

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
Escola Politécnica e COPPE
MBBIO – Curso de Especialização em Gestão Industrial de Imunobiológicos

**UMA PROPOSTA DE ESTRUTURAÇÃO DAS ATIVIDADES DE VALIDAÇÃO
PARA A OPERACIONALIZAÇÃO DO CIPBR**

Luiz Alberto dos Santos Lima

MONOGRAFIA SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA ESCOLA
POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO
PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
ESPECIALISTA EM GESTÃO INDUSTRIAL DE IMUNOBIOLÓGICOS.

Aprovada por:

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

FEVEREIRO DE 2007

Dedicatória

Ao meu filho Thiago, a Marcia e aos meus pais

Agradecimentos

Ao meu orientador, Daniel Lacerda, pela paciência e atenção.

A Bio-Manguinhos pelas oportunidades.

A equipe do Laboratório de Metrologia e Validação pelo apoio e inspiração.

Resumo da Monografia apresentada a Escola Politécnica/ UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de especialista em Gestão Industrial de Imunobiológicos.

ESTRUTURAÇÃO DAS ATIVIDADES DE VALIDAÇÃO PARA A OPERACIONALIZAÇÃO DO CIPBR

Luiz Alberto dos Santos Lima

Janeiro/2007

Orientador: Daniel Lacerda

Este trabalho apresenta os desafios para o atendimento dos requisitos de validação para a plena operacionalização do CIPBR (Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos) dentro dos próximos 02 anos. A complexidade do empreendimento e o acréscimo significativo do número de sistemas críticos e equipamentos de processo impactarão de forma direta em toda a demanda dos serviços do Laboratório de Metrologia e Validação (LAMEV). Este trabalho propõe uma estruturação das atividades de validação conforme as melhores práticas existentes. Essa estruturação visa: i) atender as melhores práticas de validação prescritas pela literatura; e; ii) realizar o atendimento dos novos desafios sem o aumento em termos de estrutura do LAMEV. Para isso é feita uma análise crítica da situação atual, com algumas ilustrações de situações ocorridas. Após isso, é confeccionada uma nova estruturação das atividades para suprir os desafios.

Sumário

1– Introdução	1
1.1 - Apresentação	1
1.2 – Objetivos.....	1
1.3 - Justificativa	2
1.4 - Método de Trabalho	2
1.5 - Delimitação do Trabalho.....	3
1.6 - Resultados Esperados.....	3
1.7 - Estrutura do Trabalho.....	3
2 – Referencial	5
2.1 – O que é Validação.....	5
2.1.2 - Validação de processos produtivos	7
2.1.3 - Validação de Métodos Analíticos	8
2.1.4 - Documentação de Validação.....	8
2.1.5 - Sequência de Validação	9
2.2 - A Validação de Novas Instalações.....	12
2.3 - Análise de Risco.....	16
2.4 - Controle de Mudanças.....	18
3 - Análise da Situação Atual.....	20
3.1- Bio-Maguinhos e o CIPBR	20
3.2 - A Validação em Bio-Manguinhos.....	26
3.3 - Análise Crítica dos atuais processos de validação	34
4 – Proposições de Melhoria	37
4.1 - Especificação dos equipamentos contemplando os requisitos de validação.....	37
4.2- Integração Das Atividades De Comissionamento e Validação para o CIPBR ..	41
4.3- Elaboração e Implementação da Análise de Risco.....	43
4.4- Aumento do ciclo de vida da Validação.....	49
5 – Conclusão.....	52
6 – Bibliografia	56

1– Introdução

1.1 - Apresentação

A operacionalização do CIPBR (Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos) prevista para 2008 demandará desde já significativos esforços para as atividades de validação, considerando ser este um complexo de 3 pisos de produção e 3 pisos técnicos. Analisando as atuais demandas, com a recente operacionalização do CPAB (Centro de Produção de Antígenos Bacterianos) e o *start-up* do CPAV (Centro de Produção de Antígenos Virais), o desafio que se apresenta: como organizar e aperfeiçoar as atividades de validação para atender o acréscimo de atividades e cumprindo com os requisitos cada vez mais rigorosos do ponto de vista regulatório.

