CONTAMINATION CONTROL

MEETING REGULATORY EXPECTATION WITH CONFIDENCE

ANA RITA MARTINS

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – LISBOA

05 DE JUNHO DE 2025

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

SUMÁRIO

Tipos de contaminação

Riscos por tipos de produtos

Quality Risk Management

Medidas gerais de prevenção

Produtos específicos

Resumo

CONTAMINAÇÃO

⇒ Impactar com a **QUALIDADE DO PRODUTO**

CONTAMINAÇÃO MICROBIANA

- Produtos estéreis
- Produtos não estéreis, mas para os quais o controlo e redução da contaminação microbiana é importante
  - Líquidos / pastosos / produtos intermédios *"low bioburden" / canábis para fins medicinais*

CONTAMINAÇÃO CRUZADA

- Instalações de fabrico partilhadas
- Todo o tipo de produtos (mas principalmente para os administrados por via injetável e para os administrados durante um longo período de tempo)
  - Libertação não controlada de pós / gases / vapores / aerossóis / material genético / organismos a partir das matérias primas, produtos, resíduos no equipamento, fardamento dos operadores
  - Medicamentos Experimentais para uso em Ensaios Clínicos, nomeadamente nas operações de randomização e ocultação
  - Substâncias com potencial genotóxico ou altamente sensibilizante

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

Assegurar a segurança dos doentes e evitar a exposição a **resíduos de substâncias ativas** distintas das da composição do medicamento aquando da sua administração

- Em função da natureza e extensão da contaminação

Assegurar a **prevenção de contaminação microbiana**, por **partículas** (visívies e subvisíveis) e por **endotoxinas/pirogénios**

- Assegurar a esterilidade no caso de medicamentos estéreis

Não é um conceito novo:

- Capítulos 3 e 5: desde de 1990 possuem requisitos de prevenção de contaminação e contaminação cruzada, reforçados com a versão de 2015
- Anexo 2 (fabrico de produtos biológicos para uso humano): desde o início possui requisitos relacionados com medidas específicas de prevenção de contaminação
- Anexo 1 (fabrico de medicamentos estéreis): desde o início possuía referências a medidas de minimização da contaminação microbiana e desde 2022 possui requisitos relacionados com estratégia de controlo da contaminação

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

PRODUTOS ESPECÍFICOS

Estéreis

- Apenas monitorizar ou apenas analisar não dá garantias de esterilidade
- Risco de infeção sistémica associada a produtos preparados em ambientes não controlados

Experimentais

- Não há conhecimento total da potência, toxicidade e potencial sensibilizante do medicamento
- Variedade do desenho dos Ensaios Clínicos e requisitos de embalagem
- Operações de randomização e ocultação aumentam o risco de contaminação cruzada

Altamente ativos / sensibilizantes

- Potencial alergénico de materiais altamente ativos/sensibilizantes
- Potencial de causar efeitos irreversíveis e necessidade de um maior grau de intervenção médica
- Os dados científicos da avaliação toxicológica não suportam um risco controlável

Outros

- **Canábis para fins medicinais** [(grande capacidade de absorção (solo, água, contacto) / potencial de contaminação (metais pesados, microbiológica)]
- **Gases medicinais** [produção em circuito fechado(contaminação a partir do ambiente é mínima) / riscos de contaminação ou contaminação cruzada com outros gases devido à reutilização de recipientes]
- **Radiofármacos** (contaminação radioativa do ambiente)

- Crescente **investigação e desenvolvimento** em **terapias inovadoras** - terapias génicas e celulares / biotecnologia (anticorpos monoclonais e vacinas mRNA em oncologia e doenças infeciosas)
- **Tecnologias e metodologias inovadoras / Automatização**

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

Sempre associado a princípios de
Quality Risk Management
(pelo menos desde 2006 com a ICHQ9 e última revisão do Capítulo 1 em 2013 com a introdução dos conceitos da ICHQ9)

- Devem ser usados para **estabelecer os requisitos** dos **processos**, dos **equipamentos**, das **instalações** e das **atividades** de fabrico

- **Abordagens alternativas** devem ser suportadas e justificadas e os riscos identificados devem ser igualmente mitigados

- **Não podem justificar práticas que coloquem em causa** a qualidade e a segurança dos produtos

- **Definir** os pontos críticos do processo de forma individual

- **Avaliar** a eficácia de todos os controlos de forma integrada

- **Monitorizar** as medidas implementadas para gerir os riscos para a qualidade e segurança dos produtos

- **Rever**, atualizar e promover a melhoria contínua dos processos e dos controlos

