

REQUISITOS DE ÁREA LIMPA PARA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

LUDWIG, Fernanda Perez; SILVA, Isaac da
f.ludwig@bol.com.br
Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: *Os produtos injetáveis possuem como um dos requisitos principais a garantia de esterilidade e ausência de pirogênio, sendo assim, o processo industrial farmacêutico deste tipo de produto, deve garantir que as áreas de fabricação sejam controladas quanto ao fator ambiental a fim de proporcionar uma condição asséptica adequada de obtenção desta categoria de medicamento. Conforme a INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35 de 21 de agosto de 2019, a fabricação de medicamentos estéreis deve ser realizada em áreas limpas que devem atender apropriados padrões de limpeza e condições específicas de ar. Levando em consideração que a legislação descreve os requisitos obrigatórios para este tipo de área é importante identificar quais são esses requisitos e como este tipo de estrutura deve estar desenvolvida para atender as condições exigidas.*

Palavras-chave: *Área limpa. Injetáveis. Esterilidade. HVAC.*

Abstract: *Injectable products having a of the main requirements the assurance of sterility and absence of pyrogen, therefore, the pharmaceutical industrial process of this topic of product, must assurance that the manufacturing areas are be controlled regarding the environmental factor in order to provide an aseptic condition. to obtain this category of medicine. According to NORMATIVE INSTRUCTION No. 35 of August 21, 2019, the manufacture of sterile drugs must be carried out in clean areas that must meet appropriate cleaning standards and specific air conditions. Taking into account that the legislation describes the mandatory requirements for this specific area, it is important to identify what those requirements are and how this type of structure must be developed to meet the required conditions.*

Keywords: *Clean área, Injectable. Sterility, HVAC.*

1 INTRODUÇÃO

Os Medicamentos são produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Lei nº 5.991 de 17/12/1973). Os medicamentos injetáveis são produtos obtidos por processos assépticos de fabricação que proporcionam preparações estéreis e apirogênicas. O PDA (2019) define processo asséptico como método para produzir produtos estéreis que não são submetidos à esterilização terminal, enquanto, a FARMACOPEIA BRASILEIRA (2019) define esterilidade como ausência de microrganismos vivos, enquanto pirogênio é definido como metabolismo de organismos vivos capazes de causar febre (PEARSON, 1985).

Para a fabricação de medicamentos injetáveis, a legislação Brasileira determinada pela ANVISA define alguns requisitos obrigatórios quanto ao local (estrutura) de obtenção destes produtos (área limpa) assim como a obrigatoriedade de controle ambiental durante as etapas de fabricação. Estes requisitos são frequentemente auditados pelo órgão regulamentador e, além disso, quando desenvolvidos, monitorados e controlados de maneira eficaz, contribuem para obtenção de processos assépticos e produtos com qualidade e segurança comprovadas pelo controle de qualidade, por meio dos testes microbiológicos.

A RDC 301/2019 (ANVISA) define área limpa como área com controle ambiental definido de contaminação particulada e microbiana, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes dentro da área. Ainda nesta resolução é definido que Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido.

Com o objetivo de adotar as diretrizes de BPF de Medicamentos Estéreis, a ANVISA em harmonização ao PICs, tornou vigente em agosto/2019 a INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35 que descreve os requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos estéreis em adição à RDC 301/2019.

Os itens descritos nas Disposições Gerais - Art. 3º e 4º e Disposições Específicas – Art. 67º e 68º (Seção VII – Das Instalações) da INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35 (ANVISA, 2019), são os artigos utilizados para direcionar a pesquisa, a fim de reunir e apresentar os requisitos obrigatórios de área limpa para fabricação de medicamentos injetáveis.

Levando em consideração os artigos destacados, os componentes de uma área limpa que serão abordados são: piso, paredes, forros, portas, visores, antecâmaras e unidades de tratamento de ar, sendo assim, este trabalho possui o objetivo de definir e direcionar os requisitos mínimos das BPF a fim de atender a especificação do produto envolvido (Medicamentos injetáveis) que deve ser estéril e apirogênico, respeitar e determinar o fluxo de pessoas, materiais, produtos e equipamentos.

