

Classificação de Áreas Limpas

Autor: Elisa Krippner é Coordenadora do Núcleo Científico da SBCC e Gerente de Validação da SPL Engenharia

Contato: elisa.krippner@spl.com.br

Por: Elisa Krippner

Dúvidas e confusões têm acontecido quando se trata de terminologias e conceitos sobre classificação de áreas limpas. Grau A, B, C, D, classe A, B, C, D, classe 100, 10 000, 100 000 ou ISO Classe 5, 7, 8? Como especificar as classes de uma área limpa? Qual a terminologia que deve ser utilizada?

Diversas normas, legislações e guias de GMP são normalmente utilizados para a classificação de áreas limpas. Estes documentos utilizam terminologias e conceitos diferentes para classificação de áreas limpas e possuem pequenas diferenças entre os limites máximos admissíveis.

Este artigo tem o objetivo de esclarecer algumas dúvidas que frequentemente têm aparecido sobre a classificação de áreas limpas e apresentar sucintamente alguns documentos mais comumente utilizados no Brasil para classificação de áreas limpas. Para maiores detalhes sobre a classificação de áreas limpas, consultar os documentos de referência.

Áreas classe 100, 10 000 e 100 000

A classificação de áreas limpas em classe 100, 10 000 e 100 000 foi comumente utilizada no Brasil, até a publicação da norma ISO 14644-1 em 1999. Esta classificação foi estabelecida pela *U.S. Federal Standard 209* e a designação da classe era definida como o número máximo de partículas em suspensão no ar $\geq 0,5 \mu\text{m}$ por pé cúbico, permitido para uma sala limpa de uma determinada classe. Por exemplo, em uma sala classe 10 000, o

número máximo de partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ permitido seria de 10 000 partículas/ft³.

A FS 209 era uma norma americana e, nas suas primeiras versões, todas as unidades utilizadas eram as unidades inglesas. Na revisão E, esta norma já apresentava, além das unidades inglesas, as unidades métricas correspondentes.

Em 2001 a FS 209-E foi cancelada e substituída pelas partes 1 e 2 da norma ISO 14644.

O período de transição entre a classificação da área limpa conforme FS 209 e a classificação conforme a ISO 14644-1 não foi fácil para os usuários. Na classificação estabelecida pela FS 209 era muito fácil lembrar o limite máximo permitido para partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ por pé cúbico, pois este era a designação da classe. Na classificação de áreas limpas estabelecida pela ISO, o número da classe está relacionado com partículas de $0,1 \mu\text{m}$ ao invés de $0,5 \mu\text{m}$, como era na FS 209 (ver tabela 6). Era necessário fazer uma correlação entre as classes estabelecidas pela FS 209 e as classes estabelecidas pela ISO 14644-1. Por exemplo, a ISO classe 5 é equivalente à classe 100, a ISO classe 7 é equivalente à classe 10 000 e assim por diante.

Em 2004, o FDA publicou o documento *FDA Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice*. Este documento continua a utilizar a terminologia estabelecida pela FS 209 (classe 100, 10 000 e 100 000), mas já apresenta uma tabela que faz correlação com a classificação ISO (ver tabela 1). Este documento também apresenta uma correlação com a EU GMP (*EudraLex Volume 4 –*

Tabela 1 – Classificação de ar conforme FDA

Classificação da Área Limpa (partículas $0,5 \mu\text{m}/\text{ft}^3$)	Designação ISO	Partículas/ $\text{m}^3 \geq 0,5 \mu\text{m}$	Amostragem ativa do ar Níveis de ação (UFC/ m^3)	Placas de sedimentação Níveis de ação (diâm. 90 mm; UFC/4 horas)
100	5	3 520	1	1
1 000	6	35 200	7	3
10 000	7	352 000	10	5
100 000	8	3 520 000	100	50

EU Guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products).

Com a publicação do documento do FDA, a designação de classe 100, 10 000 e 100 000 continua sendo válida, apesar da FS 209 estar cancelada.

Conforme o documento do FDA, uma vez definida a classificação da sala limpa (100, 1 000, 10 000 ou 100 000), o limite de classe está automaticamente definido para:

- Partículas em suspensão no ar $\geq 0,5 \mu\text{m}$;
- Partículas viáveis obtidas a partir da amostragem ativa do ar e das placas de sedimentação.

