OWLPHARMA
CONSULTING

SEEING THROUGH THE FOG: RISK-BASED THINKING TO CONTROL CONTAMINATION

Junho 2025

owlpharma@owlpharma.pt

SUMÁRIO

1. Introdução

2. O que é a Contamination Control Strategy (CCS)? Porque é necessária?

3. Pontos Chave da CCS

4. Conclusão

INTRODUÇÃO

- O Anexo 1 das BPF que regula o fabrico de medicamentos estéreis manteve-se inalterado por muitos anos.
- A Comissão Europeia (CE) realizou uma revisão do anexo juntamente com os principais intervenientes da indústria.
- Um dos pontos chave desta revisão relaciona-se com a CCS.
- Embora seja um tópico abordado no anexo 1 da Eudralex, o CCS tem uma aplicação geral.

ANEXO 1 - CCS

O Anexo 1 requer:

- Uma estratégia eficaz de controlo de contaminação (CCS) com base em avaliação científica para entender o processo e aplicar os princípios de gestão de risco.

- Entendimento do processo e avaliação científica para justificar e mitigar qualquer possível risco resultante do referido processo.

	Anexo 1 Antigo	Anexo 1 Atual
RISCO	20	100
JUSTIFICAÇÃO	1	32
ESTRATÉGIA	0	48

Número de vezes que as palavras são empregues entre o anexo 1 anterior e o atual

Owlpharma

O que é um CCS? Porque é necessária?

Owlpharma Consulting

2025

CONTAMINATION CONTROL STRATEGY

- A indústria sempre foi sensível à necessidade de controlar a contaminação, mas nem sempre da forma mais eficaz
- Essa abordagem nem sempre foi proativa e nem sempre abordou a interação de todos os pontos de controlo e controlos críticos.
- Base desta abordagem na gestão do risco

CONTAMINATION CONTROL STRATEGY

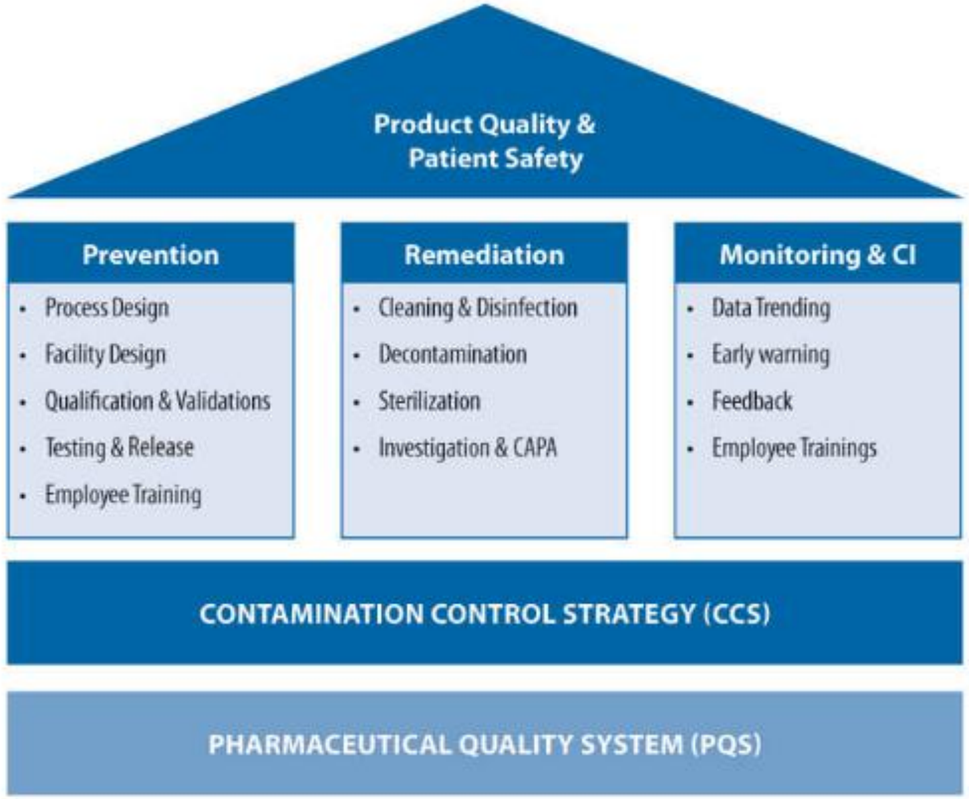
- Plano holístico em redor de todos os possíveis focos de contaminção
- Identificar fontes de contaminação
- Analisar impacto dessas mesmas fontes através da gestão de risco
- Planear acções de mitigação
- Foco na manutenção da qualidade do produto e na segurança do medicamento

