

plastlabor

10



plastlabor

10

TESTE DE EFICÁCIA DE DESINFETANTES

Vitorio dos Santos Junior, Ph.D.

FACILITADOR

Biólogo (Unesp) , PhD em Bioquímica de Microrganismos (Unicamp)
Professor titular de Bioquímica, Microbiologia e disciplinas afins da Universidade Paulista e Faculdades Adamantinenses Integradas (até 2013)
Experiência (25 anos) em Indústria Alimentícia e Farmacêutica nas áreas de Microbiologia e Controle de Qualidade, Sistemas da Qualidade e Produção (Manipulação, Envase e Embalagem)
Especialista de Microbiologia na Eurofarma



DESINFETANTES

Requisitos para áreas de processamento asséptico incluem pisos, paredes e tetos de fácil limpeza que tenham superfícies lisas e não porosas; controles de partículas, temperatura e umidade; e procedimentos de limpeza e desinfecção para produzir e manter condições assépticas.

Esses controles, combinados com uma avaliação cuidadosa e completa dos agentes químicos usados para o programa de limpeza e desinfecção, devem levar à obtenção dos padrões de limpeza especificados e ao controle da contaminação microbiana dos produtos.

A avaliação de eficácia de desinfetantes em instalações farmacêuticas, de biotecnologia, de dispositivos médicos e ambientes controlados associados, juntamente com a validação do processo de limpeza e desinfecção, está prevista nos documentos das agências reguladoras ao redor do mundo e são motivo de inúmeros apontamentos em auditorias.

EFICÁCIA DOS DESINFETANTES

As soluções desinfetantes são usadas para inibir ou eliminar os microrganismos de forma indiscriminada ou seletiva, quando aplicados em objetos inanimados ou ambientes.

Diferentes substâncias químicas, de grupos químicos distintos são utilizadas para esta finalidade, porém poucas são ativas contra todos os tipos de microrganismos, o que leva à necessidade de escolher os agentes químicos mais apropriados para o uso pretendido.

O estudo de avaliação da eficácia tem como objetivo comprovar a eficiência da solução desinfetante, na concentração de uso em diferentes superfícies contra os microrganismos e em tempos de contato desafiados. A adequação, eficácia e limitações dos agentes e procedimentos desinfetantes devem também ser avaliados. A eficácia desses desinfetantes e procedimentos deve ser medida por sua capacidade de garantir que os contaminantes em potencial sejam adequadamente removidos das superfícies.

ASPECTOS REGULATÓRIOS

IN 35/2019 - Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis

Art. 86. Sempre que desinfetantes forem usados, deve ser empregado mais de um tipo em esquema rotacional.

Parágrafo único. O monitoramento da efetividade da sanitização deve ser realizado regularmente, com o fim de detectar o desenvolvimento de cepas resistentes.

O novo draft do Annex 1 do PIC/S traz que:

4.37 The disinfection process should be validated. Validation studies should demonstrate the suitability and effectiveness of disinfectants in the specific manner in which they are used and should support the in-use expiry periods of prepared solutions.

WARNING LETTERS (Form FDA 483)

Ausência de formalização de Controle de Contaminação “Your firm has not established procedures designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile.” Warning Letter dated February 22, 2012

Uso de desinfetantes não qualificados “Your disinfectant qualification for (b)(4) and (b)(4) bi-spore disinfectants documented that the log reduction criteria (Bacteria>4, Fungi>3) was not met when challenged with multiple organisms in a variety of surfaces. After disinfection, you recovered *Micrococcus luteus* on vinyl, (b)(4), stainless steel, glass and wall laminate and *Enterobacter cloacae*, *Rhodococcus sp*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Methylobacterium mesophilicum* and, *Acinetobacter Iwoffii* on glass. However your procedures for routine cleaning of the aseptic manufacturing area continue to require the use of unqualified disinfectants during days (b)(4) through (b)(4) of your disinfection program.” Warning Letter dated October 7, 2011

Teste não realizado em superfícies “The qualification of your disinfectant (b)(4) failed to demonstrate that it is suitable and effective to remove microorganisms from different surfaces. Specifically, this disinfectant failed to meet the qualification criteria when challenged with multiple organisms.” Warning Letter dated October 7, 2011.