2 CONCEITOS

A INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35 (ANVISA, 2019), informa no Art. 9º que salas limpas e os equipamentos que fornecem ar limpo devem ser classificados de acordo com a versão vigente da norma ISO 14644-1.

Segundo a ABNT ISO 14644-1 salas limpas são ambientes em que a concentração de partículas em suspensão no ar é controlada e classificada, e a qual é projetada e utilizada de maneira a controlar a introdução, geração e retenção de partículas dentro da sala.

Vale ressaltar que o termo “sala limpa” utilizado pela ABNT ISO é equivalente ao termo “área limpa” utilizado pela resolução RDC 301/2019, bem como pela INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 35 da ANVISA.

Ainda na norma ABNT ISO 14644-1, é definido que a instalação de salas limpas inclui todas as estruturas, sistemas de tratamento de ar, serviços e utilidades. Essas definições em conjunto com o Art. 4° da INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 35 (ANVISA, 2019), que informa que as áreas limpas devem ser mantidas em um apropriado padrão de limpeza e receber ar que tenha passado por filtros de eficiência apropriada, deixam claro que para a produção de produtos que requerem especificação de esterilidade e apirogênia é necessário que haja uma estrutura física capaz de atender e manter condições microbiológicas favoráveis aos processos assépticos.

As áreas limpas são classificadas como grau A, B, C ou D e a diferença entre elas está totalmente relacionada com a concentração de partículas de ar, sendo assim, INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 35 (ANVISA, 2019), recomenda que estes graus estejam relacionados ao tipo de exposição do produto, sendo:

- Grau A: indicado para operações de alto risco, como por exemplo, as áreas determinadas para o envase de medicamentos injetáveis onde estão reservadas tampas, frascos ou ampolas abertas e onde são feitas conexões assépticas.
- Grau B: ambientes que circundam as áreas Grau A, isto é, que antecedem as preparações e envase assépticos.
- Grau C e D: ambientes que são utilizados para as etapas menos críticas de fabricação de medicamentos injetáveis.

2.1 Especificações Microbiológicas

Para atendimentos aos processos assépticos, é necessário que o ambiente esteja controlado com relação às partículas não viáveis e viáveis, uma vez que estão diretamente relacionadas às contaminações microbiológicas de medicamentos injetáveis.

Com relação a este controle, é importante ressaltar que a INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 35 (ANVISA, 2019) preconiza as especificações de ar para cada grau de área limpa (Tabela 1), bem como especifica os limites recomendados para o monitoramento de partículas viáveis (Tabela 3).

As especificações variam de acordo com o *status* da área limpa, sendo que as áreas consideradas “em repouso” são aquelas em condições completas, com equipamentos de produção instalados e operando da forma acordada entre o usuário e o fornecedor, mas sem presença de pessoal, enquanto área “em operação” são aquelas que estão funcionando nas condições especificadas com equipamentos trabalhando e com número especificado de pessoas presentes (ABNT ISO 14644-1: 2019).

As partículas não viáveis, tais como pós e poeira, são consideradas veículos para as partículas viáveis, sendo assim, o monitoramento destas partículas têm como objetivo avaliar a eficiência do sistema de filtração e troca de ar da área limpa, enquanto o monitoramento de partículas viáveis avalia as condições microbiológicas do ambiente, uma vez que as principais fontes de contaminação são pessoas, equipamentos e materiais. De acordo com o Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamentos de Ar e Monitoramento Ambiental (ANVISA, 2013), os microrganismos transportados pelo ar não ficam livremente em suspensão ou individualmente como células, mas frequentemente estão associados com partículas de 10 a 20 µm.

Tabela 1. Especificação máxima de partículas não viáveis

Grau	Número máximo permitido de partículas/m ³ igual ou maiores que o tamanho tabulado			
	Em repouso		Em funcionamento	
	0,5µm	5,0µm	0,5µm	5,0µm
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

Autor: Instrução Normativa N° 35 (ANVISA, 2019)

Tabela 2. Especificação de partículas viáveis em operação

Limites recomendados para a contaminação microbiológica (valores médios)				
Grau	Amostra volumétrica ativa (cfu/m ³)	Placas de sedimentação (diâmetro 90 mm - cfu/4 horas - tempo inferior pode ser utilizado)	Placas de contato (diâmetro 55 mm -cfu/placa)	Luva 5 dedos (cfu/luva) ¹
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

