

Nº 81 out/nov/dez 2016  
R\$15,00

# SBCC

revista



REVISTA DA SBCC Nº 81 OUT/NOV/DEZ 2016



**SBCC**

Sociedade  
Brasileira de  
Controle de  
Contaminação

[sbcc.com.br](http://sbcc.com.br)

VHP: o desafio da  
sanitização

Case: Libbs - Biotec

# CamSafe

A solução ideal para biossegurança.

- Versatilidade: estrutura modular configurável de acordo com a sua necessidade.
- Robustez: testada em pressões positiva e negativa de 6000 Pa.
- Segurança: sistema BIBO (bag-in/bag-out) para diversas classes de filtros.



## APLICAÇÕES



Hospitais



Indústrias farmacêuticas



Laboratórios de segurança



Indústrias químicas



Biossegurança

Siga-nos:



SOLUÇÕES EM AR LIMPO

(19) 3847-8810 | sac@camfil.com | www.camfil.com.br

 **camfil**  
LATINOAMÉRICA

4

**Editorial**  
2017: um novo ciclo

6

**Entrevista**  
Maximino Bernardes - Grupo de estudos ABNT/CB-26 - Comitê Brasileiro Odonto-Médico-Hospitalar

10

**VHP**  
O desafio da sanitização

18

**Áreas biocontidas**  
Tecnologia de biossegurança

22

**Case: Libbs/Biotec**  
Produção de medicamentos biotecnológicos

33

**Artigo técnico**  
VHP em RABS (*Restricted-Access Barrier System*)

38

**Artigo técnico**  
Controle Microbiano e Monitoramento em Salas Limpas de Processamento Asséptico

46

**Assosiadados SBCC**

48

**Notícias da SBCC**  
Balanço positivo

50

**Opinião**  
Segurança digital: o que considerar na hora de escolher o fornecedor?



## 2017: UM NOVO CICLO

**N**esta última edição de 2016, a Revista da SBCC traz temas relevantes para o segmento de controle de contaminação do ar em ambientes fechados. São assuntos bem diversos que, com certeza, vão despertar a atenção de todos os profissionais que atuam de forma direta ou indireta no setor.

A entrevista apresenta a evolução da aplicação da tecnologia de controle de contaminação em produtos médicos. Há pouco tempo, estes eram produzidos sem o apoio de controles específicos, porém, como vem ocorrendo em diversos outros segmentos industriais, há cerca de uma década as empresas do setor estão construindo ou adaptando linhas de produção. As matérias, por sua vez, trazem especialistas comentando sobre áreas de produção biocontidas e a sanitização de áreas limpas por VHP (vapor de

peróxido de hidrogênio), método que vem sendo aplicado cada vez mais. Nesta edição, também são apresentados dois artigos técnicos, um deles faz um relato prático do uso do VHP em uma indústria farmacêutica e o outro traz uma atualização sobre o controle microbiano e monitoramento em salas limpas de procedimento aséptico.

Com pouco mais de 2.400 metros quadrados de área limpas, a nova fábrica da Biotec, unidade de biotecnologia da farmacêutica brasileira Libbs, recentemente inaugurada, é o case desta edição.

O ano que se encerra foi desafiador, porém a SBCC soube conduzir de forma adequada, culminando com a bem-sucedida organização do ISCCBRAZIL2016. Em 2017, teremos novos desafios, e um deles será concretizado ainda no primeiro semestre:

a publicação da revisão da ISO 14644 parte 1, que está em fase final de tradução, alinhando o Brasil aos países mais desenvolvidos nesta área.

Aproveito para, em nome da SBCC, agradecer o apoio de todos que viabilizam a produção da revista: entrevistados, revisores, tradutores, membros do Conselho Editorial e da Diretoria, empresas anunciantes, enfim, todos que de alguma forma contribuíram para que o projeto Revista da SBCC continue de forma dinâmica e alinhada a missão maior da entidade: disseminar o conhecimento para toda a comunidade.

Boa leitura.

**Martin Lazar**

**Editor-chefe do Conselho Editorial da Revista da SBCC**

SBCC – Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação - [www.sbcc.com.br](http://www.sbcc.com.br)

Revista da SBCC - ISSN 2318-9754

**Diretoria:** Presidente: Mauricio Meros de Oliveira; Vice-Presidente: Eduardo Almeida Lopes; Diretora Técnica: Elisa Liu Man Li; Diretor Financeiro: Antonio Elias Gamino; Diretora de Relações Públicas: Almerinda Maria Medeiros Wanderley; Past Chairman: Marcelo Carneiro; Conselho Consultivo Elegível: Silvia Eguchi, Fabio Neves, Orlando Azevedo, Flavio Vasconcelos, Wladimir Entini, Carlos Lanfredi Merthon, Sergio Bento e Eduardo Longhini; Conselho Consultivo - Convidados: Celso Simões Alexandre, Eliane Bennett e Jean Pierre Herlin; Conselho Fiscal: Adilson Blois, Dirce Akamine e David Hengeltraub; Cargo não-eletivo: Delegada Internacional: Heloisa Meirelles; Gestora CB-46: Elisa Liu Man Li; Conselho Editorial Revista SBCC: Martin Lazar (editor-chefe), Camilo Souza (editor assistente), Fábio Eduardo Campos, Wili Hoffmann, Richard Chiquetto, Elvira A. Centeio e Luis Fernando Gonçalves Oliveira; Secretária: Virginia Angelon Revista da SBCC; Órgão oficial da SBCC – Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação. Av. Rio Branco, 1492 – Campos Eliseos – CEP 01206-001 São Paulo – SP. Tel. (11) 2645-9105 – Fax (11) 2645-9205 E-mail: [sbcc@sbcc.com.br](mailto:sbcc@sbcc.com.br); A Revista da SBCC é uma publicação trimestral editada pela Vogal Comunicações. Tiragem: 3.000 exemplares

Vogal Comunicações: Editor: Alberto Sarmento Paz. Reportagens: Luciana Fleury e Renata Costa. Edição de Arte: Koiti Teshima (BBox). Diagramação: Caline Duarte. Projeto Gráfico: Carla Vendramini/Formo Arquitetura e Design. Contatos com a redação: Av. Paulista 807, 23º andar São Paulo. E-mail: [redacao@vogal.com.br](mailto:redacao@vogal.com.br) Depto. Comercial: [comercial.1@sbcc.com.br](mailto:comercial.1@sbcc.com.br) e [comercial.2@sbcc.com.br](mailto:comercial.2@sbcc.com.br) Foto capa: Divulgação / SIXLOGSolutions.

A SBCC é membro da ICCCS - International Confederation of Contamination Control Societies

As opiniões e os conceitos emitidos pelos entrevistados ou em artigos assinados não são de responsabilidade da Revista da SBCC e não expressam, necessariamente, a opinião da entidade.

# Sistema de Monitoramento Ambiental em Salas Limpas

## FacilityPro® Sistema de Monitoramento

- Monitoramento Completo para Salas Limpas
- Integração e controle de :
  - sensores de partículas não-viáveis
  - sensores microbianos viáveis
  - temperatura, umidade e outros sensores
- Automação Industrial assegurando a integridade dos dados

Combine com outros sensores para um monitoramento completo



EM CONFORMIDADE COM  
ISO 14644-1:2015

Contador de Partículas  
Aerossol Lasair® III



Impactador Microbiológico  
de Uso Único BioCapt®

[www.pmeasuring.com/FacPro](http://www.pmeasuring.com/FacPro)  
e-mail: [pmsbrazil@pmeasuring.com](mailto:pmsbrazil@pmeasuring.com)  
SP - Tel: 11 5188-8227



Foto Divulgação MedLab

# Maximino Bernardes

Grupo de estudos ABNT/CB-26 - Comitê Brasileiro Odonto-Médico-Hospitalar

**Alberto Paz**

**E**specialista em ensaios e análises sobre controle de contaminação e biocompatibilidade na indústria e serviços de produtos médicos, Maximino Bernardes é gerente comercial da Medlab – Icare, laboratório integrante da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde, da ANVISA, e membro do grupo de estudos do ABNT / CB-26 – Comitê Brasileiro Odonto-Médico-Hospitalar – ISO TC 194 *Biological Evaluation of Medical Device*. Sua expertise em biocompatibilidade e controle de contaminação em processo e produtos para o setor de produtos para saúde o credenciou a ministrar a palestra “Ensaio microbiológicos em produtos médicos submetidos à esterilização”, no ISCCBRAZIL2016. E é esse tema o ponto central da entrevista concedida à Revista da SBCC. Acompanhe.

**Revista da SBCC:** Inicialmente, como podemos definir produtos para saúde?

**Maximino Bernardes:** Produtos para saúde ou correlatos são materiais, acessórios ou equipamentos cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde, à higiene pessoal ou com fins diagnósticos – incluindo nessa lista também os produtos odontológicos e veterinários. São, portanto, implantes, próteses, instrumentos médicos, enfim é uma gama muito grande de produtos da área da saúde.

**Revista da SBCC:** Como vem evoluindo esse segmento e, nesse aspecto, qual a importância da tecnologia do controle de contaminação?

**Maximino Bernardes:** O mercado de produtos para saúde é regido por normas europeias. Esses conceitos foram – e são – internalizados no Brasil. Um ponto importante nesse contexto foi a publicação da RDC 16, de 2013, sobre Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico. Anteriormente se estabelecia que todo o produto médico sem função terapêutica, ou seja, sem função ativa

(por exemplo o produto ter alguma substância com ação terapêutica que será liberada gradativamente através de um implante), uma vez produzido com matéria-prima comercialmente conhecida, utilizado em escala e reconhecidamente biocompatível com base no histórico clínico, era considerado apto e se outra empresa fabricasse o mesmo produto receberia o registro com base nesse histórico clínico. Ocorre que foram registradas intercorrências graves, com risco aumentado para os pacientes em função dos produtos, o que levou à mudança da legislação.

**Revista da SBCC:** Portanto, os produtos eram os mesmos, mas o processo de fabricação não é semelhante.

**Maximino Bernardes:** Exatamente, a fabricação envolve uma série de questões que implicam no produto final. Chegou-se à conclusão de que o produto, ainda que similar e fabricado com as mesmas matérias-primas, não era exatamente igual ao concorrente

pelas diferenças no processo de fabricação e, importante, pelo ambiente de produção. Pode-se ter duas empresas fabricando produtos idênticos, mas, por exemplo, uma delas desenvolver a etapa de embalagem final em uma área fechada com filtros absolutos – um ambiente controlado, portanto – e a outra ter uma área fechada com um sistema de condicionamento de ar convencional tipo Split. Essa diferença é muito relevante e, por isso, o histórico clínico foi deixado de lado para o recebimento de registro de produtos. São inúmeras variáveis no processo e os riscos de desvio têm que obrigatoriamente ser considerados.

**Revista da SBCC:** *Então o controle de contaminação passa a ser um item relevante no processo de fabricação?*

## **São inúmeras variáveis no processo e os riscos de desvio têm que ser considerados. Uma questão é a etapa de embalagem final ser feita em área fechada com filtros absolutos**

**Maximino Bernardes:** De forma ampla, sim, a RDC 16 prevê a necessidade de controles. O objetivo é minimizar a possibilidade de carrear, durante o processo de produção, elementos contaminantes físicos (particulados, por exemplo), químicos e biológicos. Não estamos apenas falando do con-

trole de contaminação do ar, mas de todo o processo produtivo. No caso do controle de contaminação do ar, não se exige pelos regulamentos atuais o uso da tecnologia de áreas limpas, mas se impõe medidas para a instalação de ambientes controlados. É, por exemplo, necessário se avaliar o desempenho da filtragem com base nos critérios da norma ISO de concentração de partículas, mas, reitero, não é necessário que as áreas sejam classificadas. Reforçando, a RDC 16 exige dos fabricantes o controle da biocarga no produto, e essa biocarga é adquirida durante o processo produtivo, desde a chegada da matéria-prima até a embalagem final, portanto, em linhas gerais, a contaminação do produto é resultado da contaminação do processo.

# ABECON Engenharia Salas Limpas

Há 30 anos oferecendo as melhores soluções na área farmoquímica

- Climatização
- Projetos
- Divisórias e Forros

Obras em regime Turn Key



(19) 3291-3171 [www.abecon.com.br](http://www.abecon.com.br)

**Revista da SBCC:** *Alguns produtos precisam de maior controle de contaminação em relação a outros?*

**Maximino Bernardes:** Em linhas gerais, os de maior criticidade exigem mais cuidados em todo o processo. Os produtos listados como de grau de risco 3 e 4, aqueles que, por exemplo, entram em contato com o sistema sanguíneo ou com o sistema nervoso central (como espaçadores de vértebra, válvula de hidrocefalia, implantação de reconstrução da caixa craniana), exigem, sim, maior controle.

**Revista da SBCC:** *Como está essa discussão no exterior?*

**Maximino Bernardes:** Percebo uma defasagem de cerca de dois anos entre o que está sendo feito nos países mais industrializados e o que acontece no Brasil. Não é nada preocupante, o caso é que a Europa é o berço dessa tecnologia e, portanto, das normas e regulamentos técnicos. Essa situação é rapidamente absorvida no Brasil, por exemplo, pelos comitês de estudos do CB-26 que traduzem e transformam em normas nacionais. O Brasil está totalmente alinhado às normas internacionais ISO e ASTM, que harmonizam a questão em todos os países fabricantes. Nesse sentido, em 2011 foi criado o IMDRF, um fórum mundial das agências reguladoras para alinhar conceitos e normas para validação de processos e produtos médicos. Se determinada empresa atender esses requisitos, seus produtos passam a valer para todos os países-membros. Pelo sistema de rodízio de sedes, coube ao Brasil ser a sede do órgão em 2016 com a presidência da ANVISA. Foram realizadas duas grandes reuniões de trabalho, em Florianópolis e Brasília, um claro indicador da confiança nas

## Os novos ambientes produtivos são mais rígidos, porque existe tecnologia, legislação e fiscalização

instituições, profissionais e empresas do país.

**Revista da SBCC:** *Atualmente, quais os debates mais relevantes?*

**Maximino Bernardes:** A biocompatibilidade e esterilização estão entre os mais relevantes, assuntos alinhados na norma ABNT/ISO 10993 – Avaliação biológica de produtos para a saúde – parte 1 Avaliação e ensaio dentro de um processo de gerenciamento de risco. E uma questão importante é que a maioria dos produtos para a saúde tem esterilização final depois de embalados e, também, que eles são manipulados em hospitais. Eles não são produtos padrão, são personalizados (implantes em função do tamanho da pessoa e necessidades específicas, por exemplo) e são feitos de metal, silicone ou de algum tipo de plástico. Metais e silicone suportam altas temperaturas na esterilização (mais de 200 °C), porém os plásticos tem ponto de fusão em torno de 65 °C então, para não se degradarem, são esterilizados a cerca de 55 °C e essa temperatura não resolve tudo.

**Revista da SBCC:** *Quais as intercorrências, então, de esterilizar a essa temperatura?*

**Maximino Bernardes:** Implantes, por exemplo, exigem uma incisão no orga-

nismo do implantado, e isso é crítico. A esterilização a essa temperatura resolve a questão de micro-organismos, porém existem determinadas bactérias que, nesse processo, são oxidadas e não conseguem se proliferar, mas ficam latentes. Isso significa que pode haver algum processo físico-químico que leve a romper essa estrutura oxidada e esses “restos mortais” da bactéria podem entrar em contato com o organismo via circulação sanguínea. Se essa bactéria for “Gram-negativa” ela liberará uma endotoxina que tem efeito pirogênico, o qual provoca o aumento da temperatura corporal. A febre não controlada pode levar, em casos extremos, à convulsão, coma e até ao óbito. Se atingir o sistema nervoso central, o risco é ainda maior.

**Revista da SBCC:** *A ação é melhorar as BPFs na produção.*

**Maximino Bernardes:** Sim, é isso tem sido feito nos últimos dez anos. Muitas empresas estão construindo novos parques fabris e incluindo nesse novo formato com mais aprofundamento a questão do controle de contaminação. Esses novos ambientes são mais rígidos, seguem as BPFs. Isso foi possível porque há tecnologia e conhecimento disponível e também legislação e fiscalização. As unidades estão sendo construídas porque o ambiente anterior precisaria ficar parado um ou dois anos para ser reformado, tornando-se inviável economicamente para a empresa. Por isso, as novas áreas. No Brasil, o mercado, que conta com cerca de 200 empresas fabricantes, está concentrado no interior de São Paulo, próximo dos polos tecnológicos.

**Revista da SBCC:** *A pulverização do mercado dificulta o controle?*

**Maximino Bernardes:** Não creio nisso. Como são produtos específicos, as empresas nascem relacionadas aos profissionais de determinada especialidade médica. Uma fabricante de produtos para o sistema cardíaco quase sempre tem, pelo menos no momento de sua fundação, um cardiologista à frente do negócio. São estruturas que se profissionalizaram muito e continuamente estão buscando atualização. A mudança dos pilares de validação de relatos clínicos para provas documentais é que impulsionou efetivamente o segmento para abarcar de forma mais efetiva o controle de contaminação da água, do ar e do operador em todas as etapas do processo.

**Revista da SBCC:** *E quanto à questão em hospitais, um ambiente crítico?*

**Maximino Bernardes:** A questão se dá em produtos passíveis de reaproveitamento, como instrumentos cirúrgicos. Eles devem passar por higienização e esterilização. Mas temos, no Brasil, uma diversidade enorme de condições nos estabelecimentos assistenciais de saúde, com maior criticidade em salas cirúrgicas. Existe a RDC 15 de 2012 sobre o reprocessamento de produtos no CME – Centro de Material de Esterilização. Neste caso, a complexidade é muito maior por diferentes estruturas de atendimento na ponta. Existe uma ação de capacitação de empresas de validação, como a Medlab, e mesmo dos fabricantes de produtos, para a capacitação dos profissionais que atuam nos hospitais, principalmente nos CMEs. Particularmente, já ministrei

simpósios sobre o reprocessamento de cateter de hemodinâmica e outros artigos médico-cirúrgicos, explicando sobre a necessidade da eficácia na etapa da limpeza, antes de esterilizar, os cuidados envolvidos no processo, entre outros pontos. Já tivemos surtos de micobactérias, por exemplo, a partir do reprocessamento inadequado de cânulas de lipoaspiração, fato que gerou uma atenção muito maior das Agências de Vigilância Sanitária. O caso é grave, e os CMEs precisam evoluir não só com capacitação dos profissionais, mas também quanto à questão de tecnologia e de arquitetura – e nesse ponto novamente vamos falar da tecnologia relacionada aos ambientes controlados e às áreas limpas – e até com normas mais objetivas e restritas. ●



## Soluções em Filtros e Equipamentos para Tratamento de Ar

### Filtros de Alta Eficiência

A LINTER FILTROS fabrica Filtros Grossos, Médios, Finos e Absolutos para diversas aplicações de Mercado.



### Equipamentos para Filtragem de Ar

São aplicáveis onde existe a necessidade de pureza do ar ou alta qualidade na remoção de partículas contaminantes.