Falha de execução do teste de eficácia “We note that the cGMP violations listed in this letter include similar violations to those cited in the previous inspection in February 2008 [...] 3) failure to adequately conduct disinfectant efficacy studies, and 4) inadequate quality control unit oversight.” Warning Letter dated July 14, 2011.

PRINCIPAIS GUIAS

USP <51> - Antimicrobial Effectiveness Testing - AMPET

O Teste de Desafio do Preservativo é o método mais comum utilizado para avaliar a eficácia de conservantes (preservativos) em cosméticos, produtos de higiene pessoal e medicamentos.

USP <1072> - Disinfectants and Antiseptics – Disinfectant Challenge Test

O capítulo trata do uso de substâncias que levam a eliminação, inativação, remoção e redução de microorganismos contaminantes em níveis considerados seguros por padrões e regulamentos da indústria farmacêutica. O Teste de eficácia de sanitizantes é o método mais comum utilizado pela Indústria Farmacêutica para garantir que os produtos utilizados na sanitização de superfícies tenham capacidade de manter estado de controle das áreas de fabricação de medicamentos estéreis e não estéreis. Porém não há um guia claro de como conduzir os estudos e há citação do teste proposto pela AOAC (Association of Official Analytical Chemists) como referência.

PRINCIPAIS MÉTODOS

- AOAC - Use-dilution Test Methods (955.14, 955.15, 964.02)
- AOAC - Hard surface carrier test method
- AOAC - Sporicidal Activity of Disinfectants (966.04)
- AOAC - Germicidal Spray Products
- ASTM (American Society for Testing and Materials) E2614-15 (2020) - Standard Guide for Evaluation of Cleanroom Disinfectants
- ASTM E2111, Standard Quantitative Carrier Test Method to Evaluate the Bactericidal, Fungicidal, Mycobactericidal, and Sporicidal Potencies of Liquid Chemical Microbicides
- ASTM E2197 Standard Quantitative Disk Carrier Test Method for Determining the Bactericidal, Virucidal, Fungicidal, Mycobactericidal and Sporicidal Activities of Liquid Chemical Germicides
- ASTM E2315 Standard Guide for Assessment of Antimicrobial Activity Using a Time-Kill Procedure
- ASTM BS EN13697 Chemical Disinfectants and Antiseptics. Quantitative Non-Porous Surface Test for the Evaluation of Bactericidal and/or Fungicidal Activity of Chemical Disinfectants used in Food, Industrial, Domestic and Institutional Areas

SERVIÇOS DISPONÍVES

- AOAC Use Dilution Test (955.14, 955.15, and 964.02) Disinfectant Testing
- AOAC Use Dilution Tests Modified for Spray Products (961.02) Disinfectant Testing
- AOAC Chlorine (Available) in Disinfectants Germicidal Equivalent Concentration Test 955.16 Disinfectants Testing
- AOAC Fungicidal Activity Tests (955.17) Disinfection Testing
- AOAC Sporadically efficacy test (966.04) Disinfectant Testing
- AOAC Germicidal Spray Products Test Disinfectant Testing
- AOAC Germicidal and Detergent Sanitizing Action of Disinfectants Test (960.09) Disinfectant Testing
- AOAC Tuberculocidal Activity Test (965.12) Disinfectant Testing
- AOAC Disinfectants (Water) for Swimming Pools 965.13 Disinfectant Testing
- Contact lenses disinfectant test
- Disinfectant Kill Time Test
- EPA Pre-Saturated Towelettes Test Disinfection Testing
- EPA Quantitative Suspension Method for Tuberculocides Disinfection Testing
- EPA submission, DIS/TSS Disinfectant Testing
- Minimum Inhibitory or lethal Concentration (MIC) Disinfectant Testing
- Bactericidal Efficacy Testing
- Tuberculocidal Efficacy Testing
- Fungicidal Efficacy Testing

USP <1072>

Para demonstrar a eficácia de um desinfetante é necessário realizar os seguintes testes:

1. Use dilution test (Concentrações e tempos de contato x microrganismos farmacopeicos e isolados ambientais)
2. Surface challenge test (Concentração e tempo de contato x microrganismos farmacopeicos e isolados ambientais x superfícies de uso – *coupon* de 25 cm²).
Citação de uso de métodos de swabs, rinsagem ou placas de contato para recuperação dos microrganismos do teste
3. Comparação estatística da frequência de isolados (número e tipo de microrganismos) antes e depois da implementação de um novo desinfetante

Outras citações relevantes:

1. Necessidade de redução de no mínimo 3 logs para bactérias vegetativas e 2 log para esporos bacterianos
2. Avaliar a eficácia do neutralizante e sua habilidade de recuperar os microrganismos utilizados nos testes podem ser demonstrados utilizando ambos os métodos

USP <1072>

Table 5. Typical Challenge Organisms

AOAC Challenge Organisms	Typical Environmental Isolates
Bactericide: <i>E. coli</i> , ATCC 11229; <i>S. aureus</i> , ATCC 6538; <i>P. aeruginosa</i> , ATCC 15442	Bactericide: <i>M. luteus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Corynebacterium jeikeium</i> , <i>P. vesicularis</i>
Fungicide: <i>C. albicans</i> , ATCC 10231 or 2091; <i>Penicillium chrysogenum</i> , ATCC 11709; <i>A. brasiliensis</i> , ATCC 16404	Fungicide: <i>P. chrysogenum</i> , <i>A. brasiliensis</i>
Sporicide: <i>B. subtilis</i> , ATCC 19659	Sporicide: <i>B. sphaericus</i> , <i>B. thuringiensis</i>

Table 6. Typical Surfaces to be Decontaminated by Disinfectants in a Pharmaceutical Manufacturing Area

Material	Application
Stainless steel 304L and 316L grades	Work surfaces, filling equipment, and tanks
Glass	Windows and vessels
Plastic, vinyl	Curtains
Plastic, polycarbonate	Insulation coating
Lexan® (plexiglass)	Shields
Epoxy-coated gypsum	Walls and ceilings
Fiberglass-reinforced plastic	Wall paneling
Tyvek®	Equipment wraps
Terrazzo tiles	Floors

Determinação dos microrganismos residentes / “in house” / isolados ambientais

1. Necessidade de conhecimento da microbiota proveniente de isolados de monitoramento ambiental

Incluir achados de outros tipos de monitoramento? Tem sazonalidade? Programa de Monitoramento Ambiental é robusto? Tem procedimentos precisos de identificação? Somente achados em OOS são identificados? Microrganismos de classe C e D entram nas rotinas de identificação? Quantos microrganismos são necessários?

2. Contínua avaliação de tendência para garantir validade dos estudos de eficácia que pode ser readequados em razão de mudanças no cenário microbiológico

3. Capacidade de garantir o microrganismo em condições fisiológicas adequadas para a realização dos testes de eficácia e em outros testes do CQ

Avaliação da capacidade / custo do laboratório em manter os isolados em slants / placas *versus* aquisição de serviço de liofilização com população quantificada e identificação em laboratório creditado

SELEÇÃO DOS MICRORGANISMOS IN HOUSE

	Microorganism	Examples
More Resistant  Less Resistant	Prions	Scrapie, Creutzfeld-Jacob disease, Chronic wasting disease
	Bacterial Spores	<i>Bacillus</i> , <i>Geobacillus</i> , <i>Clostridium</i>
	Protozoal Oocysts	<i>Cryptosporidium</i>
	Helminth Eggs	<i>Ascaris</i> , <i>Enterobius</i>
	Mycobacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. chelonae</i>
	Small, Non-Enveloped Viruses	Poliovirus, Parvoviruses, Papilloma viruses
	Protozoal Cysts	<i>Giardia</i> , <i>Acanthamoeba</i>
	Fungal Spores	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
	Gram negative bacteria	<i>Pseudomonas</i> , <i>Providencia</i> , <i>Escherichia</i>
	Vegetative Fungi and Algae	<i>Aspergillus</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Candida</i> , <i>Chlamydomonas</i>
	Vegetative Helminths and Protozoa	<i>Ascaris</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i>
	Large, non-enveloped viruses	Adenoviruses, Rotaviruses
	Gram positive bacteria	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>
	Enveloped viruses	HIV, Hepatitis B virus, Herpes Simplex virus