A validação dos sistemas, equipamentos e processos é um requisito apresentado nas Boas Práticas de Fabricação. No caso específico do CIPBR, este requisito é vital, visto que para a comercialização dos produtos processados, os requisitos de validação e de Boas Práticas de Fabricação necessitam ser atendidos.

Considerando o atual universo de equipamentos e sistemas, a operacionalização do CIPBR representará um crescimento significativo da demanda de atividades de validação. Ao se comparar o número de equipamentos e sistemas críticos atualmente operacionais, pode-se ter a estimativa inicial deste crescimento na ordem de 60% (isso será detalhado no decorrer do trabalho). O desafio presente é a estruturação da validação de forma a atender a nova demanda sem que esta ampliação ocorra na mesma proporção.

1.2 – Objetivos

1.2.1 – Geral

Este trabalho tem por objetivo apresentar uma proposta de estruturação das atividades de validação. Essa estrutura visa atender as demandas do Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos (CIPBR) utilizando as melhores práticas de validação e ferramentas gerenciais dentro do espectro da validação. Dessa forma, o desafio é evitar o crescimento do Laboratório de Metrologia e Validação na mesma proporção das demandas de validações provenientes do CIPBR, mantendo o cuidado permanente de atendimento às Boas Práticas de Fabricação vigentes.

1.2.2 – Específicos

- Apresentar as melhores práticas de Validação aplicadas e recomendadas pelas referências internacionais;
- Confrontar os conceitos de Validação com os requisitos dos órgãos reguladores aos quais Bio-Manguinhos visa atender, fazendo análise da viabilidade.
- Apresentar uma proposta de estruturação das atividades de Validação para atender as demandas do CIPBR.

1.3 - Justificativa

A Validação é parte integrante do Sistema da Qualidade e um requisito fundamental das Boas Práticas de Fabricação. A validação garantirá que as utilidades, sistemas, equipamentos e processos atendem aos requisitos estabelecidos pelas autoridades regulatórias.

No caso específico de Bio-Manguinhos este requisito (validação) é vital, visto que a comercialização dos produtos para os mercados nacional e internacional depende da aprovação das autoridades reguladoras. Considerando a importância da operacionalização do CIPBR para Bio-Manguinhos e a demanda dos produtos que serão processados, a ausência de um efetivo atendimento aos requisitos de Validação se constituirá em uma não-conformidade cujo impacto poderá inviabilizar a comercialização dos produtos originários do CIPBR comprometendo o investimento que está sendo feito neste empreendimento.

1.4 - Método de Trabalho

O trabalho será desenvolvido por meio de pesquisa bibliográfica das melhores práticas de validação em sites da internet, livros, publicações e normas técnicas, com o objetivo de levantar e descrever a base conceitual e outras informações de referência associadas aos temas relevantes para esse estudo (GED, qualidade, Normas etc). Comparando-se este referencial com a atual situação em Bio-Manguinhos, haverá também proposição das melhorias através de um plano de ação.

1.5 - Delimitação do Trabalho

O escopo do presente trabalho será limitado à organização das atividades de validação para o CIPBR priorizando as que possuem impacto direto na qualidade dos produtos em relação as que impactam de forma indireta ou que não impactam. Dentre os sistemas, equipamentos e processos podem-se citar conforme a Tabela 1:

Sistemas	Equipamentos	Processos
Água para Injetáveis	Autoclaves	Esterilização de materiais
Ar condicionado para Salas Limpas	Liofilizadores	Envase asséptico
Automação	Fermentadores	Lavagem de materiais
Vapor Puro	Cromatógrafos para purificação	Limpeza de superfícies
Ar comprimido Seco	Túneis de despirogenização	Fermentação

Tabela 1: Sistemas, equipamentos e processos de impacto direto ao produto.

Deve-se ressaltar que não é escopo do trabalho apresentar sugestões de soluções quanto ao projeto das instalações e *lay-out* do CIPBR, por já terem sido alvo de trabalhos anteriores em Bio-Manguinhos.

1.6 - Resultados Esperados

Ao final do trabalho espera-se que uma proposta para a organização das atividades de Validação para que atendam a toda demanda quali-quantitativa do CIPBR de forma integrada com seu Comissionamento e a Operacionalização e um plano de ação para sua execução.