¹ – O limite disposto é a especificação para a luva direita bem como a esquerda, sendo necessário na rotina o teste de ambas as luvas do operador

Autor: Instrução Normativa N° 35 (ANVISA, 2019)

Para determinação dos pontos de amostragem de ambos os monitoramentos, é indicado que uma análise do *layout*, materiais, equipamentos, pessoas presentes, tipos de atividades realizadas, assim como, riscos potenciais para o produto devem ser analisadas, a fim de determinar um plano de amostragem de rotina baseado no risco de exposição do produto. (ANVISA, 2013).

A frequência destes monitoramentos deve seguir conforme recomendação da ANVISA, conforme estabelecido nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Frequência de monitoramento de partículas não viáveis

Classificação	Amostragem rotineira de partículas não viáveis (em operação)
Grau A (operações de envase asséptico)	Por toda a duração da operação
Grau B	Dias em que são executadas operações
Grau C	Semanalmente
Grau D	Não requerido

Autor: Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamentos de Ar e Monitoramento Ambiental (ANVISA, 2013).

Tabela 4. Frequência de monitoramento de partículas viáveis por técnica de amostragem

Classificação	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
Grau A (operações de envase asséptico)	Uma vez por turno	Por todo o tempo que a atividade de produção for realizada	Uma vez por turno	Uma vez por turno
Grau B	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente
Grau C	Semanalmente	Semanalmente	Semanalmente	N/A
Grau D	Mensalmente	Mensalmente	N/A	N/A

Autor: Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamentos de Ar e Monitoramento Ambiental (ANVISA, 2013).

3 ÁREAS LIMPAS

Um projeto de área limpa conta com diferentes frentes de engenharia, uma vez que envolvem conceitos elétricos, mecânicos e civil e estes devem estar em perfeita harmonia para que seja garantido um ambiente de acordo com a legislação vigente.

Conforme a NBR ISO 14644-3 é importante que sejam definidos os requisitos da área limpa entre o usuário e o fornecedor levando em consideração o propósito de utilização da área, parâmetros ambientais críticos, entrada de materiais, equipamentos, suprimentos e pessoas, bem como os requisitos dos processos e produtos.

Partindo deste princípio é importante salientar que as condições de ar destas áreas são essenciais para que o conceito de área limpa seja mantido e dentro deste item, a mesma norma regulamentadora explica que frequentemente as zonas mais limpas são circundadas por outras zonas com classificação menor de limpeza, permitindo que zonas com maior grau de limpeza seja reduzida para dimensões mínimas. Em contrapartida, a movimentação de materiais e pessoas entre zonas adjacentes podem elevar o risco de contaminação durante as transferências, sendo indicado que haja olhar crítico ao gerenciamento de fluxo de matéria e pessoas. A figura 1 exemplifica um gerenciamento de fluxo a fim de que a zona mais limpa esteja preservada e para que não haja mistura de produtos com resíduos ou entrada e saída de materiais e pessoas pela mesma linha de circulação.