From McDonnell, "Antisepsis, Disinfection, and Sterilization: Types, Action, and Resistance" 2007, ASM Press

ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO

Os fatores a serem considerados ao planejar um estudo de desinfetante incluem:

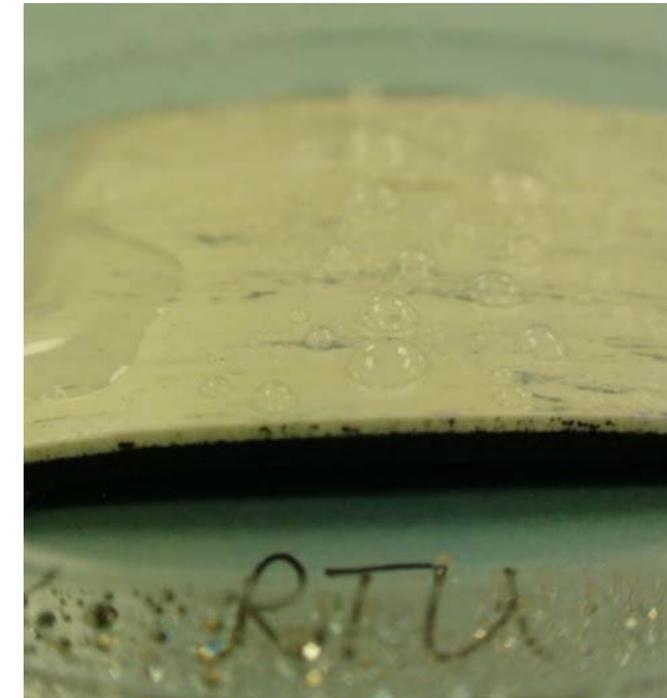
1. Qual agente químico usar, Desinfetante? Esporicida? Ambos?
2. Quais e quantos microrganismos usar para o teste de desafio? Culturas de referência? Isolados ambientais? Ou ambos?
3. Como ter disponíveis os isolados ambientais?
4. Quais e quantas superfícies testar? 5x5 cm ou 2x2 cm?
5. Qual método de teste usar - Teste de suspensão? Teste de superfície?

CONSIDERAÇÕES DO TESTE

Além das considerações relacionadas aos desinfetantes mencionadas anteriormente, os seguintes elementos técnicos, entre outros, devem ser considerados seriamente durante o desenvolvimento do escopo do estudo:

- Preparação dos *coupons* (desenvolvimento, esterilização, disponibilização ao teste)
- Preparação dos microrganismos (inóculo) e Inoculação de coupon
- Condições de secagem para viabilidade ideal do microrganismo
- Preparação do desinfetante
- Determinação e teste do tempo de expiração para desinfetantes
- Neutralização dos coupons e recuperação dos sobreviventes
- Critérios de desempenho do desinfetante (por exemplo, tempo de contato e concentração)

COUPONS



SUSPENSÃO *versus* SUPERFÍCIE

Em geral, as avaliações da eficácia do desinfetante são feitas usando métodos baseados em suspensão ou métodos baseados em *coupons* / superfícies.

Os métodos de suspensão avaliam a redução de uma população de organismos conhecida inoculada diretamente em uma amostra do desinfetante líquido. Após a inoculação e a observação de um tempo de contato predeterminado, as amostras da substância inoculada são removidas, neutralizadas e avaliadas quanto aos sobreviventes em comparação com uma suspensão de controle não tratada.

Em contraste, os testes baseados em *coupons* / superfícies são mais rigorosos e envolvem a criação de um filme de organismo seco em tipos de superfície representativos que melhor simula o ambiente contaminado. As superfícies são então expostas com o desinfetante utilizando um procedimento de uso simulado. Após um tempo de contato pré-determinado, cada superfície é neutralizada e os organismos sobreviventes são enumerados de forma quantitativa para comparação com superfícies não tratadas.

PORQUE TESTAR SUPERFÍCIES?