# O desafio da sanitização

O uso de VHP é uma das ferramentas para enfrentar o desafio de aplicar a excelência na sanitização. Porém, apesar de ganhar espaço no mercado pela capacidade de atingir locais de difícil acesso pela desinfecção líquida, seu uso requer análises criteriosas, e deve ser pensado caso a caso

**Luciana Fleury**

**T**ecnologia disponível há mais de 15 anos no mercado brasileiro, o uso do VHP (*Vaporized Hydrogen Peroxide*, ou, em português, Vapor de Peróxido de Hidrogênio) para sanitização de áreas limpas vem ganhando cada vez mais espaço nos últimos anos. Sua grande vantagem está no fato de, por ser gasoso, atingir locais difíceis de serem acessados pela desinfecção líquida. É o caso de estruturas muito próximas ao teto ou às paredes ou mesmo itens com reentrâncias como válvulas, praticamente impossíveis de se alcançar com *wipers* embebidos em desinfetante líquido.

Além disso, ele é compatível com a imensa maioria dos materiais utilizados nos ambientes controlados (a exceção mais importante é a celulose), não causando, por exemplo, a oxidação característica de outro sanitizante bastante conhecido, o hipoclorito de sódio. Trata-se de uma solução de

alta eficácia: o VHP promove uma interação entre os radicais livres gerados pelo plasma e as substâncias celulares como enzimas, DNA, RNA e outros, impedindo o metabolismo ou reprodução celular. Em outras pa-

**O VHP promove uma interação entre os radicais livres gerados pelo plasma e as substâncias celulares, impedindo o metabolismo ou reprodução celular**

lavras, ele destrói a matéria orgânica, reduzindo de maneira significativa a concentração de micro-organismos no

ambiente, mesmo no caso de células esporuladas e vegetativas. No entanto, seu uso demanda cuidados e um minucioso trabalho para definir o protocolo de aplicação, o chamado desenvolvimento do ciclo de VHP.

“Os grandes desafios do uso do VHP para sanitização de uma sala limpa é garantir que ele não condense e que circule por todo o ambiente na concentração adequada”, afirma Almerinda Wanderley, especialista em produção asséptica da Improve Consultoria e Assessoria Farmacêutica. Ela explica que o desenvolvimento do ciclo de VHP deve ser algo muito customizado, precisando ser pensando caso a caso. Quando aplicado em salas classificadas, é recomendado realizar uma análise criteriosa para determinar os posicionamentos do equipamento gerador do vapor, dos ventiladores (responsáveis pela circulação) e dos sensores que irão medir como está a



Foto: Divulgação / SIXLOGSolutions

É preciso garantir que o VHP não condense e que circule por todo o ambiente na concentração adequada

concentração do peróxido de hidrogênio em pontos estratégicos do ambiente. “Muitas vezes existem locais de difícil acesso e que estão longe do equipamento gerador de vapor, fazendo com que seja necessário aumentar muito a concentração para que o VHP chegue até lá na quantidade suficiente para eliminar os micro-organismos”, comenta Almerinda. “A configuração de equipamentos para a aplicação é muito importante para a definição de uma condição ótima de ciclo de forma a promover uma circulação melhor do VHP, evitando assim condensação do vapor e permitindo o acesso do mesmo a todas as zonas de interesse”.

O resultado esperado após um ciclo de VHP em salas limpas, conforme Almerinda, é a redução da carga microbológica do ambiente e até

mesmo a esterilização de zonas críticas de equipamentos, e ter isto comprovado é fundamental para que se tenha a certeza de que a desinfecção ou esterilização gasosa efetivamente ocorreu. A maneira de se confirmar isso é espalhar indicadores químicos e biológicos nos pontos considerados críticos do ambiente. O primeiro indica se houve o esperado contato do VHP enquanto o segundo demonstra a eficácia da aplicação, ou seja, ao ser levado para incubação em meio de cultura, o indicador biológico não pode apresentar crescimento. “Utilizamos sempre como indicador biológico um micro-organismo altamente resistente, na expectativa de que se ele foi morto pelo VHP, é alta a probabilidade de que todos os outros micro-organismos possíveis de estar naquele ambiente

também foram eliminados”, diz.

Finalmente identificada a melhor configuração que atingiu o resultado almejado, é o momento de validar o ciclo de VHP, com três repetições de todo o processo e as respectivas avaliações de como se comportaram os indicadores. Saindo tudo a contento, o ciclo pode ser utilizado na periodicidade definida, outro ponto que varia conforme a necessidade de cada processo e ambiente. Um momento comum é após paradas de manutenção, reformas ou ampliações, com suas movimentações atípicas e com grande risco de promover a contaminação ambiental. “Existem indústrias farmacêuticas que fixam o ritmo de aplicação entre uma ou duas vezes ao ano. Mas acredito que o mais indicado seja aplicar o VHP nas situações onde





Fotos: Divulgação / Libbs

Linha isolada da Libbs é dotada de um sistema de VHP acoplado para garantir a sanitização de todo o equipamento

**É importante contar com dispositivos de segurança, como sensores, que monitoram a concentração de peróxido de hidrogênio na sala e detectam qualquer escape**

se constata o risco ou até mesmo uma tendência de aumento da carga microbiana no local. O VHP não deve ser entendido como item da rotina de sanitização”, defende Almerinda, que alerta sobre possíveis problemas em caso de excesso. “Aplicar repetidas vezes

ou em alta concentração pode levar à formação de bolhas na pintura das divisórias e pisos ou no desbotamento das superfícies, gerando riscos inclusive de formação de particulados”. Segundo ela, situações que demandem a aplicação repetida do VHP devem levar à revisão geral dos processos e procedimentos, pois demonstram que o ambiente não está sendo bem controlado, há falhas na limpeza rotineira ou existem problemas no comportamento dos operadores.

### Cuidados na aplicação

O momento de aplicação do VHP demanda diversos pontos de atenção. O primeiro deles é um pouco óbvio, mas vale ser mencionado, que é o fato do sistema de HVAC do ambiente a

passar pela desinfecção gasosa precisar estar desligado para não interferir na circulação do vapor. Antes da aplicação é preciso, também, promover a limpeza prévia da sala, visando à eliminação de qualquer sujidade que impeça o VHP de atingir as superfícies, como graxa ou mesmo biofilmes.

A total vedação das portas, caixas de passagem e demais elementos semelhantes é fundamental para evitar o escape do VHP para as áreas circunvizinhas que, inclusive, devem receber sensores de monitoramento para alertar sobre a presença do vapor em espaços não previstos. Apesar de não gerar resíduos tóxicos, sendo convertido em água e oxigênio no final do ciclo de aplicação, o peróxido de hidrogênio pode causar sérios problemas à saúde por ser aplicado em altas concentrações, afetando gravemente

os pulmões, pele, pelos e cabelos pela alta atividade oxidante. Por isso, a importância do uso de EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) específicos durante o manuseio desse produto químico e durante a aplicação, caso seja necessário alguma ação após o início do ciclo de aplicação do VHP. Alguns modelos são dotados de alarmes que interrompem o funcionamento diante de alguma ocorrência inesperada; outros, ainda, podem ser desligados remotamente diante da identificação de problemas.

A retomada da sala deve ser bem planejada, sendo iniciada primeiro pelo ambiente que recebeu o VHP (porque ele estará com pressão positiva em relação à área contígua), para em seguida ser ligado o HVAC do local adjacente e assim por diante. Caso

contrário, corre-se o risco de levar um ar potencialmente contaminado para o local que acabou de receber a sanitização por VHP.

## O uso na prática

O Instituto Butantan é um dos pioneiros no Brasil a utilizar o VHP para sanitização de áreas, sendo utilizado, desde 2010, na fábrica de produção de vacinas contra Influenza e na respectiva planta-piloto. “Essa unidade de fabricação é resultado de uma transferência de tecnologia de uma empresa francesa e, lá, eles utilizam o VHP no processo, por isso, a decisão pela adoção da mesma solução aqui no Brasil”, explica Vanessa E. J. Vilches Sant’Anna, Coordenadora de Meio

Ambiente do Instituto Butantan, que foi a responsável pela implantação do projeto na fábrica e acompanhou mais de 20 ciclos de aplicação de VHP.

A periodicidade de aplicação é definida pelo cronograma de produção e se dá nas trocas de cepas, quando, inclusive, aproveita-se para serem executadas as manutenções preventivas dos equipamentos. “Trata-se de uma questão de biossegurança, para evitar a presença de duas cepas diferentes no mesmo ambiente, podendo favorecer o surgimento de um vírus desconhecido”, diz. Um dos cuidados no momento da aplicação do VHP seguido pelo Butantan é a retirada do máximo possível da umidade presente nos locais que receberão o vapor. Vanessa dá como exemplo câmaras frias, que precisam ser totalmente

## A Solução Inovadora para Amostragem de Ar Microbiológica



# MiniCapt® Mobile

- Flexibilidade para amostragem de ar e gás comprimido
- Reduz erros do operador no gerenciamento de dados e tem tela sensível ao toque
- Escape filtrado que elimina contaminação
- Design do Impactador permite identificação de falso positivo
- Em conformidade com a ISO 14698:2003

**Saiba mais em:** [pmeasuring.com/MiniCaptM](http://pmeasuring.com/MiniCaptM)  
**ou ligue para:** +55 11 5188-8227

Combinado com o Impactador de Uso Único Biocapt® para um sistema totalmente validado



*Sem medição não há controle*

desumidificadas. “Vale lembrar que o VHP degrada rapidamente em contato com água e perde sua eficiência de descontaminação”, comenta.

Apesar de um ritmo considerável de aplicações, a equipe do Instituto não vem registrando qualquer efeito negativo do VHP na arquitetura da fábrica. “Nossa experiência mostrou que, para a maior parte dos materiais que compõem as áreas farmacêuticas, o peróxido de hidrogênio apresentou ótima compatibilidade. Os relatos que ouvimos com relação a desgastes em divisórias, por exemplo, revelaram que se tratava de materiais de baixa qualidade”, comenta. “A única interferência que tivemos ao longo desses mais de 6 anos foi na aplicação de VHP após uma pintura recente na área, quando

## O VHP é compatível com a imensa maioria dos materiais utilizados nos ambientes controlados

não foi observado que a tinta de um determinado ponto ainda estava fresca, e com isso houve reação entre o solvente da tinta e o peróxido, levando a formação de bolhas”

Outro ponto favorável é que o VHP tem mostrado ter a efetividade necessária para o processo de sanitização desejado, ainda mais pelas características inerentes aos vírus. “Vírus, no geral, precisa de uma célula viva para

se desenvolver, ou seja, se ele está no ar, mas não tem um meio propício para esse desenvolvimento, dependendo do tipo, morre em questão de minutos, diferente de uma bactéria, por exemplo, que encontra condições de sobrevivência muito mais facilmente”, diz.

Esta rotina tranquila, no entanto, só foi alcançada após os esforços iniciais de validação do ciclo de VHP. À época, uma equipe multidisciplinar, composta por membros das áreas de produção e de qualidade, além de representantes do prestador de serviço contratado para realizar a aplicação, analisou detalhadamente o *layout* físico da fábrica para identificar a melhor disposição do gerador de vapor, sensores de peróxido, ventiladores e indicadores químicos e biológicos. Vanessa conta



Foto: Divulgação/SIXLOGSolutions

A grande vantagem do uso do VHP está no fato de, por ser gasoso, atingir locais difíceis de serem acessados pela desinfecção líquida

que a aplicação do estudo na prática não envolveu muitos ajustes, já apresentando resultados satisfatórios nas primeiras aplicações.

Uma lição importante foi, no entanto, aprendida: as ações para conter o VHP no ambiente. “Apesar do nosso esforço para a total vedação de frestas com o uso de fitas adesivas, ainda ocorreram alguns escapes de vapor de peróxido, por algumas grelhas, por exemplo”, lembra. “Também identificamos o escape do vapor para uma sala que fazia divisa com o local onde a aplicação do VHP estava ocorrendo. Por estar em operação de rotina, o sistema de ar da sala ao lado estava em operação e, portanto, devido ao diferencial de pressão favoreceu esse escape. Como medida preventiva, foi adotado como procedimento o desli-

gamento dos sistemas de HVAC das áreas adjacentes.”

Vanessa chama atenção para a importância da qualificação do prestador de serviços de aplicação do VHP. “Não se trata de algo com baixo custo para as indústrias, por isso, a recomendação de planejamento prévio com a colaboração de uma equipe multidisciplinar para elaborar procedimentos para a aplicação evitando retrabalhos e custos adicionais”, afirma. “Além disso, qualquer demora na retomada da produção traz prejuízos severos. São necessários sete dias de acompanhamento dos bioindicadores, após a aplicação do VHP, para se ter o resultado final da efetividade do processo e para a liberação das áreas envolvidas. Se o resultado esperado não for obtido, se faz necessário nova aplicação e

esperar outros sete dias, impactando negativamente no cronograma de produção e elevando, com isso, os custos relacionados”, destaca.

## Sistema acoplado

Outro exemplo do uso prático do VHP é o que está vivenciando a farmacêutica Libbs após a aquisição, em 2015, de uma linha completa de envase totalmente isolada, que será utilizada, inicialmente, na produção de injetáveis. A linha possui, acoplado, um sistema de VHP que faz parte do processo de descontaminação do equipamento. “Esta foi a solução adotada pelo fabricante para garantir a sanitização de todo o equipamento. São diversos pontos do maquinário



# BIOTEC

Há 20 anos no mercado, desenvolvemos projetos tecnológicos na indústria farmacêutica, médico-hospitalar, biotérios, laboratórios de pesquisa e centros de desenvolvimento.

Oferecemos em nossos projetos equipamentos e materiais de alta tecnologia, adequando-os às necessidades específicas de cada cliente.

12 3939.1803 | [www.grupofoianesi.com.br](http://www.grupofoianesi.com.br)

Rua Divinópolis, nº 16 | Bosque dos Eucaliptos  
São José dos Campos - SP

Empresa do grupo



Forro Filtrante



IPEN  
Liofilizados



INPA  
Clena Lab

preparados para dispersar o vapor, tendo como objetivo alcançar todas as superfícies de seu interior”, diz Amanda Bardella Vulcano Suzuki, Analista de Validação Sênior da Diretoria de Qualidade da Libbs.

“A limpeza é realizada pelo sistema automático utilizado na lavagem da superfície interna dos isoladores e pelo sistema de dosagem da envasadora e liofilizadores. A próxima etapa consiste na descontaminação por vapor, para isso, utilizamos SIP (*Sterilizing in Place*) aplicado nas bombas e agulhas da envasadora e liofilizadores e o VHP, na superfície interna dos isoladores, ambos controlados por sistema automático”, explica.

A previsão é que o equipamento passe pela descontaminação a cada troca de produto e, também, na alteração de formato (volumes diferentes de frascos), porque isso envolve a mudança do ferramental, demandando a abertura do isolador. “Com isso, garantiremos tanto a esterilidade do produto que vai para o mercado quanto a ausência de resíduos no equipamento para evitar contaminação cruzada no momento da troca de produto”, afirma Amanda.

Uma das facilidades da aplicação do VHP em isoladores é o fato de que a vedação é uma condição inerente desse equipamento, o que faz com que não haja escape do VHP para a sala onde está instalado. “Realizamos um teste de estanqueidade antes da aplicação, para garantir a segurança dos operadores e só então iniciamos o processo”, comenta Amanda. Há, ainda, dispositivos de segurança, como sensores que monitoram a concentração de peróxido de hidrogênio na sala onde está alocado e detectam qualquer escape, acionando um alarme para que



Foto: Divulgação/Steris

Posicionamento correto do equipamento gerador do vapor é fundamental

os operadores abandonem o local.

“Terminamos a qualificação de desempenho do ciclo de VHP no começo deste ano”, relata Amanda. Foi necessário, para isso, desenvolver o ciclo de aplicação, tendo como primeiro ponto a definição dos parâmetros ideais de temperatura e umidade aos quais o isolador deveria ser mantido durante a aplicação. Após isso, foram realizados testes com quatro tempos diferentes (70, 55, 40 e 25 minutos) após aplicação do VHP, sendo escolhido o menor tempo que apresentasse maior eficiência no processo de esterilização. No caso, o tempo determinado foi de 40 minutos. “A partir da definição de parâmetros e tempo de aplicação iniciamos a qualificação de desempenho propriamente dita: posicionamos indicadores biológicos e químicos nos pontos considerados críticos e iniciamos o ciclo de VHP, confirmado nas três corridas realizadas posteriormente para comprovar sua re-

produtividade”, descreve Amanda.

Amanda comenta que sentiu falta de ter alguém para trocar experiências, por não terem muitos casos parecidos no Brasil que utilizam VHP em isoladores.

## Uso hospitalar

O VHP também pode ser utilizado no ambiente hospitalar e este tipo de utilização vem crescendo nas últimas décadas, acompanhando o avanço tecnológico e o surgimento de métodos cirúrgicos cada vez menos invasivos (cirurgias laparoscópicas na década de 1980 e mais recentemente as cirurgias robóticas). Isto porque houve o desenvolvimento de produtos para saúde (instrumentais) com *design* complexo e construídos a partir de polímeros, matéria-prima que não resiste às altas temperaturas dos métodos de

esterilização convencionais. Apesar de no exterior o VHP, em hospitais, já ser utilizado na desinfecção de ambientes (como para a desinfecção de salas cirúrgicas, nas UTI's após alta do paciente, ou ainda em situações de controle de surto de bactérias multirresistentes, entre outros), no Brasil o uso é mais comumente utilizado para a esterilização de produtos para a saúde.

“São várias as vantagens da aplicação do VHP para a esterilização de instrumentais médicos”, afirma Luciene Xavier dos Santos, representante da Steris (empresa que oferece produtos e serviços para aplicação de VHP), que enumera alguns benefícios, como o amplo espectro de atuação contra os micro-organismos; tempo rápido de ciclos, variando de 28, 35 e 55 minutos, a depender do tipo de produto

## Periodicidade da aplicação varia conforme a necessidade de cada processo e ambiente

a ser esterilizado (simples, flexível ou canulado); intensa penetrabilidade e ciclos com produtos embalados. “A única desvantagem que identifiquei é ele ser incompatível com celulose”, afirma. “Como qualquer processo de esterilização, no entanto, o sucesso da aplicação está diretamente relacionado a fases antecedentes, relacionadas à limpeza, secagem, inspeção, montagem das cargas e escolha de embalagens compatíveis”, ressalta.

gens compatíveis”, ressalta.

A esterilização ocorre num equipamento (fisicamente parecido com uma geladeira) com capacidade para 60 ou 136 litros onde o peróxido de hidrogênio líquido é retirado de um cartucho, aquecido e vaporizado no interior da câmara de esterilização. O ciclo de aplicação envolve três fases, condicionamento (durante a qual a pressão é diminuída para aproximadamente 1 Torr e ocorre a verificação de umidade na carga), esterilização (o efetivo contato do VHP com os produtos dentro da câmara) e aeração (remoção do VHP do interior da câmara). “O processo é seguro, pois acontece dentro da câmara de um equipamento hermeticamente fechado. O usuário não entra em contato com o VHP”, finaliza.

