

Revisão técnica: Anexo 1 do EC-GMP, Edição de 2008

Introdução

O guia GMP (Good Manufacturing Practice, BPF Boas Práticas de Fabricação para fabricação estéril) foi revisto em 2003 para incluir alterações de algumas normas para salas limpas e para criar uma única norma unificada para salas limpas, a ISO 14644-1. A introdução à ISO 14644-1 declara:

"O Anexo 1 do EC Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) fornece orientação adicional para a aplicação dos princípios e diretrizes do GMP em produtos médicos estéreis. Essa orientação inclui recomendações de padrões de limpeza ambiental para salas limpas. O guia foi revisto considerando o padrão internacional EN/ISO 14644-1 e corrigiu interesses de harmonização, mas levou em conta questões específicas relativas somente à produção de produtos médicos estéreis."

Para resumir, o método para certificar uma sala limpa precisaria estar de acordo com as regras e o formato de orientação da ISO14644-1; esse novo anexo inclui um padrão ISO modificado que aborda produtos médicos estéreis.

Para ajudar nisso, uma tabela de valores para certificação de salas limpas que aproximadamente traduziu a ISO 14644-1 foi definida. Para esclarecer, várias observações foram adicionadas à tabela.

Infelizmente, a primeira, a "Observação a", ficou um pouco confusa.

Essa confusão foi corrigida na edição de 2008 do Anexo 1 do EU GMP, que claramente resume três etapas que precisam ser executadas:

- 1) Certificação: Classificar primeiramente todas as salas limpas e todos os equipamentos de ar limpo.
- 2) Monitoramento: Monitorar a sala limpa para que se verifique se as condições são mantidas em função da qualidade do produto.
- 3) Análise de dados: Garantir que os dados originados do monitoramento sejam analisados considerando o risco da qualidade do produto acabado.

Certificação

Tabela 1 – Limites de Concentração máxima de partículas permitida por metro cúbico m³ de ar igual ou maior do tamanho indicado (novo Anex 1 do EU-GMP edição 2008)

	Concentração máxima de partículas permitida por metro cúbico m ³ de ar igual ou maior do que o tamanho indicado			
	Em repouso		Em operação	
Grau de classificação	0.5 um	5.0 um	0.5 um	5.0 um
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	Não definido	Não definido

Para cumprir a certificação exigida, é importante entender a ISO14644-1 e saber como certificar uma sala limpa de acordo com a norma, as regras para o número de pontos de amostragem, a localização de pontos de amostragem e o volume de amostras que devem ser colhidas em cada ponto, além de com as regras de análise estatística dos dados das salas limpas, que precisam ser acompanhados. Entretanto, em vez de usar a tabela de limites de classificação determinados na ISO14644-1, você deverá usar a tabela exibida acima, impressa no guia revisto.

Outras expectativas também são definidas pelo GMP, como o volume de amostra para Classe A, que deve ser de 1m³ por local de amostragem, e o comprimento mínimo de tubulação de amostragem que deve ser usado, por causa da grande precipitação de partículas de 5,0 µm na tubulação de transporte. O ideal é que não sejam usadas tubulações de amostragem. Além disso, a recertificação da sala limpa deve seguir a orientação apresentada na ISO14644-2. Ou seja, uma vez por ano para Classe 6 ISO ou superior, e uma vez a cada seis meses para Classe 5 ISO e mais limpas; haverá concessões para prolongar áreas de Classe 5 ISO, se um sistema de monitoramento tiver sido implementado. Ocasões adequadas para realizar a certificação são os momentos de enchimentos, ou de descargas de enchimento simuladas.

Monitoramento

Depois que a sala limpa ou o equipamento de ar limpo tiver sido certificado, a sala deverá ser monitorada, em função de riscos, para provar que o ambiente de produção asséptico pode ser mantido, e para que seja comprovado que o mesmo é mantido. A Particle Measuring Systems publicou vários artigos relativos aos tipos de sistemas adequados ao monitoramento em função de riscos e a como implementar esses sistemas.

A zona Classe A, que é o ambiente de maior potencial de risco para o produto final, deve ser monitorada em todo o ciclo de produção, inclusive na preparação. A frequência do monitoramento deverá garantir que qualquer intervenção, eventos de curta duração ou deterioração geral nas condições sejam medidos e os alarmes acionados, se os limites de alerta/ação forem excedidos. A exigência de todos os eventos essencialmente impede o uso de tubulações nessas áreas devido à natureza seqüencial da amostragem executada; serão feitas concessões para o uso de tubulações, se tiverem sido suficientemente aprovadas como adequadas para o tipo de produção relevante.