CONTAMINATION CONTROL STRATEGY

Principais objectivos do CCS:

- Prevenir contaminação em geral (com enfoque nas contaminações cruzadas),
- Garantir a qualidade e segurança dos medicamentos fabricados
- Garantir compliance com as directrizes regulatórias
- Impulsionar a melhoria continua dos processos

CONTAMINATION CONTROL STRATEGY



Pontos chave a serem controlados?

COMO IMPLEMENTAR UM CCS?

ELEMENTOS A SEREM CONSIDERADOS NUMA CCS:

1. Planta e Layout de Processo

2. Instalações e Equipamentos

3. Pessoal

4. Utilidades

5. Controlo de Matéria-prima

6. Controlo do Material de Embalagem

7 Aprovação de Fornecedores

8. Validação de Processo de Fabrico

9. Limpeza e Desinfecção

10. Validação de Processo de Esterilização

11. Manutenção Preventiva

12. Sistemas de Monitorização

13. Mecanismos de Prevenção

14. Gestão do Risco

PLANTA E LAYOUT DO PROCESSO

- O layout da planta deve ser desenhado ao fim que se propõe (“fit for purpose”);

- Conhecimento profundo do processo é obrigatório:
  - Diferentes apresentações (injectáveis, formas sólidas, pomadas, etc.);
  - Diferentes formulações/variantes específicas do produto (por exemplo: volume);

- O layout da planta, especialmente as salas, devem ser compatíveis com o tipo de processo (por exemplo: produtos de enchimento asséptico vs esterilização final)

- O tipo de material da embalagem primário também deve estar em consideração.

INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

- O uso de RABS ou isoladores é sempre preferencial.
- Avaliar o processo de transferência de materiais dentro e fora das salas limpas (atenção especial entre grau A e B).
- Uso de “airlocks” para mitigar o risco de contaminação.
- Uso de cascatas de pressão e ar filtrado.
- O “design” da tecnologia deve garantir que o controlo das condições seja mantido durante as operações.
- Os métodos de descontaminação devem ser adequados e com eficácia comprovada.

RABS

ISOLADORES

Tanto para isoladores quanto para RABS, a frequência de substituição das luvas é definida na ECC

PESSOAL

- A formação de pessoal é um ponto-chave na CCS.
- Altos padrões de higiene pessoal são obrigatórios.
- O pessoal que entra em áreas limpas deve passar por um processo de qualificação.

UTILIDADES

- Definição de utilidades de alto risco (com impacto na qualidade do produto).
- As utilidades de alto risco devem ser submetidas a análise periódica de tendências.
- Materiais de construção, desenhos e especificações do sistema devem fazer parte da CCS.
- Tubagens e canalizações devem ser evitadas em salas limpas.

CONTROLO DE MATÉRIA PRIMA

- Especificações para matérias-primas, componentes e produtos incluem os requisitos para limites microbianos, de partículas e de endotoxinas/pirógenios. Esta necessidade é indicada por meio de monitorização e/ou pela CCS.

- Pontos a ter em conta:
  - Frequência de amostragem,
  - Carga microbiana (“bioburden”),
  - Nível de compliance do fornecedor

Os controlos identificados durante a qualificação destes processos devem estar alinhados com a CCS.