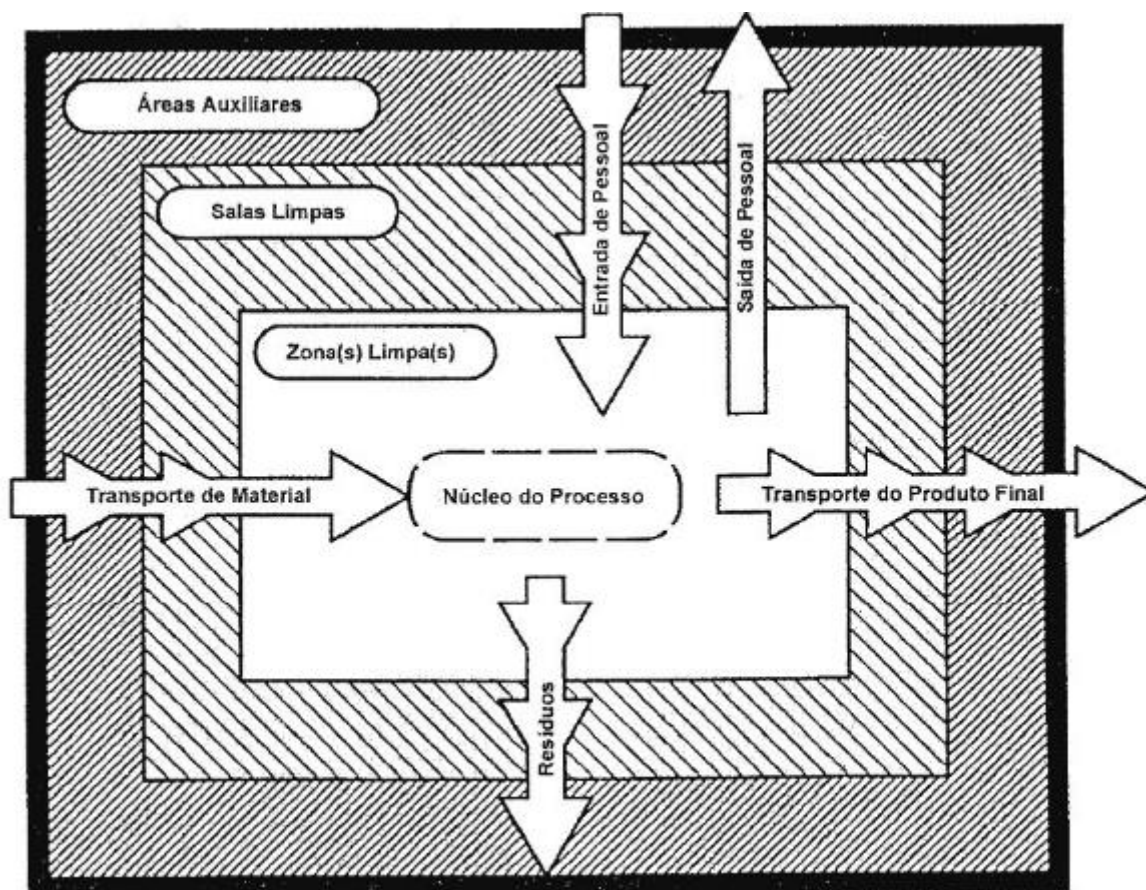


Figura 1. Exemplo de gerenciamento de fluxo em áreas limpas

Levando em consideração os graus de limpeza (A, B, C e D), a INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 35 (ANVISA, 2019), deixa claro que para a produção de medicamentos que não serão esterilizados terminalmente, como por exemplo, algumas vacinas e soros, os produtos devem ser preparados assepticamente. Ainda nesta legislação, alguns requisitos para obtenção de processos assépticos são abordados em relação a exigência de grau de limpeza indicada para cada etapa das atividades, como por exemplo, os materiais após lavagem devem ser manuseados minimamente em grau D, as preparações de soluções devem ser em grau C, o manuseio e o envase devem ser em área grau A circundado de uma área grau B.

3.1 Sistema AVAC e fluxo de Ar

Conforme o Guia de Ar e Monitoramento (ANVISA, 2013), o sistema AVAC refere-se a três funções principais, sendo aquecimento, ventilação e ar condicionado, porém, várias outras funções estão associadas aos sistemas de tratamento de ar, como arrefecimento, umidificação, renovação, ventilação, desumidificação e pressurização do ar no interior de determinado local.

O sistema de tratamento de ar utilizado para indústrias farmacêuticas em áreas produtivas pode ser dividido em subsistemas que do ponto de vista da BPF são basicamente: captação de ar externo, unidade de tratamento de Ar (UTA), insuflamento na área limpa, retorno do ar (recirculação) e tratamento do ar que será descartado.

A captação de ar externo deve ser afastada de locais que ofereçam contaminação ou calor, tais como chaminés ou descarte de ar contaminado de outras áreas produtivas e a entrada do duto de captação deve conter barreiras físicas a fim de interromper a entrada de insetos ou partículas de grandes dimensões no sistema. Com relação às UTAs, refere-se a uma caixa metálica que contém ventilador mecânico, elementos de aquecimento e arrefecimento, filtros, atenuadores de ruído e grelhas de entrada e saída de ar. Geralmente estão conectadas a dutos de distribuição, captação e retorno de ar. As principais funções realizadas pela UTA são ventilação, troca de calor, umidificação/desumidificação e filtração do ar.

