



COORDENADORIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE | COVISA

DIVISÃO DE VIGILÂNCIA DE PRODUTOS E SERVIÇOS DE INTERESSE DA
SAÚDE (DVPSIS)

08-10/2025



SEABEVS

Secretaria Executiva
Atenção Básica
Especialidades e
Vigilância em Saúde



PREFEITURA DE
SÃO PAULO

Aviso Importante

Aviso de Isenção de Responsabilidade

- ❖ Este material é de inteira responsabilidade do autor e o Núcleo de Vigilância de Medicamentos da DVPSIS dentre as suas atribuições, declara não estar submetido a qualquer tipo de conflito de interesse junto aos palestrantes do evento ou a qualquer outro colaborador, direto ou indireto, para o desenvolvimento deste material.
- ❖ As informações prestadas pelos palestrantes são de cunho técnico e os servidores do Sistema Municipal de Vigilância Sanitária da Cidade de São Paulo conforme estatuto do servidor municipal - Lei 8.989, de 29 de outubro de 1.979 e Decreto nº 56.130, de 26 de maio de 2015 - Institui, no âmbito do Poder Executivo, o Código de Conduta Funcional dos Agentes Públicos e da Alta Administração Municipal, não podem indicar durante as ações executadas prestadores de serviços aos estabelecimentos inspecionados, assim como prestação de consultorias para empresas do setor regulado.
- ❖ O Núcleo de Vigilância de Medicamentos não pode assegurar e não garante que a implementação de processos ou a instalação de equipamentos e sistemas concebidos de acordo com o expressado neste material será automaticamente aceito pelos órgãos reguladores.

Mini Currículo

• Farmacêutica, graduada pela Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Especialista em Vigilância Sanitária, Gestão em Saúde e Direito Sanitário pela FIOCRUZ e Especialista em Vigilância em Saúde Ambiental pela UFRJ. Possui 14 anos de experiência em Vigilância Sanitária, atuando na realização de inspeções sanitárias em indústrias farmacêuticas e insumos farmacêuticos ativos nacionais e internacionais. Atualmente ocupo o cargo de Coordenadora no Núcleo de Vigilância de Medicamentos na Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVISA). Palestrante em eventos de Boas Práticas de Fabricação e Boas Práticas Regulatórias em entidades como *Parenteral Drug Association Brazil – PDA Chapter Brazil*, *International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE*, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, Sociedade Brasileira de Contaminação – SBCC e União Farmacêutica de São Paulo – UNIFAR. Membro Fundador do capítulo PDA Brazil. Docente convidada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unicamp e do Instituto Racine.



Pontos de Atenção da Revisão da IN 35/2019

Objetivos da Apresentação:

- Apresentar as principais alterações trazidas do novo Anexo I do PIC/S com foco nos principais temas em que ocorreram mudanças
- Apresentar o contexto regulatório da revisão da IN 35/2019 e a proposta de estratégia de implementação do novo texto

Contexto

- ❖ PICS -Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme – é uma organização internacional de cooperação entre autoridades regulatórias;
- ❖ Foco: garantir a qualidade e segurança dos medicamentos a nível global por meio da harmonização e do reconhecimento mútuo de inspeções de Boas Práticas de Fabricação;
- ❖ 56 membros.
- ❖ África do Sul, Arábia Saudita, Indonésia e Irã, assim como o Brasil, são membros do BRICS, relevante bloco econômico emergente;
- ❖ A Argentina, principal parceiro econômico do Brasil no Mercosul, também é membro do PIC/S;
- ❖ A China, hoje principal parceiro comercial do Brasil e também membro do BRICS, apresentou sua candidatura ao PIC/S em 2023;
- ❖ Convergência regulatória em mercados emergentes.
- ❖ A Anvisa teve a entrada no PICS aprovada em novembro de 2020 e se tornou oficialmente membro do grupo em 1 de janeiro de 2021.
- ❖ Dentre as ações necessárias para a entrada da Anvisa no PICS, uma delas foi a implementação do guia de BPF (RDC 301/19), cujos anexos foram também internalizados.
- ❖ A internalização se deu por tradução dos guias e adaptação da redação à técnica legislativa brasileira.

