

controle de

contaminação

Fevereiro 2005 • Ano 7 • nº 70

rpa

Isoladores:
alternativa
para processos
estéreis



TECNOLOGIA DOS ISOLADORES: ALTERNATIVA VITAL PARA OS PROCESSOS ESTÉREIS

Sueki Tsukuda

1- CONCEITO ISOLADORES

Podemos conceituar o isolador, também conhecido como *Glove Box*, como um mini ambiente controlado, hermeticamente fechado, dotado de tecnologias eficientes e seguras que protegem os componentes dos processos biofarmacêuticos (produto, operador e ambiente).

EQUIPAMENTO DESPERTA CADA VEZ MAIS O INTERESSE DAS INDÚSTRIAS BIO-FARMACÊUTICAS E DAS ENTIDADES NORMATIVAS

2-COMENTÁRIOS BÁSICOS

Os modernos isoladores foram otimizados para atenderem as premissas contidas na USP XXVII, capítulo 797 (*Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations*), como também as normas ISO 14644, capítulo 7.

Portanto, os isoladores preenchem uma lacuna em processos críticos bio-farmacêuticos, conferindo a desejada segurança ao operador (conforme exigências do Ministério da Saúde), como também ao produto (conforme exigências dos institutos de normalização e fiscalização).

O capítulo 797 da USP XXVII é considerado um conjunto de requerimentos padrões de amplo alcance em relação à "Saúde Pública e Produtos Estéreis". Alguns graves e críticos eventos de saúde públicos (por exemplo, soluções parentais contaminadas) provocaram discussões em

todos os níveis de decisões governamentais responsáveis pelas fiscalizações em saúde pública, resultando em profundas revisões conceituais sobre equipamentos, com procedimentos mais rígidos e controlados para processos envolvendo preparação, manipulação e enchimento de produtos estéreis.

Os antigos mini ambientes controlados sofreram profundas alterações para atenderem as exigências requeridas. Abaixo citamos algumas:

- Os novos desenhos dos isoladores proporcionam melhor visão para o usuário dando assim maior eficiência nos trabalhos de manipulações;
- Novo portal de fixação das luvas que proporciona ao usuário maior comodidade e rapidez na execução dos trabalhos;
- Desenvolvimento de novos materiais que conferem maior flexibilidade às luvas, o que torna mais cômodo e eficiente o trabalho dos usuários;
- Novos desenhos para a fixação de gaxetas, conexões, evitando vazamentos de ar ou do agente de descontaminação;
- Os novos desenhos também proporcionam condições para o processo de limpeza e de descontaminação do ambiente interno.

3 -CLASSIFICAÇÃO DE RISCOS NAS PREPARAÇÕES ESTÉREIS

As diferentes atividades nas preparações estéreis foram classificadas em vários níveis de risco (baixo, médio e alto) baseados na potencial contaminação química, física e microbiológica. A seguir, segue um re-

sumo desta classificação (USP XXVII, capítulo 797):

- *Baixo risco*

Envolve somente transferência, pesagens e mistura em embalagens fechadas. Exemplo: ampolas, frascos, etc. Preparado totalmente em ambiente ISO Classe 5, ou melhor qualidade de ar. Estocagem em um máximo de 48 horas à temperatura ambiente, 14 dias em refrigeração ou 45 dias em condições de congelamento.

- *Médio risco*

Envolve manipulações complexas ou requer longa duração. Não contém substâncias bacterióticas de amplo espectro e é administrado em vários dias. Preparado inteiramente em ambiente ISO Classe 5, ou melhor qualidade de ar. Estocagem no máximo de 30 horas em temperatura ambiente, três dias em refrigeração ou 45 dias em condições de congelamento.

- *Alto risco*

Ingredientes não estéreis são incorporados ou aparelhos não estéreis são adicionados antes da esterilização terminal. Componentes não estéreis são expostos pelo menos 6 horas antes da esterilização final. Exposto ao ar de qualidade inferior ao ambiente ISO Classe 5. Estocagem para um máximo de 24 horas à temperatura ambiente, três dias de refrigeração ou 45 dias em condições de congelamento.

4) QUALIDADE DO AR E CLASSIFICAÇÃO DE ÁREA

O ar, por ser de fundamental importância no processo farmacêutico, vem recebendo recomendações cada vez mais rígidas sobre o controle de qualidade dos equipamentos confina-

dos (Fluxo Laminar, Isoladores) e também ambientes (Sala Limpa Classificada) através de um programa regular de monitoramento de qualidade do ar.