A ventilação é responsável por fornecer movimentação e renovação do ar, a fim de remover contaminantes gerados dentro da área limpa, além de estar relacionada à criação e manutenção dos diferenciais de pressão.

O diferencial de pressão é um parâmetro importante para que sejam mantidos os diferentes graus de limpeza entre as áreas limpas e a mais recente INSTRUÇÃO NORMATIVA da ANVISA (2019) indica valor de referência de 10 a 15 pascais entre salas adjacentes de graus diferentes.

As pressões da área mais limpa, isto é, a área onde o medicamento injetável está sendo manipulado ou envasado devem ser positivas em relação às áreas adjacentes que possuem menor grau de limpeza a fim de que seja controlada a entrada de possíveis contaminantes. Para que sejam mantidos os diferenciais de pressão durante a abertura de portas, o PDA (2019) explica que antecâmaras podem ser projetadas a fim de manter uma cascata de pressão que proteja a área mais limpa e o produto em questão.

Com relação à filtração do ar, a NBR ISO 14644-4 explica que existem três níveis básicos de filtração que são recomendados, sendo uma pré-filtragem do ar externo, para garantir uma qualidade adequada ao suprimento de ar à UTA, filtragem secundária na UTA para proteger os filtros finais e filtragem final antes do insuflamento na área limpa.

Conforme ISPE (2009), o nível 1 é constituído de um filtro G4, utilizado como pré filtro que capta as partículas com maior dimensão ($> 3 \mu\text{m}$). Este filtro possui custo mais baixo e protege os filtros utilizados no nível 2. Para o nível 2 é sugerido utilização de um filtro classe F8 com eficiência para retenção de partículas com dimensão $>0.3 \mu\text{m}$; este tipo de filtro impede o acúmulo de detritos nos diversos componentes da UTA. No nível 3 pode ser utilizado novamente um filtro da classe F7/F8 ou HEPA, porém o PDA (2019) recomenda a utilização de filtros HEPA ou ULPA, principalmente para as classes mais limpas (Grau A e B). Este tipo de filtro impede que os contaminantes gerados na UTA contaminem a rede de distribuição de ar, além disso serve para prolongar a vida útil dos filtros terminais que fica localizado na insuflação da sala (ISPE, 2009). Os filtros HEPA possui eficiência mínima de 99,97% na retenção de contaminantes com dimensão $< 0.3 \mu\text{m}$, podendo considerar que o ar que entra na área limpa é isenta de contaminantes (ASHRAE, 2004).

A tabela 5 demonstra a eficiência dos filtros G4 e F7/F8 recomendados para as UTAs e a tabela 6 a eficiência dos filtros HEPA e ULPA.

Tabela 5. Classificação dos filtros G4 e F7/F8

Tipo de filtros	Classe	Eficiência gravimétrica média	Eficiência média para partículas de 0,4 µm
		<i>Eg</i> %	<i>Ef</i> %
Grossos	G 1	50 <i>Eg</i> 65	---
	G 2	65 <i>Eg</i> 80	---
	G 3	80 <i>Eg</i> 90	---
	G 4	90 <i>Eg</i>	---
Finos	F 5	---	40 <i>Ef</i> 60
	F 6	---	60 <i>Ef</i> 80
	F 7	---	80 <i>Ef</i> 90
	F 8	---	90 <i>Ef</i> 95
	F 9	---	95 <i>Ef</i>

Autor: NBR ISO 16401-3

Tabela 6. Classificação dos filtros HEPA e UPLC

Grupo	Classe	Valores Globais		Valores Locais	
		Eficiência [%]	Penetração máxima [%]	Eficiência [%]	Penetração máxima [%]
EPA	E10	85	15	-	-
	E11	95	5	-	-
	E12	99,5	0,5	-	-
HEPA	H13	99,95	0,05	99,75	0,25
	H14	99,995	0,005	99,975	0,025
ULPA	U15	99,9995	0,0005	99,9975	0,0025
	U16	99,99995	0,00005	99,99975	0,00025
	U17	99,999995	0,000005	99,999975	0,000025

Autor: EN1822:2009

Os filtros terminais são exigidos pelas boas práticas de fabricação para atender aos Graus A, B e C (PDA, 2019), este tipo de filtro é aplicado na insuflação, mas também pode ser aplicado ao retorno do ar (ISPE, 2009).