Table 1: Example of Differences in Microorganism Reduction Found on Multiple Surface Types Using the Same Product

Active Ingredient (5 min. Exposure Time)	Log ₁₀ Reduction of Environmental Isolate (<i>Staphylococcus</i> sp.) on the Following Routine Surfaces							
	PVC	Lexan	Vinyl	Epoxy	Stainless Steel	Poly-propylene	Glass	Poly-ethylene
Peracetic acid/ Hydrogen peroxide	>4.62	>4.45	>4.38	>4.25	>4.67	>4.21	>4.55	>4.32
Quaternary Ammonium	>4.21	>4.12	2.78	4.66	>4.23	2.62	>4.35	>4.6
Hydrogen Peroxide	1.62	1.15	<1.21	1.87	>3.79	<0.87	1.72	1.25
Sodium Hypochlorite	>4.03	>4.36	>4.83	>4.20	>3.85	3.94	>4.54	>4.62
Alkaline Phenolic	>4.03	>4.36	2.57	4.20	>3.85	<1.02	>4.54	1.68



AOAC - USE-DILUTION TEST METHODS (955.14, 955.15, 964.02)

AOAC Hard surface carrier test method

Este método de teste foi desenvolvido para uso no desenvolvimento de produtos e para a geração de dados de eficácia do produto. Este método de teste permite a recuperação em diferentes superfícies com um volume conhecido do organismo de teste em diferentes tempos de contato com o desinfetante testado. A incorporação de controles também pode determinar a carga inicial de unidades formadoras de colônias (UFC) de organismos nos *coupons* de teste e qualquer perda em UFC após a secagem obrigatória do inóculo.

Este método de teste deve ser realizado por pessoas com treinamento em microbiologia e em instalações projetadas e equipadas para trabalhar com agentes infecciosos no nível de biossegurança apropriado.

PREPARAÇÃO DO TESTE

DESAFIOS:

Considerar todas as variáveis de execução do teste na elaboração do protocolo

Determinar e obter as superfícies estéreis para o teste

Organizar a estrutura laboratorial necessária para a execução do teste

Garantir o controle da população do inóculo inicial (Etapa crítica)

Definir momento da realização dos controles (Depende estrutura do laboratório e experiência dos analistas)

EXEMPLO OTIMIZAÇÃO DO TESTE

CONTROLE QUANTITATIVO DA POPULAÇÃO DO INÓCULO

Microrganismos Epower™ - Microbiologics®

São preparações de microrganismos liofilizadas e quantitativas para serem utilizadas em laboratórios industriais para fins de controle de qualidade. Um único microrganismo Epower pode ser utilizado como inoculação individual ou diversas espécies podem ser combinadas e utilizadas na inoculação de populações mistas.

Essas preparações de micro-organismos são rastreáveis na Coleção Americana de Tipos de Cultura (American Type Culture Collection, ATCC®) ou outra referência autêntica de coleção de cultura.

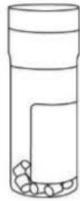
EXEMPLO OTIMIZAÇÃO DO TESTE

Os microrganismos Epower estão disponíveis em uma variedade de concentrações de inoculação

Concentração da pílula	Exemplos de concentração (CFU/ml) no volume de fluido hidratante especificado		
	1 ml	10 ml	100 ml
E2	100 – 999	10 – 99	1 – 9
E3	1000 – 9999	100 – 999	10 – 99
E4	10.000 – 99.999	1000 – 9999	100 – 999
E6	1.000.000 – 9.999.999	100.000 – 999.999	10.000 – 99.999
E7	10.000.000 – 99.999.999	1.000.000 – 9.999.999	100.000 – 999.999
E8	100.000.000 – 999.999.999	10.000.000 – 99.999.999	1.000.000 – 9.999.999

EXEMPLO OTIMIZAÇÃO DO TESTE

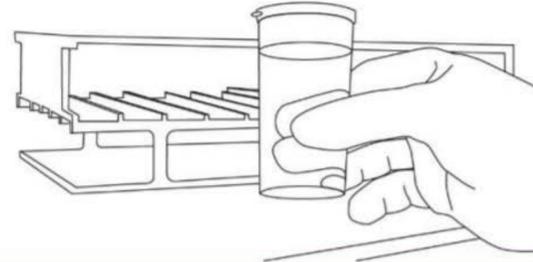
1



Remova o frasco de pílulas do armazenamento refrigerado e deixe-o se equilibrar com a temperatura ambiente.