A manipulação final de produtos estéreis deve ser feita em equipamento cuja zona de trabalho seja classificada como ISO Class 5, ou melhor, e esse equipamento deverá estar instalado em um ambiente classe 8, ou melhor, incluindo a ante sala para movimentação de pessoal e de materiais. Portanto este seria o caso dos isoladores. Abaixo, o padrão de qualidade aceito pela USP, para controle da contaminação que é baseado no número de partículas em um volume de ar, conforme a Tabela 1.

5) OS ISOLADORES

O isolador é um equipamento hermeticamente fechado que limita /protege/ isola os componentes do processo (ambiente, produto e usuário). Confere ao produto ou ingredientes estéreis a máxima segurança, pois não há contatos dos mesmos com o ambiente externo ou com o usuário que potencialmente poderiam servir de focos ou veículos de

TABELA 1			
Classe ISO	Partículas/m ³ (>=0.5 µm)	Classe FS209E	Partículas/f ³ (>=0.5 µm)
Classe 1	n/a	n/a	n/a
Classe 2	4	n/a	n/a
Classe 3	35	Classe 1	1
Classe 4	352	Classe 10	10
Classe 5	3520	Classe 100	100
Classe 6	35200	Classe 1000	1000
Classe 7	352000	Classe 10000	10000
Classe 8	3520000	Classe 100000	100000
Classe 9	35200000	n/a	n/a

Adaptado da EN/ISO 14644-1, Classificação de Salas Limpas

contaminações. O usuário tem uma visão adequada do ambiente interno, através de um vidro com tratamento especial que diminui a fadiga visual.

O contato usuário/materiais a serem manipulados é feito através de luvas especiais que proporcionam fácil manuseio dos materiais.

Os isoladores podem funcionar com ar interno com pressão positiva e negativa. Isoladores com pressão negativa são indicados para trabalhos com materiais críticos como quimioterápicos, por exemplo. Enquanto que os isoladores com pressão positiva são recomendados para processos estéreis de ingredientes não nocivos à saúde.

Conforme pode-se notar no Esque-

ma I - Fluxo do ar no isolador - que o fluxo do ar é de cima para baixo, com filtros HEPA em posições adequadas proporcionando um ambiente ISO Classe 4 (FS 209 E Classe 10).

A exaustão do ar também é feita através do filtro HEPA para proteção do operador e do ambiente. Os materiais que serão utilizados no processo passam por uma câmara auxiliar e posteriormente para a principal através de um "Pass-Thru" também protegido por um filtro HEPA.

6) DIFERENÇAS BÁSICAS ENTRE AS TECNOLOGIAS SALA LIMPA/FLUXO LAMINAR/ISOLADORES

A segurança máxima dos ISOLADORES BAKER com a total garantia da assistência TROX.



Sempre preocupada em oferecer as mais avançadas tecnologias para o controle da contaminação, a TROX apresenta sua mais recente contribuição para o mercado brasileiro: os ISOLADORES DA BAKER COMPANY. Extremamente confiáveis em processos analíticos e produtivos, os ISOLADORES BAKER têm filtração do tipo HEPA e atendem à ISO Class 4 (FS 209 E - Class 10), aptos para manipulações de Nível de Biossegurança BSL 3 e 4. São aplicados em processos esterilizantes de componentes críticos (quimioterápicos, hormônios, etc.), em processos ou pesquisas envolvendo microorganismos patogênicos, em ensaios de esterilidade e no isolamento de animais em Biotérios. A Baker Company atua há mais de 50 anos na produção de micro ambientes classificados, tendo desenvolvido seu primeiro equipamento em 1951.

O histórico da Baker só poderia desembocar, no Brasil, numa parceria com a TROX. Afinal, ninguém mais

confiável do que a TROX quando se trata de tecnologias para o controle da contaminação.

TROX® TECHNIK
A arte na movimentação do ar

CENTRAL DE VENDAS E ASSISTÊNCIA TÉCNICA
Rua Alvarenga, 2.025 - 05509-005 - São Paulo-SP
Fone: (11) 3037-3900 - Fax: (11) 3037-3910
E-mail: trox@troxbrasil.com.br

FÁBRICA E ADMINISTRAÇÃO
Rua Cyro Correia Pereira, 300
81170-230 - Curitiba-PR
Fone: (41) 316-8400 - Fax: (41) 316-8490

Visite site reformulado:
www.troxbrasil.com.br

Após os comentários feitos a respeito dos isoladores, pode-se citar as diferenças básicas em relação às outras tecnologias.

a) Fluxo Laminar ou Cabina de Segurança Biológica Classe II é um equipamento de uso tradicional que possui uma abertura frontal que poderia permitir uma contaminação accidental. O custo deste equipamento é muito menor que o do isolador.

b) Em termos práticos, a alternativa isolador passa a ser significativamente interessante se compararmos com a opção sala limpa.