1.7 - Estrutura do Trabalho

O primeiro capítulo apresenta os objetivos e todo o escopo e delimitação do trabalho, assim como uma breve descrição dos resultados esperados.

O referencial conceitual sobre validação e suas melhores práticas hoje aplicadas na indústria e requeridas pelas autoridades regulatórias são alvo do segundo capítulo deste trabalho.

No capítulo 3, são apresentados o CIPBR, sua importância dentro do cenário das políticas de saúde do País, bem como suas linhas de produção e produtos que serão processados, apresenta a atual organização das atividades de Validação em Bio-Manguinhos, bem como uma análise crítica dos *gaps* entre a situação atual e as melhores práticas de validação.

As proposições de melhorias das atividades de validação de forma atender os requisitos apresentados são apresentadas no quarto capítulo deste trabalho.

As conclusões deste trabalho e assuntos relevantes passíveis da continuidade de estudo são apresentados no capítulo quinto.

2 – Referencial

As melhores práticas de validação apresentadas hoje disponível na literatura específica do tema (artigos, regulamentações oficiais e normas técnicas) são brevemente apresentadas. Elas contemplam algumas definições de validação, sua seqüência e aplicação em uma nova instalação, a sua racionalização através de metodologias de análise de risco e a manutenção de seu *status* com o controle das mudanças de um sistema validado.

2.1 – O que é Validação

Segundo a definição da ANVISA (2003), “validação é ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados”. Ao longo dos anos, os níveis de exigência quanto aos requisitos de validação vêm crescendo pelas autoridades regulatórias provocando um aumento do escopo de validação e, por conseqüência, dos custos associados. Os estudos de validação são realizados para:

- ensaios analíticos;
- equipamentos de processo, tais como liofilizadores, fermentadores, autoclaves;
- sistemas, tais como ar condicionado de salas limpas, água para injetáveis e vapor puro;
- processos de fabricação, tais como envase, liofilização, fermentação, purificação;
- processos de apoio, tais como limpeza, lavagem, esterilização.

Conforme LARSSON (1997) haverá uma validação dedicada para o liofilizador como um equipamento e para o processo de liofilização; para a lavagem de vidraria e para a lavagem da sala, e para o processo de esterilização e o ensaio de esterilidade. Cada etapa do processo de produção deve demonstrar que desempenha conforme pretendido.

Os estudos de validação verificam o sistema sob condições extremas esperadas durante o processo para provar que o sistema permanece sob controle. Uma vez que o processo ou sistema tenha sido validado, é esperado que este seja mantido sob controle, demonstrando-se que nenhuma alteração tenha ocorrido. No caso de modificações ou problemas, ou caso o equipamento seja instalado em novo local ou trocado, uma revalidação necessita ser realizada.

2.1.1 - Validação de Equipamentos e Sistemas

Os equipamentos e processos críticos devem ser rotineiramente revalidados em intervalos apropriados para demonstrar que o processo permanece sob controle. Os dados coletados são baseados em protocolos previamente estabelecidos.

Segundo LARSSON (1997), os protocolos de validação para equipamentos e sistemas normalmente são divididos em 03 segmentos: Qualificação de Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO) e Qualificação de Performance (QP). Para equipamentos e sistemas, a QP é o mesmo que a validação do processo que nele ocorre. Dependendo da função e operação de alguns equipamentos, apenas QI e QO são requeridos especialmente aqueles cuja correta operação é um indicador significativo de sua função, e que são monitorados e/ou calibrados em cronograma regular, a QI e QO são realizadas (exemplo: incubadora, centrífuga *freezer*). Sistemas tais com o ar, água e vapor, e equipamentos maiores que realizam processos de suporte, como esterilização (autoclave), despirogenização (forno ou túnel), ou liofilização, requerem QI, QO e QP.

2.1.1.1 - Qualificação de Instalação (QI)

Segundo AGALOCCO (1997), este documento deve ser escrito para cada equipamento de processos críticos e para sistemas que são utilizadas na instalação. Exemplos: autoclave, sistema de água. O QI deve listar todas as informações de identificação, o local, os requisitos de utilidades e fatores de segurança do equipamento. Deve ser verificado se os componentes estão conforme as especificações de compra e que todos os desenhos, manuais, lista de sobressalentes pertinentes estejam disponíveis.