2

Antes da utilização, aqueça os fluidos de diluição e hidratação a 34°C – 38°C. Recomenda-se um tampão fosfato estéril com pH 7,2 para a hidratação da preparação liofilizada.



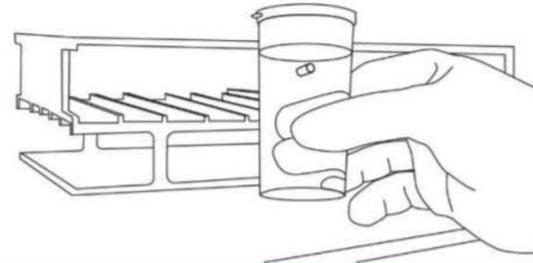
3



Com um fórceps estéril, transfira a(s) pílula(s) de micro-organismos Epower™ para o fluido hidratante. Não remova o dessecante do frasco. Recoloque a rolha e a tampa no frasco imediatamente e retorne à temperatura de 2°C – 8°C.

4

Coloque a suspensão de micro-organismos em uma incubadora de 34°C – 38°C por 30 minutos para garantir uma hidratação completa.



5



Imediatamente após a incubação, misture o material hidratado até obter uma suspensão homogênea.

6

Prossiga com a inoculação de acordo com o protocolo do laboratório. A inoculação deve ser completa em até 30 minutos do processo de hidratação para evitar uma alteração na concentração da suspensão de inoculação.

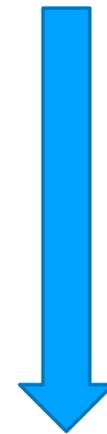
EXEMPLO OTIMIZAÇÃO DO TESTE



Certificate of Analysis: Lyophilized Microorganism Specification and Performance Upon Release

Specifications Microorganism Name: Staphylococcus epidermidis Catalog Number: 0371 Lot Number: 371-365** Reference Number: ATCC® 12228™* Purity: Pure Passage from Reference: 3 (7) Mean Assay Value (MAV): 4.6E+08 CFU per pellet	Expiration Date: 2021/9/30 Release Information: Quality Control Technologist: Tracy A Blenker Release Date: 2019/10/31
Performance Macroscopic Features: Two colony types; small to medium, circular, convex, entire edge, smooth, glistening; one type is white and the other is gray to translucent. Microscopic Features: Gram positive cocci usually in pairs and tetrads.	Medium: SBAP Method: Gram Stain (1) Other Features/ Challenges: Results (1) Catalase (3% Hydrogen Peroxide): positive (1) Coagulase (rabbit plasma-tube): negative
ID System: MALDI-TOF (1) See attached ID System results document.	 Amanda Kuperus

4.6E+08 CFU per pellet



Volume diluente de reidratação determina população inicial

1 mL – $4,6 \times 10^8$ UFC/mL

10 mL – $4,6 \times 10^7$ UFC/mL

100 mL – $4,6 \times 10^6$ UFC/mL

EXEMPLO OTIMIZAÇÃO DO TESTE

Possibilidades de uso a partir de inóculo de população conhecida

$4,6 \times 10^8$ UFC/mL

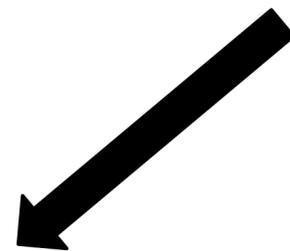
Uso de 1 mL como
fluido hidratante



Inóculo de 100 μ L (0,1 mL)

Diluição de 10x = redução de 1 log

$4,6 \times 10^7$ UFC (inóculo inicial)