Contexto

Regulação	Referência Internacional
RDC 658/2022 – Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos	Guia PIC/S de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos – Parte I
RDC 654/2022 – BPF de Insumos Farmacêuticos	Guia PIC/S de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos – Parte II
IN 35/2019 – Medicamentos Estéreis	PIC/S Guia – Anexo 1
IN 127/2022 – Insumos e Medicamentos Biológicos	PIC/S Guia – Anexo 2
IN 128/2022 – Radiofármacos	PIC/S Guia – Anexo 3
IN 129/2022 – Gases Medicinais	PIC/S Guia – Anexo 6
IN 130/2022 – Medicamentos Fitoterápicos	PIC/S Guia – Anexo 7
IN 131/2022 – Amostragem de Matérias-Primas e Materiais de Embalagem	PIC/S Guia – Anexo 8
IN 132/2022 – Líquidos, Cremes e Pomadas	PIC/S Guia – Anexo 9
IN 133/2022 – Medicamentos Aerossóis Dosimetrados Pressurizados	PIC/S Guia – Anexo 10
IN 134/2022 – Sistemas Computadorizados	PIC/S Guia – Anexo 11
IN 135/2022 – Radiações Ionizantes da Fabricação de Medicamentos	PIC/S Guia – Anexo 12
IN 136/2022 – Medicamentos Experimentais	PIC/S Guia – Anexo 13
IN 137/2022 – Medicamentos Hemoderivados	PIC/S Guia – Anexo 14
IN 138/2022 – Qualificação e Validação	PIC/S Guia – Anexo 15
RDC 636/2022 – Liberação Paramétrica	PIC/S Guia – Anexo 17
IN 139/2022 – Amostras de Referência e Retenção	PIC/S Guia – Anexo 19

Contexto

- ❖ Em 2014 iniciou-se no âmbito do PIC/S o processo de discussão para a revisão do Anexo 1 do Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, regulamento que define as Boas Práticas complementares à fabricação de medicamentos estéreis.
- ❖ Essa revisão foi fruto de um longo processo, que culminou com a proposição de uma proposta amplamente discutida e amadurecida entre seus membros no ano de 2020.
- ❖ Avanço nas tecnologias de produção e análise;
- ❖ Mudanças nas BPF em decorrência da publicação dos guias ICH Q9 (gerenciamento de risco) e Q10 (Sistema da qualidade farmacêutica);
- ❖ Aplicabilidade a não-estéreis;
- ❖ Correção de inaccurácias e ambiguidades.
- ❖ Documento proposto em 2017, foi submetido a discussões;
- ❖ Uma nova proposta foi elaborada e submetida a consulta aos membros em 2020 e publicada em 2022;
- ❖ A Anvisa participou da consulta e contribuiu para a elaboração no documento.