MATERIAS DE EMBALAGEM PRIMÁRIOS

- O nível de contaminação do material de embalagem primário é crítico para um CCS eficaz
- No caso de recipientes pré-esterilizados, é necessário atenção na forma como eles são introduzidos na linha de produção.
- Atenção especial deve ser dada aos sistemas BFS e FFS

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES E ATIVIDADES SUBCONTRATADAS

- A qualificação de fornecedores desempenha um papel fundamental e a confiança nos mesmos deve ser garantida.

- Fornecedores de materiais essenciais (“key components”), materiais de esterilização e sistemas de uso único são críticos.

- Serviços críticos (como qualificação de HVAC) devem ser minuciosamente qualificados.

VALIDAÇÃO DE PROCESSO

- Um processo de validação robusto deve ser realizado.
- O conceito de validação de processo deve ser descrito em SOP.
- O conceito de verificação contínua do processo deve ser implementado.

LIMPEZA E DESINFEÇÃO

- Programas efetivos de limpeza e desinfecção devem estar em vigor (validação da limpeza).
- Atenção especial ao movimento de materiais de áreas de menor classificação para áreas de maior classificação.
- A instalação de utilidades deve levar em consideração a facilidade de limpeza (por exemplo: exterior dos tubos).
- Materiais e ferramentas que entram em áreas críticas (por exemplo: área de enchimento) devem passar por um processo de limpeza.

VALIDAÇÃO DO PROCESSO DE ESTERLIZAÇÃO

- **Validação dos processos de esterilização**: A CCS do local deve definir claramente os critérios de aceitação para os controlos dos riscos associados ao processo, requisitos para monitorização e revisão de sua eficácia.

- A **validade do processo de esterilização** deve ser revista e verificada em intervalos programados com base no risco.

- Os **ciclos de esterilização** por calor devem ser revalidados periodicamente para as cargas a utilizar (especialmente os “worst cases”).

MANUTENÇÃO PREVENTIVA

- Manutenção de equipamentos, utilidades e instalações.
- Inclui manutenção planeada e não planeada.
- Garantir que não haja risco adicional de contaminação nessas atividades.

SISTEMAS DE MONITORIZAÇÃO

- Os sistemas de monitorização permitem verificar em tempo real os parâmetros críticos de contaminação e devem ser considerados.

- A CCS deve incluir a avaliação desses sistemas e avaliar a introdução de novos sistemas.

MECANISMOS DE PREVENÇÃO

- Análise de tendências.
- Investigação detalhada e determinação da causa raiz.
- CAPA.
- Ferramentas abrangentes de investigação.

GESTÃO DE RISCOS

- Pontos-chave para estabelecer um CCS, incluindo:

  - Identificação de riscos,
  - Avaliação de riscos,
  - Redução/eliminação de riscos,
  - Controlo de riscos.

- A Gestão de Riscos deve ser documentada e incluir uma justificação para todas as decisões tomadas (incluindo todos os processos - fabrico, limpeza, etc.).

GESTÃO DE RISCOS

- Ter uma base sólida e fidedigna de dados para análise
- Importância das novas tecnologias na gestão do risco (automação, IA, machine learning)
- Comunicação de risco – pedra base para se conhecer e mitigar

CONTAMINATION CONTROL STRATEGY

- Uma estratégia de controlo de contaminação (CCS) deve ser implementada e com base na gestão de risco

- Pode ser um desafio encontrar onde as informações específicas estão descritas, estabelecidas ou definidas, sendo importante abordar a CCS de uma forma holística, que posteriormente evolua para o detalhe

- Um pensamento baseado em gestão de risco confere vantagens:
  - Proactividade no controlo de possíveis contaminações,
  - Compliance regulamentar,
  - Eficiência de custos,
  - Qualidade final assegurada.

CONCLUSÃO

OWLPHARMA
CONSULTING

2025