## CONTROLE DE CONTAMINAÇÃO E BIOCOMPATIBILIDADE



*“ Num contexto cada vez mais exigente, a Medlab acompanha os clientes para assegurar que o dispositivo ou o produto fabricado seja colocado no mercado em conformidade com os requisitos regulatórios e normativos. ”*



- ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS, TOXICOLÓGICOS E FÍSICO-QUÍMICOS
- VALIDAÇÃO / QUALIFICAÇÃO
- MONITORAMENTO FÍSICO-QUÍMICO e MICROBIOLÓGICOS de SALAS LIMPAS
- ASSESSORIA E TREINAMENTO
- PROJETOS
- ASSUNTOS REGULATÓRIOS

**Contate nos e encontre sua solução !**

☎ 11 5671 7666

Ou

[comercial@medlab.com.br](mailto:comercial@medlab.com.br)



# Tecnologia de biossegurança

Norma brasileira tratará dos aspectos construtivos de laboratórios que precisam de biocontenção

**Renata Costa**

**T**rabalhar com micro-organismos que possam causar doenças ou que possam causar algum tipo de contaminação ao meio ambiente, ou seja, os patogênicos e os geneticamente modificados, requer um cuidado extremo.

Para tanto, é preciso tomar medidas de contenção, que incluem métodos de segurança que envolvem diretamente aqueles que manipulam os micro-organismos, para minimizar o risco de exposição a agentes nocivos, bem como para proteger o ambiente interno e externo ao laboratório. O termo contenção é um dos princípios da biossegurança e é aplicado em laboratórios para definir os métodos de segurança utilizados na manipulação de materiais infecciosos ou prejudiciais à saúde humana ou ambiental.

A preocupação com a questão da biossegurança é relativamente recente no mundo. Somente na década de 1970, com os primeiros passos da engenharia genética é que os cien-

tistas passaram a discutir os riscos e a necessidade de proteção para os profissionais que trabalham com manipulação de micro-organismos potencialmente perigosos. Nessa mesma época, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definia biossegurança como sendo exclusivamente “práticas preventivas para o trabalho com agentes patogênicos para o homem”, excluindo o ambiente interno e externo onde é feita a manipulação.

Nos anos 1980, a entidade passou a considerar também os aspectos periféricos para esse tipo de ambiente laboratorial, como os riscos químicos, físicos, radioativos e ergonômicos. Uma década mais tarde, em 1991, em evento no Instituto Pasteur de Paris, na França, tem início a discussão sobre as questões éticas da pesquisa em microbiologia em relação ao meio ambiente e aos animais.

Por ser, de certa forma, recente, não é de se estranhar que somente agora o Brasil esteja trabalhando em uma

norma própria para biossegurança. O trabalho está sendo realizado desde 2013 no âmbito do Comitê Brasileiro de Áreas Limpas e Controladas CB-46 e o projeto tem a liderança de Francisco J. Camilo Hernandez, Coordenador da Comissão de Estudos ABNT “Requisitos para Áreas Biocontidas”. Segundo o especialista, os trabalhos estão sendo finalizados e a norma deve ser concluída possivelmente ainda no primeiro semestre de 2017 para ser encaminhada para consulta pública.

O título da norma ainda não está totalmente definido, nem o número, atribuído pela ABNT em fase posterior. O que os especialistas que estão trabalhando na elaboração podem adiantar é que a primeira parte da futura norma terá foco nos aspectos construtivos de laboratórios de níveis de biocontenção NB 1 a NB 3. “Investimentos em construção e manutenção dos laboratórios são ainda os principais desafios para biocontenção”, afirma Hernandez. O engenheiro Carlos Prudente, da Pru-





Foto: Arquivo SBCC/Biovet

Tanques destinados a formulação da vacina contra aftosa da Biovet

dente Engenharia, também participa das reuniões para elaboração da nova norma e concorda com Hernandes. “As questões relacionadas à contenção secundárias são as mais complicadas para se resolver em relação a biossegurança, porque requerem maior planejamento e investimento”, conta.

## Contenção por segurança

O termo contenção é aplicado em relação aos métodos de segurança para a manipulação dos micro-organismos e materiais infecciosos em laboratório e seu objetivo é eliminar ou reduzir a possível exposição das pessoas que trabalham no laboratório e do meio ambiente fora dele. São dois os tipos de contenção necessárias para laboratórios de microbiologia, a primária e a secundária.

A primária abrange a proteção direta da equipe de profissionais do

laboratório e do ambiente de trabalho (bancada, ar interno, cabines de segurança biológica) e prevê o uso de equipamentos de segurança pessoais adequados, bem como de medidas de limpeza e higiene local. A contenção secundária, aquela ligada à edificação, envolve todas as medidas de proteção do meio ambiente externo ao laboratório para prevenir a exposição deste aos micro-organismos perigosos. Por isso, abrange toda a instalação e as práticas operacionais.

O grau necessário de investimento em proteção depende da graduação do risco dos micro-organismos patogênicos, que vai de 1 a 4. Assim, os laboratórios atendem a especificação de segurança de acordo com esses riscos e são classificados em níveis de biossegurança (NB), que também seguem a lógica de 1 a 4.

Assim, a primeira parte da norma sendo elaborada vai focar nos níveis NB1 a NB3, já que são esses os níveis dos laboratórios existentes no país.

“Optamos por tratar do nível NB 4 em uma parte específica da nova norma”, diz Fernando Britto, engenheiro da Adferco e secretário do Comitê do CB46.

## Desafios de construção

Até hoje, a construção de um laboratório, qualquer que seja seu nível de biossegurança, é baseada em normas internacionais e guias brasileiros, como os da CTNBio (Comissão Técnica Nacional de Biossegurança), ligada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações, da OMS (Organização Mundial da Saúde) e CDCs (*Centers for Disease Control*) e normas internacionais. “O problema é que o que existe não explicita as reais necessidades construtivas de cada nível de biocontenção, o que dificulta o embasamento de novos projetos”, afirma Britto.

Essa é uma situação que Prudente percebe na prática. “A cada projeto precisamos correr atrás de informações em várias fontes”, explica. “E, muitas vezes os requisitos do usuário não estão bem definidos ou não foram formalizados”. Isso dificulta o trabalho dos projetistas e a relação com o cliente. A partir do momento em que uma norma nacional é publicada, ela passa a ser a referência no assunto – e é mais fácil direcionar o projeto e fazer o convencimento dos clientes quanto às reais necessidades e exigências.

Outro problema bastante comum é a falta de planejamento exato antes do início da obra porque o cliente não sabe realmente o que quer e o que é necessário. “Isso faz com que ocorram muitos imprevistos ao longo da obra, o que encarece o projeto e nem sempre fica tão bom como deveria ou

poderia”, diz Prudente. “Com a norma brasileira, provavelmente isso será evitado e vai melhorar o trabalho do lado de cá, dos projetistas e de quem faz obra, e o do cliente”.

## Desafios na filtragem

“Por mais que desejemos, os dispositivos de filtragem HEPA não são ‘filtros absolutos’, tal como são frequentemente conhecidos no mercado, uma vez que não são capazes de reter 100% das partículas presentes no escoamento. Segundo estimativas dos próprios fabricantes, admite-se que em filtros HEPA, algo entre 5 e 50 partículas a cada 10000, com tamanho próximo ao da partícula de máxima penetração (MPPS), irão passar pelo filtro. E isso em filtros perfeitamente íntegros”, relata Fernando Britto, citando outro grande desafio nos laboratórios de biocontenção.

Segundo Britto, partículas maiores (como as bactérias) terão maior probabilidade de serem capturadas. Mas, nunca há 100% de retenção. Em ter-



Foto: Divulgação SBCC/Ouro Fino

Vista geral da área de produção de vacinas contra a aftosa da Ouro Fino

mos microbiológicos isso costuma ser absolutamente aceitável, uma vez que as defesas biológicas suportam uma certa quantidade de organismos sem quaisquer riscos de infecção. Mas, é preciso avaliar o efeito cumulativo que ocorre ao longo de anos ou décadas de operação, além do número de dispositivos em um mesmo local, com risco de lançar os mesmos organismos

ao meio ambiente.

Tal como o conceito ALARP (*as low as reasonably practicable*) utilizado na área nuclear, sabe-se que não será viável (técnica ou economicamente) eliminar completamente os riscos, então são utilizadas as contenções viáveis e aceita-se determinados riscos, estando preparados para mitigá-los em caso de falha das contenções projetadas.

“Em laboratórios de pesquisa ou fábricas, onde os pesquisadores já conhecem o que estão processando e possuem recursos para mitigá-lo, isso geralmente não se constitui em um problema. Mas, em laboratórios de análises clínicas, que processam grandes quantidades de materiais, sem conhecimento prévio do que se encontra nas amostras, isso pode se constituir um risco adicional a ser considerado durante as análises de risco do projeto, principalmente quanto às exposições durante as necessárias manutenções dos sistemas”, argumenta Britto.

## Lanagro

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) coordena uma rede nacional de laboratórios agropecuários com laboratórios para manipulação de agentes biológicos animais, classificados como NB 3, podendo ser revertidos para NB4OIE- recomendado pela Organização Mundial de Saúde Animal e que segue a Instrução Normativa 5/2012 de 29/03/2012 do Ministério da Agricultura, Pe-

cuária e Abastecimento (MAPA). O primeiro a ser inaugurado fica no município de Pedro Leopoldo, em Minas Gerais, e atualmente está em construção o Lanagro (Laboratório Nacional Agropecuário-SP), no município de Campinas, em São Paulo, que servirá como referência para estudos em gripe aviária e doença de Newcastle, conhecida como pneumoencefalite aviária e é altamente contagiosa.

## Níveis de biossegurança

Dependendo do grau de risco do micro-organismo que será manipulado em laboratório, é necessário que este siga um padrão de nível de segurança. No Brasil ainda não há laboratórios NB 4 em funcionamento, portanto.

**NB 1** – Nível básico ou elementar de contenção, baseado na aplicação de boas práticas de laboratório, no uso de equipamentos de proteção individuais e adequações das instalações de acordo com indicadores de biossegurança. Nesse caso, o laboratório não precisa estar apartado do edifício principal da empresa ou instituição. Não há exigências de equipamentos de contenção específicos. Paredes, tetos e pisos devem ser lisos, não porosos, sem reentrâncias e com acabamentos impermeáveis, além de resistentes a produtos químicos para facilitar a limpeza. Pisos e tetos devem ser nivelados.

**NB 2** – As instalações devem atender os critérios já estabelecidos para NB 1 e algumas especificações. A cada seis meses, os equipamentos essenciais de segurança devem ser testados, calibrados e certificados. No caso dos filtros HEPA, aqueles localizados na área de biocontenção devem ser testados e certificados de acordo com a especificação do fabricante ou no mínimo uma vez por ano. Ao contrário do determinado para NB 1, o laboratório deve estar afastado da área de circulação do público e estar localizado fora do edifício principal de atividade da empresa ou instituição. Exige-se um sistema de portas com trancas para acesso ao laboratório, devem ser instalados

lavatórios com acionamento automático (ou por acionamento com cotovelo ou pé). Além disso, as cabines de segurança biológicas (CSBs) devem estar instaladas longe das passagens de circulação e totalmente fora de correntes de ar formadas por portas, janelas ou sistemas de ventilação, bem como deve ser respeitado um espaço de 30 cm atrás e em cada lado da cabine para realização de limpeza e manutenção. O ar de exaustão das CSBs deve ser filtrado por meio de filtros HEPA e o ar de capelas químicas lançados acima da edificação local e das vizinhas, longe de habitações.

**NB 3** – Todos os procedimentos de manejo de agente biológico devem ser realizados dentro de CSBs classe II ou III ou outros dispositivos de contenção física. O acesso ao laboratório deve ser restrito e ele deve

**A Comissão de Estudos “Requisitos para Áreas Bicontidas”, da ABNT CB-46, vem estruturando uma norma nacional de biossegurança que deve ser concluída possivelmente no primeiro semestre de 2017 para ser encaminhada para consulta pública**

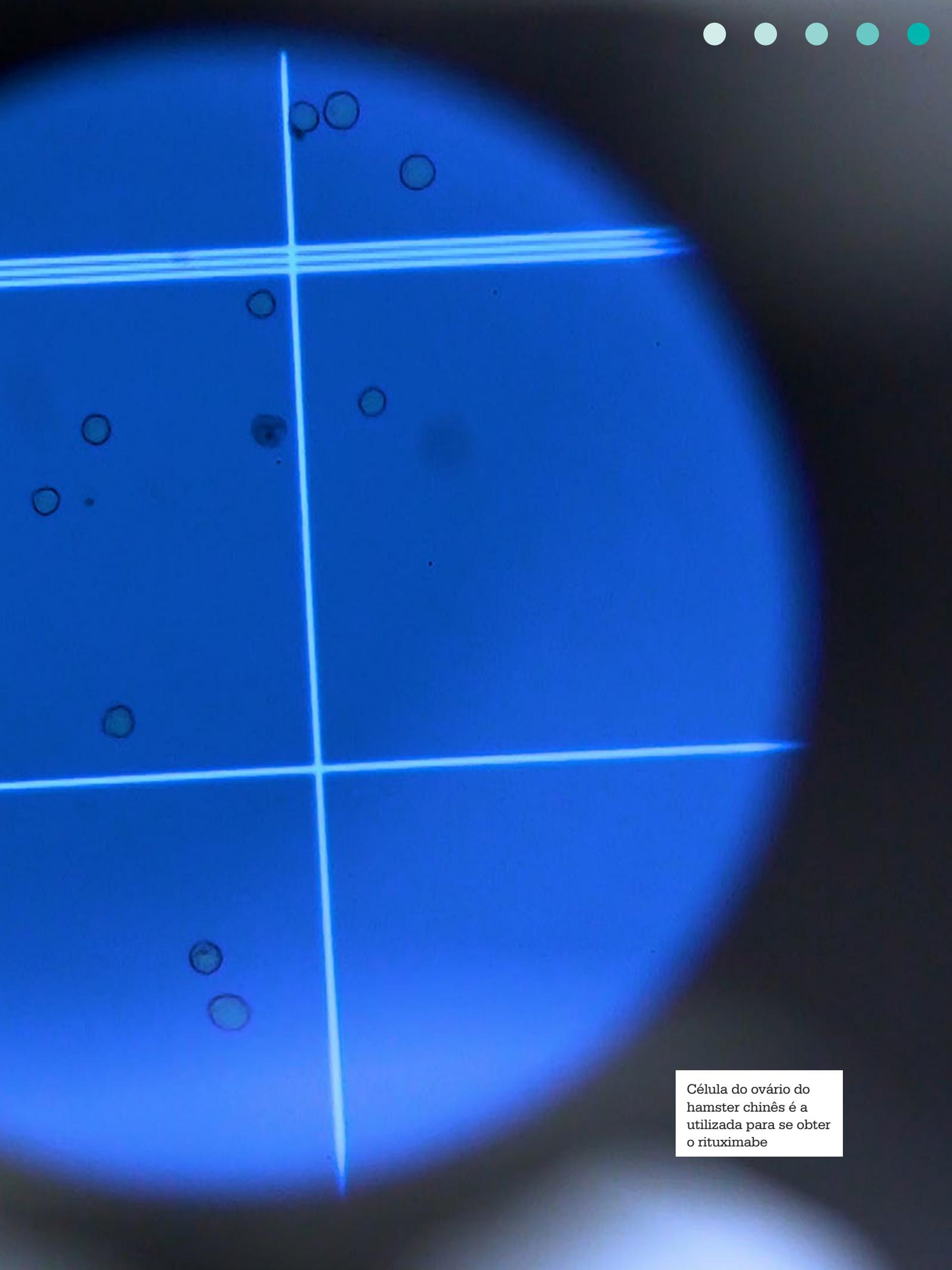
ficar fora do edifício principal. Filtros HEPA e pré-filtros das CSBs e dos sistemas de ar, quando retirados, devem ser acondicionados em recipientes hermeticamente fechados para que sejam descontaminados por esterilização ou incinerados. É preciso haver câmara pressurizada ou vestiário de barreira adjacente à área de contenção do laboratório, com pressão diferenciada, para colocação e/ou retirada de EPIs e entrada e saída dos profissionais. A entrada de materiais de consumo e materiais biológicos (humanas e animais) deve ser feita por câmara pressurizada ou de outro sistema de barreira equivalente com portas intertravadas. É necessária ainda a instalação de uma autoclave (de preferência de porta dupla) na área de biocontenção, para a descontaminação de resíduos. O piso deve ser revestido de materiais contínuos e impermeáveis. São recomendados visores nas paredes divisórias e nas portas entre salas e áreas de circulação e janelas e visores devem ter vidro de segurança. O sistema de tratamento de ar do laboratório deve ser independente, com ventilação unidirecional. O ar de exaustão não deve recircular para qualquer outra área, devendo ser filtrado por meio de filtro HEPA antes de ser eliminado para o exterior do laboratório, longe de áreas ocupadas e de entradas de ar.

*Fonte: Diretrizes gerais para o trabalho em contenção com agentes biológicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2006.*

# Produção de medicamentos biotecnológicos

A Biotec, braço da farmacêutica Libbs, dá a largada na produção de medicamentos biotecnológicos no Brasil. A opção por uma proposta inovadora, o *single-use* está baseada em avaliações sobre as necessidades de produção e segurança. No total, a nova fábrica terá cerca de 2374,34 metros quadrados de áreas limpas.

**Luciana Fleury**



Célula do ovário do hamster chinês é a utilizada para se obter o rituximabe

Um importante passo para reduzir a dependência do Brasil com relação ao mercado internacional dos avanços promovidos pela aplicação da biotecnologia no setor farmacêutico está sendo dado com a inauguração, ocorrida oficialmente no dia 25 de novembro, da Biotec, unidade da indústria farmacêutica nacional Libbs totalmente dedicada aos medicamentos biológicos à base de anticorpos monoclonais. Trata-se de um tipo de medicamento originado a partir de um processo biológico: seu princípio ativo é obtido por meio da utilização de micro-organismos ou células modificadas geneticamente, que, estimuladas, produzem proteínas terapêuticas – os chamados anticorpos monoclonais, usados no tratamento de patologias complexas como o câncer e as doenças autoimunes por sua ação mais específica e eficiente.

O prédio da Biotec, localizado no complexo industrial da Libbs na cidade de Embu das Artes-SP, tem 5 mil me-

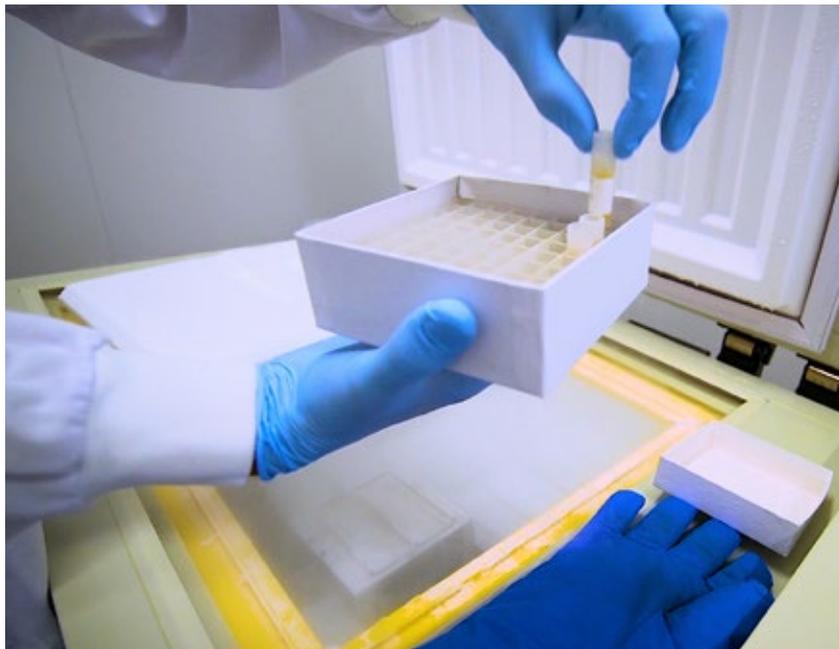
tros quadrados de área construída e foi concebido para abrigar uma forma de produção inovadora: o *single-use*, tecnologia que utiliza biorreatores com bolsas descartáveis, dispensando operações de descontaminação e limpeza dos equipamentos a cada lote. Apesar disso, a produção é realizada em salas limpas, com alguns dos ambientes

mantidos em ISO classe 8 e outros em ISO classe 7.