CONTROLO DE CONTAMINAÇÃO – PRINCÍPIOS DE *QUALITY RISK MANAGEMENT*

Considerar:

- Potência / Toxicidade / Características FQ das **substâncias ativas**
- **Fluxos** de materiais e pessoas
- Características dos **processos** e **equipamentos**
- Processos de **limpeza**
- **Controlo microbiológico**
- **Capacidade analítica** para definição de limites

Necessidade :

Utilizar **equipamentos** ou **instalações dedicadas** a produtos específicos ou famílias de produtos

Definir:

- **Medidas Técnicas** e **Organizacionais**
- **Rever periodicamente** as medidas definidas

POTENCIAIS FONTES DE CONTAMINAÇÃO

- Medidas de prevenção da contaminação
- Estratégia de controlo de contaminação
- …

PESSOAS

- Conhecer as **condições de saúde dos operadores**:
  - Exames médicos aquando do recrutamento e em rotina
  - Não aceder às áreas de produção quando apresentam doenças contagiosas ou lesões abertas

- Estabelecer **programas de higiene**:
  - Definir fardamento apropriado para as operações de fabrico e classificação das áreas em termos de nível/classes de limpeza/criticidade
  - Proibição de comer, beber, manter comida, bebidas, tabaco, medicação pessoal nas áreas de produção e armazenamento
  - Evitar contacto direto das mãos dos operadores com o produto exposto durante as operações ou com as partes do equipamento que entram em contacto com os produtos

- Providenciar **formação** a todos os que intervêm nas atividades de produção, controlo de qualidade, armazenamento, manutenção e limpeza

- **Acesso** de pessoal não qualificado e de visitas sempre acompanhado e supervisionado

INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

- Apresentar o **mínimo risco de originar contaminação** dos materiais e produtos:
  - Manutenção / limpeza / desinfeção - paredes, tectos, chão, sifões, sistemas de apoio
  - Desenho dos processos de fabrico, instalações e equipamentos em função das atividades de processamento, manutenção e limpeza
  - Superfícies lisas, sem juntas e sem fraturas
  - Evitar a criação de recessos que permitam a acumulação de pós e que dificultem a limpeza e a desinfeção
- **Prevenir a contaminação** e a **contaminação cruzada** para todos os produtos, nomeadamente os altamente ativos (sensibilizantes), biológicos, radioativos, …:
  - Avaliar a necessidade de instalações e equipamentos dedicados / sistemas de barreira / sistemas fechados para transferência de materiais / partes do equipamento dedicadas quando mais difícies de limpar / *single use disposable technologies*
  - Respeitar as classes de limpeza nas áreas de produção
  - *Air-locks* e cascatas de pressão
  - UTAs separadas / *self-contained areas* / tratamento do ar novo e do ar recirculado / extração local de pós
- Não serem **reativos, aditivos ou adsorventes**
- Recorrer à **separação física** das áreas onde ocorrem operações de embalamento de produtos diferentes
- Providenciar **espaço suficiente** para armazenagem, produção, controlo de qualidade

ATIVIDADES (1)

- Gestão do armazenamento dos produtos no estado em **Quarentena** e em **Aprovado**
- **Evitar contaminaçao e contaminação cruzada** durante as operações:
  - Amostragem, pesagem, mistura e embalagem de pós
  - Embalagem de produtos finais
  - Controlo em processo
  - Limpeza e desinfeção - não introdução de contaminação com o procedimento de limpeza
- Proteger da contaminação:
  - Operações de **produtos diferentes na mesma sala** simultanea ou consecutivamente
  - A **cada passo do processo de fabrico**
  - Produção em **campanha** com processos de limpeza validados
- **Identificar** os materiais e produtos em processamento quanto ao nome, dosagem e lote, assim como o estado de limpeza:
  - Etiquetas claras, inequívocas e de acordo com um modelo
  - Forma escrita ou por cores
- **Evitar** a produção de produtos que não sejam medicamentos nas mesmas áreas (justificar)

ATIVIDADES (2)

- Efetuar a "***line-clearance***" antes do início das operações de acondicionamento/embalagem
- **Identificar** as linhas de acondicionamento/embalagem com o nome e lote do produto
- Prevenir a contaminação cruzada de **produto que ainda não está rotulado**
- **Lavar/limpar os vials/frascos** de partículas de vidro ou metal antes do enchimento
- Efetuar a **reconciliação** de materiais e produtos e investigar discrepâncias
- Definir **procedimentos/processos**
- Atividades de **monitorização**
- **Validação de limpeza**
- Registos de limpeza
- Gestão de **resíduos**
- Monitorização das **condições ambientais**

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA (1)