As áreas Classe B seguem as mesmas regras das áreas Classe A. Entretanto, a frequência da amostragem pode ser reduzida. A Classe A é mantida em escoamento laminar, por isso eventos abruptos e de curta duração podem ser localizados, eliminando falhas catastróficas. Entretanto, na Classe B ocorre fluxo turbulento de ar misturado e reflete o ambiente geral que os operadores ocupam. Um baixo nível de atividade particulada contínua nessa área é normal, e a resposta dos sistemas deverá acionar um alarme quando o controle geral da área estiver fora da tolerância. Por isso, um pico instantâneo na contaminação será menos provável de causar impacto significativo na qualidade do produto. Isso se torna mais evidente quando são observadas áreas de manutenção além da zona na proximidade imediata à linha de enchimento ou de outras áreas Classe A.

No GMP de 2003, havia uma confusão a respeito da amostra exigida para o monitoramento de áreas Classe A e Classe B, por causa da construção de frase usada. A amostra de 1m³ deveria atender ao cálculo exigido pela ISO14644-1 e não a um valor de monitoramento que levava em conta riscos. Mas o esclarecimento foi fornecido no guia revisito:

"Os tamanhos das amostras colhidas para monitoramento por sistemas automatizados serão em geral função da taxa de amostragem do sistema usado. Não é necessário que o volume da amostra seja igual ao usado na classificação formal de salas limpas e equipamentos de ar limpo."

Portanto, um sistema que usa um contador de partículas de 28,3 l/min idealmente colheria amostras continuamente, desde o preparo até todo o período de enchimento e pouco depois, colhendo amostras a cada minuto, normalizando dados de contagens/m³ e definindo limites de alarme e alerta apropriados para valores padronizados. A essência do monitoramento é poder reagir de maneira oportuna a eventos que mostrariam que a área não está mais no controle ambiental.

Análise de dados

Há uma relação entre partículas não-viáveis em uma sala limpa e os contaminantes viáveis (USP1116). Também há estudos que mostram o tamanho de substâncias particuladas flutuantes livres viáveis em uma sala limpa. Quando esses dois estudos independentes são combinados, é evidente que se as partículas grandes em uma sala limpa puderem ser controladas, você poderá também demonstrar que controla o risco viável presente na mesma. Isso é difícil de ser demonstrado empiricamente por causa das estatísticas dos pequenos valores que são gerados. Ou seja, <1 partícula e < 1 UFC (Unidades Formadoras de Colônias). Entretanto, o tamanho de partícula de 5,0 µm tem particular importância quando os dados do ambiente em uma sala limpa são analisados.

Contagens altas ocasionais podem acontecer por causa da interferência dos dispositivos de contagem de partículas. Contudo, o contador de partículas Lasair® III tem componentes patenteadas que reduzem esses efeitos, além dos efeitos de partículas aleatórias na sala limpa. Como eventos aleatórios não podem ser interpretados por análises estatísticas de números pequenos e têm pouca correlação com as atividades de produção gerais, eles podem ser analisados em um estágio mais avançado, quando for executada a análise do período mais extenso do desempenho da sala limpa. O importante é a contagem

consecutiva ou regular do nível baixo de substâncias particuladas que pode fornecer dicas de um problema de possível contaminação e deve ser investigada.

