

Sistemas de tratamento de ar e áreas produtivas

Nélio César de Aquino
Brasília – 2012

CONTEÚDO

- Introdução e Conceitos
- Equipamentos
- Diferença entre sistemas de ar condicionado
 - Expansão direta ou evaporação direta
 - Expansão indireta ou evaporação indireta
 - Principais subsistemas e seus componentes
- Manutenção de um sistema AVAC
- Escolha de um sistema de ar adequado
- Contaminação: conceito
- Ambiente de Produção: proteção do Produto, operadores e ambiente
- Distribuição, desenho e filtros das UTA (AHU)
- Diferenciais de pressão e fluxo de ar
- Prevenção de Contaminação Cruzada e Contaminação Microbiana
- Qualificação de Áreas Limpas
- Monitoramento Ambiental



Algumas Referências Bibliográficas

WHO Technical Report Series, No. 961, 2011

- Annex 3: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles (não houve nenhuma alteração significativa. Dentre outros, houve a introdução do conceito “unidade da Qualidade” e substituição do termo “drugs” por “medicines”)
- Annex 5 - WHO guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms (adequações para incorporar tendências descritas na ISO 14644 – substituiu o Annex 2 do TRS937)
- Annex 6: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products (WHO Technical Report Series 957 de 2010 foi totalmente republicado para que o texto revisado se tornasse facilmente disponível e para evitar confusão e erros de interpretação)

Website OMS



ABNT NBR ISO

- 14644-1 Classificação da limpeza do ar
 - 14644-2 Especificações para ensaios e monitoramento para comprovar a contínua conformidade com ISO 14644-1
 - 14644-3 Métodos de ensaio
 - 14644-4 Projeto, construção e partida
 - 14644-5 Operação
 - 14644-6 Terminologia
 - 14644-7 Dispositivos de separação (isoladores e miniambientes)
 - 1822-4 Testes de Filtros HEPA e ULPA
-
- NBR 16401-3 Instalações de ar-condicionado – Sistemas Centrais e Unitários
 - NBR 7256 Tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS)

Condicionamento de ar

Condicionamento de ar

O condicionamento de ar é o processo de tratamento do ar interior em espaços fechados. Esse tratamento consiste em regular a qualidade do ar interior, no que diz respeito às suas condições de temperatura, umidade, limpeza e movimento.

Qualidade do ar interior (QAI)

A qualidade do ar interior (QAI) não refere-se só a componentes químicos/físicos do ar, mas também na sua composição microbológica.



Condicionamento de ar

Inclui as funções:

- ✓ Aquecimento
- ✓ Arrefecimento
- ✓ Umidificação
- ✓ Renovação
- ✓ Filtragem
- ✓ Ventilação do ar
- ✓ Desumidificação (normalmente associada à de arrefecimento).

NOTA: Alguns sistemas podem incluir outras funções como a de pressurização do ar no interior de determinado espaço.



Condicionamento de ar x AVAC

O condicionamento de ar é um dos elementos principais da tecnologia de AVAC (aquecimento, ventilação e ar condicionado).

Muitas vezes é usado o termo em inglês HVAC (Heating, ventilation and air-conditioning systems) em vez do termo AVAC .



Aplicações do condicionamento de ar

- Ar condicionado de conforto
- Ar condicionado de processo



Ar Condicionado de conforto

- Objetivo: proporcionar um ambiente interior cujas condições se mantenham relativamente constantes, dentro dos padrões que ofereçam mais conforto às pessoas, apesar das variações das condições meteorológicas exteriores e das cargas térmicas interiores.
- Uso: residências, comércios, escritórios, automóveis etc.



Ar condicionado de processo

- Objetivo: garantir condições ambientais adequadas à execução de um determinado processo. Apesar destas condições ambientais estarem incluídas frequentemente dentro dos padrões de conforto humano, são as necessidades do processo que as determinam e não as necessidades humanas.
- Uso: Salas de cirurgia, salas limpas para a produção de circuitos integrados, de produtos farmacêuticos e outros.



Equipamentos de Resfriamento de Ar

Equipamentos de Resfriamento de Ar

- Funcionam com base no ciclo de refrigeração, em que é utilizado um fluido como fonte de troca de calor.
- Os sistemas de ar condicionado classificam-se em dois grandes grupos: de **expansão ou evaporação direta** e de **expansão ou evaporação indireta**.

Expansão Direta

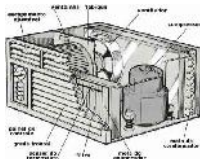
Os equipamentos de expansão direta se caracterizam por disporem de serpentinas onde expande um fluido refrigerante de alto calor latente (absorvendo calor resfria o espaço em redor) que são atravessadas pelo ar a tratar, o qual é refrigerado pelo contato direto com elas.



Serpentina (evaporador)



Ar Condicionado de Janela



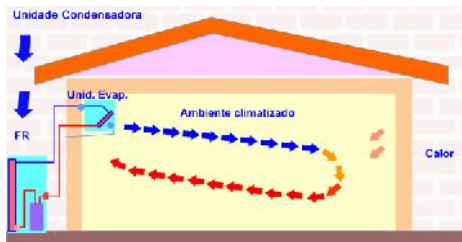
RTU (Rooftop Units)



Ar Condicionado Tipo Split



Ar Condicionado Tipo Split



Limitações dos sistemas de expansão direta

- Filtros* não adequados a obtenção de ar com a qualidade (níveis de partículas e contaminação microbiana adequada) aos processos produtivos de medicamentos e produtos para saúde.
- Acúmulo de microrganismos e pó no filtro.
- Não há renovação adequada de ar (ar fresco): o ar para ventilação dessas áreas é proveniente de ambientes externos sem filtração adequada.
- Não é possível criar e controlar diferencial de pressão entre áreas.
- Apesar de reduzir a umidade do ar, esse sistema não a controla adequadamente.

* filtros de poliuretano, de lã de vidro, de microfibras sintéticas ou de malha de aço ou alumínio embebida em óleo.

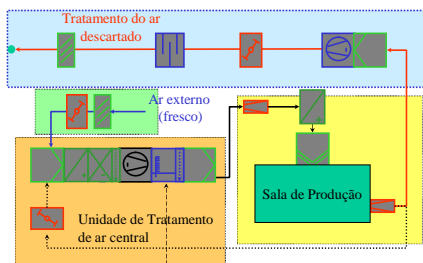


Expansão Indireta

- Utiliza unidades de produção de água refrigerada (*chillers*), que é distribuída pelos vários equipamentos de tratamento do ar, como as UTA, as UTAN ou os ventiloconvectores (fan-coils).
- Nestes equipamentos, existe uma serpentina - por onde circula a água fria - que é atravessada pelo ar a tratar, que em contacto com ela (serpentina) arrefece.



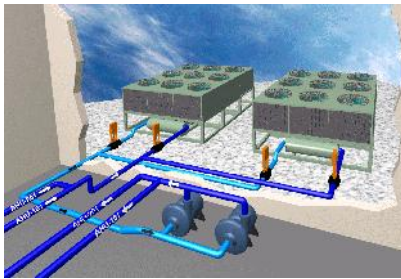
Principais sub-sistemas



Chillers

- Os *chillers* (máquina frigorífica) resfriam a água, que é bombeada através de tubulações até serpentinas localizadas em unidades de tratamento de ar.
- Nas UTA há uma elevação da temperatura da água devido a troca de calor com o ar em contato com a serpentina. A água aquecida volta aos *chillers* para ser novamente resfriada, através da troca de calor com o fluido refrigerante.

Chiller em Operação



Reference : www.pascocms.com/bsucnet_demo.htm

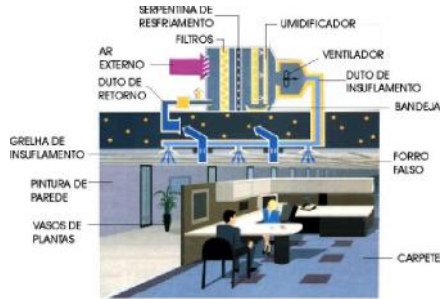
Unidades de Tratamento de Ar

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



Normalmente, uma UTA consiste numa grande caixa metálica que contém um ventilador mecânico, elementos de aquecimento e arrefecimento, elementos de filtragem, atenuadores de ruído e grelhas de admissão e saída.

UTA e Abastecimento



Dutos

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

Componentes da UTA (Desumidificação)

As funções de desumidificação normalmente é realizada de forma simultânea nos trocadores de calor das UTA.



Dessecantes químicos contendo sílica ou cloreto de lítio são aceitáveis, contanto que não se tornem fontes de contaminação (TRS 961 – anexo 5: 4.9.17).

Componentes da UTA (umidificação)

Devem ser evitados umidificadores, se possível, uma vez que podem ser fonte de contaminação (ex.: crescimento microbiano).

Quando são requeridos, a umidade deve ser fornecida por meios adequados, tais como injeção de vapor nos dutos. Uma avaliação da possibilidade de contaminação de produtos deve ser feita quando vapor for requerido para fins de umidificação.



Introdução de vapor de água em uma UTA



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

(TRS 961 – anexo 5 – item 4.9.9) Slide 31 de 207

www.anvisa.gov.br

Componentes da UTA (umidificação)

Tratamento de ar em estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS)

- Instalados a montante (antes) do segundo estágio de filtragem.
- Fácil acesso para manutenção e monitoramento.
- Somente materiais à prova de corrosão devem ser utilizados.
- Água com NMQ 10 UFC/L.
- Caso a água seja tratada por meios químicos, a não toxicidade do ar umidificado deve ser permanente comprovada.
- Proibido umidificadores do tipo de bandeja aquecida (permite a permanência de água morna estagnada, se tornando potencial caldo de cultura de microorganismos, quando a umidificação é desativada).
- No caso de umidificadores a vapor, o vapor não pode conter hidrazina ou outras substâncias anticorrosão nocivas à saúde.