“O *single-use* é mundialmente conhecido, sendo utilizado principalmente para a produção de medicamentos biológicos e estéreis. Com a Biotec, nos tornamos uma das maiores plantas no uso desta tecnologia em escala industrial, o que gera a oportunidade de internalizar este conhecimento na Libbs e no Brasil, abrindo portas para que outras indústrias que atuam no País possam seguir este caminho”, afirma Carlos Eduardo Reis, Diretor de Operação da Libbs. “Com certeza, este é o caminho certo do desenvolvimento de tecnologia no País. E isto depende muito de que este modelo seja entendido por todos os envolvidos, não somente um ou outro ministério, mas todo complexo de órgãos governamentais”, complementa.

As principais vantagens do sistema *single-use* estão na flexibilidade de produção e otimização de processos, além de representar uma significativa

**Produção é realizada com o uso da tecnologia *single-use*, que dispensa operações de descontaminação e limpeza dos equipamentos a cada lote**



Banco de células é acondicionado em um freezer mantido a menos 150°C. Ampolas só são abertas em cabine de segurança para evitar contaminação



O primeiro passo da produção se dá na sala de inoculação, um ambiente de 41,22 metros quadrados ISO classe 7

redução de custos no que diz respeito à construção e manutenção das classes de limpeza dos ambientes. A utilização de utilitários descartáveis (bolsas e mangueiras) em todas as etapas da produção evita o contato direto do produto com os equipamentos e mesmo com o ambiente, possibilitando que o processo produtivo ocorra em áreas de classificação de limpeza para controle de contaminação menos rigorosos do que inicialmente a manipulação de células vivas exigiria. “A instalação é mais econômica do que a convencional, assim como as utilidades, porque não é necessário manter as áreas, de dimensões relativamente grandes, com todos os custos envolvidos nas soluções para promover as trocas de ar e o uso de filtros demandados em ambientes com classificações com ISO 5, por exemplo. No entanto, os consumíveis são caros e,

como o nome indica, utilizados uma única vez. A cada lote, tudo é substituído”, explica Reis.

O portfólio inicial da Biotec contempla seis biossimilares, focos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs), programa do Ministério da Saúde de estímulo à produção nacional de fármacos e medicamentos e que prevê a transferência do conhecimento para laboratórios públicos (veja quadro com cada um deles, indicação e instituição parceira na página 32). O planejamento é de longo prazo, pois antes de estar pronto para a produção em escala industrial cada biossimilar precisa passar por uma série de etapas para seu desenvolvimento, validação e aprovação, prazo variável de acordo com os tempos necessários para os ensaios pré-clínicos e clínicos demandados.

Com isso, a “ocupação” da Biotec

foi pensada de maneira escalonada. São três fases, prevendo a existência de três linhas de produção totalmente independentes. Quando estiver em plena operação (em uma data difícil de precisar, pois depende do ritmo conseguido nos trabalhos mencionados para a validação dos biossimilares), a Biotec contará com 2.374,34 metros quadrados de áreas classificadas e terá capacidade total para a produção de aproximadamente 400 quilos de biofármacos por ano, dependendo do rendimento de cada produto. Para tanto, a empresa conta com investimentos fomentados pelo BNDES (Banco Nacional do Desenvolvimento) e Finep da ordem de R\$ 227 milhões estimados para serem consumidos na construção e aquisição de equipamentos até o final da terceira etapa completa. “Contamos ainda com uma linha de financiamento junto à Finep de mais



Biorreatores conectados com mangueiras *single-use* são utilizados para promover o crescimento celular



Manipulação da célula é realizada em uma cabine de segurança ISO classe 5

R\$ 250 milhões para o desenvolvimento dos medicamentos da PDPs. Isto porque não somos apenas um 'cliente' de nossos parceiros, mas também somos um dos braços de pesquisa, sendo um dos responsáveis, por exemplo, pela viabilização dos ensaios clínicos", diz Reis.

## Desenvolvedora de biológicos

A experiência adquirida em tudo o que envolve a produção dos biossimilares servirá como base para a estratégia da Libbs em se posicionar

como uma desenvolvedora de medicamentos biológicos inovadores. "Eles são a porta de entrada da empresa para este mercado, pois a nossa meta é criar novos produtos, tornando a Biotec uma plataforma de desenvolvimento, produção e até exportação de biomedicamentos, aproveitando as inúmeras possibilidades da biotecnologia aplicada à saúde", afirma o Diretor de Operações.

São vários os desafios para este futuro e muitos foram superados para se chegar a este presente que é somente o início de uma longa caminhada. Para ajudar neste processo, a Libbs estabeleceu uma parceria com a mAbxience, uma empresa do grupo Chemo, para a transferência de tecnologia de produção de biossimilares para tratamento de câncer e de doenças autoimunes. Foi preciso, também, uma completa mudança de entendimento e concei-

tos. “Nossa preocupação na indústria farmacêutica sempre foi no controle da presença de organismos vivos no ambiente produtivo para evitar a contaminação biológica. Agora, na Biotec, o organismo vivo, ou seja, a célula, é a ‘estrela’ do processo”, comenta.

Um dos primeiros desafios foi de ordem bastante prática. Definir onde construir o prédio. A opção lógica por instalar a nova unidade no complexo industrial esbarrava na limitação de espaço, vencida pela decisão de se trabalhar com uma planta vertical, gerando mais uma novidade para a Libbs, acostumada a conceber plantas horizontais. A solução foi contar com uma empresa especializada neste tipo de projeto, que, inclusive, já tinha experiência com plantas *single-use*, a NNE PharmaPlan Engenharia Life Science. Após a parte de projeto, a construção propriamente dita foi iniciada em 2013, sendo finalizada em 18 meses. Reis destaca o compromisso de todas as empresas participantes da empreitada, fundamental para o bom encaminhamento das obras e das definições e todos os detalhes envolvidos na aquisição dos equipamentos necessários.

Entre as questões complexas para colocar a planta em funcionamento, a mão de obra se destaca. Treinamento e seleção não se mostraram algo simples. “Eu digo que depois que se conhece o *single-use* não se quer trabalhar com outra tecnologia, mas é algo totalmente novo e é preciso formar pessoas”, comenta Monique Mantovani, Coordenadora de Produção da Biotec. Monique está à frente de uma equipe heterogênea, composta por perfis diferentes como veterinários, biólogos, engenheiros de bioprocessos, farmacêuticos e biotecnólogos. A explicação está na necessidade de con-

## **Instalação é mais econômica que a convencional, porém consumíveis são mais caros, por serem descartados após utilização**

tar com profissionais que entendam de crescimento celular, para uma parte do processo, e outros que conheçam as formas de purificação de proteína, para outra parte do processo.

De todas as preocupações da Libbs, no entanto, a principal está fora de seu alcance direto. “Ainda hoje existe uma insegurança com relação à manutenção das condições definidas para as PDPs. Acreditamos que esta iniciativa precisa ser entendida como uma política estratégica do País, por estar promovendo um desenvolvimento importante, especialmente quando se trata de investimentos vultuosos como o que estamos fazendo”, diz.

### **Medicamento pioneiro no Brasil**

Apesar de a inauguração oficial da nova unidade estar marcada para novembro, as áreas finalizadas e equipadas da etapa 1 já estão vivenciando uma rotina de produção, trabalhando com os chamados “lotes de engenharia” daquele que irá se configurar com o primeiro anticorpo monoclonal produzido no Brasil em escala industrial: o rituximabe. O medicamento é indicado

para o tratamento de doenças como linfoma não Hodgkin, leucemia linfóide e outras doenças autoimunes. Após a validação de todo o processo, proporcionado pelos ajustes operacionais trazidos pela vivência de produção dos lotes de engenharia, a previsão é de que, no início de 2017 seja possível iniciar a operação para a produção de lotes para registro junto à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), para somente em 2018 (prazo considerado otimista pela própria Libbs), o medicamento finalmente chegar ao mercado.

Na planta de cinco pavimentos da Biotec, o rituximabe passará pelo processo completo - da cultura de células vivas, produção e purificação dos biofármacos, sendo envasado e depois destinado a uma área da farmacêutica (localizada no mesmo complexo industrial) para a embalagem final, armazenamento e despacho.

No subsolo do prédio estão localizadas as utilidades, entre elas, o sistema de produção de água ultrapura (WFI) exclusivo para os processos da Biotec e de seu laboratório de controle de qualidade, que está localizado em um prédio adjacente. Inovadora, a tecnologia utiliza um sistema de alta compressão, que dispensa a necessidade da geração de água pura (PW), produzindo diretamente a WFI. “Isto representa uma economia de recursos hídricos, porque sempre há perda na geração de WFI a partir de PW”, destaca Monique.

É pelo andar térreo que acontecem as entradas de material e de pessoas, seguindo fluxos distintos. Os insumos e materiais limpos entram por corredores próprios, dotado de caixas de passagem para entrada nos ambientes produtivos, enquanto a sa-



No chamado *downstream* ocorre a etapa de purificação da proteína, que envolve o uso de cromatógrafos

**Libbs quer aproveitar conhecimento que está adquirindo para se tornar uma desenvolvedora de medicamentos biológicos**

ida de resíduos é realizada por caixas de passagem específicas para este fim, adotando outro fluxo, evitando a contaminação cruzada. Também há uma diferenciação de fluxos entre os profissionais que se encaminharão para as áreas produtivas e as demais pessoas que acessam a planta. Estas últimas seguem por um caminho segregado que, via escadas e elevador, dá acesso somente aos espaços de visitação. Trata-se de andares intermediários existentes entre as etapas produtivas, dotados de amplos visores (praticamente paredes de vidro) que permitem a observação de toda a produção que está sendo realizada imediatamente abaixo. “A ideia por trás desta concepção de projeto é, exatamente, permitir a visualização dos processos sem que seja necessária a entrada nas áreas, evitando paramentação e a preocupação com a adoção das posturas exigidas em salas limpas. O objetivo é de cunho didático tanto para visitantes em geral como, especialmente, para estudantes universitários de cursos correlatos poderem acompanhar o que ocorre em um ambiente industrial”, diz Reis.

Para produzir um lote de rituximabe são necessários nada menos do que 50

dias de trabalhos contínuos, contando com permanente acompanhamento e supervisão dos operadores. São diversos passos, mas o processo pode ser dividido em duas macro etapas: a do cultivo celular (chamado *upstream*) e a da purificação da proteína (nomeado como *downstream*). Tudo começa no penúltimo andar do prédio, onde ocorre o *upstream* (o processo pode ser observado por visitantes que estejam no último andar). Lá, é cultivada a célula produtora da molécula desejada, no caso a célula original da produção é a CHO (célula do ovário do hamster chinês). Os operadores, já paramentados com o uniforme de produção, antes de entrarem no ambiente produtivo, passam por uma eclusa e colocam um macacão sobre a paramentação, além do propé (máscara e luvas são



Carlos Eduardo Reis, Diretor de Operação da Libbs

utilizadas de acordo com atividade a ser realizada). “Vale destacar que esta é uma proteção para o produto, porque as células utilizadas não são nocivas

nem para o operador nem para o meio ambiente”, conta Monique.

Em linhas gerais, o primeiro passo da produção se dá na sala de inoculação, um ambiente de 41,22 metros quadrados ISO classe 7 que recebe uma ampola contendo a CHO (ela é mantida armazenada em um freezer a menos 150°C até o momento de ser utilizada). Em uma cabine de segurança ISO classe 5, o operador retira a célula inicial e a coloca num meio de cultivo, passando, posteriormente, para uma incubadora. O equipamento, com parâmetros de temperatura, agitação, CO2 e umidade controlados, promove o crescimento da célula ainda em volumes laboratoriais. Na sequência, esta quantidade é transferida, via mangueira *single-use*, para um biorreator de 50 litros que contém uma *bag single-use*.

**ADALTA**  
AR CONDICIONADO

- Projetos e instalações para áreas limpas e industriais
- Consultoria e engenharia em instalações
- Qualificação e certificação de áreas limpas
- Comissionamento de instalações elétricas, hidráulicas, gases, automação, etc.

Rua Cancioneiro de Évora, 528 - São Paulo-SP  
11 2645.0832 / 11 5181.8276 - [adalta@adalta.net.br](mailto:adalta@adalta.net.br)



[www.adalta.net.br](http://www.adalta.net.br)



Etapa de envase: dos 4 mil litros iniciais, o processo gera algo em torno de 200 litros de proteína purificada, já na concentração específica para envase final

O objetivo é exatamente promover o crescimento da célula, via nutrientes e agitação, até que ela atinja o volume de 50 litros.

Desta sala de inoculação, o material segue (sempre por mangueiras *single-use*) para um biorreator localizado em ambiente contíguo, a sala de cultivo celular propriamente dita. Mantido em ISO classe 7, o espaço de 118,28 metros quadrados abriga quatro bioreatores, (um de 100, outro de 500 e dois de 2.000 litros) que, sequencialmente, irão promover o crescimento gradual das células, chegando ao volume de 4 mil litros desejados para o processo. As *bags* possuem várias mangueiras conectadas a elas, para fins distintos como inclusão de nutrientes, insumos para acertar o PH, etc. “Em resumo, toda a etapa do *upstream* é voltada para aumentar os volumes daquela célula inicial, ou seja, ampliar a população da célula antes de se iniciar a produção da molécula que buscamos. Começamos com a CHO e vamos terminar com a mesma célula, só com uma quantidade bem

maior que a inicial”, explica Monique. “Isto porque, neste processo de reprodução, a célula expressa uma série de substâncias como enzimas e proteínas e entre elas está a proteína que desejamos para nosso medicamento”.

Monique ressalta que, para garantir a assepsia nas conexões entre mangueiras - *bags* - mangueiras, a fusão é feita por um equipamento que despirogeniza a mangueira no momento em que realiza a conexão, mantendo a esterilidade do processo. Além disso, as hastes dos agitadores também são revestidas por uma cobertura plástica esterilizada *single-*

### **Portfólio inicial contempla seis biossimilares, focos de programas de parceria com o Ministério da Saúde**

*use*, garantindo que nada entre em contato com o produto.

As salas de inoculação e de crescimento celular estão em paralelo a um corredor e à chamada área auxiliar, um espaço de 118,25 metros quadrados mantido em ISO classe 8 destinado para o preparo dos meios de cultivos (as soluções que fornecem os nutrientes necessários para o crescimento celular). Mais uma vez, a transferência do meio de cultivo já filtrado, para a bag do biorreator respectivo é feita com o uso de mangueiras *single-use*.

Todo o processo de crescimento é controlado por um software que mantém os biorreatores nos parâmetros de CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, temperatura, ar comprimido e agitação dentro do ideal para promover a reprodução celular com maior eficiência, exigindo, para isso, conhecimento dos operadores. Além disso, há controles pontuais por amostragem (a retirada também é feita via mangueira *single-use* própria) a cada etapa do processo de crescimento celular (na transferência de uma bag para outra), para verificação se a célula continua viável e, também, se demanda maior quantidade de determinado nutriente. Estas análises permitem corrigir o meio de cultivo e, diante da perda de viabilidade da célula, parar o processo evitando maiores prejuízos com a produção de todo um lote inviável.

Quando o crescimento celular atinge os 4 mil litros desejados é chegada a hora de realizar o processo chamado de clarificação, que é a separação da célula do meio líquido resultante do crescimento celular, rico em enzimas e proteínas. Para isso, toda a produção passa por uma série de filtros (também *single-use*) para retenção das células. Com isso, após 41 dias de trabalho contínuo, chega ao fim o *upstream*.

## Etapa de purificação

Segunda macro etapa da produção do rituximabe, o *downstream* (etapa de purificação da proteína) ocorre no primeiro andar da planta, podendo ser totalmente acompanhada pelos visores existentes na área dedicada à visitação que se encontra no segundo andar. A meta desta parte da produção é separar, no grande “caldo” das inúmeras substâncias expressadas pela célula, a proteína rituximabe. Desta

forma, este meio líquido é direcionado do *upstream* para o *downstream* por meio de transferência vertical via tubulação. Novamente, o produto não entra em contato com a tubulação, que tem introduzida uma mangueira *single-use* que será conectada na primeira bag da área do *downstream*. O ambiente possui 80,98 metros quadrados mantidos em ISO classe 7 e, da mesma forma que o *upstream*, é ladeada por um corredor que separa este ambiente da sala de apoio, de 138,55 metros quadrados também mantida em ISO

classe 8. Nela, são preparadas 18 soluções que serão utilizadas no processo de purificação.

Basicamente na purificação visando separar o rituximabe, ocorrem três etapas cromatográficas (separação por cromatografia líquida). Elas se dão com o uso de resinas que possuem afinidade com o anticorpo desejado, que se prende na resina, sendo segregado. Posteriormente, ocorre uma mudança de pH para que ele se desprenda da resina anterior. São realizadas ainda etapas de filtração, de

## A EMPRESA



A Libbs é uma indústria farmacêutica privada, 100% brasileira, fundada em 1958. Ocupa o 9º lugar no *ranking* do varejo farmacêutico com maior valor de mercado e a 13ª posição entre os laboratórios mais prescritos pelos médicos. Anualmente, investe 17% de seu faturamento (entre P&D e inovação). A Libbs conta com 2500 colaboradores e é presidida pelo executivo Alcebíades de Mendonça Athayde Junior.

A empresa comercializa 87 marcas em mais de 195 apresentações de medicamentos, distribuídos nas

seguintes especialidades: cardiovascular, ginecologia, oncologia, dermatologia, respiratória, transplantes e sistema nervoso central.

A sede administrativa está localizada na Barra Funda, na cidade de São Paulo. O moderno complexo industrial situa-se na cidade de Embu das Artes, em um terreno de 150 mil m<sup>2</sup> com 48,5 mil m<sup>2</sup> de área construída. O parque industrial conta com a Unidade Farmacêutica, a Unidade Farmoquímica e o Centro de Desenvolvimento Integrado (CDI) e a Biotec. Além disso, a Libbs inaugurou,

em 2013, o Centro de Distribuição Logística (CLE), também em Embu das Artes.

A Libbs foi a primeira indústria farmacêutica a implantar o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (rastreadabilidade), antecipando-se ao prazo estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em 2015, foi eleita a melhor companhia farmacêutica pelo anuário *Época Negócios 360º*. A companhia possui um programa de Responsabilidade Social Corporativa e investe em programas sociais.