Anexo I PIC/S 2022



09/22

**Publicação do
novo anexo 1
pelo PICS**

08/23

**Entrada em
vigor do
anexo 1**

08/24

**Entrada em
vigor do item
8.123**



SEABEVS

Secretaria Executiva
Atenção Básica
Especialidades e
Vigilância em Saúde



**PREFEITURA DE
SÃO PAULO**

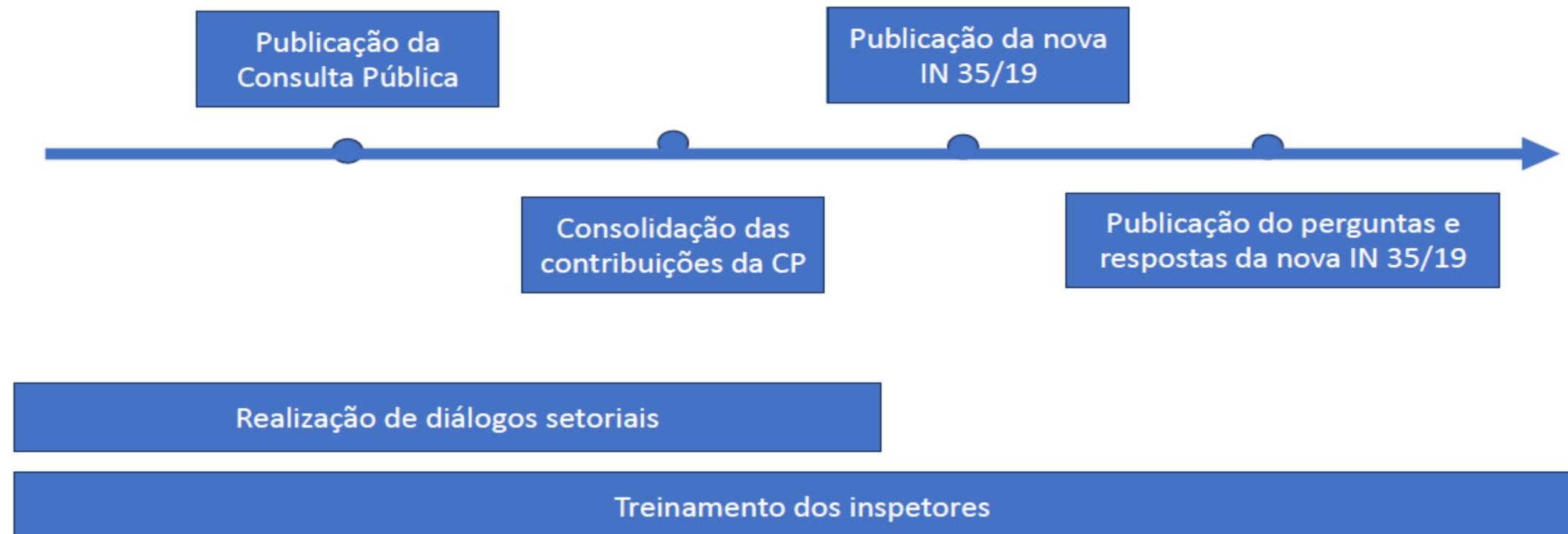
Objetivo

- ❖ Apresentar mais detalhes e clareza.
- ❖ Retirada de ambiguidades e inconsistências.
- ❖ Acréscimos sobre o conhecimento obtido por meio de ferramentas de gerenciamento de risco e a aplicação de conceitos estabelecidos no SQF (ICH Q9 e ICH Q10).
- ❖ Novas tecnologias que podem auxiliar no controle de contaminação, em áreas limpas, na produção de produtos estéreis.
- ❖ Cuidados para os processos asséptico com ou sem esterilização terminal, ficando claro que a maior preocupação é referente ao envase asséptico.
- ❖ Detalhamento e harmonização a requerimentos que antes eram encontrados somente em outros documentos (como PDA, ISPE, ISO, etc.) e mudanças de baixo impacto;
- ❖ Inclusão de requerimentos obrigatórios novos.

Internalização do Novo Anexo I – Processo Regulatório

Proposta

- ❖ Internalização por tradução direta do texto (uma versão preliminar da tradução foi publicada pela Anvisa em 2023);
- ❖ A minuta da nova IN já foi elaborada e será disponibilizada para consulta pública;
- ❖ O processo regulatório foi iniciado com proposta de dispensa de AIR, conforme o decreto 10411/20, porém com realização de consulta pública.



Proposta de Internalização

- ❖ Compreendemos que as mudanças com relação a obrigatoriedade de sistemas de barreiras e esterilização de liofilizadores representarão maior potencial de necessidade de investimentos para a adequação do parque fabril;
- ❖ Sabe-se que a adequação de linhas de envase de medicamentos estéreis não é um processo simples, e que existe um número limitado de fornecedores de equipamentos e serviços capazes de atender a essa necessidade com os padrões e qualidade requeridos.
- ❖ Também se prevê que a publicação da atualização do regulamento irá gerar uma alta demanda por equipamentos e serviços desta natureza, o que pode tornar preços e prazos de entrega altamente variáveis;
- ❖ Cientes desse cenário, e de modo a evitar prejuízo ao setor produtivo, esta área técnica propõe um modelo de implementação que irá acomodar a elasticidade da demanda.
- ❖ Publicação da nova norma com vigência imediata, sem prazo de adequação geral.
- ❖ Eventuais adequações necessárias serão tratadas caso a caso, no âmbito do processo de inspeção de BPF.
 - Na prática: O POP-O-SNVS-014 revisão 4* de 06/05/2024, traz o seguinte no item 8.2 “regras gerais quanto à emissão de não conformidades”:

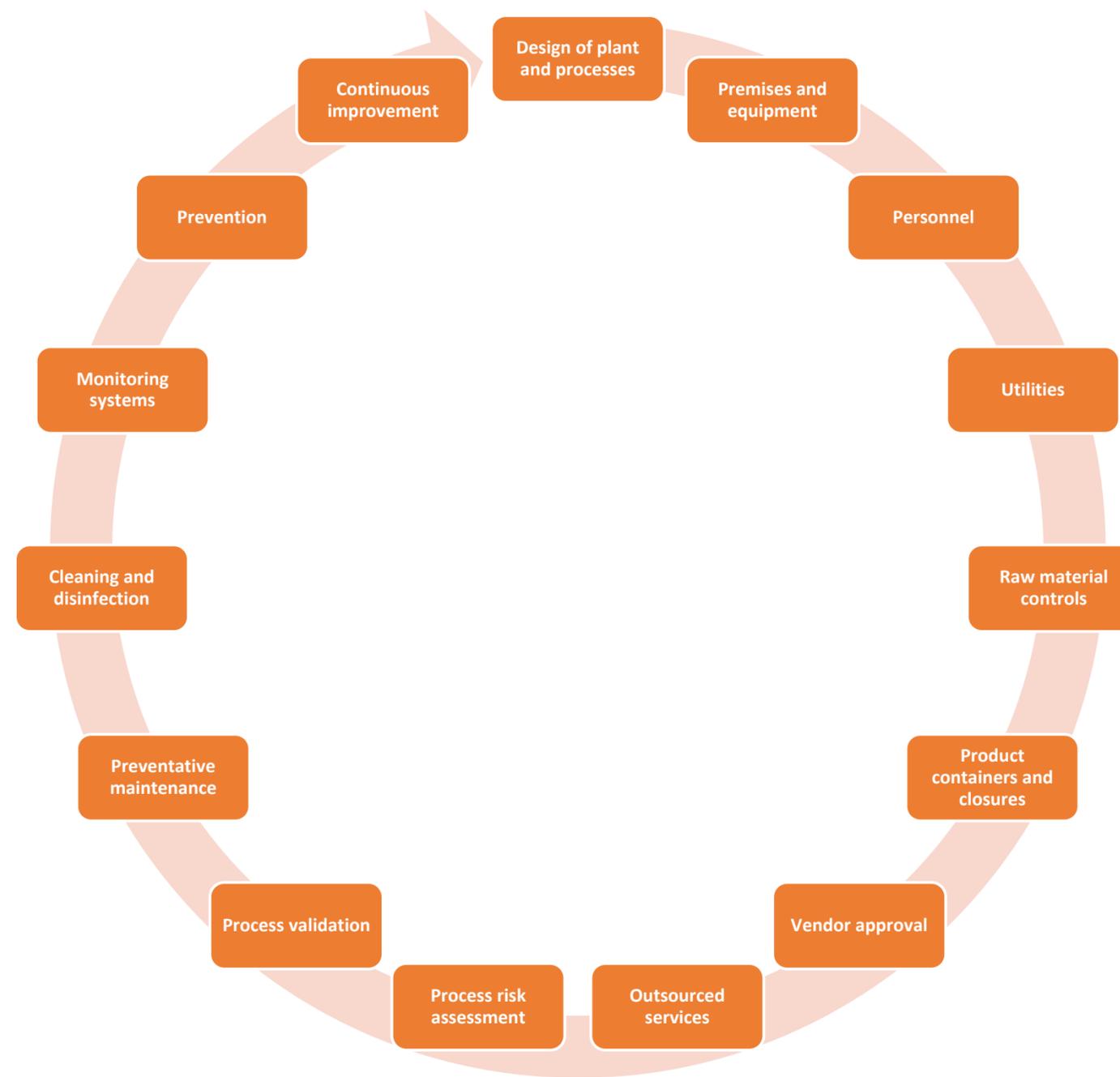
REGRA 4 Se a NC foi identificada previamente pelo estabelecimento (p. ex, em auditoria interna, em investigação de desvios) os inspetores podem mencionar o fato no relatório de inspeção sem classificá-lo como uma NC. Isso é válido desde que haja um plano de ação adequado, com a implementação das ações corretivas necessárias em um prazo apropriado e razoável.

* disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/certificacao-e-fiscalizacao/compilado-procedimentos-SNVS/0014-pop-o-snvs-014/pop-o-snvs-014-rev-3-categorizacao-de-nao-conformidades-med-e-ifas-com-anexo-i.pdf/view>

Destques do Anexo I

CCS – Estratégia de Controle de Contaminação

- ❖ O desenvolvimento do CCS requer conhecimento técnico e de processo detalhado.
- ❖ As fontes potenciais de contaminação são atribuíveis a detritos microbianos e celulares (por exemplo, pirogênios, endotoxinas), bem como a partículas (por exemplo, vidro e outras partículas visíveis e subvisíveis).
- ❖ O CCS deve considerar todos os aspectos do controle de contaminação com revisão contínua e periódica, resultando em atualizações no sistema de qualidade farmacêutica, conforme apropriado.



Qualificação

- ❖ Área limpa/Qualificação de HVAC correlação com o anexo 15 PICS.
- ❖ Mudanças nas especificações na qualificação de áreas limpas.
- ❖ Para a qualificação de grau A, não há mais a especificação para partículas maiores de $5\mu\text{m}/\text{m}^3$ (em repouso ou em operação) – Razão: aumentava o risco de contaminação nas áreas estéreis; pouca robustez frente aos testes aplicados.
- ❖ Para a qualificação de área grau B, nas situações em repouso, também não há mais a especificação para partículas maiores que $5\mu\text{m}/\text{m}^3$.

- ❖ Observação: Caso haja análise de tendência/informações históricas para se controlar partículas de $5\mu\text{m}/\text{m}^3$, a empresa deve realizar tal estudo.

- ❖ Para qualificação da área classe D, não há mais especificação para etapa em operação. Essa definição deve ser feita com base em gerenciamento de risco.

Atenção: Ressalta-se que o processo de monitoramento segue uma referência diferente da especificação para a qualificação.

Tabela 1: Concentração máxima total permitida para partículas para fins de classificação.

Grau	Limite Máximo para o total de partículas $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limite Máximo para o total de partículas $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Em repouso	Em Operação	Em repouso	Em Operação
A	3 520	3 520	Não especificado ^(a)	Não especificado ^(a)
B	3 520	352 000	Não especificado ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Não predeterminado ^(b)	29 300	Não predeterminado ^(b)

^(a) A classificação incluindo partículas de $5\mu\text{m}$ pode ser considerada quando indicada pela CCS ou tendências históricas.

^(b) Para grau D, os limites em operação não são pré-determinados. O fabricante deve estabelecer limites “em operação” com base em uma avaliação de risco e dados de rotina, quando aplicável.

More focus on the major source of contamination when not using barrier technology: PERSONNEL !!!

Table 5: Maximum permitted total particle concentration for monitoring.

Grade	Maximum limits for total particle $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for total particle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined ^(a)	29 300	Not predetermined ^(a)

Pessoal

7.19 ...Operators performing aseptic operations should adhere to aseptic technique at all times to prevent changes in air currents that introduce air of lower quality into the critical zone. Movement adjacent to the critical zone should be restricted and the obstruction of the path of the unidirectional (first air) airflow should be avoided.

Airflow visualisation studies should be considered as part of the operator's training programme.