Exemplo de uma tendência diária típica de uma sala limpa

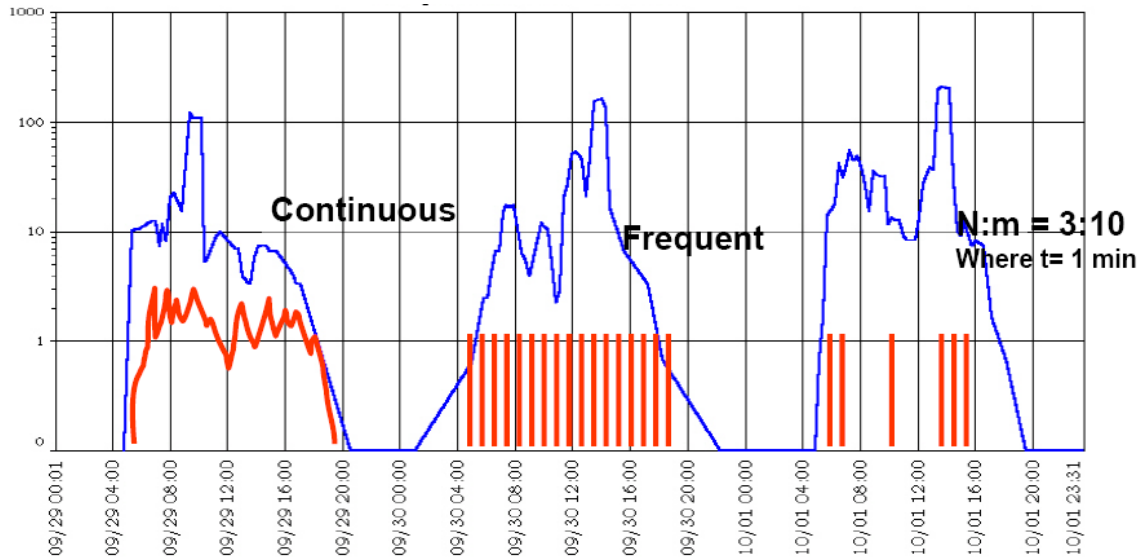


Tabela 2

A figura (Tabela 2) acima apresenta três condições:

Contínuo: Se níveis contínuos de partículas de 5,0 µm forem vistos em uma sala limpa, uma investigação deverá ser conduzida, já que é improvável que partículas grandes penetrem em um filtro. Portanto, a contaminação se origina de uma fonte que pode ser controlada.

Frequente: Quando partículas grandes ocorrerem com uma frequência não aleatória, a origem dessas partículas deverá ser determinada e, quando possível, corrigida. O efeito das partículas pode se relacionar aos testes do produto acabado, para definir o nível de partículas que pode ser considerado transtorno.

Aleatório: Quando as partículas apresentam nenhum ou pouco padrão de ocorrência, a frequência de N de M deve ser determinada, ou seja, não mais do que 3 partículas em 12 minutos, ou algo assim. Mais uma vez, relacionar isso aos testes do produto acabado deve comprovar os dados usados no monitoramento de rotina.

A definição dos pontos de alerta e alarme também é analisada no guia GMP atual:

"Limites apropriados de alerta e ação devem ser definidos para os resultados do monitoramento microbiológico e de substâncias particuladas. Se esses limites se excederem, procedimentos operacionais deverão determinar a ação corretiva."

A definição de alertas apropriados é a prova de controle do ambiente, relativo à qualidade do produto, que deverá ser mantido. Por isso, usar somente os limites atribuídos pelos dados da certificação pode não ser sempre prudente. Em vez disso, os limites que refletem melhor o ambiente de produção das instalações, linhas de enchimento ou semelhantes em particular devem ser determinados.

Produto liofilizado

O produto que foi envasado assepticamente e que deverá ser congelado à vácuo/lioofilizado deve ser mantido em ambiente Classe A, desde a colocação da tampa / batoque ("recravação") até o congelamento à vácuo.

Se isso acontece por meio de um carrinho móvel, deve se provar que o ambiente desse carrinho mantenha o ambiente Classe A. Quando uma tampa/batoque não estiver completamente ajustada, o frasco será considerado aberto, e qualquer frasco asséptico aberto no ambiente deverá ser mantido em um ambiente controlado (ISO Classe 5 / Classe A).

Depois que o processo de congelamento a vácuo / liofilização tiver sido concluído, e a tampa tiver sido colocada no frasco, ou pressão mecânica tiver sido aplicada para garantir o fechamento, e se comprovar por meio de protocolo válido que a tampa está completamente ajustada, os frascos deverão ser mantidos em abastecimento de ar com uma classificação "Classe A" (ISO Classe 5) até a tampa estar ajustada e engastada.

Se você se lembra da tabela da certificação, um ambiente Classe A é essencialmente um ambiente ISO Classe 5 (ISO14644-1).

Portanto, a qualidade do ar que é fornecido no processo de "recravação" ("capping") é melhor descrita como qualidade ISO Classe 5, do ponto de vista de uma partícula.

Se a atividade de recravação (processo de "capping") for executada como processo asséptico, um ambiente Classe A deverá ser comprovado.

Para obter mais informações sobre o novo GMP, ou para fazer outras perguntas sobre monitoramento farmacêutico, entre em contato comigo.

Atenciosamente,

David Quelle.

Particle Measuring Systems
São Paulo - SP - Brasil
Tel: +55 (11) 2212-0121
Cel: +55 (11) 8201-4001
Fax: +55 (11) 2987-4658
www.pmeasuring.com.br

A reprodução ou tradução de qualquer parte deste trabalho sem a permissão do dono dos direitos autorais é ilegal. Pedidos de permissão ou mais informações devem ser encaminhados à Particle Measuring Systems, Inc. at 1-800-238-1801.