2.1.1.2. - Qualificação de Operação (QO)

Segundo AGALOCCO (1997), este documento apresenta a informação necessária evidenciar que todos os componentes de um sistema ou parte deste operam como especificados. Isto envolve testes de todos os controles normais de operação, todos os pontos de alarme, todas as chaves e *displays*, controles interativos, e quaisquer outras indicações de operação e funcionamento.

O protocolo de QO deve fornecer uma lista de todos os procedimentos operacionais padronizados (ou referência de um específico manual de instruções) para operação, manutenção e calibração, informações de treinamento dos operadores, e

instruções para quaisquer testes dinâmicos e estáticos para demonstrar que o equipamento opera como esperado em condições normais.

As especificações e critérios de aceitação devem estar definidos para todas as operações. O documento deve incluir informações de calibração do equipamento, atividades de pré-qualificação, rotinas de operação e seus critérios de aceitação.

2.1.1.3 - Qualificação de Performance (QP)

Segundo AGALOCCO (1997), esta parte da validação para sistemas e equipamentos é realizada após a QI e QO terem sido concluídas, revisadas e aprovadas. O protocolo de qualificação descreve os procedimentos necessários para demonstrar que um sistema ou equipamento possam consistentemente desempenhar e atender as especificações requeridas sob operação normal e, quando apropriado, sob as situações de pior caso.

O QP deve incluir uma descrição dos procedimentos preliminares requeridos, os testes de desempenho detalhadamente e os critérios de aceitação para cada teste. O QP também requer que outros equipamentos de suporte usados durante a qualificação tenham sido validados. Exemplo: o sistema de vapor deve ser validado antes da autoclave ser validado.

2.1.2 - Validação de processos produtivos

Segundo AGALOCCO (1997), um processo de fabricação de uma vacina é uma série de funções e atividades inter-relacionadas usando uma variedade de ações e equipamentos específicos que é projetado para produzir um resultado definido. Para comprovar que um processo desempenha de forma consistente todos os critérios de aceitação é executado, este deve utilizar equipamentos validados, sob procedimentos estabelecidos.

Algumas vezes as condições de pior caso são usadas na validação para assegurar que o processo é aceitável em casos extremos. Outras vezes, as condições de pior caso são simuladas para avaliar a consistência do processo. Exemplos de processos que devem ser validados são: limpeza, sanitização, fumigação, despirogenização, esterilização, envase estéril, fermentação, produção de *bulk*, purificação, recravação e selagem, liofilização. Os processos de limpeza podem ser a limpeza de vidraria, das superfícies da sala, ou de um equipamento (CIP – *Cleaning-in-place*).

Todo processo a ser validado deve estar especificamente descrito na Fórmula-Padrão ou em procedimento operacional padronizado (POP). Todos os equipamentos, parâmetros do processo e especificações em cada etapa devem ser detalhados. Os parâmetros do processo devem ser suficientemente detalhados para permitir a completa reprodutibilidade do processo cada vez que seja realizado: tempo, pH, volume, temperaturas, medições, especificações faixas aceitáveis.

Os controles e testes e suas especificações devem estar definidos. Para ser considerado validado, o processo deve consistentemente atender a todas as especificações em todos os passos descritos no procedimento em pelo menos três¹ vezes consecutivas.

É importante que as especificações do processo sob validação estejam pré-determinadas. Para isso é necessário que para todos os parâmetros críticos do processo, haja uma medição durante os estudos de validação. Os estudos de validação analisam o processo sob condições normais de operação para provar que o processo esteja sob controle.

2.1.3 - Validação de Métodos Analíticos

Segundo o INMETRO (2003), a validação de ensaios analíticos é o processo de estabelecer que exatidão, precisão, linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, especificidade e robustez sejam apropriados ao tipo de ensaio. Para métodos físico-químicos são aceitos limites definidos para cada um dos testes definidos conforme a USP (*United States Pharmacopeia*). No caso de ensaios bio-analíticos por serem variáveis e também considerando o uso de células e animais, que também são variáveis, os limites são mais amplos.