A NBR ISO 14644-4 apresenta quais os regimes de fluxo de ar existentes, porém, o fluxo de ar indicado para a produção de medicamentos injetáveis é o unidirecional (PDA, 2019), sendo que o ar limpo é insuflado na área de modo uniforme e unidirecional, conforme figura 3. Este tipo de fluxo de ar é obtido por meio de uma caixa de pressão localizada antes dos filtros, permitindo uma distribuição homogênea (SILVA, 2012).

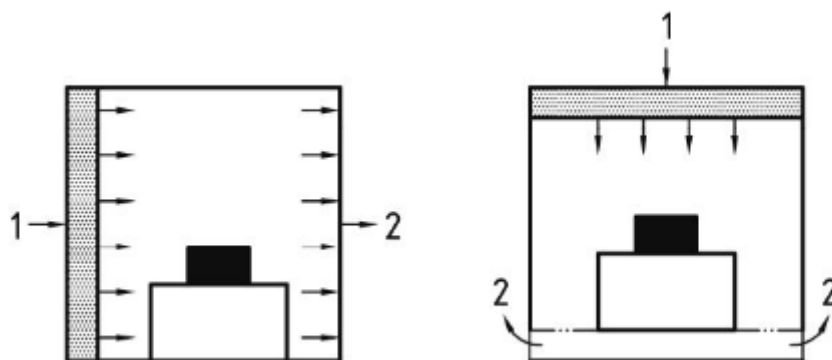


Figura 3. Exemplo de fluxo unidirecional, sendo que 1 é o sentido em que o ar é insuflado na sala e 2 é o retorno deste ar

3.2 Estruturas Físicas das Áreas Limpas

As instalações das áreas limpas são abordadas na INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 35 (ANVISA, 2019) principalmente em relação à limpeza e as condições de acúmulo de partículas, deixando implícito que no projeto dessas áreas deve ser considerado relevante o tipo de material utilizado, acabamentos que não permitam acúmulo de partículas ou promovam dificuldade na rotina de limpeza.

Levando em consideração os itens abordados acima, as estruturas físicas das áreas limpas iniciam com tipo de painéis isotérmicos que possuem a função de manter a temperatura menor do que ambientes externos. São utilizados na fabricação de vários componentes, como por exemplo, portas, paredes, armários, divisórias e bancadas.

Os materiais não devem propiciar geração ou retenção de partículas ou microrganismos, devem ser resistentes a impactos, oxidação e ser compatível com os desinfetantes utilizados para limpeza.

O PDA (2019) indica a construção do tipo modular, uma vez que são fáceis para instalação, possuem custos mais baixos, são expansíveis e possuem menor quantidade de emendas/vedação quando comparado com os tipos de construção tradicional.

Forros

Elemento da construção a fim de separar as estruturas de utilidades e piso técnico das áreas de produção. Geralmente o forro utilizado na maioria das indústrias é o autoportante, isto é, todos os equipamentos como o sistema de ar condicionado, dutos e iluminação podem ser acessados por meio deste (SILVA, 2012).

Paredes/Teto/Portas

Devem ser lisos, possuir acabamentos de vedação para que não haja escape de ar entre as salas adjacentes ou entrada de contaminação, além disso, devem ter os cantos arredondados, a fim de não proporcionar o acúmulo de partículas, além de auxiliar na recirculação do ar.

As chapas que constituem as paredes/teto devem ser galvanizadas e possuir pintura eletrostática ou inox, porém, algumas indústrias já estão utilizando o material em PVC (PDA, 2019).

Outra preocupação em relação ao teto é a iluminação da área, com relação ao tipo de luminária, uma vez que estas devem ser embutidas ao teto, sem cantos aparentes ou aberturas que proporcionem acúmulo de partículas.

As portas devem atender ao fluxo relacionado a ela, sendo assim, as dimensões e a necessidade de visores ou não deve atender ao fluxo em que está inserida, como por exemplo, fluxo de pessoas ou fluxo de materiais e equipamentos. Uma atenção especial às portas está relacionada à vedação, uma vez que estas são utilizadas entre áreas com diferentes graus de limpeza e participam das cascatas de diferencial de pressão. Os visores são constituídos por vidro duplo e podem existir ou não entre áreas para que haja comunicação visual entre os ambientes adjacentes.