O documento do FDA estabeleceu os limites somente para as partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$. Os limites para as partículas $\geq 5,0 \mu\text{m}$ não foram estabelecidos pelo FDA.

Vale a pena ressaltar que quando falamos que uma sala é classe 10 000, por exemplo, para que a especificação seja completa, precisamos completar com o estado ocupacional desta sala, ou seja, precisamos dizer que a sala é classe 10 000 em repouso ou em operação, pois o documento do FDA não especifica o estado ocupacional da sala, em se tratando de partículas em suspensão no ar.

Ao contrário das partículas em suspensão no ar, FDA estabelece que os níveis de ação para contaminação microbiológica, tanto para as amostragens ativas quanto para as amostragens passivas, são para as áreas em operação.

Áreas grau A, B, C ou D

A designação da área limpa em grau A, B, C ou D está baseada na EU GMP. A revisão vigente deste documento é de 2008. Para a classificação de áreas limpas, a EU GMP estabelece os limites para as partículas em suspensão no ar, nos estados ocupacionais “em repouso” e “em operação” (ver tabela 2). A EU GMP também estabelece os limites para a contaminação microbiológica durante o monitoramento “em operação” (ver tabela 3).

Desta forma, quando falamos que uma determinada sala é de grau C, automaticamente os limites máximos para as partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ e $\geq 5,0 \mu\text{m}$ estão definidos para esta sala, na condição “em repouso” e “em operação”. Assim como para as partículas em suspensão no ar, os limites máximos admissíveis de contaminação microbiológica durante a operação também estão definidos para cada grau de sala, tanto para a amostragem ativa do ar quanto para a amostragem passiva.

Vale a pena ressaltar que diferentemente do guia do FDA, a EU GMP também define os limites para as partículas $\geq 5,0 \mu\text{m}$, além das partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$.

As tabelas 2 e 3 são estabelecidas na EU GMP 2008.

Organização Mundial de Saúde (OMS ou WHO em inglês) adota o mesmo sistema da EU GMP para classificação de áreas limpas, denominando as áreas limpas em graus A, B, C ou D.

Tabela 2 – Limites para partículas em suspensão no ar

Grau	Número máximo permitido de partículas por m^3 igual ou maior que o tamanho especificado			
	Em repouso		Em operação	
	$\geq 0,5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\geq 0,5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$
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	

Tabela 3 – Limites recomendados para monitoramento microbiológico de áreas limpas durante operação

Grau	Limites recomendados para contaminação microbiológica			
	Amostra de ar UFC/ m^3	Placas de sedimentação (diâm. 90 mm) UFC/4 horas	Placas de contato (diâm. 55 mm) UFC/placa	Teste de contato de luva 5 dedos UFC/luva
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

O documento da OMS (*WHO TRS 902 – 2002 – Annex 6 – Good Manufacturing Practices for Sterile Products*) apresenta duas tabelas, com limites para partículas em suspensão no ar e para contaminação microbiológica, similares às tabelas da EU GMP (tabelas 2 e 3), com diferença somente em alguns valores estabelecidos como limite. Esta diferença é devido às últimas revisões da EU GMP, ocorridas em 2003 e 2008, onde estes limites sofreram modificações.

O documento da OMS traz uma interessante tabela que faz uma correlação entre a classificação de áreas limpas conforme diversos documentos de referência, como mostra a tabela 4.

RDC 210 da ANVISA é o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos vigente no país. A RDC 210 classifica as áreas limpas em grau A, B, C ou D, conforme as características da qualidade do ar. A classificação de áreas limpas estabelecida na RDC 210 está baseada no documento técnico da OMS – *WHO Technical Report Series*, No. 902, 2002.

Conforme a RDC 210, quando falamos que uma sala é de grau A, B, C ou D, o número máximo de partículas em suspensão no ar permitido para as condições “em repouso” e “em operação” está claramente definido, como podemos ver na Tabela 5.

Apesar da RDC 210 ser baseada no documento da OMS, ela não apresenta a tabela com os limites máximos admissíveis para contaminação microbiológica,

para cada grau de sala limpa, como o documento TRS-902 da OMS.

A RDC 210 está atualmente sendo revisada pela ANVISA e, em 13 de janeiro de 2009, a ANVISA publicou a Consulta Pública nº 03 – Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Após a consolidação dos comentários, a CP-03 será publicada como uma RDC e esta nova RDC substituirá a RDC 210.