<https://gfycat.com/briskfilthydiplodocus>

Paramentação

- ❖ Paramentação (É necessária a qualificação dos testes feitos pelo fornecedor de paramentação)
- ❖ Roupas de uso externo, incluindo meias (exceto roupas íntimas pessoais), não devem ser levadas para vestiários que conduzam diretamente às áreas de grau B e C.
- ❖ **O período máximo durante o qual a paramentação esterilizada pode ser usada deve ser definido como parte da qualificação da vestimenta.**
- ❖ As luvas devem ser desinfetadas regularmente durante as operações.
- ❖ As vestimentas e luvas devem ser trocadas imediatamente caso estejam danificadas e apresentem qualquer risco de contaminação do produto.
- ❖ **A eliminação de partículas e a eficiência de retenção de partículas das vestimentas devem ser avaliadas durante a qualificação da vestimenta.**
- ❖ As roupas devem ser embaladas e dobradas, de forma a permitir que os operadores vistam a bata sem entrar em contato com a superfície externa.
- ❖ Vestimentas adicionais, incluindo luvas e máscara facial, podem ser necessárias em áreas de grau C e D ao realizar atividades consideradas de risco de contaminação, conforme definido no CCS.

Monitoramento Ambiental e de Processos

- ❖ Este programa é tipicamente composto pelos seguintes elementos:
 - i. Monitoramento ambiental – partículas totais
 - ii. Monitoramento ambiental e pessoal – partículas viáveis
 - iii. Temperatura, umidade relativa e outras características específicas
 - iv. Simulação do processo asséptico (apenas produtos fabricados de forma asséptica)

- ❖ As informações desses sistemas devem ser usadas para a liberação de lote de rotina e para avaliação periódica durante a revisão ou investigação do processo.

- ❖ Isso se aplica tanto aos processos de esterilização terminal quanto aos processos assépticos, no entanto, a criticidade do impacto pode diferir dependendo do tipo de produto e processo.

Deve-se observar que, para o grau A, qualquer crescimento deve resultar em uma investigação.

Tecnologias

O operador é sempre uma fonte de contaminação

Surge a necessidade de eliminar a intervenção humana

O Fator Humano como Principal Risco

Na década de 1980, tornou-se evidente que o principal risco era o operador.

Barreiras rígidas e plásticas foram introduzidas para reduzir esse contato.

A FDA passou a recomendar que se considerasse o operador como sempre contaminado na área estéril.

Isoladores, RABS e automação

Separar para proteger

O Futuro: Processamento Asséptico Avançado



Sala Limpa Convencional

Operadores paramentados com contato direto com produtos

RABS

Alternativa híbrida com maior ergonomia e menor complexidade

Isolador

Descontaminação interna e zero contato humano

Tecnologias

2.1 A fabricação de produtos estéreis está sujeita a requisitos especiais para minimizar os riscos de contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogênios. As seguintes áreas-chave devem ser consideradas:

- i. As instalações, equipamentos e processos devem ser adequadamente projetados, qualificados e/ou validados e, quando aplicável, sujeitos a verificação contínua de acordo com as seções relevantes do Guia de Boas Práticas de Fabricação (GMP). **O uso de tecnologias apropriadas (por exemplo, sistemas de barreiras de acesso restrito (RABS), isoladores, sistemas robóticos, métodos rápidos/alternativos e sistemas de monitoramento contínuo) deve ser considerado para aumentar a proteção do produto** contra possíveis fontes extrínsecas de contaminação de endotoxinas/pirogênios, de partículas e microbianas, como pessoal, materiais e o ambiente circundante, e ajudar na detecção rápida de possíveis contaminantes no ambiente e no produto.

4.3 **Os Sistemas de Barreira de Acesso Restrito (RABS) ou isoladores** são benéficos para garantir as condições requeridas e minimizar a contaminação microbiana associada às intervenções humanas diretas na zona crítica. **Seu uso deve ser considerado na CCS.** Quaisquer abordagens alternativas ao uso de RABS ou isoladores devem ser justificadas.

Single Use Systems (SUS)



8.123 Sterilization processes should be validated

8.124 Assessment of suppliers including sterilization... verification of sterility as part of the supplier qualification and on receipt and use of each unit.

8.125 The adsorption and reactivity of the product with product contact surfaces should be evaluated under process conditions.

8.126 The extractable and leachable profile of the SUS and any impact on the quality of the product should be evaluated...

8.127 SUS should be designed to maintain integrity throughout processing

8.128 On receipt, each piece of SUS should be checked to ensure that they have been manufactured, supplied and delivered in accordance with the approved specification.

8.129 Critical manual handling operations of SUS such as assembly and connections should be subject to appropriate controls and verified during the APS.