Fonte: ABNT - NBR 7256 - Tratamento de ar na saúde



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 32 de 207

www.anvisa.gov.br

Componentes da UTA (filtros)

A filtragem do ar está quase sempre presente, com objetivo prover ar com níveis aceitáveis de contaminantes ao interior de uma instalação.

Exemplos de resoluções que tratam de qualidade de ar:

- RDC 17/2010 (BPF de medicamentos) - Art. 132.
- Resolução nº 9/MS/ANVS de 1.999 (BPF de Bolsas de Sangue) - Item 3.1.2
- RDC 23/11 - Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. – Art. 56, 56, 58, 59...
- RDC 57-10 (Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais.) – Art. 49
- Resolução nº 9/MS/ANVS de 1.999 (BPF de Bolsas de Sangue) - Item 3.1.2
- RDC 59/00 (Boas Práticas de Fabricação de produtos médicos) - Parte G 1. Controles de processo e produção (5) (b) **Controle ambiental**. Cada fabricante deverá estabelecer e manter um sistema de controle para prevenir a contaminação ou outros efeitos adversos sobre o produto e prover condições de trabalho adequadas para todas as operações. **Condições a serem consideradas** para este controle incluem: iluminação, **ventilação**, espaço, **temperatura**, **umidade**, **pressão barométrica**, **contaminação aérea**, eletricidade estática e outras condições ambientais

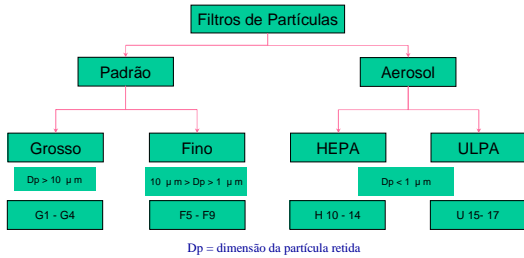


Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 33 de 207

www.anvisa.gov.br

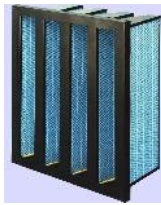
Classes de Filtros



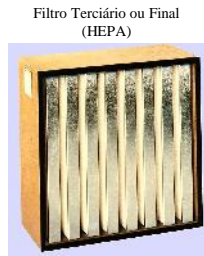
FILTROS



Filtro primário (filtro grosso)



Filtro Secundário (Fino)



Filtro Terciário ou Final (HEPA)

Pré-Filtros

Classes de Filtros

classe de filtro	eficiência %	método de ensaio
grosso	G 1	50 a 65
	G 2	65 a 80
	G 3	80 a 90
	G 4	≥ 90
fino	F 5	40 a 60
	F 6	60 a 80
	F 7	80 a 90
	F 8	90 a 95
	F 9	≥ 90

ensaio gravimétrico com poeira padronizada

retenção de partículas de 0.4 µm geradas por DEHS

Fonte: NBR 16401-3

Classes de Filtros (HEPA - finais)

Classificação do filtro	Eficiência (%) - MPPS		Penetração (%) - MPPS	
	Global	Local	Global	Local
H10	≥ 85	-	15	-
H11	≥ 95	-	5	-
H12	≥ 99,5	-	0,5	-
H13	≥ 99,95	99,75	0,05	0,25
H14	≥ 99,995	99,975	0,005	0,025

Nota: MPPS: most penetrating particle size (tamanho de partícula mais penetrante - 0,3 micrometros, testadas conforme teste de DOP)



Filtros HEPA – diferenças de classificação

EN 1822:2009		ABNT NBR 7256	
Nomenclatura	Eficiência (%)*	Nomenclatura	Eficiência (%)*
H10	≥ 85	A1	85 ≤ Ef ≤ 94,9
H11	≥ 95	A2	95 ≤ Ef ≤ 99,6
H12	≥ 99,5		
H13	≥ 99,95	A3 (HEPA)	Ef ≥ 99,7
H14	≥ 99,995		

* Eficiência para partículas de 0,3µm, de acordo com o teste de DOP



Origem dos filtros HEPA

- HEPA: *High-Efficiency Particulate Air*
- Década de 1940, usado no processo Manhattan para prevenir que partículas radioativas fossem espalhadas pelo ar.
- Foi inicialmente comercializada na década de 1950 e o termo original se tornou uma marca registrada e um termo genérico.



Filtros – Exemplos de Aplicações Comerciais

APLICAÇÃO TÍPICA	CLASSE
Supermercados e centros comerciais	G4
Escritórios, <i>call center</i> , consultórios, aeroporto	F5
Biblioteca e museu (exposição e depósito de obras sensíveis)	G3 + F8
Teatro, cinema e salas de aulas	F5
Hotel 3 estrelas ou mais	F5
Residências	G3



Filtros – Ex. aplicações em unidades médico assistenciais

Classe de Ambiente	Tipo de ambiente	CLASSE	
		Insuflamento	Exaustão
I - Ambiente com nível muito baixo de germes	Salas de cirurgia especializada; Unidades de internação especiais; Laboratório especiais	G2/F2/A3 (mínimo = desejável)	n/d
IV - Ambientes com ar contaminado	Unidade de moléstias transmissíveis	G2/F2 (mínimo = desejável)	F2/A3

Fonte: Normas para projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde (MS)



Filtros – Exemplos de Aplicações

RDC nº 50/02*: 7.5.1 - Ar condicionado (AC): Os setores destinados à assepsia e conforto, tais como salas de cirurgias, UTI, berçário, nutrição parenteral, etc., devem atender às exigências da NBR-7256.

APLICAÇÃO	Nível de risco	Filtro
Sala para preparação e diluição de germicidas	1	G3
Sala de manipulação de parenteral (fluxo unidirecional)	3	G3 + F7 + A3

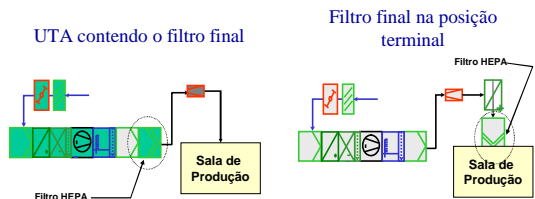
* Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.



Exemplos de níveis de proteção e Filtração recomendada - OMS

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

Posição de filtros finais



Filtro HEPA (finais)

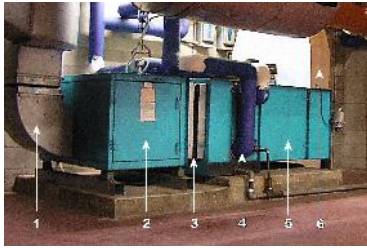


Visão do operador



“Housing box”

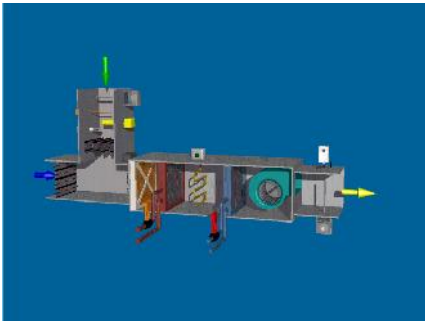
Ilustração: Componentes de uma UTA



Alguns componentes de uma UTA (o fluxo de ar ocorre da esquerda para a direita):

- (1) Duto de insuflação;
- (2) Compartimento do ventilador;
- (3) Isolador de vibrações (junta flexível) – elemento comumente não encontrado em UTA de indústrias farmacêuticas;
- (4) Serpentina de aquecimento/arrefecimento;
- (5) Compartimento dos filtros;
- (6) Duto de admissão de ar novo e de ar recirculado

Funcionamento de uma UTA



Sistema de distribuição de ar

- Constituído pela combinação dos componentes:
 - ventiladores,
 - dutos,
 - dampers,
 - medidores de vazão,
 - Sensores de pressão estática e de temperatura,
 - unidades terminais de ar e difusores.