2.1.4 - Documentação de Validação

Um protocolo é uma série de instruções mais amplo em escopo que um Procedimento Operacional Padronizado (POP). POPs são instruções detalhadas para procedimento rotineiramente realizadas no curso de quaisquer das atividades associadas com a produção farmacêutica. Um protocolo descreve os detalhes de um estudo planejado para investigar a consistente operação de um novo equipamento/sistema, um

¹ A recomendação de três vezes consecutivas é feita em todas nas referências internacionais de validação, tais como Larsson (1995) e WHO (2006).

novo procedimento, ou a aceitabilidade de um novo processo antes de sua implementação.

Protocolos incluem informações introdutórias significativas, explica o motivo e o objetivo do estudo, apresenta uma descrição detalhada dos procedimentos a serem seguidos, estabelece os parâmetros a serem medidos, descreve como os resultados serão analisados e fornece os critérios de aceitação previamente definidos para realizar as conclusões. Os protocolos de validação são necessários para assegurar como uma evidência documentada que demonstra que um equipamento, sistema, processo ou método consistentemente desempenha em um nível específico.

Conforme ANIVSA (2003), o Plano Mestre de Validação (PMV) é um documento pertencente à planta de processamento e descreve todos os equipamentos, sistemas, processos e métodos a serem validados e quando. O documento deve fornecer o formato dos protocolos de QI, QO, QP, Validação de Processos e Validação Analítica e indicar que informações devem estar contidas em cada documento. Os critérios para estabelecer quais equipamentos devem ter QI e QO devem estar estabelecidos no PMV, bem como determinar quais validações serão realizadas.

O PMV também deve indicar por que e quando as revalidações deverão ser realizadas, tanto para os casos de mudanças, como realocação de equipamentos ou sistemas; mudanças nos processos ou equipamento usados no processo, ou para mudanças em métodos ou equipamentos usados em ensaios analíticos. A ordem na qual a planta será validada deve estar estabelecida no PMV. Por exemplo, o sistema de água deve ser validado antes de qualquer equipamento que usa água deste sistema.

Os QI, QO e QP devem ser realizados nesta ordem: o Plano Mestre de Validação deve indicar como as não-conformidades são tratadas nestas qualificações. Cada protocolo de fornece procedimentos específicos a serem seguidos e informações a serem registradas, os critérios de aceitação e uma lista de materiais, equipamentos e documentos necessários para realizar a qualificação.

2.1.5 - Sequência de Validação

Conforme o GAMP (2003), o fluxo para a Validação segue o fluxo apresentado na Figura 1 e suas etapas são descritas a seguir:

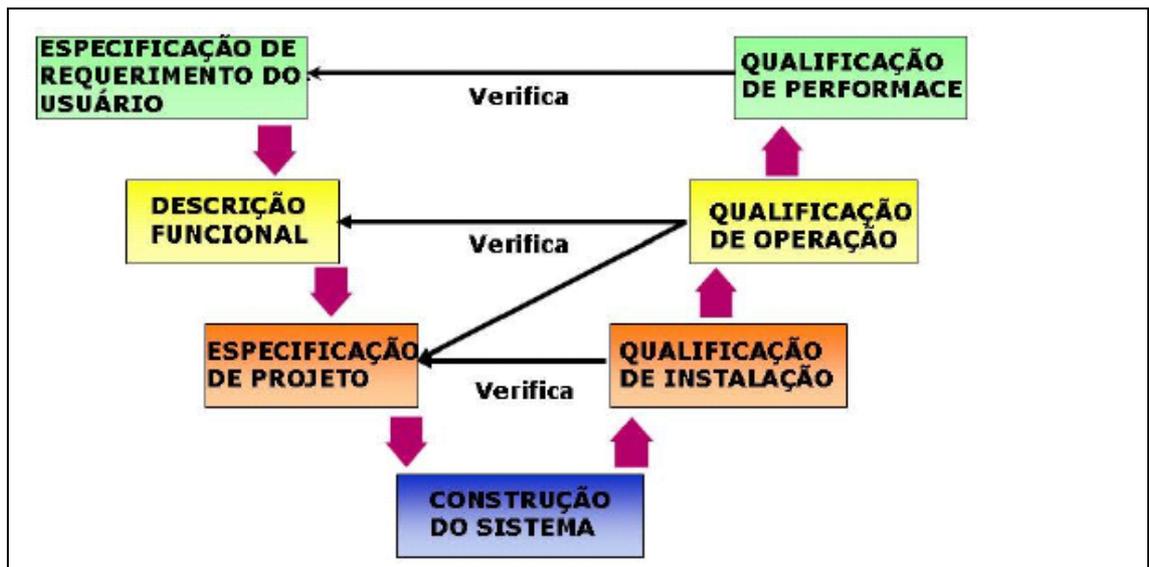


Figura 1 – Seqüência das atividades de Validação. Fonte: GAMP (2003)

2.1.5.1 - Especificação dos Requisitos do Usuário (ERU)

Conforme o GAMP 4 (2003), a ERU é o documento detalhado, elaborado pelo usuário, usado para definir as funções requeridas (necessárias), desempenho e outros atributos do sistema sem pré-determinar soluções, a menos que o uso de um equipamento específico seja obrigatório. A ERU pode ser enviada para os fornecedores durante o processo de seleção de vendedores (licitações, quando se trata de um estabelecimento federal, como a Fundação Oswaldo Cruz). Esta versão deve incluir todos os requerimentos essenciais, e se possível priorizando os parâmetros de requerimento desejáveis.

A revisão aprovada da ERU pode ser preparada depois que o fornecedor é selecionado e deve ser mantido durante todo o desenvolvimento de ciclo de vida. O usuário pode incluir somente os requerimentos essenciais nesta revisão da ERU, mas nada impede que possa incluir também os requerimentos desejáveis. Requerimentos devem ser relacionados com QP, o qual testa o sistema no seu ambiente de operação, incluindo os procedimentos associados.

2.1.5.2- Descrição Funcional (DF)

Conforme o GAMP 4 (2003), esta é normalmente escrita pelo fornecedor e descreve as funções detalhadas do equipamento ou sistema, ou seja, o que o sistema irá fazer. Uma versão inicial da DF pode ser feita durante a fase de resposta do fornecedor.

Uma revisão adicional da DF é feita junto com o usuário. A DF relaciona com QO, o qual testa todas as funções especificadas.

2.1.5.3- Especificação Técnica (ET)

Conforme o GAMP 4 (2003), a especificação do projeto documenta como um equipamento ou sistema é construído. A EP relaciona não só com o QI, o qual verifica que o equipamento ou sistema correto é fornecido e que o mesmo está instalado corretamente, mas também com o QO, o qual verifica que o sistema opere conforme o especificado.

De acordo com a Figura 1, os Requisitos do usuário, serão os critérios de aceitação a serem avaliados na Qualificação de Performance/Validação do Processo. Por exemplo: em um sistema de fermentação, todos os parâmetros de controle serão avaliados durante a QP.

Seguindo o fluxo proposto, na Especificação Funcional serão apresentados todos os requisitos de controle, alarme, segurança, *software*, interfaces, intertravamentos, simulações de erros, operação do equipamento que serão avaliados durante a Qualificação de operação.

A Especificação de Projeto apresentará todos os requisitos de instalação, materiais de construção, acabamentos, requisitos de utilidades, consumos, bem como toda a relação de documentos necessária. Nesta etapa será realizada a Qualificação de Projeto do Equipamento para consolidar se a especificação técnica do equipamento atende a todas os requisitos de BPF, instalação, operação e performance.

2.1.5.4. Qualificação de Projeto

Conforme o GAMP 4 (2003), se um novo processo ou sistema é implementado, uma Qualificação de Projeto pode ser necessária. A Qualificação de Projeto é necessária quando do planejamento e escolha de um equipamento ou sistema para garantir que os componentes selecionados terão adequada capacidade de funcionar para o objetivo pretendido. Além disso, é necessário também para assegurar que servirá as operações ou funções de um outro equipamento ou operação. Exemplo:

- um sistema de água deve produzir água suficiente na qualidade especificada para servir aos requisitos de uma instalação.