Piso

Deve apresentar alta resistência e ser livre de fissuras ou rachaduras. Os materiais mais utilizados para pisos é o epóxi em multicamadas. É importante que o piso seja estruturado para receber altas cargas de peso e que dentro das áreas limpas haja espaço suficiente para limpeza adequada.

Antecâmaras

Antecâmaras são áreas que antecedem o principal ambiente de produção, com intuito de aumentar o grau de limpeza das áreas mais internas em relação ao processo produtivo. Elas podem servir materiais, equipamentos ou pessoas. O intertravamento das antecâmaras é obrigatório para que seja mantido o diferencial de pressão entre as áreas.

4 CONCLUSÃO

Considerando a importância do tema área limpa para a produção de medicamentos injetáveis, é possível concluir que a legislação brasileira está em concordância com associações internacionais, como *Parenteral Drugs Association* (PDA) em relação às tendências em materiais e estruturas, bem como parametrização e especificações para atendimento aos requisitos mínimos de manutenção do grau de limpeza das áreas limpas.

Conclui-se que para atendimento e manutenção das especificações do produto em questão, é necessário que a estrutura física para obtenção destes produtos esteja condizente com o grau de complexidade de cada etapa de produção. Além disso, é importante ressaltar que as condições de áreas limpas são alcançadas a partir de projetos e adequações estruturais que estão padronizadas e refletidas nas legislações e normas reunidas neste trabalho, porém, o envolvimento operacional e as condições de trabalho, têm grande influência na manutenção das condições assépticas e graus de limpeza. Sendo assim, considera-se de extrema importância que as áreas limpas sejam projetadas e monitoradas de acordo com as referências abordadas neste artigo, mas que a rotina destas áreas deve ser frequentemente revista com relação aos treinamentos operacionais e revisão das etapas de processo.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, 6º ed., Brasília, 2019, p.685.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica*. 1. ed. – Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013. 56 p

ASSOCIAÇÃO DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR ISSO 14644-1: Salas limpas e ambientes controlados associados: Parte 1: Classificação da limpeza do ar por concentração de partículas*, Rio de Janeiro. 2ºEd.,2019.

ASSOCIAÇÃO DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR ISO 14644-3: Salas limpas e ambientes controlados associados: Parte 3: Métodos de Ensaio*, Rio de Janeiro. 2009.

ASSOCIAÇÃO DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR ISO 14644-4: Salas limpas e ambientes controlados associados: Parte 4: Projeto, construção e partida*, Rio de Janeiro. 2004.

ASSOCIAÇÃO DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR ISO 16401-3:Instalações de ar-condicionado – Sistemas centrais e unitários: Parte 3: Qualidade do ar interior*, Rio de Janeiro. 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 301, de 21 de agosto de 2019, Dispõe sobre diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/RDC_301_2019_.pdf/2e049461-1e8a-4bbb-8e09-8d3c04dea07d > Acessado em: 25/01/2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº35, de 21 de Agosto de 2019, Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos estéreis. ANVISA. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-35-de-21-de-agosto-de-2019-211914062> >Acessado em: 26/02/2020.

European Committee for Standardization (CEN): *EN 1822-5:2009, High efficiency air filters (EPA, HEPA and ULPA)*, 2009.

Heating Ventilation and Air conditioning, (HVAC): *INSPE*, 2009.

PEARSON, F. C. Pyrogens Endotoxins, LAL Testing and Depyrogenation. *New York, NY: Marcel Dekker*, p. 3-7, 11-14, 23-44, 89- 214, 1985.

Understanding Farmaceutical Cleanroom Design. *ASHRAE Journal*, 2004.

SILVA, Rodolfo Guilherme de Carlos Silva. MELO, Jair Candido. *Projeto conceitual Sala Limpa*.2012, 41p. Monografia (Graduação em Engenheiro Eletricista) – Universidade Vale do Paraíba, São José dos Campos – SP.

WORKSHOP ASEPTIC PROCESSING, 2019, São Paulo. Anais... São Paulo: PDA, 2019.