- Espaço ocupado: a construção de uma sala limpa ocupa um grande espaço físico (incluindo a ante-sala).
- Custo: além do espaço ocupado, a sala limpa requer materiais e profissionais qualificados e de sofisticados métodos de construção.

• Custo operacional:

- Uso de roupas e acessórios descartáveis.

- O tempo de preparo para o usuário entrar e sair na sala limpa.

- Condições de Trabalho: falta de conforto do usuário e suas consequências são motivos de preocupações.

- Qualidade do Trabalho: a barreira física ou o isolamento total entre o usuário e o processo estéril elimina o risco de contaminações quando se usa o isolador.

- Em operação: pode-se trabalhar com diferentes tipos de produtos no isolador, tais como oncológicos, hormônios, antibióticos, etc.

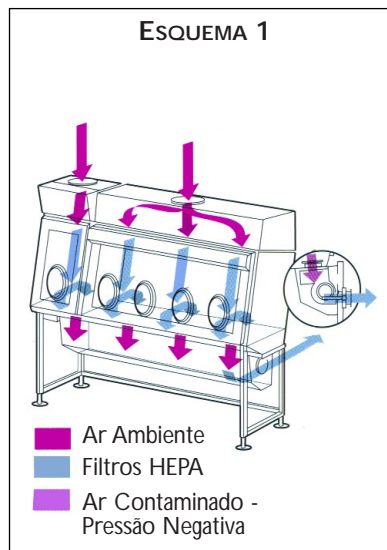
7) APLICAÇÕES PRINCIPAIS DOS ISOLADORES

A) Processos: Produção de Estéreis em geral:

- Pesagem, manipulação, enchimento asséptico para produtos críticos tais como quimioterápicos, hormônios, radiofármacos, etc.

- Manipulações de microorganismos patogênicos ou substâncias tóxicas.

B) Analíticos:



- Testes de esterilidade
- Testes ou análises de microorganismos patogênicos.

C) Biotérios:

- Isolamento de animais usados em pesquisas.

8) VALIDAÇÃO/TESTES DE SEGURANÇA

O isolador deve passar por todos os procedimentos de validação, incluindo os de limpeza, similares ao do Fluxo Laminar Classe II.

O isolador deve passar por testes de qualidade visando requisitos de segurança, hermeticidade e integridade. Abaixo algumas normas e ou testes de comprovação técnica dos isoladores que devem ser seguidos e realizados pelos fabricantes:

- NSF – 49
- ASHRAE / ANSI 11
- Espectrometria de massa - (teste de vazamento - gás Hélio)
- Desafio Microbiológico (aerossol)
- Contagem de Partículas – Federal Standard 209 E
- Garantia Apassivação
- Testes Específicos (som, iluminação, vibração)
- Ciclos Vapor de Peróxido de Hidrogênio
- Filtros HEPA - Testes de integridade

9) CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vem crescendo o interesse, junto

às indústrias bio-farmacêuticas e principalmente entidades normativas-fiscalizadora, pela tecnologia dos isoladores. Tal afirmação é um reflexo do movimento atual em torno da tecnologia, ou seja:

- Publicação citando a alternativa isolador na USP XXVII capítulo 797.
- Tradução Oficial da ISO 14644, capítulo 7, a ser publicado em fevereiro/março 2005.
- “Papers” da FDA.
- Entrada de novos fornecedores no mercado bio-farmacêutico.
- Sabemos que o emprego de isoladores no Brasil é muito pequeno, se compararmos com países da Europa, com os Estados Unidos, Japão, sendo que a principal utilização do equipamento é no Ensaio de Esterilidade, em que o principal requerimento é o resultado sem falsos positivos, porque o equipamento oferece total segurança.

Neste caso, existem usuários calculando o custo de cada análise com o método atual (pressão positiva – bomba peristáltica + kit analítico), que gira em torno de US\$ 35 por análise em comparação com o custo do antigo método (pressão negativa – bomba vácuo + porta filtro) cujo custo sairia US\$ 3 por análise.

Os profissionais envolvidos em processos bio-farmacêuticos estão saindo da etapa curiosidade para a etapa real interesse, devido ao critério segurança proporcionado pelo isolador, além da grande economia oferecida quando comparado com a sala limpa.

Para mais informações da tecnologia dos isoladores, recomendamos as publicações: USP XXVII capítulo 797; ISO 14644 capítulo 7; Revista Controle de Contaminação – junho 2000, pág. 40 - Dra. Carmen M. Wagner, Ph.D. e referências.

Sueki Tsukuda, é diretor da START – Sueki Tsukuda Assessoria e Represen-