Dutos de um AVAC



Sistema de distribuição de ar



Dampers

Instalação do HVAC - Difusor



Sujeira em Dutos

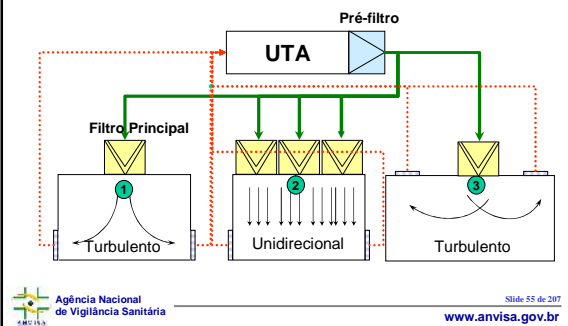


Antes

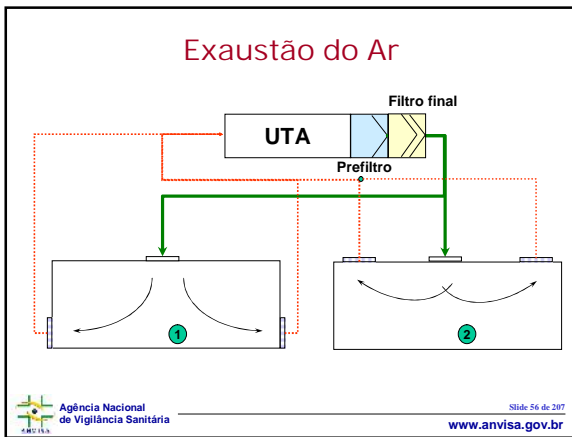


Depois

Insuflamento: Padrões de fluxo de ar



Exaustão do Ar



Recirculação de ar

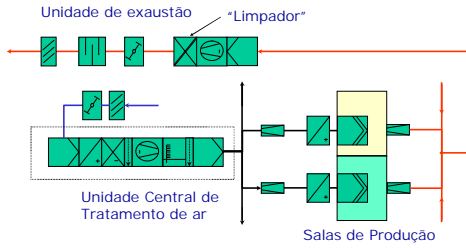
O ar filtrado que entra em uma sala de produção pode ser:

- > 100% de exaustão ou
- > uma proporção recirculada

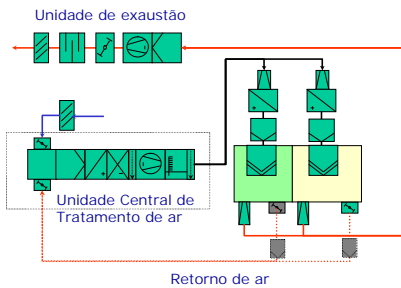


- Aspectos de GMP
- Razões econômicas e ecológicas

Renovação de 100% de ar

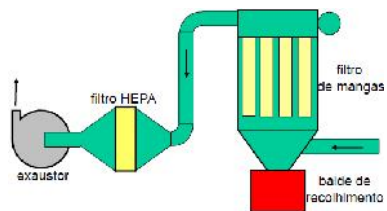


Ar recirculado + ar fresco



Ar Descartado

Elementos filtrantes



Manutenção dos sistemas de ar



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 61 de 207

www.anvisa.gov.br

Manutenção dos sistemas de ar

Plano de manutenção, operação e controle

- PMOC - portaria 3523/GM-1998
 - descrição das atividades
 - periodicidade
 - ações em caso de falha e emergência



Padrões referenciais de Qualidade de Ar Interior em Ambientes climatizados de uso público e coletivo (orientação técnica)

- ANVISA / Resolução RE 9-2003
 - máximo para contaminação microbiológica
 - máximo para contaminação química
 - parâmetros de temperatura, umidade, velocidade, troca e pureza do ar



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 62 de 207

www.anvisa.gov.br

LIMPEZA E MANUTENÇÃO DOS COMPONENTES DO SISTEMA DE AR

COMPONENTE	PERIODICIDADE
tomada de ar externo unidades filtrantes (filtros grossos)	limpeza mensal ou descarte em máxi 03 meses
bandeja de condensação	mensal
serpentina de aquecimento serpentina de resfriamento	desencrustação semestral e limpeza trimestral
umidificador	limpeza trimestral
ventilador	semestral
plenum de mistura casa de máquinas	mensal

ANVISA RE 9 - 2003 Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior, em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo.



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 63 de 207

www.anvisa.gov.br

VIDA ÚTIL DOS FILTROS HEPA

Depende de:

- **condições ambientais:**
 - nível de limpeza das salas atendidas
 - contaminação do ar externo
 - porcentagem de ar externo
- **condições da instalação:**
 - eficiência dos pré-filtros
 - vedação dos dutos
- **condições de manutenção da instalação:**
 - vigilância e troca dos pré-filtros
 - manutenção e limpeza da central de tratamento de ar

Trocas de Filtro e Reparos



Limite de superfície?

Trocas de Filtro e Reparos

ISO 1822-4:2009

- Um filtro pode ser reparado e retestado.
- Todos os reparos juntos (incluindo aqueles que possam ter sido feitos pelo fabricante) não devem bloquear mais que 0,5% da sua superfície (não incluindo o quadro).
- A superfície máxima de cada reparo individual não pode ser superior a 3,0 cm.
- Critério alternativo pode poderá ser acordado entre o comprador e o fabricante.

ISO14644-3

Acordado entre fabricante e fornecedor

MONITORAMENTO DOS FILTROS DE AR (filtros)

CATEGORIA	PRESSÃO DE SATURAÇÃO*
grosso	até 250 Pa
fino	até 400 Pa
HEPA	até 600 Pa

*consultar sempre o manual do fornecedor



MONITORAMENTO DOS FILTROS DE AR

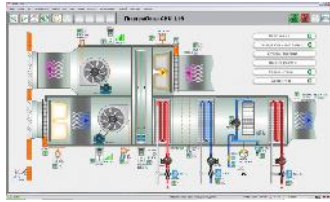


Sistemas Supervisórios Automatizados

- Quando sistemas de monitoramento automatizado forem utilizados, eles devem ser capazes de indicar condições de valores fora de especificação, sem atrasos, por meio de alarmes ou sistemas similares.
- Esses sistemas são normalmente chamados de *building management system (BMS)*, *building automation system (BAS)* ou *system control and data acquisition (SCADA) system*.
- Se esses sistemas forem usados como suporte a decisões críticas, eles devem ser validados



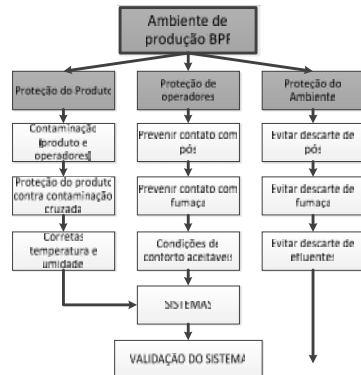
Building management system (BMS)















Escolha de um sistema de AVAC adequado

Proteção

Os três principais aspectos relacionados ao papel de um AVAC são a proteção de operadores, do produto e do meio ambiente.



Usos das Diferentes Tecnologias

Áreas	Ar condicionado de conforto*	Ar condicionado de processo
Almoxarifado		
Amostragem		
Pesagem		
Produção		
Embalagem primária		
Embalagem secundária		

* Necessário avaliar as condições requeridas pelo produto (temperatura e umidade), assim como seu tempo de exposição.





Contaminação: conceito



DEFINIÇÃO

contaminação: a introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

RDC 17/10



CONTAMINAÇÃO

O risco de contaminação acidental decorre da liberação descontrolada de pós, gases, vapores, aerossóis ou organismos provenientes dos materiais e produtos em processo, de resíduos nos equipamentos, da introdução de insetos, da roupa dos operadores, de sua pele, etc.

RDC 17/10, Art. 255, § 1º

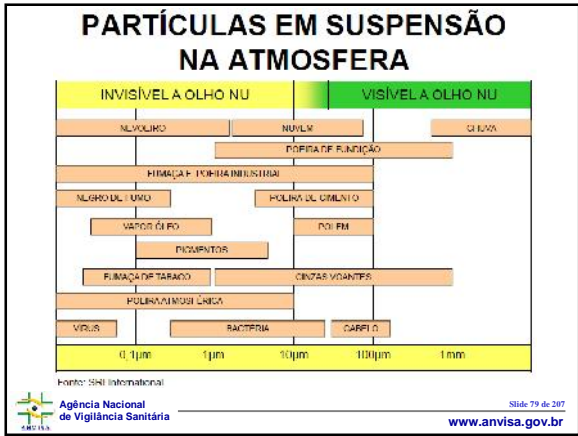
QUAIS SÃO OS CONTAMINANTES ?


1. Produtos ou substâncias outras que não o produto
2. Material particulado
3. Microrganismos
4. Endotoxinas (degradados de microrganismos e microrganismos)

NOTA: Contaminação cruzada é um caso particular de contaminação

CONTAMINAÇÃO CRUZADA

- Contaminação por material de partida, produto intermediário ou produto acabado com outro material de partida ou produto durante a produção (OMS).
- Evitada por meio de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como antecâmaras, diferenciais de pressão e insuflamento de ar e sistemas de exaustão (RDC 17, art. 256).





Geração de Partículas

Pessoas em áreas limpas: maior fonte de geração de partículas

Atividade	Partículas por minuto (0,3 micrometros ou maior)
Sem movimentação (em pé ou sentado)	100.000
Andando a cerca de 3km/h	5.000.000
Andando a cerca de 5.5km/h	7.000.000
Andando a cerca de 8km/h	10.000.000
Trotando	100.000.000

Agência Nacional de Vigilância Sanitária Slide 80 de 207
www.anvisa.gov.br



Geração de partículas: Regulamentos Gerais em Áreas Limpas

Não utilizar itens pessoais, tais como joias, chaves, relógios, isqueiros e cigarros.

Não comer, fumar ou mascar chiclete.

Não usar cosméticos, tais como batom, sombra, lápis, cílios postiços, spray de cabelo, perfume etc.

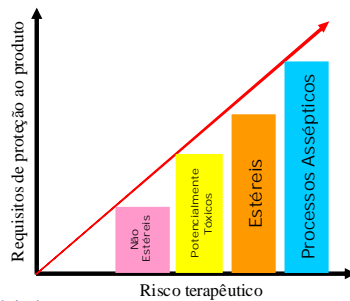
Agência Nacional de Vigilância Sanitária Slide 81 de 207
www.anvisa.gov.br

Ambiente de Produção: proteção do Produto, operadores e ambiente

AVAC x Produto e Processo

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

REQUERIMENTOS DE PROTEÇÃO AO PRODUTO



Parâmetros que influenciam na Proteção ao Produto

O sistema de tratamento de ar é a principal ferramenta, mas não é a única para proteção ao produto. Para garantir o nível de limpeza adequado da área, são necessárias **medidas adicionais**, tais como:

- Sanitização e Higiene
- Treinamento de Pessoal e Paramentação;
- Instalações e Equipamentos adequados;
- Procedimentos adequados para movimentação de materiais e pessoal;
- Validação de procedimentos de limpeza/sanitização.



