de esterilização (duração ou dose absorvida) necessário para reduzir o número de organismos viáveis a 10% do número original.
- 34) Endotoxina: Um produto pirogénico (ou seja, lipopolissacarídeo) presente na parede celular de bactérias Gram negativas. A endotoxina pode levar a reações que variam desde febre até a morte em pacientes que recebem injecções.
- 35) Tempo de equilíbrio: Período que decorre entre o alcance da temperatura de esterilização no ponto de medição de referência e o alcance da temperatura de esterilização em todos os pontos dentro da carga.
- 36) Extraíveis: Componentes químicos que migram da superfície do equipamento de processamento para o produto ou material sendo processado, e que estão expostas a um solvente apropriado em condições extremas.
- 37) Teste de integridade do filtro: Um teste para confirmar que um filtro (de produto, gás ou de HVAC) mantém suas propriedades retentivas e não foi danificado durante o manuseamento, instalação ou processamento.
- 38) Primeiro ar: Refere-se ao ar filtrado que não foi interrompido antes do contacto com o produto exposto e com as superfícies de contacto do produto, e, portanto, tem menos probabilidade de ser contaminado antes de chegar à zona crítica.
- 39) *Form-Fill-Seal* (FFS): Um processo de enchimento automatizado, geralmente utilizado para produtos terminais esterilizados, que constrói o recipiente primário a partir de um rolo contínuo plano de filme de embalagem, enquanto simultaneamente preenche o recipiente formado com produto e sela os recipientes cheios num processo contínuo. Os processos FFS podem utilizar um sistema de única folha (onde um único rolo plano de filme é enrolado em si mesmo para formar uma cavidade) ou um sistema de dupla folha (onde dois rolos planos de filme são unidos para formar uma cavidade), muitas vezes com a ajuda de moldes a vácuo ou gases pressurizados. A cavidade formada é preenchida, selada e cortada em secções. Os filmes normalmente consistem em material polimérico, folha revestida de material polimérico ou outro material adequado.
- 40) Qualificação de vestuário: Um programa que estabelece, tanto inicialmente quanto numa base regular, a capacidade de um indivíduo de utilizar o vestuário completa.
- 41) Fornecimento de ar de Grau A: Ar que passa por um filtro qualificado como capaz de produzir ar de qualidade total de partículas de Grau A, mas onde não é necessário realizar monitorização contínua de partículas totais ou atender aos limites de monitorização viável de Grau A.

Especificamente utilizado para a protecção de frascos totalmente coberto com tampa mas esta ainda não compressada.

- 42) Filtro de ar particulado de alta eficiência (HEPA): Filtro de ar particulado de elevada eficiência especificado de acordo com uma norma internacional relevante.
- 43) Intervenção inerente: Uma intervenção que é parte integrante do processo asséptico e é necessária para a configuração, operação rotineira e/ou monitorização (por exemplo, montagem asséptica, reposição de recipientes, amostragem ambiental). Intervenções inerentes são exigidas por procedimento ou instrução de trabalho para a execução do processo asséptico.
- 44) Dispositivo de ligação estéril intrínseco: Um dispositivo que reduz o risco de contaminação durante o processo de ligação; estes podem ser selados mecanicamente ou por fusão.
- 45) Cabeça de amostragem isocinética: Uma cabeça de amostragem concebida para perturbar o ar o mínimo possível, de modo que as partículas que entram no bico sejam as mesmas que passam pela zona sem o bico (ou seja, a condição de amostragem em que a velocidade média do ar que entra no bico da sonda de amostra é quase a mesma ($\pm 20\%$) que a velocidade média do fluxo de ar naquele local).
- 46) Isolador: Um espaço fechado capaz de biodescontaminação interior reprodutível, com uma zona de trabalho interna que atende às condições de Grau A, que fornece isolamento contínuo e ininterrupto do interior em relação ao ambiente externo (por exemplo, ar de sala limpa circundante e pessoal). Existem dois tipos principais de isoladores:
 - (1) Sistemas de isoladores fechados que excluem a contaminação externa do interior do isolador por meio de transferência de material por ligação asséptica a equipamentos auxiliares, em vez de aberturas para o ambiente circundante. Sistemas fechados permanecem selados durante as operações;
 - (2) Sistemas de isoladores abertos que são concebidos para permitir a entrada e/ou saída contínua ou semicontínua de materiais durante as operações por meio de uma ou mais aberturas. As aberturas são concebidas (por exemplo, utilizando sobrepressão contínua) para excluir a entrada de contaminantes externos no isolador.
- 47) Lixiviáveis: Entidades químicas que migram para produtos a partir da superfície de contacto com o produto do equipamento de processamento ou a partir de seus recipientes nas condições normais de uso e/ou armazenamento.
- 48) Isolados em local: Microorganismos adequados e representativos do local que são frequentemente recuperados por meio da monitorização ambiental dentro da zona/áreas classificadas, especialmente em áreas de Grau A e B, monitorização de pessoal ou nos resultados positivos de teste de esterilidade.