- Confirmar a eficiência do **procedimento de limpeza** para todas as partes dos equipamentos que contactam com os produtos
- Sistemas **CIP** validados
- Não é aceitável somente inspeção visual ou limpar e testar repetidas vezes até resíduo com valor aceitável
- Determinar os **factores que influenciam a eficácia de limpeza**:
  - **Abordagem por pior-caso**
    - Ter em consideração novos produtos a serem introduzidos no portfolio da entidade e nas linhas de fabrico
    - Solubilidade / Dificuldade de limpeza / Toxicidade / Procedimento de Limpeza
  - Determinar ***Health Based Exposure Limits*** (HBEL)
    - Cálculo da *Permitted Daily Exposure* (PDE)
    - Uso de dados clínicos
    - Via de admnistração
    - Especial atenção para substâncias ativas com potencial genotóxico / substâncias ativas com potencial altamente sensibilizante / macromoléculas e péptidos / medicamentos experimentais

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA (2)

- Definir e justificar os **limites** definidos para:
  - *Carryover* de resíduo de produtos
  - Resíduo de agente de limpeza
  - Contaminação microbiana e por endotoxinas/pirogénios
  - *Dirty Holding Time* / *Clean Holding Time*
  - Dimensão da campanha (tempo e nº de lotes) em função da dificuldade de limpeza

- Confirmar a eficácia da **limpeza manual** e definir uma frequência para este tipo de limpeza

- Separação nas áreas de lavagem

PRODUTOS ESPECÍFICOS – ESTÉREIS (1)

- Utilização de *air-locks* ou *pass-throughs* na **transferência de materiais** e **mudança de fardamento** aquando do acesso às áreas críticas, a partir das áreas menos críticas, onde decorrem as operações de alto risco
- Utilização de sistemas de barreia: **RABS ou Isoladores**, sendo que abordagens alternativas deverão ser justificadas
- Utilização de **fluxo de ar protetor unidirecional e filtrado**, nomeadamente nas áreas críticas
- **Classificação do ambiente** das áreas críticas e do meio envolvente em função do risco de contaminação dos produtos
- **Diferenciais de pressão** / ***air-flow, air supply, air velocity*** – justificar quando se adotam valores diferentes dos estabelecidos nos requisitos
- **Fardamento** apropriado a cada área
- **Treino** e **qualificação na técnica de fardamento** dos operadores nas áreas críticas
- **Monitorização** do fardamento e da técnica de fardamento dos operadores nas áreas críticas
- Comportamentos e **supervisão de comportamentos**

PRODUTOS ESPECÍFICOS – ESTÉREIS (2)

- Programa de **monitorização ambiental** e dos **processos**
  - Definição de limites de ação (mais estreitos que os requisitos)
  - Abordagem para monitorização ambiental e sua frequência quando há o risco de presença de contaminantes, antes e depois da exposição ao risco, devido ao processo em si (patogéneos vivos, pós, radiação) e que podem potencialmente danificar o sistema de monitorização ambiental de **partículas totais**
  - Abordagem para o método de amostragem no âmbito da monitorização ambiental de **partículas viáveis** e que os mesmos não impactem com as condições do fluxo de ar

- **Frequência de amostragem**, níveis de **bioburden e endotoxinas/pirogénios** no filme e nos polímeros no âmbito dos processos de fabrico **FFS** e **BFS**
- **Frequência de esterilização** dos liofilizadores, e equipamentos associados, quando carregados e descarregados por sistemas automatizados ou protegidos por *closed barrier systems*
- **Programas de amostragem de PW e WFI** nos sistemas de armazenamento e distribuição pelos pontos de uso
- **Análises de têndências** – monitorização ambiental, PW e WFI

- Aplicar a *Contamination Control Strategy (CCS)* a todas as instalações e de forma combinada com os procedimentos, gestão de risco, medidas técnicas e organizacionais
- Revisão periódica da CCS - Alterações que decorram deve ser avaliado o impacto na *Contamination Control Strategy*
- Para sistemas de controlo já existentes, implementados e adequadamente geridos, não é necessário substituição, mas devem possui uma referência na CCS e serem compreendidas as interações entre sistemas

- *Air-locks / Pass-throughs*
- Sistemas de barreira / fechados / dedicados
- Fardamento
- Comportamentos
- Limpeza e desinfeção

- Substâncias ativas
- Classificação ambiental
- Diferenciais de pressão
- HVAC
- Segregação
- Identificação

Monitorização

Tendências

PERGUNTAS

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento
e Produtos de Saúde, I.P.

OBRIGADA

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento
e Produtos de Saúde, I.P.

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento
e Produtos de Saúde, I.P.