Parâmetros que influenciam na Proteção ao Produto

Sistema de tratamento de ar:

- Número de partículas no ar
- Distribuição das UTA (compartilhamento)
- Número de trocas de ar
- Velocidade do ar
- Padrão do fluxo de ar
- Filtros (tipos e posição)
- Temperatura e Umidade
- Diferencial de pressão entre áreas
- Número de microrganismos no ar ou superfícies
- Partículas não viáveis



Distribuição da UTA



Número de trocas de ar X grau da área

Grau	No. de trocas de ar/h*
D (ISO 8 ou classe 100.000)	5-48
C (ISO 7 ou classe 10.000)	60-90
B (ISO 5 ou classe 100)	240-480
A (ISO 5 ou classe 100)	240-480



Mais que 20/hora

- Art. 319. da RDC 17/10

- Item 3.1.2.2 Resolução nº 9/ANVS - 1999 (Regulamento técnico para BPF de Bolsas de Sangue)

* Valores apenas para referência, uma vez que dependem do tamanho da sala, equipamentos nela presente, elementos filtrantes existentes no AVAC etc.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Slide 88 de 207

www.anvisa.gov.br

Trocas de ar – Ex. aplicações em unidades médico assistenciais

Classe de Ambiente	Tipo de ambiente	Min. número de trocas/h
I - Ambiente com nível muito baixo de germes	Salas de Operação; Unidades de internação especiais; Laboratório especiais	25
IV - Ambientes com ar contaminado	Unidade de moléstias transmissíveis	6

Fonte: Normas para projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde (MS)



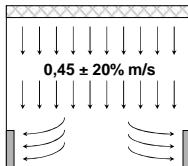
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Slide 89 de 207

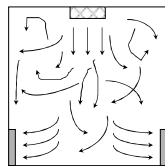
www.anvisa.gov.br

Velocidade e Padrões de fluxo de ar

unidirecional / laminar
Substituição do ar "sujo"



Turbulento
Diluição do ar "sujo"



MEDICÃO DE VELOCIDADE FLUXO UNIDIRECIONAL

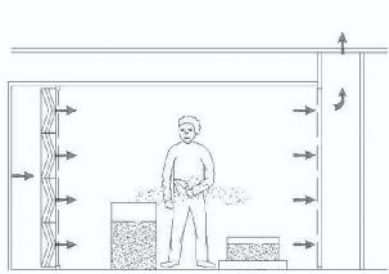


Agência Nacional de Vigilância Sanitária

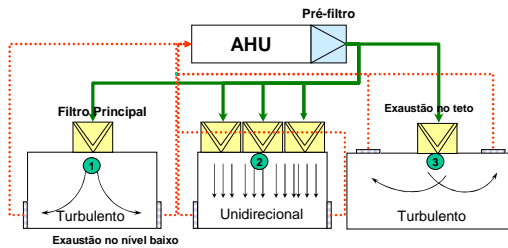
Slide 90 de 207

www.anvisa.gov.br

Fluxo de ar horizontal



Exaustão de ar



- WHO TRS 961 - 2011, Annex 5: É preferível que a exaustão do ar deve seja feita pelo nível mais baixo. Caso contrário, deve ter alto número de trocas de ar. O caso (3) pode ser usado onde liberação de partícula é baixa.
- RDC 23/11, §3º, inciso III do art. 36: sala de criopreservação/armazenamento deve possuir grelhas de captação do sistema de exaustão mecânica devem ser instaladas próximas ao piso.

Temperatura e Umidade

- Onde apropriado, devem ser controladas e monitoradas a temperatura e a umidade relativa.
- Registros periódicos devem ser realizados, onde pertinente.
- Quando apropriado, devem ser definidos limites de alerta e ação para temperaturas e umidades.

Fonte: WHO - TRS 961, 2011 - Annex 5

Diferenciais de pressão e fluxo de ar

Conceitos: Diferencial de pressão X Substituição do ar X Barreira física

- Conceito de diferencial de pressão (alta pressão, baixo fluxo de ar): *Normalmente utilizado em zonas que há baixa ou nenhuma geração de pó. Pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outras técnicas de contenção, como airlock de duas portas.*
- Conceito de substituição do ar (baixa pressão, alta velocidade): Não é método de escolha, devido a dificuldade de medição do fluxo de ar nas portas. *Idealmente utilizado para processos produtivos que geram grande quantidade de pó.*
- Barreira física: quando apropriado, devem ser utilizadas barreiras impermeáveis para prevenir contaminação entre duas diferentes zonas (sistemas fechados, sistemas de transferência por bombas peristálticas ou vácuo).

Substituição do ar

- Não é um método de escolha, uma vez que a medição e monitoramento da velocidade do fluxo de ar em frestas de portas é difícil de ser feito.
- Esse conceito normalmente é encontrado em processos produtivos que geram grandes quantidades de pó.
- Utilizando este conceito, o ar deve ser abastecido pelo corredor, adentrar as salas produtivas por meio de grelhas em portas (ou mesmo portas abertas) e ser extraído ao fundo dessa sala.
- A velocidade de ar deve ser alta o suficiente para evitar turbulência do ar.

Nota: Esse conceito ainda existe em plantas antigas.

Conceito de diferencial de pressão

O diferencial de pressão deve ser de magnitude suficiente para garantir a contenção e prevenção de inversão de fluxo, mas não deve ser tão alto que crie problemas de turbulência.

Conceito de diferencial de pressão

Um diferencial de pressão de 15 Pa é normalmente utilizado para alcançar a contenção entre duas diferentes zonas adjacentes, mas pressões entre 5 e 20 Pa pode ser aceitável.

Nota: baixos diferenciais de pressão podem ser aceitos quando antecâmaras (do tipo “pia” ou “bolha”) são usados para segregar áreas

Indicadores de Diferencial de Pressão

Os medidores de pressão devem possuir uma faixa e graduação de medição que permita a leitura adequada.

Faixas de operação de rotina e limites de alerta e ação devem ser estabelecidos e estarem disponíveis nos pontos de verificação.

Um sistema de codificação colorido pode ser bastante útil.



Analógicos



Digitais

Indicadores de Diferencial de Pressão: BMS



Diferenciais de Pressão



Escolha das Cascatas de Pressão e Ar

A escolha da cascata de pressão e direção do fluxo de ar deve ser realizada considerando o produto e/ou o método produtivo empregado.

Cascata de Pressão e Ar - Produtos

Sólidos:



- Sistema de contenção de pós (Art. 254). O corredor deve ser mantido em pressão superior que a sala de produção (cubículos), e os cubículos em pressão superior que a atmosférica (OMS).

Produtos líquidos e semissólidos:



- menos críticos, porém necessitam de fluxo adequado para evitar contaminação cruzada (OMS).

Cascata de Pressão e Ar - Produtos

Produtos estéreis:



- Sistema de proteção do produto, ou seja a área de produção deve possuir pressão superior aos corredores, ou seja pressão maior nas áreas mais limpas (Art. 409).

Produtos biológicos (onde há microrganismos expostos):



- sistema de biocontenção, ou seja, corredores com pressão superior a área de trabalho (Art. 409, § 4º).

Cascata de Pressão e Ar - Produtos



Produtos críticos (“perigosos”):

- Contenção. O produto deve ser produzido sob cascata de **pressão negativa em relação a pressão atmosférica**. Não deve haver ventilação direta de ar para o ambiente externo. (OMS e artigo 126 da RDC 17/10)
- Utilização de filtro HEPA na exaustão
- Recirculação **apenas** na mesma áreas (mínimo filtro H13 no retorno do ar)

Cascata de Pressão e Ar – Bolsas de sangue

Bolsas de sangue:



➤ Sistema de proteção do produto, ou seja a área de produção deve possuir pressão superior aos corredores, ou seja pressão maior nas áreas mais limpas (item 3.1.2.2 da Resolução nº 9/99)

➤ O controle da qualidade do ar deve ser efetuado, no mínimo, semanalmente em todos os ambientes controlados (item 1.2 da Resolução nº 9/99).

Cascata de Pressão e Ar — Produtos médicos

RDC 59/00: Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos

1. Controles de processo e produção

(b) **Controle ambiental.** Cada fabricante deverá estabelecer e manter um sistema de controle para prevenir a contaminação ou outros efeitos adversos sobre o produto e prover condições de trabalho adequadas para todas as operações. Condições a serem consideradas para este controle incluem: iluminação, ventilação, espaço, temperatura, umidade, **pressão** barométrica, **contaminação aérea**, eletricidade estática e outras condições ambientais.



Cada fabricante deverá **inspecionar periodicamente suas instalações** e revisar seu sistema de controle para verificar se o sistema é adequado e se está funcionando corretamente. Deverá ser feito um registro e uma revisão dos resultados dessas inspeções.