## CASE: LIBBS/BIOTEC

inativação viral (para inativar qualquer presença de vírus), entre outras.

Finalmente, o volume resultante é direcionado a uma sala de purificação final, com 48,28 metros quadrados mantida em ISO classe 7, onde são realizados os processos finais, um deles chamado de ultrafiltração tangencial, com a passagem da proteína por uma membrana filtrante, visando acertar sua concentração. “Ou seja, se o medicamento tem que ter 10 miligramas por ml, esta concentração é analisada e acertada neste momento”, diz Monique. Finalmente, o medicamento é colocado no *buffer* de formulação, sendo envasado em *bags* específicas. A etapa de *downstream* é finalizada, 9 dias depois de iniciada, tendo gerado, dos 4 mil litros iniciais, algo em torno de 200 litros de proteína purificada, na concentração específica para envase. Posteriormente, os medicamentos são encaminhados para a unidade farmacêutica onde ainda passam por uma filtração estéril e o envase em ampolas.

Todo lote de biomedicamentos produzido pela Biotec tem amostras enviadas para o laboratório de qualidade totalmente dedicado à nova unidade. Localizado no mesmo complexo industrial, ocupa uma área de 250 metros quadrados, contando com uma área ISO classe 8.

No laboratório, são realizados vários ensaios para garantir a pureza, qualidade, concentração e esterilidade do medicamento. Só depois da realização de todos os testes, algo que demora em média 45 dias (período durante o qual as *bags* com rituximabe permanecem congeladas), é que o lote pode ser liberado para seguir para a farmacêutica e ser envasado na embalagem de consumo.

“Estamos muito otimistas com o início da produção. É algo inédito no Brasil, mas contamos com muito planejamento e a construção de fortes

parcerias para que possamos dar, com segurança, este salto e iniciarmos nossa caminhada na produção de biotecnológicos”, finaliza Reis. ●

| Produto      | Indicações  | Laboratório Público Parceiro |
|--------------|---|------------------------------|
| Rituximabe   | Tratamento de Linfoma não Hodgki, linfoma folicular, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica e outras doenças autoimunes  | Instituto Butantan           |
| Bevacizumabe | Tratamento de câncer colorretal metastático; câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado, metastático ou recorrente; câncer de mama metastático ou localmente recorrente; câncer de células renais metastático e/ou avançado | Instituto Butantan           |
| Etanercepte  | Tratamento de artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, espondilite anquilosante, artrite psoriática e psoríase crônica   | Instituto Butantan           |
| Trastuzumabe | Tratamento de câncer metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado   | Instituto Butantan           |
| Adalimumabe  | Tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doença de Crohn, psoríase em placas e artrite idiopática juvenil poliarticular  | Instituto Butantan           |
| Palivizumabe | Indicado para prevenir a infecção de recém-nascidos, principalmente os prematuros, pelo vírus sincicial respiratório (VSR)  | Instituto Butantan           |

### Ficha Técnica\*

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Projetos conceituais (básico, avançado, completo) | NNE Pharmaplan Life Science         |
| Projetos executivos das áreas limpas              | NRA Engenharia                      |
| Projeto ar condicionado                           | NRA Engenharia                      |
| Construção civil e Instalações eletro-mecânicas   | NRA Engenharia                      |
| Gerenciamento de obra                             | Libbs Farmaceutica e NRA Engenharia |
| Instalação ar-condicionado                        | NRA Engenharia e Climapress         |
| Divisórias / forros/ portas / biombos             | NRA Engenharia e Monthac            |
| Luminárias  | NRA Engenharia e Luma               |
| Caixas de passagem                                | NRA Engenharia                      |
| Piso  | NRA Engenharia e Solepoxy           |
| Dutos   | NRA Engenharia e Climapress         |
| Resfriador (chiller)                              | Trane                               |
| Unidades de Tratamento de Ar – UTA                | Berliner luft                       |
| Filtros   | Camfil                              |
| Dampers e difusores                               | Trox                                |
| Sensores  | Emerson Automação industrial        |
| Inversores  | Emerson Automação industrial        |
| Automação   | Emerson Automação industrial        |
| Certificação                                      | Adalta e Nordika                    |

\*Informações cedidas pela Libbs-Biotec

# VHP em RABS (*Restricted-Access Barrier System*)

**Autores:** Amanda B.V. Suzuki<sup>1</sup>, Ana Lucia Carvalho<sup>2</sup>, Cintia D. Andrade<sup>3</sup>, Kátia S.N. Battistini<sup>4</sup>, Michelle Evaristo<sup>5</sup>.

1 e 2- Analista de Validação na Libbs Farmacêutica,  
3- Responsável Técnica Farmacêutica na Libbs Farmacêutica, 4- Coordenadora de CO Microbiológico na Libbs Farmacêutica, 5- Coordenadora de Produção na Libbs Farmacêutica

**Contatos:** ana.carvalho@libbs.com.br,  
amanda.suzki@libbs.com.br , cintia.andrade@libbs.com.br,  
katia.neves@libbs.com.br e michelle.evaristo@libbs.com.br

**por: Amanda B.V. Suzuki,  
Ana Lucia Carvalho, Cintia D.  
Andrade, Kátia S.N. Battistini,  
Michelle Evaristo**

A linha isolada utilizada para envase, liofilização e recave de processos de líquidos estéreis pertencente à Libbs Farmacêutica Ltda., localizada na cidade de Embu das Artes, São Paulo, teve a instalação concluída em Janeiro de 2016. Composta por dois isoladores acoplados, sendo o primeiro formado por mesa acumuladora de frascos e envasadora e o segundo por dois liofilizadores e recravadeira, ambos com espaços e superfícies internas compatíveis com processos assépticos.

Esse controle é realizado pela utilização de filtros absolutos e processo de esterilização por vapor de peróxido de hidrogênio (VHP). Além de ser desenvolvido para criar um ambiente de trabalho asséptico para o processo, também é capaz de funcionar como barreira de proteção para o ambiente/operador no caso do produto envasado ter atividade citotóxica.

Conforme determinado pela ISO 10648-2, os isoladores pertencem a classe 3, ou seja, isoladores assépticos com pressão positiva ao ambiente, a qual cria uma barreira que impede a entrada de partículas do meio externo circundante (classificado como Grau D) que possa contaminar o produto no interior do isolador.

Essa classificação é mantida por recirculação contínua de ar no fluxo unidirecional passando por filtros HEPA localizados nos dutos de recirculação e insuflamento nas áreas

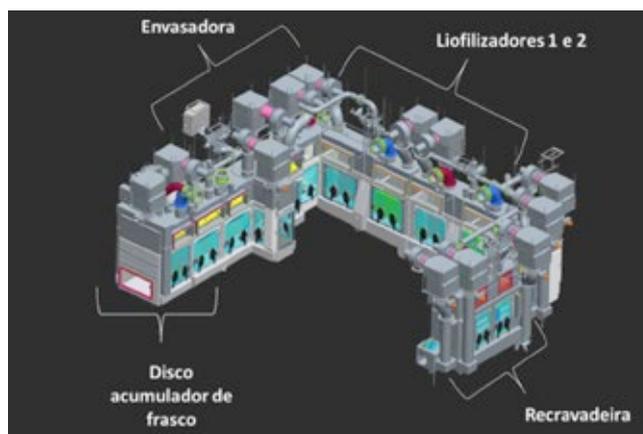


Figura 1: Esquema dos 2 isoladores acoplados para realização do processo de envase, liofilização e recave.

internas do isolador. Além disso, todo ar exaurido é filtrado antes de ser encaminhado para o ambiente. A troca destes filtros é feita através de um sistema tipo “bag in bag out” para evitar o contato do operador com o produto durante a troca dos mesmos.

Para garantir essa condição, os isoladores possuem recurso automático de teste de vazamento realizado antes e ao término dos processos produtivos e ciclos de descontaminação por VHP. Em resumo, este teste garante que não há nenhum “vazamento” de ar do interior do isolador para o meio externo e vice-versa.

Os isoladores são equipados com portas de rápida transferência (RTP) para permitir o abastecimento de tampas e selos de alumínio de maneira asséptica e remoção dos resíduos e frascos rejeitados. A flange na parede do isolador está equipada com uma porta com conexão tipo “alfa” que não pode ser aberta se não tiver sido acoplada na parte externa com conexão tipo “beta”. Segue abaixo figura 2 para exemplificar o funcionamento da porta RTP.

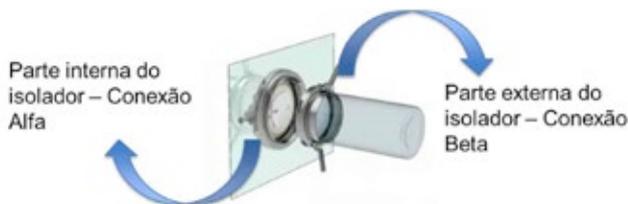


Figura 2: Funcionamento da porta de rápida transferência (RTP)

Os isoladores também estão equipados com um sistema de monitoramento ambiental para contagem de partículas viáveis e não viáveis com instalação de 5 sensores distribuídos ao longo da linha isolada (mesa acumuladora de frascos, envasadora, liofilizadores 1 e 2 e recravadora).

O monitoramento ambiental de partículas viáveis é realizado por amostragem e atende Grau A, conforme definido pela RDC 17 e Guias de BPF para áreas limpas. Os sensores responsáveis pela leitura de partículas não viáveis estão conectados aos processadores que realizam o controle dos valores recebidos e comparam com os limites estabelecidos, caso a leitura obtida esteja fora dos parâmetros um alarme é acionado.

A limpeza dos isoladores é composta pelos sistemas automático WIP (*Wash in Place*), utilizado na lavagem da superfície interna dos isoladores, e CIP (*Cleaning in Place*) aplicado para lavagem do sistema de dosagem da envasadora e liofilizadores.

A próxima etapa consiste na descontaminação por vapor, para isso, utilizamos SIP (*Sterilizing in Place*) e VHP (vapor de peróxido de hidrogênio), sendo o SIP aplicado nas bombas e agulhas da envasadora e liofilizadores e o VHP na superfície interna dos isoladores, ambos controlados por sistema automático.

Após lavagem, os isoladores passam pelo processo de esterilização automática com o uso de vapor de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), um agente antimicrobiano de largo espectro. O processo de descontaminação é seco, o qual resulta na ausência de condensado e ingredientes ativos

presentes em superfícies.

A esterilização por vapor de peróxido de hidrogênio oferece várias vantagens sobre outros métodos disponíveis, uma vez que se decompõe em água e oxigênio (resíduos não tóxicos), sendo de fácil remoção após o uso e altamente compatível com os materiais usualmente utilizados em áreas de produção.

O isolador está equipado com instrumentos de medição de temperatura e umidade que, em interface com o sistema de HVAC (*Heating ventilation and air-conditioning*), monitoram o ambiente interno durante os ciclos de esterilização.

Há sensores específicos para VHP que controlam as concentrações de vapor de peróxido de hidrogênio no isolador durante todo o ciclo. Assim, o gerador de VHP aspira o ar diretamente da unidade HVAC-VHP, enriquece-o com VHP e envia-o para a câmara do isolador através dos filtros do fluxo unidirecional. A pressão interna positiva é controlada pelo ventilador de exaustão. A concentração de peróxido de hidrogênio no vapor é mantida na câmara e depois, na fase de descontaminação, é expelido para o exterior através dos dutos de recirculação e exaustão.

Após vaporização de peróxido de hidrogênio há queda da concentração de vapor com liberação de água e oxigênio (resíduos não tóxicos), conforme demonstrado na figura 3:

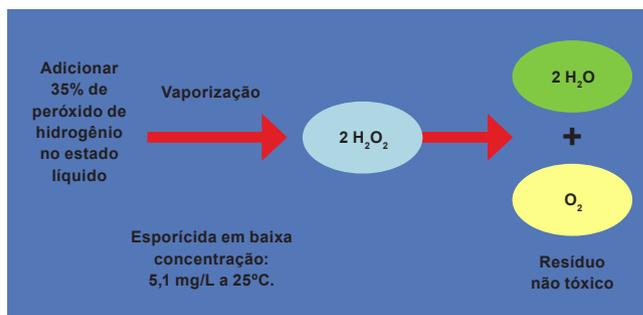


Figura 3: Processo de descontaminação por VHP

## O ciclo de esterilização por VHP consiste em quatro fases:

### 1) Desumidificação:

Retira parte da umidade do isolador com objetivo de atingir uma umidade relativa menor que 20%. A umidade deve ser controlada para evitar a formação de condensado,

o qual pode atrapalhar o contato de vapor de peróxido de hidrogênio com a superfície, dessa forma a descontaminação poderá não ser efetiva em todos os pontos desejados do isolador, além de danificar partes do equipamento.

## 2) Condicionamento:

O peróxido de hidrogênio é pulverizado na câmara do isolador por pequenos bocais instalados na parte superior do isolador para que a concentração alvo de  $H_2O_2$  seja atingida em todas as superfícies do isolador, conforme figura 4.

Nesta etapa a concentração de peróxido varia normalmente de 140 a 1400 ppm's, no processo determinado pela Libbs Farmacêutica a concentração definida foi de 800 ppm.



Figura 4: Bocais de liberação de vapor de peróxido de hidrogênio durante o processo de descontaminação

A fase de condicionamento tem por objetivo principal saturar a câmara do isolador com vapor de peróxido de hidrogênio de maneira homogênea.

## 3) Descontaminação:

O sistema de VHP injeta quantidades variadas de vapor com peróxido de hidrogênio para regular e manter a concentração alvo, esse controle é realizado por sensores presentes no equipamento.

Na fase de descontaminação, a pressão relativa deve permanecer maior que 0 (zero) pascal, a qual é controlada por um sistema de alarme do próprio isolador.

Os fatores envolvidos são nível desejado de esterilidade, concentração/saturação de peróxido de hidrogênio em função do tempo, temperatura e umidade relativa.

Assim, a fase de descontaminação é responsável por manter a câmara do isolador saturada com peróxido de hidrogênio resultando na esterilização da mesma.

## 4) Aeração:

Durante esse passo o HVAC-VHP é bloqueado para que o sistema de HVAC do equipamento inicie a injeção de ar diretamente na câmara do isolador.

A fase de aeração termina quando o valor máximo de  $H_2O_2$  é menor que 1 ppm.

A fase de aeração tem por objetivo reduzir a concentração de vapor de peróxido de hidrogênio no interior do isolador.

Para desenvolvimento do ciclo de VHP foram realizados os seguintes testes para definição do posicionamento dos indicadores biológicos e químicos:

- 1) teste de fumaça: determinar as áreas internas do isolador que tem o pior desempenho de distribuição de gás.
- 2) mapeamento de temperatura e umidade: medições realizadas com o objetivo de registrar a temperatura tanto da superfície quanto do ar e umidade durante o ciclo de VHP. Os valores da temperatura e ar são registrados, a fim de auxiliar na determinação do pior caso no que diz respeito à localização dos indicadores químicos e biológicos.

O indicador biológico é definido como a preparação de um micro-organismo específico que fornece resistência definida e estável a um processo de esterilização, geralmente utiliza-se a forma de esporo do *Geobacillus Stearothermophilus* (ATCC 12980).

Esses esporos são impregnados em discos de inox e embalados para manter a integridade e viabilidade do inóculo. Para os estudos dos ciclos de VHP utilizamos uma população de:  $\geq 1 \times 10^6$  esporos certificados e valor-D entre 0,5 e 2 minutos.

Também foi utilizado indicador químico com objetivo de verificarmos se o vapor de peróxido de hidrogênio atingiu o ponto desejado.

Os ciclos de desenvolvimento foram importantes na definição dos parâmetros do ciclo de esterilização, assim como sua consistência e reprodutibilidade.

Para isso foram realizados 3 ciclos consecutivos com a utilização de 3 indicadores biológicos e 1 indicador químico para cada posição pré estabelecida como pior caso nos tempos de 70, 55, 40 e 25 minutos (Tabela 1).

A determinação do pior caso está relacionada ao posi-

| Equipamento | Indicadores Biológicos | Indicadores Químicos |
|-------------|------------------------|----------------------|
| Isolador 1  | 120                    | 40                   |
| Isolador 2  | 159                    | 53                   |

Tabela 1: Quantidade total de indicadores utilizados para cada ciclo de desenvolvimento do VHP

cionamento dos indicadores químicos e biológicos, os quais foram determinados pelo estudo de fumaça, mapeamento da temperatura do ar, temperatura da superfície e mapeamento de umidade, pois somente com a conclusão desses estudos foi possível determinar os locais de difícil acesso do vapor de peróxido de hidrogênio.

A partir da avaliação dos resultados obtidos nos tempos 70, 55, 40 e 25 minutos foi escolhido o menor tempo que apresentasse a maior eficiência no processo de esterilização, neste caso, o tempo determinado foi de 40 minutos, assim, foram realizados mais 3 corridas de ciclo de VHP utilizando esse tempo de descontaminação.

A qualificação de desempenho do ciclo de esterilização por VHP é realizada para confirmar que os parâmetros definidos durante desenvolvimento do ciclo de descontaminação dos isoladores são consistentes e reproduzíveis, além de demonstrar:

- consistência na distribuição da temperatura;
- redução de esporos em 6 log's após processo de descontaminação VHP;
- homogeneidade da distribuição de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nos isoladores durante o processo de descontaminação;
- redução dos resíduos de gás de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ao final do processo.

Os critérios de aceitação estabelecidos para a qualificação de desempenho foram:

- Não observar condensado no isolador durante cada ciclo de descontaminação por VHP.
- Os resultados obtidos de cada uma das sondas de superfície para medição da temperatura durante a fase de descontaminação deve estar em +/- 10% da média mínima e máxima das temperaturas atingidas durante as três corridas executadas.
- A temperatura média do ar ambiente para cada corrida deve estar dentro do range de ± 2°C também previamente estabelecido.
- Ciclos válidos não devem ter mais que uma sonda de

temperatura, um Bioindicador (BI) e um indicador químico (IC) reprovado por localização.

- Todo indicador químico exposto deve mudar significativamente de cor (de magenta ao amarelo) ao entrar em contato com peróxido de hidrogênio.
- Os indicadores biológicos devem apresentar certificação dos bioindicadores comprovando a população de esporos (1x10<sup>6</sup> esporos de *Geobacillus stearothermophilus*); o valor D (informado no rótulo do fornecedor e do laboratório externo): aproximadamente de 1 a 2 minutos; além disso, a incubação dos bioindicadores sempre possuiu inclusão de controle negativo (TSB - *Tryptic Soy Broth* - apenas) o qual deve apresentar resultado negativo para o crescimento bacteriano e controle positivo, o qual deve apresentar crescimento (em tubo de *Tryptic Soy Broth*) após sete (7) dias de incubação a 55-60 °C para cada corrida do ciclo de desempenho.

### Cálculo para definição do critério de aceitação (Indicadores Biológicos)

Para a qualificação de desempenho utilizamos 3 indicadores biológicos em um mesmo local, pois assim pode-se utilizar a equação de Halvorson-Ziegler para calcular o número mais provável (NMP) de esporos sobreviventes, após ciclo de VHP.

$$NMP = \ln(n/r), \text{ onde:}$$

Ln = função de log

n = número de indicadores biológicos em cada local avaliado

r = número de indicadores biológicos com redução de log

O próximo passo é utilizar o valor de NMP encontrado para calcular a redução logarítmica de esporos (RLE) usando a seguinte equação:

$$RLE = \text{Log}_{10} N_0 - \text{Log}_{10} NMP, \text{ onde:}$$

N<sub>0</sub> = população de esporos iniciais contido no indicador biológico não expostos ao vapor de hidróxido de hidrogênio (a partir do certificado de análise).