- ❖ Os perfis de extraíveis e lixiviáveis do SUS e qualquer impacto na qualidade do produto, especialmente quando o sistema é feito de materiais à base de polímeros, devem ser avaliados.
- ❖ O SUS deve ser projetado para manter a integridade durante todo o processamento nas condições operacionais pretendidas.
- ❖ É necessária atenção à integridade estrutural dos componentes durante o processamento de rotina ou transporte.
- ❖ As operações manuais críticas do SUS, como montagens e conexões, deverão ser submetidas a controles apropriados e verificadas durante a APS.

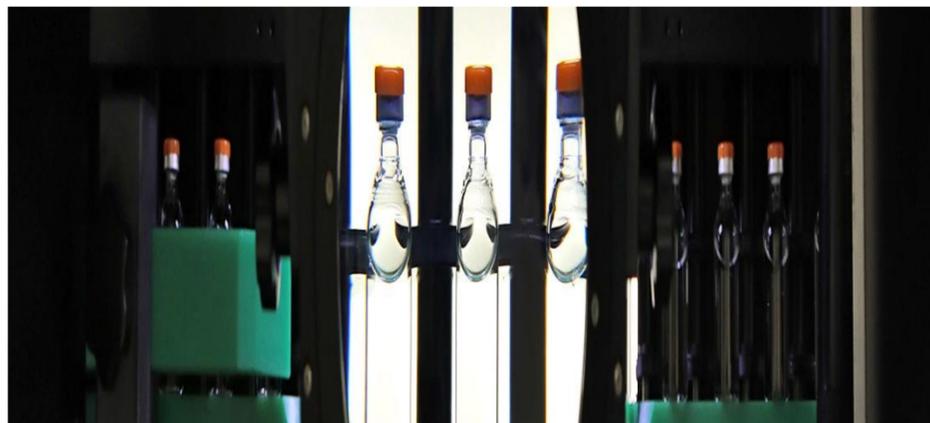
Closed Systems

8.117 The use of closed systems can reduce the risk of extraneous contamination such as microbial, particulate and chemical from the adjacent environment. **Closed systems should always be designed to reduce the need for, and complexity of manual interventions.**

8.118 It is critical to ensure the sterility of all product contact surfaces of closed systems used for aseptic processing. **The design and selection of any closed system used for aseptic processing should ensure maintenance of sterility.** Connection of sterile equipment (e.g. tubing / pipework) to the sterilized product pathway after the final sterilizing filter should be designed to be connected aseptically (e.g. by intrinsic aseptic connectors or fusion systems).

8.119 Appropriate measures should be in place to **ensure the integrity** of components used in aseptic connections. The means by which this is achieved should be determined and captured in the **CCS**.

8.120 **The background in which closed systems are located should be based on their design and the processes undertaken.** For aseptic processing and where there are any risks that system integrity may be compromised, the system should be located in a Grade A zone. If the system can be shown to remain integral at every usage (e.g. via pressure testing and/or monitoring) then a lower classified area may be used.



- ❖ Ampolas de vidro, unidades BFS e recipientes de pequeno volume ($\leq 100\text{mL}$) fechados por fusão devem ser submetidos a testes de integridade de 100% utilizando métodos validados.
- ❖ Para recipientes de grande volume ($> 100\text{mL}$) fechados por fusão, a amostragem reduzida pode ser aceitável quando cientificamente justificada e baseada em dados que demonstrem a consistência do processo existente e um elevado nível de controle do processo.
- ❖ **DEVE-SE NOTAR QUE A INSPEÇÃO VISUAL NÃO É CONSIDERADA UM MÉTODO DE TESTE DE INTEGRIDADE ACEITÁVEL.**
- ❖ A validação da integridade do fechamento do contêiner deve levar em consideração quaisquer requisitos de transporte ou envio que possam impactar negativamente a integridade do contêiner (por exemplo, por descompressão ou temperaturas extremas).





Obrigado(a)!

covisamedicamentos@prefeitura.sp.gov.br



SEABEVS

Secretaria Executiva
Atenção Básica
Especialidades e
Vigilância em Saúde



**PREFEITURA DE
SÃO PAULO**