A Qualificação de Projeto define as especificações funcionais e detalha a decisão consensual de escolha de um fornecedor. A Qualificação de Projeto deve assegurar que todos os instrumentos tenham todas as funções e critérios de desempenho que irão torná-los corretamente aplicáveis ao uso pretendido.

Erros na Qualificação de Projeto podem trazer impactos técnicos e financeiros e por isto, recursos e tempo devem ser aplicados nesta fase. Por exemplo, o estabelecimento de especificações de operacionais equivocadas pode aumentar a carga de trabalho na QO. Enquanto as QI, QO e QP estão sendo executados por laboratórios que atendem as BPFs, a Qualificação de projeto é um novo conceito para muitos. Os seguintes passos podem ser considerados na Qualificação de Projeto, conforme **XXX**:

- Descrição do uso pretendido do equipamento;
- Seleção inicial das especificações de função e desempenho do equipamento;
- Seleção preliminar do fornecedor;
- Seleção final do equipamento;
- Seleção final do equipamento e fornecedor;
- Desenvolvimento das especificações finais de funcionalidade e operação.

A Qualificação do projeto, uma vez feita corretamente, poderá se economizar tempo e dinheiro nas fases de qualificação. Isto englobará:

- Documentação dos requisitos do usuário e especificações funcionais e operacionais;
- Qualificação do fornecedor para o desenvolvimento do equipamento/sistema;

2.2 - A Validação de Novas Instalações

Segundo CONNOR (2005), uma das melhores práticas para otimizar os recursos envolvidos e obter a redução de custos no processo de validação é a integração das atividades de Comissionamento e Validação durante as fases de construção e operacionalização do empreendimento.

Conforme o ISPE (2001), o comissionamento é definido como “o processo de assegurar que os sistemas prediais e de processo estejam projetados, instalados e testadas funcionalmente e capazes de operação em conformidade com o projeto pretendido”. As Boas Práticas de Fabricação da ANVISA (2003) requerem que os processos de fabricação e os procedimentos de controle de contaminação ambiental devam ser validados. Para que isto ocorra os equipamentos e sistemas devem estar

apropriadamente instalados, o que é confirmado durante a Qualificação de Instalação (QI).

Segundo WRIGLEY (2002), como usualmente os Programas de Validação e Comissionamento são planejados insuficientemente e, em geral, otimistas e carecendo de integrações robustas, os resultados encontrados são:

- Atrasos na ordem de 10 a 30%;
- Frustração pela sensação de retrabalho;
- Custos adicionais na ordem de 5 a 15%.

Para JAMES (1998), os custos da validação correspondem de 5 a 10% do valor do empreendimento. De acordo com XXX, as algumas das razões principais para que os Programas de Comissionamento sejam não obtenham êxito, suas conseqüências e proposições encontram-se na tabela 2:

RAZÕES	CONSEQUÊNCIAS	PROPOSTAS
Falta de clareza no escopo	Os requisitos do sistema são inadequados;	Definir o nível de impacto de todos os sistemas;
O projeto normalmente não estabelece orçamento para o Comissionamento	As especificações inadequadas	Desenvolver o Plano/Estratégia de Comissionamento
As especificações do projeto normalmente não são claras	O processo de otimização do sistema acaba ocorrendo durante a validação	Iniciar a elaboração do Plano Mestre de Validação e sua integração;
Mudanças são freqüentes e sub-documentadas	Protocolos de validação pobres;	Estabelecer cronogramas de trabalho detalhados;
Os limites dos testes não são definidos	As explicações de falhas e suas resoluções são inadequadas;	Definição das equipes de Comissionamento e Qualificação;
O plano de Comissionamento normalmente não é adotado.	Planejamento fraco.	Planejamento do Gerenciamento da Documentação;

Tabela 2 – Razões, Conseqüências e Propostas – Fonte: Wrigley (2002).