## Exemplo prático:

Um ciclo de VHP foi realizado, no qual 3 indicadores biológicos foram utilizados em um único local, sendo o resultado apresentado:

- a. 1 positivo e 2 negativos ( $n = 3$  e  $r = 2$ )
- b. 2 positivos e 1 negativo ( $n = 3$  e  $r = 1$ )

Fórmula:  $NMP = \ln(n/r)$

$NMP(a) = \ln(3/2) = 0.405$

$NMP(b) = \ln(3/1) = 1.098$

Cálculo RLE para os 2 exemplos são:

$$RLE = \log_{10} N_0 - \log_{10} NMP$$

a.  $RLE = \log_{10} 1.0 \times 10^6 - \log_{10} 0.405$   
 $RLE = 6.000 - (-0.393) \rightarrow RLE = 6.393 \rightarrow$  **a redução de 6 log's foi alcançada!**

b.  $RLE = \log_{10} 1.0 \times 10^6 - \log_{10} 1.098$   
 $RLE = 6.000 - (0.041) \rightarrow RLE = 5.959$

**Caso a:** se aceitarmos 1 resultado positivo de 3 indicadores biológicos em uma determinada posição geográfica do isolador, a redução de 6 log's foi alcançada.

**Caso b:** se aceitarmos 2 resultados positivos de 3 indicadores biológicos em uma determinada posição geográfica do isolador, a redução de 6 log's não foi alcançada.

Adotaremos, no máximo, 1 resultado positivo de um total de 3 indicadores biológicos localizados na mesma posição por ciclo com o objetivo de garantir redução de pelo menos 6 log's no indicador biológico.

Para o critério de aceitação determinado por único local com múltiplos ciclos utiliza-se a equação de redução logarítmica de esporos (RLE), a qual pode ser considerado aceitável com estudo de 3 ciclos, onde, no mesmo local, há 1 bioindicador positivo em relação a 3 bioindicadores em cada ciclo e nos demais locais não há outros resultados positivos.

Este resultado é aceitável a partir da redução de, no mínimo, 6 log's no valor do indicador biológico. Fica claro

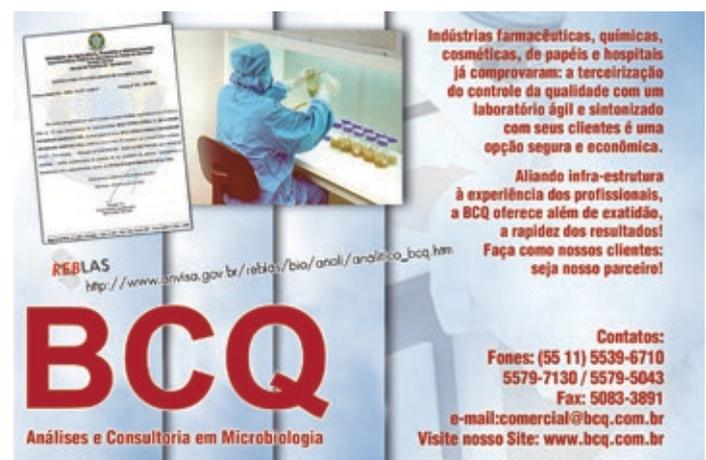
que na localização considerada como pior caso o efeito de descontaminação é menor quando comparado aos demais pontos.

Em resumo, o teste será considerado aceito quando, por exemplo, três ciclos com 3 bioindicadores por localização, obtiver um resultado positivo de um total de 9 bioindicadores por local e nas localizações mais próximas nenhum resultado positivo.

Exemplo: 3 ciclos com 3 bioindicadores por localização (total de 9 bioindicadores em um mesmo local), com no máximo 1 positivo de 9 bioindicadores testados na mesma posição.

## Referências:

1. PIC/S PI 014-3, 25 September 2007, *recommendation, isolators used for aseptic processing and sterility testing* – Pharmaceutical Inspection Convention).
2. Resolução Diretoria Colegiada RDC N °17 de 16 de abril 2010.
3. *The Physical Chemistry of Decontamination with Gaseous Hydrogen Peroxide*, Pharmaceutical Engineering, Jan/Feb. 2007.
4. *Overcoming Limitations of Vaporized Hydrogen Peroxide - Vaporous hydrogen peroxide, used for sterilization and decontamination, is highly potent but presents implementation challenges*; James P. Agalloco and James E. Akers Pharmaceutical Technology, Volume 37, Issue 9. Sep 02, 2013.
5. *Assessment of biological indicators in the validation of isolator decontamination with hydrogen peroxide*; Castro, L.C.M.; Lourenço, F.R.; Pinto, T.J.A. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, Volume 32, Issue 3. Feb 23, 2011.



Indústrias farmacêuticas, químicas, cosméticas, de papéis e hospitais já comprovaram: a terceirização do controle da qualidade com um laboratório ágil e sistematizado com seus clientes é uma opção segura e econômica.

Aliando infra-estrutura à experiência dos profissionais, a BCQ oferece além de exatidão, a rapidez dos resultados! Faça como nossos clientes: seja nosso parceiro!

REBLAS  
[http://www.anvisa.gov.br/rebla/bio/anal/analico\\_bcq.htm](http://www.anvisa.gov.br/rebla/bio/anal/analico_bcq.htm)

# BCQ

Análises e Consultoria em Microbiologia

Contatos:  
Fones: (55 11) 5539-6710  
5579-7130 / 5579-5043  
Fax: 5083-3891  
e-mail: [comercial@bcq.com.br](mailto:comercial@bcq.com.br)  
Visite nosso Site: [www.bcq.com.br](http://www.bcq.com.br)

# Controle Microbiano e Monitoramento em Salas Limpas de Processamento Asséptico

**Autores:** Gilberto Damaso 1, Claudio Denoya 2 e David Quelle 3

**1.** Gerente Global de Desenvolvimento de Processos Assepticos da PMS - Particle Measuring Systems

**2.** Cientista de Aplicações Sênior da Divisão de Ciências da Vida da PMS - Particle Measuring Systems

**3.** Gerente Geral da Particle Measuring Systems PMS Brasil

**Contato:** gdalmaso@pmeasuring.com

**Tradução:** Almerinda Maria M. Wanderley – Especialista em Rotinas Farmacêuticas e Processos Assépticos da Improve Assessoria e Consultoria Farmacêutica

**Contato:** improve.farma@gmail.com

**por: Gilberto Damaso,  
Claudio Denoya  
e David Quelle**

Salas limpas e ambientes associados controlados devem fornecer o controle de contaminação (partículas e micro-organismos) a níveis apropriados para a realização de atividades sensíveis à contaminação. Produtos e processos que se beneficiam do controle de contaminação incluem indústrias como a aeroespacial, eletrônica, alimentos e bebidas, cosméticos, hospitais, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos, exigindo desta forma uma variedade de ambientes limpos.

O monitoramento ambiental, particularmente em instalações de fabricação de produtos farmacêuticos, onde o risco de contaminação microbiana é controlado através de um processamento asséptico, compreende ambos os métodos de monitoramento: físicos (partículas) e microbiológicos. É um pressuposto comum que se menos partículas totais estão presentes em uma sala limpa, que é menos provável que os micro-organismos transportados pelo ar estarão presentes. Isso só é verdade se os operadores (humanos) são a principal fonte de partículas em suspensão no ar. No entanto, não é possível distinguir claramente entre a contaminação particulada gerada em grande parte por operações mecânicas e as partículas geradas por pes-

soas. Assim, na rotina do programa de controle ambiental de salas limpas constam o monitoramento do componente “partículas” e o componente “micro-organismos”.

Os dados originários destes componentes de monitoramento ambiental fornecem informações críticas de quão o ambiente é controlado e adequado para a preparação asséptica dos medicamentos.

Existem duas categorias de produtos estéreis (Isaacson, 2009):

- Aqueles que podem ser esterilizados na embalagem final (esterilização terminal).
- Aqueles que não podem ser esterilizados na embalagem final e devem, portanto, ser manipulados assepticamente.

Os produtos fabricados em ambientes assépticos incluem:

- medicamentos estéreis
- princípios ativos estéril a granel
- produtos intermediários estéreis
- excipientes
- produção e conservação de células-tronco
- dispositivos médicos (alguns casos particulares)

Exemplos de produtos estéreis cheio assepticamente são:

#### **Não-parenterais**

- preparações oftálmicas (por exemplo, colírios)
- produtos tópicos (cremes, loções, pomadas), gaze
- Soluções de irrigação
- Soluções de inalação

#### **Parenterais**

- Soluções intratecal e intracerebral, injeções (intravenosa, intramuscular, intradérmica ou subcutânea)
- Soluções de hemodiálise
- Produtos envasados em uma variedade de recipientes (ampolas, frascos, garrafas, sacos, etc.)

Ambientes de processamento asséptico são os mais críticos em termos de risco ao paciente. Como resultado, eles são fortemente regulamentados e rigorosamente inspecionados pelas autoridades regulatórias.

## **Ambientes microbiologicamente controlados na indústria farmacêutica**

O monitoramento das partículas não viáveis e viáveis (micro-organismos) é usada para avaliar o design e controle de um ambiente de fabricação frente às BPF (Boas Práticas de Fabricação). O programa de monitoramento de partículas não viáveis desempenha um papel importante na rotina para verificar a sustentação da classificação do ambiente.

Em geral, um programa abrangente de monitoramento ambiental deve incluir o acompanhamento periódico de :

1. Concentração de micro-organismos (partículas viáveis) no ar
2. Concentração de partículas não viáveis no ar
3. Diferenciais de pressão
4. Direção do fluxo de ar
5. Temperatura e umidade
6. Contaminação nas superfícies (mesas de trabalho, pisos e paredes), pessoal e equipamentos

Como meta, o programa de monitoramento ambiental deve fornecer as seguintes informações:

- Informação sobre o estado de controle nos ambientes

de produção

- Dados para avaliação destes ambientes a curto e longo prazos
- Um sistema de detecção do ingresso de micro-organismos e partículas em uma instalação fabril
- Comportamento e treinamento dos operadores
- Mudanças em procedimentos-padrão
- Problemas no HVAC, filtros HEPA e diferenciais de pressão
- Tipos de organismos recuperados na unidade (*in-house-isolates*)
- Avaliação de controle de mudanças nas instalações

Deve-se notar que o controle microbiano dentro de um programa monitoramento ambiental não fornece a quantidade exata e a qualidade dos micro-organismos presentes na área da fabricação. Numerosos estudos têm mostrado que existe uma grande percentagem de micro-organismos que são viáveis, mas incapazes de crescer no meio de ágar tradicional. Portanto, estes micro-organismos, conhecidos como “viável, mas não cultivável” (VBNC – *Viable But Not Culturable*) não são detectados através da metodologia tradicional. Além disso, existe o fato de que os métodos tradicionais são incapazes de amostrar em todos os lugares e em todos os tempos. Esta metodologia fornece apenas janelas de observação ao longo do tempo. Consequentemente, o programa de controle microbiano não é uma forma de garantir a esterilidade de um dado lote de produto pela conformidade com os limites (de ação) estabelecidos, mas, ao vez disso, dá suporte para liberação deste lote demonstrando que o processo de fabricação está num estado contínuo de controle.

## **Orientações regulatórias, Normas e Avaliação de Riscos**

Existem diferenças significativas em *design* de sala limpa e práticas do monitoramento ambiental entre fabricantes de produtos farmacêuticos nos diferentes países e os inspetores de BPF têm muitas vezes diferentes interpretações das exigências das BPF para salas limpas e seu monitoramento. No entanto, durante os últimos dez anos, o monitoramento ambiental tornou-se mais complexo, progredindo de “grade de amostragem aleatória em cada quadrante de piso” para o foco atual que é o uso de ferra-

mentas de avaliação de risco para determinar os métodos mais adequados para monitoramento ambiental.

Dois eventos bastante recentes mudaram a forma como salas limpas devem ser concebidas e monitoradas. O primeiro foi a adoção das definições sala limpa nas normas ISO por parte das BPF dos EUA e Europa. Um padrão comum ajuda a reduzir o número de normas divergentes que as empresas que atendem ao mercado internacional devem cumprir (mesmo que as normas ISO, tais como ISO 14644 e ISO 14698 nem sempre se ajustem às normas de BPF de cada país, uma vez que se aplicam a ambientes controlados de uma variedade de outras indústrias que não de produtos farmacêuticos, em que os padrões podem ser mais elevados). O segundo evento foi a crescente aceitação de uma abordagem baseada no risco pelo ICH (Conferência Internacional de Harmonização) do projeto regulatório *Quality by Design* (QbD) (FDA, 2009). Nele, dos riscos inerentes às etapas de produção específicas são analisados e medidas específicas necessárias para gerir ou reduzir esses riscos são determinados. Essa abordagem ajuda a identificar os riscos, tornando possível avaliar se estes estão devidamente controlados em um determinado ponto ou numa fase posterior do processo (Whyte e Eaton, 2004).

## Limites microbianos em salas limpas

As Tabelas 1 e 2 mostram os limites microbianos como descrito pelas BPF da União Europeia (2008) e guias de BPF do FDA (2004) atualmente em vigor, respectivamente.

A fim de alcançar a conformidade com as BPF, um programa de monitoramento microbiana deve incluir os seguintes pontos:

- Amostragem ativa de ar
- Amostragem passiva de ar (placas de sedimentação)
- Superfícies (placas de contato e swab)
- Pessoal (luvas e vestuário)
- Gases comprimidos
- Materiais e equipamentos que possam comprometer a qualidade microbiológica do produto
- Entendimento dos processos de desinfecção e sanitização

Como discutido anteriormente, um programa de monitoramento microbiano não pode fornecer um valor preciso de detecção e quantificação de todos os contaminantes mi-

**Tabela 1. Anexo 1 das normas de BPF Europeia, 2008**

| Grau | Amostragem do ar<br>ufc/m <sup>3</sup> | Placa de sedimentação<br>(Ø 90 mm), ufc 4 h | Placa de Contato<br>(Ø 55 mm), ufc /placa | Luvas<br>5 dedos<br>ufc /luva |
|------|--|---|---|-------------------------------|
| A    | < 1                                    | < 1   | < 1                                       | < 1                           |
| B    | 10                                     | 5   | 5   | 5                             |
| C    | 100                                    | 50  | 25  | -                             |
| D    | 200                                    | 100   | 50  | -                             |

**Tabela 2. FDA Guideline 2004**

| Classificação da área<br>(0.5 µm partículas/pé <sup>3</sup> ) | Denominação ISO | Limite de Ação<br>Micro-organismos no ar<br>(UFC/m <sup>3</sup> ) | Limite de Ação<br>Micro-organismos em<br>placa de sedimentação<br>(Ø 90 mm; UFC/4h) |
|---|-----------------|---|---|
| 100   | ISO 5           | 1   | 1   |
| 1000  | ISO 6           | 7   | 3   |
| 10000   | ISO 7           | 10  | 5   |
| 100000  | ISO 8           | 100   | 50  |

**Tabela 3. Taxa de recuperação inicial sugerida para ambientes assépticos <sup>(a)</sup>**

| Classificação                 | Amostra de ar ativo (%) | Placas de sedimentação (9 cm) 4h (%) | Placas de contato ou Swab (%) | Luvas ou vestimentas (%) |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Isolator/ RABS (ISO 5 melhor) | <0.1                    | <0.1                                 | <0.1                          | <0.1                     |
| ISO 5                         | <1                      | <1                                   | <1                            | <1                       |
| ISO 6                         | <3                      | <3                                   | <3                            | <3                       |
| ISO 7                         | <5                      | <5                                   | <5                            | <5                       |
| ISO 8                         | <10                     | <10                                  | <10                           | <10                      |

<sup>(a)</sup> Todos os operadores estão assepticamente vestidos nesses ambientes (com exceção dos ambientes contendo os isoladores). Estas recomendações não se aplicam às áreas de produção para produtos não estéreis ou outros ambientes classificados na qual a vestimenta asséptica não é completa.

crobianos em ambientes controlados, devido às limitações e variabilidade nos métodos de amostragem. De fato, as amostras geralmente são realizadas numa janela de tempo muito restrita.

Portanto, como discutido no capítulo recentemente atualizado <1116> da Farmacopeia Americana (USP, 2013), tanto a falta de exatidão e precisão dos métodos de enumeração tradicionais bem como os volumes restritos de amostras que podem ser efetivamente analisados, sugerem que o monitoramento ambiental é incapaz de fornecer informação quantitativa direta acerca da garantia da esterilidade. Além disso, nenhum plano de amostragem microbiológica pode provar a ausência de contaminação microbiana, mesmo quando nenhuma contaminação viável é recuperada.

frequência com que a contaminação é detectada em vez de números absolutos de CFU detectados em uma única amostra. A Tabela 3 (copiado de <1116> da USP, 2013) resume este conceito.

Com base na orientação encontrada na tabela 3 da USP <1116>, os seguintes pontos são recomendados:

1. Considerar frequência de contaminação em vez de números absolutos (UFCs detectados numa amostra).
2. Determinar as taxas de recuperação para cada sala limpa (por localização, prédio, etc).
3. Taxas de recuperação de contaminação são aplicáveis apenas a ambientes em que todos os operadores estão assepticamente vestidos.
4. A frequência de detecção deve ser baseada em dados de monitoramento reais e recalculados mensalmente.

## Tendências de Contaminação Trends and Taxa de Controle de Contaminação

Considerando a discussão apresentada e

1. O baixo nível de contagens isoladas em ambientes controlados
2. A alta variabilidade nas contagens (UFC)
3. A limitada precisão e exatidão da contagem microbiana, o capítulo <1116> da USP recomenda que, a fim de avaliar incidentes de contaminação microbiana e o estado de controle do processo produtivo, é preferível usar a

## Estabelecimento de níveis de alerta e ação

Níveis de alerta e ação provenientes dos dados obtidos durante o estudo qualificação são frequentemente utilizados para definir os níveis de alerta operacional e ação iniciais num programa de rotina de monitoramento ambiental. A regra de ouro é que o nível de alerta deve estar no percentil 95 dos valores observados, para um determinado período de tempo, e o nível de ação <sup>(1)</sup> quando não especificado) no percentil 99 (o Relatório Técnico PDA # 13 traz

uma excelente discussão sobre a geração de limites alerta e ação).

A prática comum da indústria é aceitar passivamente os limites regulamentares recomendados para salas limpas, entretanto esta prática é desencorajada pelo FDA (FDA, 2004): há controvérsias sobre a orientação regulamentar para áreas altamente controladas devido à preocupação com os níveis de controle serem definidos muito abaixo do nível para a placa-controle no método de contagem em placa (a placa-controle deve ter geralmente 25-30 UFC por placa, enquanto a recomendação para limites de alerta e ação é de valores baixíssimos, de apenas 1 dígito). Esta preocupação levou a USP a sugerir uma abordagem de distribuição de frequências para estes ambientes (USP, 2013). <sup>(1)</sup> (Nota da tradutora)

Uma discussão interessante desta abordagem pode ser encontrada em Caputo e Huffman (2004).