P – Ex. aplicações em unidades médico assistenciais

Classe de Ambiente	Tipo de ambiente	CLASSE		Pressão do ar
		Insuflamento	Exaustão	
I - Ambiente com nível muito baixo de germes	Salas de cirurgia especializada; Unidades de internação especiais; Laboratório especiais	G2/F2/A3 (mínimo = desejável)	n/d	+
IV - Ambientes com ar contaminado	Unidade de moléstias transmissíveis	G2/F2 (mínimo = desejável)	F2/A3	-

Fonte: Normas para projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde (MS)

P – Ex. aplicações em unidades médico assistenciais

RDC nº 50/02*: 7.5.1 - Ar condicionado (AC): Os setores destinados à assepsia e conforto, tais como salas de cirurgias, UTI, berçário, nutrição parenteral, etc., devem atender às exigências da NBR-7256.

APLICAÇÃO	Nível de risco	Filtro	Pressão
Sala para preparação e diluição de germicidas	1	G3	-
Sala de manipulação de parenteral (fluxo unidirecional)	3	G3 + F7 + A3	+

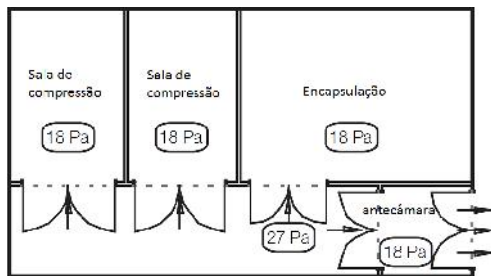
* Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.

P – Ex. aplicações em bancos de células e tecidos germinativos

TIPO DE AMBIENTE	CLASSE		Pressão do ar
	Insuflamento	Exaustão	
Sala de processamento de sêmen (art. 35)	G3	Não descrito (n/d)	n/d
Sala de criopreservação - armazenamento (art. 36)	G1 (filtragem forçada para diluição do ar)	As grelhas de captação do sistema de exaustão mecânica devem ser instaladas próximas ao piso. Ar deve ser descartado.	n/d
Laboratório de fertilização <i>in vitro</i> (art. 38)	G3 + carvão ativado + F8.	Não definido	+
Manipulação das amostras (art. 39)	Ar qualidade ISO 5 (cabine de segurança biológica tipo II, fluxo unidirecional ou sala classificada dotada de antecâmara)	F2/A3	n/a

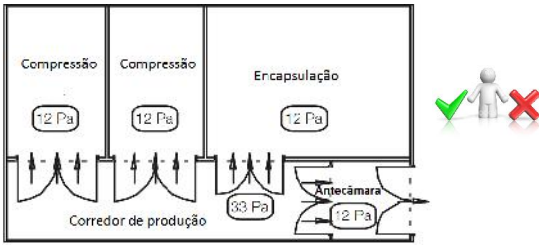
Fonte: RDC 23/11, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências.

Cascata de Pressão e Ar - Produtos



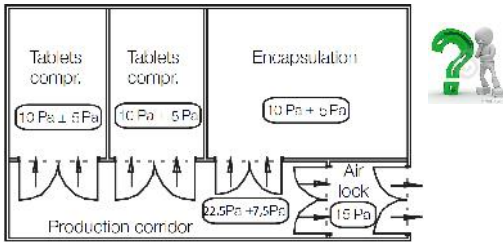
Área projetada para diferencial de pressão médio de 9 Pa

Cascata de Pressão e Ar - Produtos

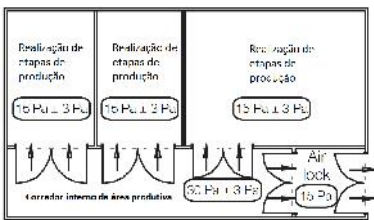


Área desenha para diferencial de médio 21 Pa

Exercício 1: julgar se o projeto da área produtiva está correto



Exercício 2 - Cascata de Pressão e Ar e Produtos



Qual tipo de produto poderia ser fabricado nessa área?

- Sólidos
- Líquidos
- Semissólidos
- Produtos estéreis
- Produtos críticos
- Bolsas de sangue
- Lab. Fertilização *in vitro*

Antecâmaras (Airlocks)



Espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos (RDC 17/2010);



Antecâmara Antecâmara?

A palavra antecâmara não existe!



Antecâmaras (Airlocks)

- Antecâmaras são projetadas e usadas para transito tanto de operadores (PAL) ou materiais (MAL)
- Antecâmaras podem ser importantes componentes no ajuste e manutenção de sistemas de cascatas de pressão e também para limitar a contaminação cruzada (OMS TRS961 - 2011, Anexo 5)

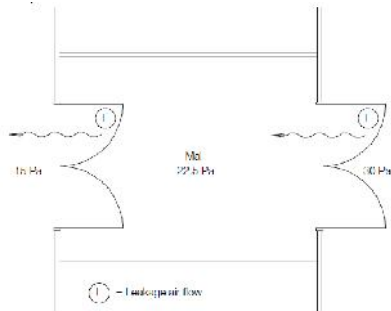
Tipos de Antecâmaras

Há basicamente três tipos de antecâmaras, que são classificadas de acordo com seus padrões de fluxo de ar. São elas:

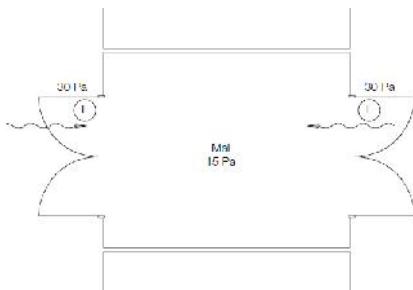
- Cascata
- Pia
- Bolha



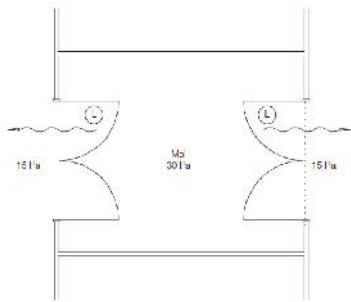
Antecâmara - Cascata



Antecâmara - Pia

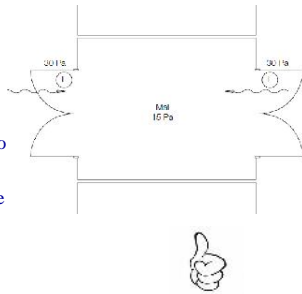


Antecâmara - Bolha

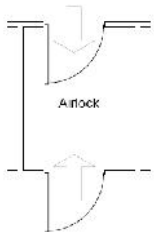


Antecâmaras - Portas

As portas devem abrir na direção da área com maior pressão, de forma que quando fechada, a pressão auxilie a mantê-la fechada (juntamente com a fechadura)



Antecâmara

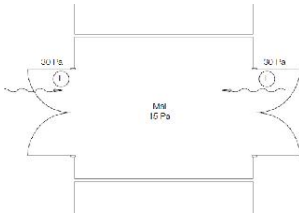


“Pia” (Sink)



As portas que abrem na direção da sala com menor diferencial de pressão devem possuir travas fortes o suficiente para manter a porta fechada e evitar que o diferencial de pressão a empurre e a abra.

Antecâmara: fluxo de ar



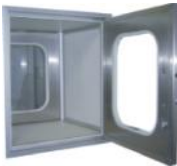
Mas o que há de "estranho" nessa figura



R: Ambas as portas estão abertas ao mesmo tempo!

Deve haver um método para controlar que ambas as portas da antecâmara não estão abertas ao mesmo tempo ou, alternativamente, elas devem ser intertravadas. A determinação de quais portas devem ser intertravadas deve ser objeto de um estudo de avaliação de risco.

Caixas de Passagens



Caixas de passagens (*pass-boxes* (PB) ou *pass-through-hatches* (PTHs)) também podem ser usadas para separar duas áreas com diferentes classificações. Há dois tipos, chamadas de caixas de passagem dinâmicas (há abastecimento e extração de ar) e caixas de passagem passivas. Caixas de passagem dinâmicas podem funcionar como "antecâmaras" do tipo bolha, pia ou cascata.



Barreiras físicas

Quando apropriado, devem ser utilizadas barreiras impermeáveis para prevenir contaminação entre duas diferentes zonas (sistemas fechados, sistemas de transferência por bombas peristálticas ou vácuo).

Barreiras físicas: transferência de materiais



Barreiras Físicas: isoladores



A tecnologia dos Isoladores foi desenvolvida principalmente, para retirar o ser humano do ambiente estéril, e com esta ação diminui-se sensivelmente a contaminação dos processos assépticos.

Primeiro equipamento desenvolvido em 1949

Barreiras Físicas: Isoladores - Conceito

São equipamentos destinados a limitar/isolar/confinar um processo (Analítico ou Produtivo) considerado de alto risco de segurança para o produto, para o operador ou para o ambiente.

Pode ser considerado como um mini ambiente controlado, hermeticamente fechado, dotado de tecnologias eficientes e seguras que protegem os componentes do processo bio-farmacêutico (produto, operador e ambiente).

Principais Aplicações dos Isoladores

Laboratórios de Microbiologia

- Testes de esterilidade:
Nestas aplicações, o isolador com paredes rígidas estão substituindo os de paredes plásticas pelas vantagens operacionais tais como menor tempo na esterilização, menor risco de danos no material além da maior segurança conferida pelo aço inox.
- Testes ou pesquisas com microrganismos patogênicos

Processos Assépticos

- Manipulação de substâncias tóxicas.
- Pesagem, manipulação e enchimento ou envasamento asséptico de quimioterápicos, hormônios, oncológicos, antibióticos e radiofármacos.

Biotérios

- Isolamento de animais utilizados em pesquisas.