Após filtração / incubação contar as colônias

Ex. 225 UFC
 $2,25 \times 10^2$



Redução de $2,35 \times 10^5$ UFC

5 logs – Atende critérios

plastlabor



CONTROLES DOS TESTES

TESTE AVALIAÇÃO CALDO NEUTRALIZANTE

- RECUPERAÇÃO SUPERIOR A 70% QUANDO COMPARADA AO TESTE DE PROMOÇÃO DE CRESCIMENTO

TESTE AVALIAÇÃO SOLUÇÃO DILUENTE DE ENXAGUE

- RECUPERAÇÃO SUPERIOR A 70% QUANDO COMPARADA AO TESTE DE PROMOÇÃO DE CRESCIMENTO

TESTE PROMOÇÃO DE CRESCIMENTO (FERTILIDADE) DOS MEIOS DE CULTURA (LAVAGEM COM SOLUÇÃO FISIOLÓGICA)

- RECUPERAÇÃO SUPERIOR A 70% QUANDO COMPARADA A POPULAÇÃO INICIAL

TESTES DE ESTERILIDADE DOS INSUMOS DO TESTE

- AUSÊNCIA DE CRESCIMENTO MICROBIANO

PASSO A PASSO DO MÉTODO

1° - Sobre uma placa de petri colocar a superfície teste e adicionar 100µL do microrganismo na concentração prevista no protocolo (Precisão nessa medida é determinante para o restante do teste)

2° - Espalhar e secar o inóculo

3° - Adicionar 5mL do desinfetante desafiado sobre a superfície a ser testada.

4° - Disparar o cronômetro até os tempos previstos no protocolo

5° - Adicionar 20 mL do caldo neutralizante sobre a superfície teste e agitar suavemente.

PASSO A PASSO DO MÉTODO

6º - Transferir a superfície teste para o conjunto de filtração, dispensar o neutralizante que estava na placa e completar o caldo até 200 mL.

7º - Aguardar 60 segundos acionar a filtração e enxaguar a placa com 3 x 200 mL de diluente de enxague.

8º - Ao final da filtração, retirar o coupon e colocar a membrana sobre o meio de cultura específico para bactérias e bolores e incubar conforme métodos específicos

CAUSAS DE FALHAS NOS TESTES

Geral	Relação de desinfetante x microrganismo inadequado
	Uso de métodos inadequados
	Planejamento inadequado
	Tempo de contato insuficiente
Neutralizante	Neutralização inadequada
	Toxicidade do neutralizador
Inóculo	Baixa viabilidade de suspensões de inóculo
	Suspensões de esporos fúngicos e bacterianos preparadas incorretamente
Superfícies	Superfícies porosas
	Coupons não passíveis de esterilização a vapor
	Inoculação ou cobertura irregular
Recuperação	Letalidade após secagem (por exemplo, <i>P. aeruginosa</i>)
	Definir metas de redução de log artificialmente altas
	Placas finais incontáveis
	Método de recuperação não validado

RELATÓRIO FINAL

- Garantir critérios de aceitação definidos no protocolo (3 logs para vegetativos e 2 logs para esporos)
- Conformidade nos testes de controle (Neutralizante, Diluente, Fertilidade dos meios de cultura, Esterilidade dos insumos)
- Avaliação técnica dos resultados considerando a extensa bibliografia disponível sobre sensibilidade dos microrganismos frente aos desinfetantes tipicamente utilizados pela indústria farmacêutica ao redor do mundo
- Transferência dos resultados obtidos nos estudos para a rotina produtiva onde os sanitizantes estão inseridos (Principalmente tempo de contato)

BIBLIOGRAFIA

United States Pharmacopeia (USP) 35, Chapter <1072> Disinfection and Antiseptics – General Information pp.619-622, May 1, 2012.

ANVISA, IN 35 - Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis, 2019.

American Society for Testing and Materials (ASTM). Test Method, Standard Guide for Evaluation of Cleanroom Disinfectants, E2111 (2018) E2614-(2020).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing- Current Good Manufacturing Practice, 2004.

Madsen, R.E and Moldenhauer, J. *Contamination Control in Healthcare Product Manufacturing*, Volume 1., DHI Publishing, River Grove, IL. (2013).

Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations, Retrieved. <http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/WarningLetters/default.htm>, 2013.

Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, 21 CFR Part 211.

Disinfection Qualification Testing—considerations For The Aseptic And Cleanroom Manufacturing Environment. Dave Rottjakob, M.T. (ASCP), December, 2013

plastlabor

10

Obrigado