Independentemente da abordagem escolhida para a determinação dos níveis de alerta e ação iniciais, isto deve ser um dos resultados do programa de qualificação do monitoramento ambiental (Dalmaso, 2012).

## Amostragem da Concentração de Micro-organismos no Ar

Na **Tabela 4** estão os dispositivos e instrumentos mais comuns usados para amostragem de micro-organismos no ar em salas limpas.

Sistemas de intrusão em líquido são usados para a recuperação de micro-organismos estressados e, por conseguinte, eles são utilizados para evidenciar a melhor recuperação sobre uma vasta gama de micro-organismos existentes no ar. No entanto, a utilização deste tipo de amostrador é limitante em termos de portabilidade e mais demorado, além de requerer uma maior sofisticação de laboratório, não sendo, portanto, a primeira escolha para amostragem de rotina. Amostradores de chapa perfurada proporcionam uma avaliação por “distribuição do tamanho de partículas” do bioaerossol, ao passo que amostradores *slit-to-agar* são usadas para determinar a carga microbiana no ar como uma função de tempo e atividade sem levar em conta a dimensão das partículas. Placas de

**Tabela 4. Dispositivos e instrumentos para coletar amostras de micro-organismos no ar**

| Monitoramento passivo   |
|---|
| Placas de sedimentação  |
| Monitoramento ativo   |
| Amostrador do tipo Slit-to-Agar (STA) (ar através de fenda estreita, placa de ágar com rotação) |
| Chapa perfurada (ar passa através de chapa perfurada)   |
| Pontual (em placa de contato ou placas de Petri)  |
| Múltiplos-estágios/Cascata (placas perfuradas empilhadas)                                       |
| Cabeçote esterilizável com abertura (cabeçote de amostragem removível, de aço inoxidável)       |
| Cabeçote estéril com abertura de uso único (cabeçote de amostragem removível descartável)       |
| Amostrador centrífugo (com tira de Agar)  |
| Amostrador por filtração (policarbonato, acetato de celulose, filtros de gelatina)              |
| Por intrusão (utilização de meio líquido para a coleta de partículas)                           |
| Sistemas de fluorescência induzida a laser em tempo real  |



sedimentação são adequados para localizar fontes pontuais de emissões, onde partículas maiores são geradas. Dependem da gravidade e da dinâmica das partículas para fornecer um gradiente de contaminação enquanto que amostradores por centrifugação e certos amostradores por chapa-perfurada fornecem um meio fácil e rápido para realizar numerosas amostragens naquelas situações em que o tamanho da partícula viável e temporalidade não são importantes.

## Exemplos de Instrumentação para o Amostragem Ativa Microbiológica do Ar

Com base na lista de instrumentos e métodos para o monitoramento microbiano do ar resumidos na Tabela 4, esta seção descreve alguns exemplos de dispositivos utilizados na indústria farmacêutica (para uma descrição completa destes instrumentos ver referência 9).

**1. Amostrador do tipo *Slit-to-Agar* (STA):** ar flui através de uma fenda estreita, a placa de agar tem uma base rotativa que roda a uma velocidade fixa. O operador é capaz de localizar o momento quando a contaminação ocorreu. O fluxo de ar é em litros por minuto (LPM). O ar de exaustão deve ser HEPA filtrado para impedir a dispersão de qualquer contaminação. Usado também para os gases comprimidos.



**2. Amostrador pontual por chapa perfurada:** o ar passa através de uma chapa perfurada.

**a. Amostrador isolado:** O ar é aspirado através de fendas ou furos na cabeça de amostragem utilizando uma bomba de vácuo interno. Os micro-organismos são impactados na superfície de agar no padrão desenhado na cabeça de amostragem. O fluxo de ar é em LPM. O ar de exaustão deve ser HEPA filtrado. Dispositivos portáteis e remotos, kits para gás comprimido e isolador, e

conectores para uso remoto com aço inoxidável e átrios de uso único estão disponíveis comercialmente.



Amostragem remota (à esquerda) e portátil (à direita)

**b. Cabeçote esterilizável:** É composto por uma cabeçote com fendas, uma base para colocação da placa de agar e um conector para uma bomba de vácuo.



**c. Cabeçote descartável:** A placa de agar é incorporado e não pode ser acidentalmente tocada pelo operador, reduzindo o risco de contaminação por manuseio incorreto, que causaria falsos positivos.



**3. Sistemas de fluorescência induzida a laser em tempo-real:** Este tipo de dispositivo monitora continuamente microorganismos viáveis em tempo real. Extremamente



sensíveis, o limite de detecção é de até 1 célula microbiana. Ele fornece particulado total e contagens viáveis.

### Amostragem micro-organismos nas superfícies

É importante realizar a amostragem rotineira de superfícies no ambiente de processamento asséptico, incluindo equipamentos, paredes, pisos e bancadas.

**Placas de Contato:** As superfícies planas podem ser amostradas usando placas de contato. Estas placas de ágar são fabricadas com precisão para assegurar uma camada suave, uniformemente distribuída de ágar em cada placa. A amostragem é obtida rolando suavemente a superfície arredondada do ágar na superfície a ser amostrada. A placa é então incubada sob condições adequadas para obter a contagem de colônias. Placas de contato estão geralmente disponíveis para os meios de TSA e SDA, com ou sem neutralizadores (por exemplo, lecitina e polissorbato 80) adicionados para inativar desinfetantes residuais ou agentes de limpeza que podem estar sobre a superfície a ser amostrada. Além disso, eles podem ser fornecidos irradiado e em embalagem tripla para uso em áreas limpas.

**Swabs:** Em um programa de monitoramento ambiental é importante incluir a amostragem de superfícies que não sejam planas ou são de difícil acesso, uma vez que estas áreas podem ser mais difíceis de limpar e desinfetar. Os *swabs* são preferidos para esta finalidade. No início os *swabs* comercialmente disponíveis apresentavam uma recuperação microbiana baixa (30-50%). No entanto, com o lançamento dos *swabs* flocados, recuperações de 80% ou mais podem ser obtidas consistentemente. Graças a este desenvolvimento, a técnica de swab está se tornando um dos métodos mais utilizados para análise microbiológica das superfícies. *Swabs* flocados são varetas plásticas com uma ponta que pode variar em tamanho e forma. A ponta do aplicador é revestida com fibras de Nylon® curtas que estão dispostos de forma perpendicular. Este arranjo perpendicular é resultado de um processo chamado flocagem, onde as fibras são pulverizadas sobre a ponta do swab, ao mesmo tempo que são agarradas por um campo eletrostático. Este processo cria uma fina camada altamente absorvente com uma estrutura aberta. Ao contrário de *swabs* tradicionais de fibra, que se assemelham a um colchão ou almofada, *swabs* flocados não têm núcleo absorvente interno para dispersar e prender a amostra - toda

a amostra permanece perto da superfície para eluição rápida e completa. As fibras de Nylon® perpendiculares agem como uma escova macia e permitem uma melhor amostragem de células. A ação capilar entre os cordões de fibra facilita a absorção da amostra e a mesma permanece perto da superfície externa do swab permitindo posteriormente a eluição. Um kit de swab típico inclui dois tubos: um tubo com tampa de rosca contendo o swab estéril e um pequeno volume de solução salina para umedecer a ponta do swab e um segundo tubo que contém um caldo nutriente para usar como uma solução de enxágue, como um diluente ou como meio de recuperação.

A área a ser testado é esfregada, os micro-organismos são recuperados em uma solução de enxágue que é e então filtrada através de um filtro de membrana estéril. Em seguida a membrana é colocada sobre meio de ágar definido. Após incubação sob as condições exigidas, uma contagem total de viáveis pode ser obtida e as colônias podem ser identificadas, conforme necessário. Se preferido, em vez da membrana de filtração estéril, uma série de diluição e contagens em placas pode ser alternativamente realizado.

### Amostragem de pessoal

A amostragem periódica de vestimentas e luvas é usada para medir a eficácia do comportamento asséptico. As luvas podem ser amostradas (antes da remoção ou substituição) tocando todos os dedos e polegares sobre a superfície de uma placa de ágar. Vestimentas são amostras usando placas de contato ou *swabs*.

### Conclusões

1. Um programa de monitoramento ambiental deve ser capaz de detectar desvios do estado controlado validado em uma instalação e para fornecer informações para a implementação de contramedidas adequadas.
2. Os planos de amostragem ambiental devem ser flexíveis no que diz respeito às frequências de monitoramento e a localização da amostragem deve ser ajustada com base na taxa de contaminação observada e análise de riscos em curso.
3. Excesso de amostragens pode ser tão prejudicial para controle de contaminação como a falta de amostragem e análise cuidadosa dos riscos e redução das fontes de



contaminação deve guiar a intensidade de amostragem.

- Os estudos mostram conclusivamente que os operadores, mesmo quando cuidadosa e corretamente vestidos, espalham continuamente micro-organismos no ambiente.
- Em geral, poucas pessoas no processamento e monitoramento asséptico, juntamente com mínimas intervenções, reduz o risco de contaminação microbiana.
- Excursões periódicas são um fato na rotina de salas limpas contendo pessoas, mas a taxa de recuperação de contaminação, especialmente em ambientes ISO 5 utilizados para o processamento asséptico, deve ser consistentemente baixa.

## Referências

- Isaacson R., "Aseptic Processing" (2009) Manufacture of Sterile Medicines – Advanced Workshop for SFDA GMP Inspectors - Nanjing, China
- Food and Drug Administration (FDA) (2009) "Guidance for Industry – Q8(R2) Pharmaceutical Development, ICH, revision 2", Rockville, Maryland, USA
- Whyte, W., and Eaton, T. (2004) "Microbial risk assessment in pharmaceutical cleanrooms". European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 9 (1). pp. 16-23.
- Food and Drug Administration (FDA) (2004) "Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice", Rockville, Maryland, USA
- European Commission (2008) "Manufacture of Sterile Medicinal Products" In EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (EU), Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice - Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, Brussels, Belgium.
- United States Pharmacopoeia (USP) (2013) "Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments" In: USP Vol 36, Chapter 1116, Rockville, Maryland, USA
- Caputo, RA and A Huffman, (2004) "Environmental Monitoring: Data Trending Using a Frequency Model" PDA J Pharm Sci Tech. 58(5):254-260. IV.
- Dalmaso, G. "Qualification of an Environmental Monitoring Program". Technical Bulletin, Particle Measuring Systems website (www.pmeasuring.com)
- Particle Measuring Systems website (www.pmeasuring.com)

Out/Nov/Dez - 2016 - SBCC



## Soluções integradas para seu projeto de Salas Limpas

- Vasta experiência para seu projeto de Salas Limpas atuando desde seu desenvolvimento, fabricação, instalação e manutenção;
- Atuação em todas as áreas da indústria como: farmacêutica, metalúrgica, alimentícia, automobilística, embalagem, microeletrônica, hospitalar e laboratórios em geral;
- Produtos de alta qualidade: divisórias, forros, portas, pass through, luminárias, linha vítrea, acessórios e Sistema de Tratamento de Ar (HVAC);
- Fabricação de acordo com as exigências das normas BPF.



Rua Caravelas, 225 - Galpão A  
São José dos Campos - SP  
CEP 12238-170

Tel.: (12) 3939-5854

www.swell.eng.br

@ comercial@swell.eng.br

f swellengenharia

in swell-engenharia-ltda

## EMPRESAS APOIADORAS



**DUPONT**  
TEL.: 0800-171715



**NOVO NORDISK**  
TEL.: (38) 3229-6200



**PMS**  
TEL.: (11) 5188-8227



**MEDLAB**  
TEL.: (11) 5671-7666



**PARTITEC**  
TEL.: (11) 4087-0497



**REINTECH**  
TEL.: (12) 3933-8107



**STERIS**  
TEL.: (11) 9 8444-0468



**TROX**  
TEL.: (11) 3037-3900



**SOLIERI**  
TEL.: (21) 2128-9898



**ABL**  
VENDAS: 0800-7015455  
SAC: 0800-7015456

**STOCKVAL**  
TEL.: (11) 5186-3444

## EMPRESA

## TEL.

|   |    |           |
|---|----|-----------|
| AAF AMERICAN AIR FILTER DO BRASIL LTDA.....             | 11 | 5567-3000 |
| ABH COMÉRCIO E SERVIÇOS.....                            | 11 | 3253-8109 |
| ABECON ENGENHARIA E CLIMATIZAÇÃO LTDA.....              | 11 | 4345-4777 |
| ABN SERVIÇOS EM AR CONDICIONADO EIRELI - ME.....        | 19 | 3579-9876 |
| AÇOR ENGENHARIA LTDA.....                               | 11 | 3731-6870 |
| ADALTA SERVIÇOS EM AR CONDICIONADO LTDA.....            | 11 | 2645-0832 |
| AFERITEC COMPROVAÇÕES METROLÓGICAS E COMÉRCIO LTDA..... | 19 | 3422-0215 |
| AEROGLOSS BRASILEIRA S/A FIBRAS DE VIDRO.....           | 11 | 4616-0866 |
| AIR LAB ASSESSORIA ANALÍTICA AMBIENTAL LTDA.....        | 11 | 4566-3670 |
| AIR MAX BRASIL LTDA.....                                | 21 | 2560-1100 |
| AIRLINK FILTROS INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA.....          | 11 | 5812-0013 |
| ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.....               | 11 | 2423-2033 |
| ALSCO TOALHEIRO.....                                    | 11 | 2198-1477 |

## EMPRESA

## TEL.

|  |        |           |
|--|--------|-----------|
| ANÁLISE - TESTE DE SISTEMA DE AR LTDA. - EPP.....              | 11     | 5585-7811 |
| ANTHARES SOLUÇÕES EM CLIMATIZAÇÃO E REFRIGERAÇÃO LTDA.....     | 11     | 4324-3519 |
| ARCONTEMP AR COND. ELÉTRICA LTDA.....                          | 17     | 3215-9100 |
| ARDUTEC COM. INST. ASSESSORIA LTDA.....                        | 11     | 3731-2255 |
| ARGRAF ENGENHARIA LTDA.....                                    | 21     | 3881-4544 |
| ARTECNICA LTDA.....  | 47     | 3435-7471 |
| ASMONTEC SALAS LIMPAS.....                                     | 19     | 3846-1161 |
| AT ENGENHARIA LTDA.....  | 11     | 2642-7070 |
| BARDUSCH ARRENDAMENTOS TÊXTEIS LTDA.....                       | 41     | 3382-2050 |
| BIOCAMPO 2000 COM. E MANUTENÇÃO DE EQUIPAMENTOS LTDA.....      | 22     | 2522-8516 |
| BIOCEN DO BRASIL LTDA.....                                     | 19     | 3246-2581 |
| BIOGREEN IND. E COMÉRCIO DE EQUIPAMENTOS LTDA.....             | 54     | 3288-1042 |
| BIOTEC SOLUÇÃO AMBIENTAL.....                                  | 12     | 3939-1803 |
| BIOTECNICALAB SERVIÇOS INDOOR AIR QUALITY LTDA. ME.....        | 11     | 5096-1400 |
| BONAIRE CLIMATÉCNICA LTDA.....                                 | 11     | 3336-4999 |
| BRY-AIR BRASIL CLIMATIZAÇÃO LTDA.....                          | 41     | 3698-2222 |
| CACR ENG. INST.....  | 11     | 5561-1454 |
| CAMFIL LATINOAMERICA LTDA.....                                 | 19     | 3847-8810 |
| CEQNEP.....  | 41     | 3027-8007 |
| CERTIFIQUE SOLUÇÕES INTEGRADAS LTDA. - ME.....                 | 31     | 3386-5574 |
| CLEANSUL CONTR. DE CONT. FLUXO LAMINAR E ÁREA LIMPAA.....      | 51     | 3222-9060 |
| CLIMA SPACE ENGENHARIA TÉRMICA LTDA.....                       | 19     | 3778-9410 |
| CLIMAPLAN PROJETOS TÉRMICOS LTDA. - EPP.....                   | 11     | 2068-9351 |
| CMS INSTRUMENTOS ANALÍTICOS LTDA.....                          | 19     | 3812-9222 |
| CONAIR COMÉRCIO E SERVIÇOS LTDA.....                           | 21     | 2609-4921 |
| CRISTÁLIA PROD. QUÍM. FARMACÊUTICOS.....                       | 19     | 3863-9500 |
| DÂNICA ZIPCO SISTEMAS CONSTRUTIVOS S/A.....                    | 47     | 3461-5300 |
| DECK REPRES. COM. S/S LTDA.....                                | 11     | 5904-0288 |
| DMD SOLUTIONS.....   | 19     | 3386-0301 |
| EBM PAPST MOTORES E VENTILADORES LTDA.....                     | 11     | 4613-8700 |
| ECC CONTROLE E CERTIFICAÇÃO DE AMBIENTES.....                  | 19     | 8779-9074 |
| ECO-WORLD CONTROLES HVAC LTDA.-ME.....                         | 11     | 3872-0095 |
| ELITE EQUIPAMENTOS INDUSTRIAIS LTDA.....                       | 51     | 3365-3939 |
| EMPAC AR COND. - EMPRESA PARANAENSE DE CLIMATIZAÇÃO.....       | 41     | 3045-2700 |
| EMPARCON TESTES AJUSTES BALANCEAMENTO.....                     | 11     | 4654-3447 |
| ENGCLEAN CONTROLE DE CONTAMINAÇÕES LTDA.....                   | 38     | 3221-7260 |
| ENGEFARMA CONSULTORIA SERVIÇOS LTDA.....                       | 21     | 2456-0792 |
| ENGEFARMA SOLUÇÕES INTEGRADAS.....                             | 11     | 9606-9466 |
| ENGETAB SOLUÇÕES E ENGENHARIA LTDA S/S LTDA.....               | 11     | 3729-6008 |
| ENGINE COMÉRCIO SERVIÇOS LTDA.....                             | 27     | 3326-2770 |
| ERGO ENGENHARIA LTDA.....                                      | 11     | 3825-4730 |
| EXCEL CLIMATIZAÇÃO LTDA.....                                   | 11     | 4039-3576 |
| F.F. CONT. E CERT. LTDA. - SECCOL CONTROLE E CERTIFICAÇÃO..... | 62     | 3275-1272 |
| FAMAP FARM. MANIP. PROD. PARENTERAIS.....                      | 31     | 3449-4700 |
| FILAB CONTROLE CONTAMINAÇÃO LTDA.....                          | 19     | 3249-1475 |
| FORAN COM. DE MÁQUINAS IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA.....       | 12     | 3354-7757 |
| FUNDAMENT AR CONS. ENG. PLANEJAMENTO.....                      | 11     | 3873-4445 |
| GARNEIRA ENGENHARIA LTDA.....                                  | 13     | 3322-7669 |
| GILTEC LTDA.....   | 11     | 5034-0972 |
| GPAX ASSESSORIA EMPRESARIAL.....                               | 11     | 2193-1846 |
| HEATING & COOLING TECN. TERM.....                              | 11     | 3931-9900 |
| HITACHI AR CONDICIONADO DO BRASIL S/A.....                     | 11     | 3549-2722 |
| HOSP-PHARMA MANIPULAÇÃO SUPRIMENTOS LTDA.....                  | 11     | 2146-0600 |
| INTERSECTION INTERNATIONAL, INC. (CAIO TADEU BRANDÃO)...       | 1(516) | 250-4100  |
| IPANEMA IND PROD VETERINÁRIOS.....                             | 15     | 3281-9450 |
| LACHI SERVIÇOS DE ENGENHARIA LTDA. - EPP.....                  | 92     | 3584-4420 |
| LABOAR COM., SERV. E REPRESENTAÇÕES DE EQUIP. TÉCNICOS.....    | 71     | 3326-6964 |
| LASA PESQUISAS LABORATORIAIS LTDA. DOSAGE.....                 | 19     | 3789-8600 |
| LINTER FILTROS INDUSTRIAIS LTDA.....                           | 11     | 5643-4477 |
| LTL SERV. E COM. DE EQUIP. FARMACÊUTICOS E HOSPITALARES.....   | 11     | 2475-2898 |
| LWN ENGENHARIA E CONSULTORIA LTDA.....                         | 11     | 4116-9240 |
| MASSTIN ENG. INST. LTDA.....                                   | 11     | 4055-8550 |
| MASTER SERVIÇOS DE ENGENHARIA LTDA.....                        | 41     | 9192-2442 |
| MASTERPLAN ENG. ASSOCIADOS S/C LTDA.....                       | 11     | 5021-3911 |