Isoladores: Referências

- ✓ Separative Enclosures: ISO /Dis 14 644-7.
- ✓ Classification Of Containment Enclosures: ISO 10 648-2.
- ✓ Isolators Used For Aseptic Processing And Sterility Testing: Pics – Pi 014-1.
- ✓ Sterility Testing- Validation Of Isolator Systems- USP Chapter <1 208>.
- ✓ Design /Validation Of Isolator Systems For The Manufacturing And Testing Of Health Care Products: PDA – Technical Report 34.
- ✓ Baseline Guide: Sterile Manufacturing: ISPE –Vol 3 Chapter 10.
- ✓ RDC 17/2010 – Capítulo referente aos Isoladores.



Glove Box versus Isolador



glove box

Isolador



Controle de Geração de Pó

Sempre que possível, contaminações por pó ou vapor devem ser removidos na sua fonte de geração (o mais próximo possível).

Extratores em pontos de uso devem ser empregados (pontos de ventilação ou cabines de captura).

Extratores

Extratores em pontos de uso podem ser na forma de extractores de alta velocidade fixos ou braços articulados.



Extrator com braço articulado

Extratores

Os extractores de pós devem ser projetados para que tenham velocidade suficiente para garantir que a poeira é retirada do ponto de geração e não se acumula nos dutos de exaustão (cheques periódicos devem ser feitos para verificar se não há acúmulo de pó na tubulação).

A velocidade do ar normalmente é definida de acordo com a densidade do pó a ser extraído (quanto mais denso for o pó, maior deverá ser a velocidade do ar).

A direção do ar deve ser escolhida de tal forma que o operador não fique exposto ao pó, e também que o operador não coloque em risco o produto.

Extratores

Somente pontos de extração normalmente não são suficientes para capturar toda a contaminação gerada e normalmente fluxos unidirecionais devem ser usados para ajudar a remover pó ou vapor gerados da sala.

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

Quando são manipulados produtos particularmente perigoso, passos adicionais podem ser adotados, tais como o uso de "glove boxes" e isoladores.



Proteção do ambiente

Pó, vapor e fumaça podem ser fonte de contaminação e devem ser retiradas. Dessa forma, deve-se tomar cuidado ao decidir os locais de geração e extração.



Proteção do ambiente

O descarte do ar coletado em equipamento e áreas produtivas (tais como provenientes de leitos fluidizados e equipamentos de revestimento de comprimidos) ou proveniente de sistemas de extração carregam grande quantidade de pó. Dessa forma, o ar deve ser filtrado para prevenir contaminação ambiental.

Quando os pós não altamente potentes, filtros finais no sistema de exaustão devem ser finos, com classificação F9 de acordo com a EN 779.



Cabines de Biossegurança

Os Fluxos Laminares Classe II são apropriados para uso em níveis de biossegurança 2 e 3, e devem ser escolhidos pelo seu uso como a seguir:

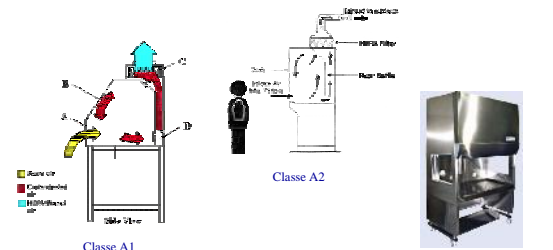
Classe II A1: aprox. 70% do ar recirculado. Ar exaurido para o ambiente (sala) é filtrado por filtros absolutos. Este equipamento é apropriado para a manipulação de produtos de baixo ou moderado risco biológico e não deve ser usado com produtos tóxicos ou voláteis.

Classe II A2: São equipamentos semelhantes aos da Classe II A1, possuindo adicionalmente uma caixa de exaustão que direciona os 30% de ar exauridos para o meio ambiente (fora da sala). Podem ser utilizados em presença de traços de radioisótopos ou voláteis tóxicos em baixíssimos níveis.

Classe II B2: 100% do ar insuflado na área de trabalho são retirados do ambiente (sala), e este volume de ar somado aos 30% que formam a cortina de ar sob a janela, são totalmente exauridos para o meio ambiente (fora da sala), não havendo recirculação de ar. Equipamento adequado para a manipulação de produtos químicos nocivos, radioisótopos e voláteis tóxicos em baixos níveis.



Cabines de Biossegurança



Falhas em Ventiladores

Falhas em ventiladores utilizados no abastecimento de ar, no retorno do ar, na exaustão do ar ou em sistemas de extração de pó podem causar o desbalançamento de uma área produtiva, resultando em falha na cascata de pressão resultado em inversão do fluxo de ar.

Todos os alarmes críticos devem ser facilmente identificados (visíveis ou audíveis) pelas pessoas relevantes.



Áreas limpas



Área Limpa

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



Limpeza Necessária do Ar

Muitas áreas abertas de produção de sólidos orais são capazes de atingir grau D nas condições em repouso (*at-rest condition*), mas não precisa ser necessariamente classificada como tal pelo fabricante.



Materiais de Acabamento

São considerados como acabamentos todos os materiais destinados aos revestimentos, recobrimentos, arremates, compartimentações internas, forros e complementos em geral.

Estes acabamentos também estão presentes nas salas limpas, e neste caso devem ser especificados atendendo às rígidas premissas de utilização que estes ambientes determinam.

Materiais de Acabamento

Art. 129 (RDC 17/2010 - ANVISA) – nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permita a desinfecção e não libere partículas.

Por isso, é importante e mandatário manter estes ambientes controlados com baixa concentração de poeira e de partículas. Desta forma os materiais de acabamentos especificados devem atender os rígidos padrões de emissão de partículas, e serem passíveis de atender as frequentes e necessárias sanitizações e higienizações o que requer elevada resistência a agentes químicos e biocidas.

Materiais de Acabamento

Pisos: a utilização de acabamento de piso à base de resinas de alto desempenho, como as de base epóxi principalmente, se apresenta implantada na maioria das salas limpas das indústrias farmacêuticas.

A escolha do tipo de resina, a espessura e o sistema de aplicação são determinados pela solicitação mecânica e química da área onde será aplicado.



Detalhe de piso com acabamento em resina epóxi, com rodapé arredondado em argamassa com acabamento em pintura epóxi. Instalação de esquadria, sem ressalto ou frestas.

Materiais de Acabamento

Paredes:

- superfícies lisas, não porosas e vedadas;
- fácil limpeza, com cantos arredondados e mínimas saliências;
- resistência à higienização e a impactos.

Forros (propriedades):

- Estanqueidade
- Continuidade, uniformidade e não liberação de partículas.

Definições - ISO 14644-1

Como Construído (as built): Sala limpa completa e pronta para operar sem pessoal e sem equipamentos.

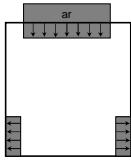
Em Repouso (at rest): Completa com todas as utilidades instaladas com equipamentos e sem pessoal.

Art. 320 da RDC 17/10: A condição "em repouso" descrita na Tabela 2 deve ser alcançada após a conclusão das operações, na ausência de pessoal e após um curto período de recuperação.

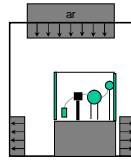
Em Operação (operational): Funções normais, pessoal, desenvolvendo funções.

Definição das Condições

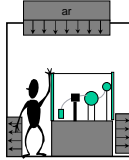
Como construído



Em repouso



Em operação



Classificação de áreas

As áreas limpas são classificadas de acordo com suas condições ambientais:

- Partículas e demais características do sistema (Guias de BPF e ISO 14644)
- Limites de contaminação microbiana (Guias de BPF)

Tabela ISO 14644-1

CLASS	0.4 µm	0.2 µm	0.3 µm	0.5 µm	1.0 µm	5.0 µm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1,000	237	102	35	8	
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83	
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISO 7				352,000	83,200	2,930
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300
ISO 9				35,200,000	8,320,000	293,000

Particles per cubic meter

Limites de Partículas

Partículas (não viáveis)

Nível	Em descanso		Em operação	
	Nº máximo permitido de partículas/m ³			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

RDC 17/10, ISO 14644, EMEA Anexo 1 – 2008, OMS TRS961 – 2011

- Os requisitos e limites para a grau D em operação dependerão da natureza das operações a realizar

Comparação entre os diferentes sistemas de classificação para áreas limpas, em repouso.

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

* Fonte: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products, Revisão: novembro de 2008.

Limites Microbianos

Limites recomendados para avaliação da contaminação microbiológica das áreas limpas durante as operações

Grau	Amostra de Ar CFU/m ³	Placas (diâmetro de 90 mm) cfu/4 horas ¹	Placas de contacto (diâmetro de 55 mm) cfu/placa	Impressão de luva de 5 dedos cfu/luva
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

1. Placas individuais de sedimentação podem ser expostas por menos de 4 horas.

Fabricação de Estéreis (OMS)

Para a fabricação de preparações estéreis são normalmente empregadas quatro diferentes classes de áreas (A, B, C e D).

Fabricação de Estéreis (TRS 961, anexo 6)

Grau A: área onde são realizadas operações de alto risco (ex.: envase e realização de conexões assépticas. Essa condição é atingida utilizando estações de fluxos laminares, que fornecem uma velocidade homogênea de ar de 0.36–0.54 m/s (valor de referência) numa posição a cerca de 15–30 cm abaixo do filtro terminal ou sistema distribuidor de ar. A velocidade na posição de trabalho não deve ser inferior a 0.36 m/s.