- 49) Liofilização: Um processo de secagem físico-químico concebido para remover solventes, por meio da sublimação, de sistemas aquosos e não aquosos, principalmente para alcançar a estabilidade do produto ou material. Liofilização é sinónimo do termo “*freeze-drying*”.
- 50) Processo asséptico manual: Um processo asséptico em que o operador compõe, enche, coloca e/ou sela manualmente um recipiente aberto com produto estéril.
- 51) Operador: Qualquer indivíduo que participa da operação de processo, incluindo pessoas de configuração da linha, de enchimento, de manutenção ou outros funcionários associados às actividades de fabrico.
- 52) Esterilização excessiva: Um processo que é suficiente para fornecer pelo menos uma redução de $12 \log_{10}$ de microorganismos com um valor D mínimo de 1 minuto.
- 53) Paróquia: O “tubo” de polímero extrudado pela máquina BFS a partir do qual os recipientes são formados.
- 54) Passagens de transferências: Sinónimo de antecâmara (*vide* a definição de antecâmara), mas geralmente de tamanho menor.
- 55) Paciente: Humano ou animal que participa em ensaio clínico.
- 56) Tratamento térmico terminal pós-processo asséptico: Um processo terminal de calor húmido adoptado após o processo asséptico que demonstrou fornecer um nível de garantia de esterilidade (SAL) $\leq 10^{-6}$, mas onde os requisitos de esterilização por vapor (por exemplo, $F_0 \geq 8$ min) não são cumpridos. Isso também pode ser benéfico na destruição de vírus que não podem ser removidos por filtração.
- 57) Pirogénio: Uma substância que induz uma reacção febril em pacientes que recebem injecções.
- 58) Sistema/Conexão de Transferência Rápida (RTP): Um sistema utilizado para a transferência de itens para RABS ou isoladores, de modo a minimizar o risco para a zona crítica. Um exemplo seria um recipiente de transferência rápida com uma conexão α/β .
- 59) Matéria-prima: Qualquer ingrediente destinado ao uso no fabrico de um produto estéril, incluindo aqueles que podem não aparecer no produto farmacêutico final.
- 60) Sistema de Barreira de Acesso Restrito (RABS): Sistema que fornece um ambiente fechado, mas não totalmente selado, que atende às condições definidas de qualidade do ar (para processo asséptico de grau A), e utiliza uma estrutura com paredes rígidas e luvas integradas para separar seu interior do ambiente limpo circundante. As superfícies internas do RABS são desinfectadas e descontaminadas com um agente esporicida. Os operadores usam luvas, trajes parciais, RTPs e outras portas de transferência integradas para realizar manipulações ou transportar materiais para o interior do RABS. Devido à concepção, as portas do RABS são raramente abertas e apenas abertas sob condições estritamente

pré-definidas.

- 61) Sistemas de uso único (SUS): Sistemas nos quais os componentes em contacto com o produto são utilizados apenas uma vez em substituição a equipamentos reutilizáveis, como linhas de transferência de aço inoxidável ou recipientes do produto a ser embalado. Os SUS indicados neste documento são aqueles que são utilizados em processos de fabrico de produtos estéreis e são normalmente compostos por componentes descartáveis, como bolsas, filtros, tubos, conectores, frascos de armazenamento e sensores.
- 62) Agente esporicida: Um agente que destrói esporos bacterianos e fúngicos quando utilizado em concentração suficiente por um tempo de contacto especificado. É esperado que ele mate todos os microrganismos vegetativos.
- 63) Produto estéril: Para fins deste documento, produto estéril refere-se a um ou mais dos elementos esterilizados expostos a condições assépticas e que, em última análise, compõem a substância activa estéril ou produto estéril final. Esses elementos incluem os recipientes, tampas e componentes do produto farmacêutico acabado. Ou, um produto que é tornado estéril por meio de um processo de esterilização terminal.
- 64) Filtro de grau esterilizante: Um filtro que, quando validado adequadamente, remove um desafio microbiano definido de um fluido ou gás para produzir um filtrado estéril. Normalmente, tais filtros têm tamanhos de poros iguais ou inferiores a 0,22 µm.
- 65) Esterilização terminal: A aplicação de um agente ou condições de esterilização letal a um produto em seu recipiente final para alcançar um nível de garantia de esterilidade (SAL) predeterminado de 10^{-6} ou melhor (por exemplo, a probabilidade teórica de haver um único micro-organismo viável presente na superfície ou no interior da unidade esterilizada é igual ou inferior a 1×10^{-6} ou um em um milhão).
- 66) Fluxo de ar turbulento: Ar que não é unidireccional. O ar turbulento em salas limpas deve limpar a sala limpa por meio da diluição por fluxo misto e garantir a manutenção da qualidade do ar aceitável.
- 67) Fluxo de ar unidireccional: Um fluxo de ar que se move numa única direcção, de maneira estável e uniforme, e em velocidade suficiente para varrer repetidamente as partículas da área crítica de operação ou de detecção.
- 68) Unidade de fluxo de ar unidireccional (UDAF): Componente que fornece fluxo de ar unidireccional filtrado (anteriormente referido como Unidade de Fluxo de Ar Laminar ou LAF).
- 69) Pior caso: Um conjunto de condições que abrange limites e circunstâncias de processamento, incluindo aqueles dentro dos procedimentos operacionais padrão, que têm o maior potencial de falha do processo ou produto (quando comparado com condições ideais). Tais condições têm o maior potencial, mas nem sempre necessariamente, resultam na falha

do produto ou do processo.

- 70) Sistema de água: Um sistema para produzir, armazenar e distribuir água, geralmente em conformidade com um grau específico da farmacopeia (por exemplo, água purificada e água para injeção (API)).
- 71) Valor Z: A diferença de temperatura que causa uma mudança de 10 vezes no valor D dos indicadores biológicos.