| EMPRESA  | TEL.         |
|--|--------------|
| MERCOCLEAN IMP EXP COMÉRCIO LTDA.....                        | 21 3795-0406 |
| MICROBLAU AUTOMAÇÃO LTDA.....                                | 11 2884-2528 |
| MOTA CONSULTORIA LTDA. - ME.....                             | 38 3221-5998 |
| MPW LAVANDERIA CONFECÇÃO SERV. LTDA.....                     | 19 3438-7127 |
| MR QUALITY.....  | 11 2443-2205 |
| MÚLTIPLA MONTAGEM.....                                       | 12 3903-4838 |
| MULTISTAR IND. COM. LTDA. / MPU MULTIVAC.....                | 11 3835-6600 |
| NEO AIR   OMNI COM., REPRES. E IMPORTAÇÃO LTDA. ME.....      | 61 3041-9576 |
| NEU LUFT COM. SERV. AR COND.LTDA.....                        | 11 5182-6375 |
| NOVARON SISTEMAS DE AR LTDA.....                             | 11 3225-5345 |
| PALMETAL METALÚRGICA LTDA.....                               | 21 2481-6453 |
| PARTITEC.....  | 11 4087-0497 |
| PHARMACIA ARTESANAL LTDA.....                                | 11 3041-4600 |
| PLANENRAC ENG. TÉRMICA S/C LTDA.....                         | 11 5011-0011 |
| PLANEVALE PLAN. CONSULTORIA S/C LTDA.....                    | 12 3922-9888 |
| POWERMATIC DUTOS ACESSÓRIOS.....                             | 11 3017-3800 |
| PRO ADVICE.....  | 11 4554-3458 |
| PROATIVA QUALIFICAÇÃO E SERV. TÉCNICOS - ANTIGA ENFARMA..... | 21 2443-6917 |
| PRUDENTE ENGENHARIA LTDA.....                                | 34 3235-4901 |
| PWM SERVICE TEC. COMERCIAL LTDA.....                         | 19 3243-2462 |
| QUALIBIO LABORATÓRIOS LTDA. - ME.....                        | 41 3668-0747 |
| QUALITRONIC MANUTENÇÕES - ME.....                            | 11 3481-2539 |
| QUALYLAB CONSULTORIA FARMACÊUTICA.....                       | 62 3099-6636 |
| QUALITEC QE SERVIÇOS EM EQUIPAMENTOS LTDA ME.....            | 11 2837-1531 |
| RAVINDRA TAILOR AR CONDICIONADO EIRELI - ME.....             | 37 3215-7441 |
| REINTECH I E P C LTDA.....                                   | 12 3933-8107 |
| RLP ENGENHARIA INSTALAÇÃO LTDA.....                          | 11 3873-6553 |
| RMS TECNOLOGIA COM. E SERV. DE PROD. LABORATORIAIS LTDA..... | 21 2440-8781 |

| EMPRESA   | TEL.         |
|---|--------------|
| RSTECH ENGENHARIA E COMÉRCIO LTDA.....                              | 31 3498-6280 |
| SIARCON ENGENHARIA DE AR CONDICIONADO LTDA.....                     | 19 3701-7300 |
| S C D SISTEMA COMÉRCIO DE DIVISÓRIAS LTDA.....                      | 11 2296-7667 |
| SÓCLIMA ENGENHARIA LTDA.....  | 81 3423-2500 |
| SOLLO ENGENHARIA INSTALAÇÃO LTDA.....                               | 11 2412-6563 |
| SOMAR ENGENHARIA S/C LTDA.....                                      | 11 3763-6964 |
| SONDAR SERVIÇOS E SISTEMAS LTDA. ME.....                            | 11 5583-1266 |
| SPECTRIS DO BRASIL INST. ELETRÔNICOS LTDA. DIVISÃO PMS.....         | 11 5181-5824 |
| SPM ENGENHARIA.....   | 51 3332-1188 |
| STERILEX CIENTÍFICA LTDA.....                                       | 11 2606-5349 |
| SWELL ENGENHARIA LTDA.....  | 12 3939-5854 |
| TECSENG TECNOLOGIAS ESPECIALIZADAS LTDA. - ME.....                  | 81 9182-7759 |
| TERMACON PROJETOS E CONSULTORIA.....                                | 61 3042-1448 |
| TÉRMICA BRASIL COMÉRCIO E SERVIÇOS.....                             | 11 3666-2076 |
| TORRENT DO BRASIL LTDA.....   | 11 5102-0355 |
| TEQUAL - TECNOLOGIA E QUALIFICAÇÃO LTDA.....                        | 62 3706-4303 |
| TRAYDUS CLIMATIZAÇÃO IND E COM LTDA.....                            | 11 4591-1605 |
| TROX DO BRASIL LTDA.....  | 11 3037-3900 |
| ULTRACLEAN TECNICA AMBIENTAL LTDA.....                              | 11 5523-2565 |
| ULTRA-QUALITY MANUT. PESQ.E COLETA DE DADOS LTDA. EPP.....          | 11 4561-6051 |
| VECOFLOW.....   | 19 3787-3700 |
| VECTUS IMP. INST. PRECISÃO LTDA.....                                | 11 5096-4654 |
| ZIEHL-ABEGG DO BRASIL IMP. EXP. E COM. DE EQUIP. DE VENT. LTDA..... | 11 2872-2042 |

Para associar-se ligue: (11) 2645-9105 ou mande e-mail para sbcc@sbcc.com.br  
Listagem atualizada em 30 de novembro de 2016



**NEU LUFT**  
www.neuluft.com.br  
AR CONDICIONADO  
INDOOR AIR QUALITY a neu vision  
tel.: (55 11) 5182-6375 / 3384-5869  
e-mail: hb@neuluft.com.br

**SERVIÇOS**

- Assessoria Técnica: Consultoria, Treinamento, Auditorias
- Projeto Completo de Sistemas de HVAC e Exaustão
- Instalações de Sistemas de HVAC em regime turn key
- Gerenciamento de obras com faturamento direto
- Comissionamento, Balanceamento e Qualificação
- Manutenção
- Análise Microbiológica
- Documentação: Protocolos, Qualificação, FAT, PMOC



**SIARCON** 18 Anos  
— Engenharia —

**Salas Limpas**

- Ar Condicionado
- Arquitetura
- Obras Civis
- Ventilação e Exaustão

Fone: 19 - 3701-7300  
www.siarcon.com.br

# Balanço positivo

Apesar do cenário externo, a SBCC fecha o ano com resultados importantes, particularmente com a realização do ISCCBRAZIL2016

**U**ma visão geral das principais atividades realizadas pela SBCC em 2016 e expectativas para o próximo ano foi apresentada no dia 14 de dezembro na tradicional reunião de fim de ano da entidade, realizada em sua sede em São Paulo. Durante o encontro, membros da diretoria e coordenadores de Grupos de Trabalho comentaram sobre as ações executadas ao longo do ano, mostrando os avanços obtidos e desafios vencidos.

A abertura da reunião foi feita por Antonio Elias Gamino, Diretor Financeiro da SBCC, em nome do presidente da entidade, Maurício Meros de Oliveira, que não pôde comparecer. “Este ano foi particularmente complicado, marcado pelas crises política e econômica. A SBCC esteve comprometida com a realização do ISCCBRAZIL2016 e, mesmo em um cenário desfavorável, o *feedback* foi muito positivo, com elogios à qualidade do evento, inclusive de quem já teve oportunidade de participar de outros eventos do ISCC pelo mundo”, disse. Uma apresentação com os principais dados relacionados à realização do ISCCBRAZIL2016 fez parte da agenda.

O escopo dos trabalhos e o organograma do Núcleo Científico foram

apresentados pela coordenadora Elisa Liu. Atualmente estão estruturados 9 Grupos de Trabalho e duas Comissões de Estudos.

“Para 2017, a ideia é ampliar o leque de atuação dos GTs, inclusive dos que estão atualmente inativos, incluindo outras atividades além da elaboração, revisão e tradução de normas, como a elaboração dos guias da SBCC, produção e tradução de artigos para a revista SBCC e organização dos seminários da entidade”, disse Elisa. Um dos destaques para o próximo ano é a busca pela ativação do GT 4, para acompanhamento da revisão internacional da ISO 14644-4.

Após Elisa, Gamino tomou a palavra para atualizar os presentes sobre andamento do GT 1 - Classificação de Limpeza do Ar por Concentração de Partículas, informando sobre a realização de oito reuniões ao longo de 2016 que resultou na finalização da tradução da ISO 14644-1 que deverá ser publicada no próximo semestre. O foco em 2017 será a tradução da ISO 14644-2. “Teremos um encontro especial em março, contando com a presença de especialistas em contadores de partículas. A meta é finalizar o trabalho até junho”, afirmou.

Em seguida, Sílvia Eguchi, Coordenadora do GT 2 da ISO 14698, fez uma retrospectiva sobre os impasses vivenciados desde o início das discussões que vêm impedindo grandes avanços. Com isso, a meta para o GT em 2017 é trabalhar em publicações e RNs, como a sobre “Aspectos práticos da rotina de Monitoramento Ambiental”, além da estruturação de cursos sobre Monitoramento Ambiental e Microbiologia.

Já Elisa comentou sobre os avanços do GT 3, do qual é coordenadora, relatando a participação do GT na Reunião ISO TC 209 WG 3 em São Paulo e do apoio dado às discussões da ABNT CB 46, além do início da revisão da ISO 14644-3 (versão DIS). Para 2017, as metas são: concluir a revisão de todos os Anexos e a revisão do texto principal da ISO 14644-3; consolidar os comentários e enviá-los oficialmente como votação através da ABNT CB-46 e participar da reunião internacional do WG 3 para discussão dos comentários recebidos durante a votação do DIS.

Gamino, como especialista no WG 4, relatou a participação de cinco colegas do GT 4 nas reuniões internacionais ocorridas imediatamente antes do ISCCBRAZIL2016 e informou que no início de 2017 o GT 4 deverá se reunir



Foto: SBCC/Giselle Bohnen

Diretores e Coordenadores de GTs na reunião anual da SBCC

para analisar os trabalhos que serão apresentados na reunião do WG 4 que ocorrerá em janeiro na Alemanha.

Maurício Salomão falou sobre o GT 53, de salas controladas em ambientes hospitalares. “A norma traz uma tabela que cita os tipos de instalações hospitalares e os requisitos para o tratamento de ar em cada uma. A proposta é trabalhar nesta tabela, escrevendo os procedimentos de ensaios de maneira mais didática”, explicou.

Ainda com relação ao *status* das normas, Elisa apresentou um documento listando as normas ISO TC 209 - publicadas e em desenvolvimento, chamando atenção para as discussões em torno da nanopartículas e eficiência energética nas salas limpas, temas de interesse da indústria, mas ainda pouco disseminados no Brasil.

Após as falas dos coordenadores, a reunião voltou-se para a revisão de itens do estatuto e do regimento interno, especificamente para abrir espaço para que a convocação de reuniões e assembleias seja feita por meios eletrônicos. Também foi debatida a formalização da figura do delegado internacional, com a audiência propondo ajustes, que, submetido à votação, foi aprovado por unanimidade.

## Diretorias

O encontro permitiu uma prestação de contas dos trabalhos realizados pelas diretorias da SBCC. A Diretoria Técnica, sob responsabilidade de Elisa, destacou os esforços voltados para a realização do ISCCBRAZIL2016 e a realização dos seminários de Introdução a Salas Limpas e VHP, por parte do núcleo técnico e da elaboração das normas ABNT e tradução e revisão das normas ISO por parte do núcleo científico. Ao final, Elisa apresentou o planejamento de treinamentos para 2017, com a previsão de oito eventos.

Já Almerinda Wanderley, Diretora de Relações Públicas, listou as iniciativas levadas a cabo em 2016, como a criação de folders comerciais, a formalização de contratos com fornecedores, contratação de novo administrador para o site da SBCC e aumento de ações no Facebook. “A área, ainda, se dedicou a dar suporte à realização do ISCCBRAZIL2016 com a captação de parcerias de divulgação e de patrocinadores”, complementou. Para 2017, a diretoria tem como meta continuar com os cursos; criar a Política da SBCC com base na política do ICCCS; participar da Febrava, da FCE e da Hospitalar; e viabi-

lização da certificação internacional do curso Cleanroom Behavior pela SBCC.

Finalmente, a Diretoria Financeira fez seu balanço. Gamino comentou sobre a concentração de todas as atividades em São Paulo e destacou, ainda, a contratação de uma empresa de contabilidade e de uma assessoria jurídica. Ele também ressaltou a mudança no padrão de orçamento e controle, que passou a ser por Projeto / Centro de Custo para toda a SBCC. Para o próximo ano, as metas para a área são: consolidar orçamento (até fevereiro); alinhar a contabilidade à estrutura de Projetos / Centro de Custo da SBCC; consolidar os processos da SBCC; e modernizar o Banco de Dados em parceria com as demais Diretorias.

O encontro foi encerrado com um coquetel de confraternização. ●

FACILITIES  
**MASSTIN** 40 Anos

### Especialidades

- \* Ar condicionado \* Refrigeração \*
- \* Ventilação Industrial \* Filtragem \*
- \* Salas Limpas \* Retrofit \* Facilities \*

### Área de Atuação

- \* Engenharia - Obras
- \* Assessoria em Projetos
- \* Gestão de Contratos
- \* Serviços Corretivos
- \* Consultoria Processos Farmacêuticos
- \* Projetos de Eficiência Energética



Tel. 11 4055-8550  
comercial@masstin.com.br  
www.masstin.com.br

# Segurança digital: o que considerar na hora de escolher o fornecedor?



Foto: Divulgação

Por André Alves\*

Uma preocupação constante das organizações é manter a segurança dos dados internos. Ninguém quer correr o risco de ter seu sistema invadido por *hackers* e ter suas informações sigilosas expostas.

Porém, dada a complexidade do cenário de segurança digital fica difícil entender quais são as soluções tecnológicas realmente necessárias para garantir a segurança do negócio.

Será que um único tipo de software é suficiente para garantir a proteção desejada? Mais difícil ainda é saber quais critérios avaliar para escolher os fornecedores de TI e de segurança digital corretos. O discurso de venda da maioria das empresas é fabuloso, o que torna ainda mais complexo o processo de decisão. Vamos abordar rapidamente alguns pontos, para ajudar na busca de soluções adequadas para seu negócio.

## Desconfie de garantias sem prova

Saber como contratar os fornecedores ideais para potencializar a segurança digital é fundamental. De acordo com o Centro de Estudos, Resposta e Tratamento de Incidentes de Segurança no Brasil, mantido pelo nic.br – Núcleo de Informação e Coordenação do Ponto BR, órgão criado para implementar as decisões e os projetos do Comitê Gestor da Internet no Brasil, em 2016, deve haver um aumento de incidentes devido às falhas em estruturas de segurança focadas em perímetro. O uso de dispositivos móveis pelos funcionários e a migração de fluxos de trabalho para a nuvem também devem aumentar o número de violações.

Diante disso, o melhor caminho para quem quer garantir a segurança de dados é optar por parceiros que apliquem a prova de conceito (POC) nos projetos.

## Prova de conceito: o que isso quer dizer?

Testar a qualidade do software e analisar se ele está

apto para cumprir todas as promessas e gargalos de acordo com o ambiente do cliente é uma prática absolutamente essencial para garantir o bom desempenho da solução.

A prova de conceito ou POC (*Proof of Concept*), por exemplo, é utilizada para demonstrar dentro do ambiente da empresa os riscos de vulnerabilidades e o grau de resolatividade da solução para cada caso. A prova de conceito obriga o fabricante a mostrar o nível de funcionamento do seu sistema e identificar claramente as customizações necessárias em cada caso.

Outra vantagem do POC é a agilidade no processo de implementação da tecnologia, já que o fornecedor conta com um estudo prévio do ambiente e das necessidades da empresa.

O grande “x da questão” para escolher o fornecedor de segurança digital certo é que, embora a prova de conceito seja uma prática comum no mercado, muitos fabricantes limitam essa etapa, pois normalmente o processo de vendas fica mais longo. Por isso, opte por aquele que estimula a realização da prova de conceito. Com certeza, ele está preparado para incluir essa ação no ciclo de vendas.

Outra sugestão para avaliar o comprometimento do fornecedor é verificar se ele tem como meta de qualidade o número de prova de conceitos realizadas ao longo do mês.

Um parceiro que prefere testar continuamente os riscos e corrigir eventuais falhas antes de esperar os problemas aparecerem, sem dúvida, está preocupado em fidelizar o cliente e oferecer a melhor solução para os clientes. E, com certeza, será o parceiro ideal para proteger a sua empresa. ●

\*André Alves é Conselheiro Técnico da Trend Micro Brasil

Contato: <http://blog.trendmicro.com.br/>

# Somos

# REINTECH

Excelência em tecnologia  
para o Controle de Contaminação



Forro filtrante



Pass through, Atomizador H2O2 e Pass through de biossegurança

A REINTECH é sinônimo de confiança e segurança na criação e execução de equipamentos para controle da contaminação. Nossa busca incessante pelo estado da arte garante a eficiência em cada item de produção. Consulte a nossa lista de produtos e serviços e surpreenda-se.

[www.reintech.com.br](http://www.reintech.com.br)



controle da contaminação

A melhor solução em locação  
e higienização de uniformes  
para sala limpa.

- Sistemas de locação e higienização feitos com base nas BPF's padrão farmacêutico;
- Vestimentas Cleanroom estéreis;
- Uniformes personalizados de alto padrão;
- Solução completa em gestão de uniformes, rastreabilidade, controle de inventário via código de barras;
- Wipers, tapetes e artigos para ambientes controlados.

11 4588 5000 | [mpw@mpw.com.br](mailto:mpw@mpw.com.br)  
[elisbrasil.com.br](http://elisbrasil.com.br)

Líder na Europa e no Brasil em Gestão  
e Higienização de Têxteis.



**mpw**

Uma empresa  **elis**