A uniformidade de ar e efetividade de fluxo unidirecional deve ser demonstrada por testes de visualização.

Fabricação de Estéreis (RDC 17/10)

grau A: zona de alto risco operacional, por exemplo, envase e conexões assépticas. Normalmente estas operações devem ser realizadas em estações de fluxos laminares, que fornecem uma velocidade homogênea de ar de 0.36–0.54 m/s (valor de referência) numa posição a cerca de 15–30 cm abaixo do filtro terminal ou sistema distribuidor de ar. A velocidade na posição de trabalho não deve ser inferior a 0.36 m/s.

Fabricação de Estéreis

Grau B: Em preparações assépticas, esta será a classe da área circundante ao grau A.

Graus C e D: Essas áreas são utilizadas para estágios menos críticos no processo de fabricação de produtos estéreis, em que o produto estéril não está diretamente exposto (ex.: conexões assépticas com conectores assépticos em sistemas fechados)



Níveis de Proteção - Estéreis

Todas as operações dentre de uma planta farmacêutica devem ser relacionada a classes de limpeza bem definidas, e deve ser incluídos em conceitos de higiene.

Áreas	Grau			
	A	B	C	D
Amostragem e pesagem			1/2	1/2
Limpeza de recipientes			1/2	1/2
Preparação de soluções para esterilização terminal			1/2	1/2
Preparação de soluções para envase asséptico			1/2	1/2
Despirogenização de frascos	1/2			
Envase para esterilização terminal	1/2*		1/2	
Envase por processo asséptico	1/2			



Produtos Esterilizados Terminalmente

- Os materiais e a maioria dos produtos devem ser preparados em um ambiente no mínimo **grau D** para ser alcançada uma baixa contagem microbiana e de partículas, adequadas para filtração e esterilização.
- Quando o produto está sujeito a um alto risco de contaminação microbiana a preparação deve ser feita em ambiente **grau C**.
 - produto altamente suscetível à crescimento microbiano
 - necessita ser mantido por um longo período de tempo antes da esterilização
 - não é necessariamente processado em recipientes fechados

Art. 323



Produtos Esterilizados Terminalmente

- O envase deve ser feito em, no mínimo, grau C.
- Quando o produto está sujeito a um risco de contaminação pelo ambiente, o envase deve ser realizado em ambiente grau A, circundado por uma área, no mínimo, grau C.
 - processo de envase lento.
 - recipientes com uma grande abertura ou exposição destes por mais de alguns segundos antes do fechamento – frascos e ampolas.

Art. 324



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 163 de 207

www.anvisa.gov.br

Resolução nº 9/MS/ANVS – 1999

(Regulamento técnico para BPF de Bolsas de Sangue)

3.1.2.1 O ar em ambientes controlados deve ter um sistema de filtragem que assegure um número máximo de partículas por metro cúbico de ar:

Ambiente	Classe*	Equivalente ISO 14644	Equivalente OMS
Sala de confecção e montagem	classe M7 (100.000)	ISO 8	Grau D
Sala de envase da solução anticoagulante e/ou preservadora	M5,5 (10.000)	ISO 7	Grau C
Envasamento sob fluxo laminar	M3,5 (100)	ISO 4,8	Grau A

* Classes estipuladas conforme norma da ABNT NBR 13.700: Áreas limpas classificação de contaminação (obsoleta).



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 164 de 207

www.anvisa.gov.br

RDC 57/10

Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais

Art. 49. Caso seja necessária a realização de procedimentos especiais dos hemocomponentes que envolvam a abertura e a manipulação do sistema deve-se utilizar cabine de segurança biológica Classe II, com emprego de métodos, materiais e soluções que garantam a manutenção da esterilidade.

WHO TRS 961, annex 4: WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments

"The premises used for the processing of blood components in an open process should be designed and qualified as a grade A environment with a grade B background"



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 165 de 207

www.anvisa.gov.br

Isolador

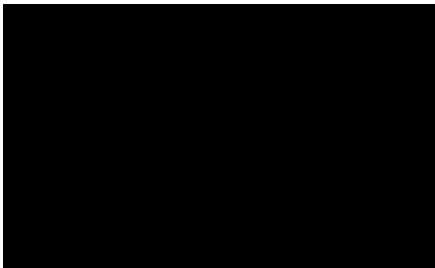
Art. 423 da RDC 17/10. A classificação do ar requerida para o ambiente circundante ao isolador depende do seu desenho e da sua aplicação.

Parágrafo único. O ambiente circundante deve ser controlado e para processos assépticos deve haver uma classificação de no mínimo grau D.

Qualificações do Sistema



Projeto e Construção de uma área limpa



Qualificação do Sistema de ar

Um bom *design* do sistema é essencial, mas deve ser complementado com:

- Qualificação dos sistema de ar (IQ, OQ e PQ)
- Validação de processo
- Manutenção e re-qualificações periódicas
- Documentação adequada



Qualificação de Instalação

Deve compreender:

- Inspeção do sistema de tratamento de ar e dutos (junções, material, fixação, sequência dos componentes, etc.);
- Verificação da conexão, regulagem e calibração dos instrumentos de operação e segurança (alarme, transmissores, sensores, etc.);
- Documentação: manuais de operação, manutenção, diagramas dos componentes
- Teste de integridade e estanqueidade dos filtros terminais;
- Teste para detecção de vazamento na sala;
- Balanceamento da sala;
- Verificação da razão entre ar recirculado e ar fresco.



Qualificação de Operação

Testes realizados no estado "EM REPOUSO".

Devem compreender:

- Testes descritos na ISO 14644-3 (resumidos nos próximos slides);
- Testes de alarmes e intertravamentos (interlocks);
- Procedimentos de operação e manutenção;
- *Smoke test* para visualizar o fluxo do ar (em fluxo laminar e turbulento);
- Teste de abertura de portas (**recomendado** para saber por quanto tempo a porta pode ficar aberta de forma a manter ΔP) – **teste baseado em experiência prática**;
- Partículas viáveis também devem ser monitoradas no ar.



Qualificação de Desempenho (1)

- Testes realizados de acordo com a ISO 14644-3, segundo as tabelas a seguir:

Teste	Fluxo Laminar	Turbulento	Descrição
Diferencial de pressão nos filtros	2	2	1 = Como construído 2 = Em repouso 3 = Em operação
Diferencial de pressão nas áreas	N/A	2, 3	
Velocidade e uniformidade do fluxo de ar	2, 3	opcional	
Airflow volume / rate	2	2	
Paralelismos	2	N/A	
Padrão de fluxo de ar	2	3	
ISO 14644-3			

Testes de IQ não estão mencionados nesse slide

Qualificação de Desempenho (2)

Teste	Fluxo Laminar	Turbulento	Descrição
Tempo de recuperação	N/A	2	1 = Como construído 2 = Em repouso 3 = Em operação
Classificação da área (partículas não viáveis)	2,3	2,3	
Temperatura e umidade	N/A	2,3	
ISO 14644-3			

Frequência dos testes na requalificação – ISO 14644-2 (1)

Parâmetro do Teste	Classe	Intervalo Máximo	Procedimento do teste
Teste de contagem de Partículas	A, B <= ISO 5	6 meses	ISO 14644 -1 anexo B
	C, D > ISO 5	12 meses	ISO 14644 -1 anexo B
Diferencial de pressão	Todas as Classes	12 meses	ISO 14644 -3 anexo B.5
Volume de fluxo de ar	Todas as Classes	12 meses	ISO 14644 -3 anexo B.4
Velocidade do ar	Todas as Classes	12 meses	ISO 14644 -3 anexo B.4

Frequência dos testes na requalificação – ISO 14644-2 (2)

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

*TRS 961, anexo 6, item 2.4.4 recomenda requalificação anual. Frequência alternativa pode ser usada, desde que justificada.

Vazamento de Filtro Instalado (Estanqueidade e Integridade)

Teste de Penetração de DOP (dispersed oil particle) com PAO (Poly Alpha Olefin)

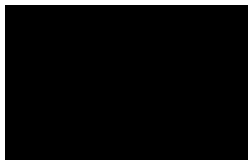
- a cada troca de filtro (conforme ISO 14644-2)
- periodicamente

Fotômetro



Teste de Estanqueidade e Integridade de filtros HEPA

Método: gera-se partículas com quantidade e dimensões definidas antes do filtro (*upstream*) e mede-se estas após o filtro (*downstream*) com equipamento calibrado (fotômetro);



IMPORTANTE: este exemplo é do teste em um filtro não instalado (feito pelo fabricante). Em uma área produtiva, deve-se realizar o teste com o filtro instalado.

Velocidade de fluxo de ar

MEDIÇÃO DE VELOCIDADE FLUXO UNIDIRECIONAL



- Teste realizado com anemômetro;
- Necessário para fluxos unidirecionais;
- No caso de fluxo turbulento, é útil para demonstrar a uniformidade do ar entre as grelhas de insuflamento;
- Depois de definir os pontos de amostragem, a velocidade é medida entre 15cm e 30cm da face do filtro.

$$N = 10 \times \text{área sala (em m}^2\text{)}$$

(mínimo 4 pontos)

Teste de Volume de ar



- Teste realizado com balômetro (*flowhood*);
- Fundamental para o cálculo de número de trocas de ar;
- Pode ser calculado a partir do teste de velocidade do ar;
- Determinado em áreas com fluxo turbulento.

Número de trocas de ar

Para alcançar os graus B, C e D, o número de trocas de ar deve ser apropriado ao tamanho da sala, aos equipamentos nela existentes e ao número de pessoas que nela trabalhem, sendo, no mínimo, 20 trocas/hora.