A CP-03 utiliza a mesma classificação de áreas limpas da EU GMP e os limites máximos admissíveis para as partículas em suspensão no ar e para contaminação microbiológica são os mesmos adotados pela EU GMP/2008 (tabelas 2 e 3 respectivamente). A diferença entre CP-03 e EU GMP está na terminologia para a designação de áreas limpas: para a CP-03, as áreas limpas são de Classe A, B, C ou D ao invés de Grau A, B, C ou D.

Tanto a EU GMP quanto a CP-03 da ANVISA fazem referência à norma ISO 14644-1 para classificação de áreas limpas quanto a partículas em suspensão no ar.

Classificação conforme ISO 14644-1 e NBR ISO 14644-1

A norma NBR ISO 14644-1 de 2005 – Salas limpas e ambientes controlados associados – Parte 1: Classificação da limpeza do ar – é uma norma da ABNT equivalente à norma ISO. É a tradução brasileira da norma

Tabela 4 – Classificação de áreas limpas quanto a partículas em suspensão no ar

WHO (GMP)	EUA (209 E)	EUA (habitual)	ISO/ TC (209)	EU (GMP)
Grau A	M 3.5	Classe 100	ISO 5	Grau A
Grau B	M 3.5	Classe 100	ISO 5	Grau B
Grau C	M 5.5	Classe 10 000	ISO 7	Grau C
Grau D	M 6.5	Classe 100 000	ISO 8	Grau D

Tabela 5 – Classificação de ar conforme RDC 210

Grau	Número máximo permitido de partículas por m ³ de ar			
	Em repouso		Em operação	
	0,5-5,0 µm	Acima de 5,0 µm	0,5-5,0 µm	Acima de 5,0 µm
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Não definido	

Tabela 6 – Classes de limpeza do ar para partículas em suspensão						
Número de classificação ISO (N)	Limites máximos de concentração (partículas/m ³ de ar) para partículas iguais ou maiores que os tamanhos considerados					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Classe 1	10	2				
ISO Classe 2	100	24	10	4		
ISO Classe 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Classe 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Classe 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Classe 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Classe 7				352 000	83 200	2 930
ISO Classe 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Classe 9				35 200 000	8 320 000	293 000

ISO 14644-1 de 1999.

Diferentemente das resoluções da ANVISA e dos guias de GMP publicados pelos diversos órgãos regulatórios internacionais como FDA, EMEA, OMS, etc., a NBR ISO 14644-1 não é uma norma específica para as indústrias farmacêuticas. Ela é aplicável para salas limpas em geral, instaladas nas diversas indústrias como: farmacêutica, veterinária, microeletrônica, espacial, etc., e é utilizada para classificação das salas limpas quanto a partículas em suspensão no ar, ou seja, esta norma não trata de contaminação por microorganismos.

A NBR ISO 14644-1 estabelece 9 classes de limpeza do ar, de ISO Classe 1 a ISO Classe 9. A classificação conforme a NBR ISO 14644-1 não define o estado de ocupação da sala. Ao especificar uma sala limpa conforme esta norma é necessário completar com o estado ocupacional, ou seja, é necessário dizer que a sala é ISO Classe 7 em repouso, por exemplo. Para classificação de uma sala limpa é importante também informar o tamanho de partícula de interesse, uma vez que esta norma estabelece vários tamanhos de partícula (ver tabela 6).

A Tabela 6 mostra a classificação conforme NBR ISO 14644-1.

Conclusão

Como podemos notar, existem vários documentos que são utilizados como referência para a classificação de salas limpas e todos eles são válidos.

A designação de classe das áreas limpas depende

da legislação ou do guia GMP que a empresa venha a adotar.

É importante que o usuário saiba fazer uma correlação entre a classificação adotada pela sua empresa e as outras existentes, pois em uma auditoria, o auditor pode usar uma outra terminologia e, no entanto, é exatamente a mesma classificação que a empresa possui.

Referências

- ABNT NBR ISO 14644-1 (2005) – Salas limpas e ambientes controlados associados – Parte 1: Classificação da limpeza do ar.
- RDC 210 / 2003 – ANVISA – Anexo 1 – Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos.
- Consulta Pública nº 03 de 13/01/2009 – ANVISA – Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
- *EudraLex Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products – February/2008.*
- *FDA Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice – September/2004.*
- *WHO TRS 902 – 2002 – Annex 6 – Good Manufacturing Practices for Sterile Products.*
- *PIC/S PE 009-8 – 15 January 2009 – Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products.*