Quanto melhor for a classificação da área, maior deve ser o número de trocas de ar

Este número é facilmente calculado:

$$N = (V \times 60) / A$$

Onde: V = volume de ar insuflado na área por minuto

A = área da sala

60 = como V é dado em minutos, este valor é para transformá-lo em horas

Diferencial de Pressão

- Força saída do ar da área mais limpa para menos limpa, não permitindo a entrada de ar com grau de limpeza menor para o interior;
- Valor referência: 10-15 Pa;
- Determinado com manômetros portáteis ou com os instalados;
- Se manômetro portátil usado, deve-se "medir" no meio da sala e longe do insuflamento.



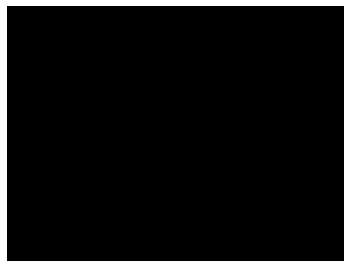
Visualização do Fluxo de Ar (smoke test)



Uniformidade
e visualização
das linhas de
fluxo do ar

- Comumente usado em fluxo unidirecional para comprovar;
- No fluxo turbulento é usado para verificar a movimentação do ar de uma área para outra;
- Geralmente mantido em gravações.

Visualização do Fluxo de Ar (smoke test)



Importante: Vídeo
meramente ilustrativo!



Classificação das Áreas

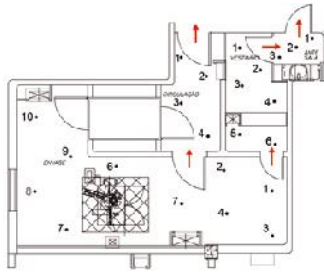
O equipamento (*discrete particle counter*) tem que registrar a dimensão e quantidade das partículas em cada ponto amostrado;

- Número de pontos amostrados é calculado (N = área) e próximo às áreas de trabalho;



Procedimentos

Deve haver um procedimento descrevendo os pontos de amostragem.



Localização e numeração dos pontos de medição

Cálculo de Volume de Ar

$$V_s = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1000$$

Onde:
 Vs = volume mínimo de amostragem por ponto de medição, em litros sendo que Vs > 2 L
 C_{n,m} = concentração limite de classe para o maior tamanho de partícula entre as que estão sendo analisadas (partículas/m³).

Nota: o volume mínimo de amostragem por ponto de medição deve ser 2 litros e o tempo mínimo de amostragem por ponto deve ser de 1 minuto. O tempo de amostragem por ponto de medição vai depender da vazão do contador de partículas utilizado no ensaio. O resultado de cada ponto amostrado deve atender a especificação da área.

Exemplo de Contador de Partículas



Exercício

Calcular V_s para uma área grau B, em operação. Calcular também o número de amostras necessárias, considerando uma sala de $100m^2$.

Resposta: $V_s = (20/2900) * 1.000 = 6,68$ litros

Número de amostras: $N = 100 = 10$

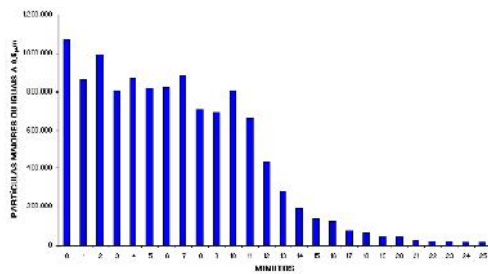
$$V_s = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1000$$

Onde:
 V_s = volume mínimo de amostragem por ponto de medição
 $C_{n,m}$ = concentração limite de classe para o maior tamanho de partícula entre as que estão sendo analisadas (partículas/ m^3).

Nível	Em descanso		Em operação	
	0,5 μm	5 μm	0,5 μm	5 μm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido



Tempo de Recuperação



Monitoramento ambiental

Monitoramentos Ambiental (RDC 17-10)

Art. 132. As áreas de produção devem possuir sistema de tratamento de ar adequado aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.
§ 2º As áreas de produção devem ser regularmente monitoradas a fim de assegurar o cumprimento das especificações.

Monitoramentos Ambiental (RDC 17-10)

Art. 318. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para a detecção de contaminação microbológica, e para o **monitoramento de tendência** da qualidade do ar nas instalações.

Limites Microbianos

Limites recomendados para avaliação da contaminação microbológica das áreas limpas durante as operações

Grau	Amostra de Ar CFU/m ³	Placas (diâmetro de 90 mm) cfu/4 horas ²	Placas de contacto (diâmetro de 55 mm) cfu/placa	Impressão de luva de 5 dedos cfu/luva
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

1. Placas individuais de sedimentação podem ser expostas por menos de 4 horas.



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 193 de 207

www.anvisa.gov.br

Monitoramento Ambiental

(Res. 9/99 - Regulamento técnico para BPF de Bolsas de Sangue)

Controle da Qualidade do Ar

1.2 Para manutenção dos níveis de contaminação dos ambientes compatíveis com as exigências do processo, deve-se efetuar um controle sistemático das áreas de produção, equipamentos e pessoal, seguindo procedimentos escritos registrando os resultados para avaliação, acompanhamento e tomada das ações preventivas e corretivas. **O controle da qualidade do ar deve ser efetuado, no mínimo, semanalmente em todos os ambientes controlados.**



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 194 de 207

www.anvisa.gov.br

Monitoramento Ambiental Produtos médicos

RDC 59/00: Boas Práticas de
Fabricação de Produtos Médicos



1. Controles de processo e produção
(b) **Controle ambiental.**

Cada fabricante deverá **inspecionar periodicamente suas instalações** e revisar seu sistema de controle para verificar se o sistema é adequado e se está funcionando corretamente. Deverá ser feito um registro e uma revisão dos resultados dessas inspeções.



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Slide 195 de 207

www.anvisa.gov.br

Programa de Monitoramento Ambiental

- Plano de amostragem deve constar:
 - testes
 - quando amostrar e frequência
 - ponto de amostragem
 - volume coletado
 - número de amostras
- Critérios de aceitação
 - Limites de alerta e ação
- Identificação
- Medidas em caso de alerta e ação



Programa de Monitoramento Ambiental

Monitoramento Físico

- Temperatura
- Umidade
- Pressão entre áreas
- Diferencial de pressão dos filtros
- Partículas
- Alarme de portas

* Revisão periódica dos alarmes gerados no sistema.

- BMS – *Building monitoring system*
- FMS – *Facility monitoring system*



Monitoramento de Partículas Totais

- Realizado com contador de partículas óptico (*online* ou *offline*).
 - certificado de calibração válido
- Detecção, contagem e determinação do diâmetro a partir da intensidade da luz refletida pela partícula
 - conversão luminosa em energia elétrica proporcional ao número e tamanho de partículas interceptadas pelo feixe de luz.
- Vazão de ar 1 m^3/min . que corresponde a 28,3L/min.



Monitoramento Microbiológico

- Amostragem ativa de ar
 - CFU/m³
- Placas de sedimentação
 - 90 mm diâmetro
 - CFU/4 HORAS
- Placas de contato (tipo Rodac™)
 - 55 mm diâmetro
 - CFU/placa
- Impressões digitais

Monitoramento Microbiológico

- Amostragem Ativa
 - Considerado como método de referência para monitoramento quantitativo de ar ambiente.
 - A coleta de microrganismos é resultante da impactação do ar amostrado sobre superfície do meio de cultura.
 - Os resultados são expressos em UFC e podem ser correlacionados com o volume de ar amostrado



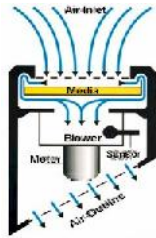
Equipamento

- Reprodutibilidade
- Eficiência Física
 - coletar partículas de diferentes tamanhos
- Eficiência Biológica
 - não inviabiliza os microrganismos
- Amostragem: 1000L (1m³)
- Velocidade de coleta:
ISO 14698-1:1997 – 20m/s
- Fácil calibração



Monitoramento Ativo de Partículas Viáveis no Ar

Amostrador Ativo de Ar (Slit-to-Agar Sampler)



Monitoramento Microbiológico

- Amostragem Passiva
 - Exposição de Placas (*settling plates*)
 - O ar entra em contato com a superfície do ágar passivamente
 - Ressecamento do material – exposição máxima de 4 horas.
 - Baixo Custo



Monitoramento de Superfícies e Partes de Contato



Swab



Placas de contato (Rodac)

Monitoramento de Pessoal

- Verifica a técnica asséptica dos operadores durante o trabalho realizado na sala limpa.
- Fornece informações importantes da adequação dos procedimentos de paramentação.



Limites de Contaminação Microbiológica

- Deve ser realizado monitoramento microbiológico das áreas limpas em operação.
- A amostragem não deve contaminar a área.
- Superfícies e pessoal devem ser monitorados após a realização de operações críticas.
- Os resultados do monitoramento devem ser revisados na liberação do produto.
- Devem ser estabelecidos limites de alerta e ação para contaminação microbiológica e para monitoramento de tendência da qualidade do ar nas instalações.

Limites de Contaminação Microbiológica

Grau	Amostra de Ar CFU/m ³	Placas (diâmetro de 90 mm) cfu/4 horas	Placas de contacto (diâmetro de 55 mm) cfu/placa	Impressão de luva de 5 dedos cfu/luva
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Fonte: RDC 17/10