WRIGLEY (2002) também propõe:

- Definição das responsabilidades dos fornecedores: FAT (*Factory Acceptance Test* – Teste de Aceitação na Fábrica), treinamentos, SAT (*Site Acceptance Test* – Teste de Aceitação no Local), Requisitos de documentação;
- Desenvolvimento de documentos de Comissionamento que possam ser integrados os documentos de validação;
- Realização de FATs para redução das intervenções nos equipamentos no momento de sua instalação;
- Realização de SATs;
- *Start-up* dos equipamentos pelos fabricantes;
- Sistemas de Apoio para BPF integrados ao processo de Qualificação: Calibração, Procedimentos, Treinamento, Controle de Mudanças);
- Estabelecer cronograma e orçamentos para as fases de Qualificação e Comissionamento;
- Parceria de fornecedores pré-qualificados;

Conforme ANGELUCCI (1998), os benefícios da integração entre Comissionamento e Validação podem ser:

- Descoberta e resolução de problemas de forma antecipada trazendo menores impactos econômicos;
- Problemas no Comissionamento são encarados como problemas de Engenharia, enquanto problemas na Qualificação são encarados como potenciais problemas regulatórios;
- A verificação/acompanhamento dos testes pela validação durante o Comissionamento reduz custos, pois os testes serão realizados uma única vez;
- Permitirá em uma resolução mais rápida dos problemas encontrados;
- Formação de expertise pelas equipes;
- Reduz a duplicação de esforços nos testes de qualificação;
- Permite a resolução dos problemas sob o “guarda-chuva da engenharia” e não do “guarda-chuva regulatório”.

Deve-se ter claro que os sistemas de uma planta devam ser comissionados, mas apenas os sistemas de impacto direto no produto devam ser validados.

Conforme TISAK (2005), a integração entre as atividades de Comissionamento e Validação podem trazer as seguintes oportunidades:

- Economia no tempo para entrega das instalações, como apresentado na figura 6:
- Redução do ciclo de vida da Validação;
- Redução do Ciclo de Vida do *Start-up*;
- Melhoria no Ciclo de Vida do Fornecedor;
- Redução dos esforços de validação;
- Redução dos esforços de retrabalho e reparo em campo;
- Identificação antecipada de demandas de manutenção;
- Redução das Solicitações de Mudança;
- Aumento da qualidade;
- Possibilita um cronograma mais “em dia”;
- Melhoria da documentação;
- Menor tempo de resposta.

As autoridades regulatórias esperam que QI/QO/QP para qualquer sistema cujo mau funcionamento resulte em risco a qualidade do produto. As autoridades aprovam a idéia que os fabricantes avaliem seus sistemas para determinar suas criticidades e impactos no produto acabado. Isto deve ser feito antes de se escrever os protocolos de teste.

Segundo VINCENT (2005), existem consideráveis vantagens de tempo, custo e qualidade na integração das funções executadas por recursos qualificados, como engenharia, fabricante e validação. A responsabilidade pela execução apropriada e dentro dos prazos deve ser das equipes de validação e engenharia, o que poderá reduzir o tempo despendido na validação e no início da produção. O uso de um time multidisciplinar pode garantir que as melhores práticas sejam aplicadas e a duplicação das atividades evitada.

A integração das atividades de FAT, SAT, Comissionamento nas atividades de validação pode controlar os custos de validação e minimizar os atrasos. Instrumentos, componentes e o equipamento podem ser verificados durante o FAT, reduzindo os atrasos causados pela identificação de problemas potenciais antes do equipamento ser liberado para entrega.

Se o FAT é executado, os alarmes e intertravamentos podem ser realizados na planta do fabricante e podem ser usados em suporte do QO. Assim, se uma integração

das atividades é feita, o escopo de qualificação pode ser reduzido de forma que haja referência cruzada entre os documentos de FAT e SAT.

A integração permitirá que a geração de documentos requerida para fornecer suficiente evidência documentada de validação pode incluir:

- uso de *templates* padronizados de protocolos e relatórios, sempre que possível, de forma que os revisores estejam acostumados com os formatos e conteúdos;
- uso de procedimentos e formulários que possam minimizar a redundância normalmente encontrada nos protocolos de qualificação;
- combinação de documentos de QI/QO sempre que possível para reduzir os documentos a serem elaborados, ratureados, revisados e aprovados. No entanto, o QI deve estar concluído antes do QO iniciar.
- Inclusão de apenas os testes críticos no protocolo, e não repetir os testes não-críticos já realizados no FAT, simplesmente verificando que estes testes tenham sido realizados nos protocolos.
- Entendimento dos testes críticos a serem incluídos na qualificação pode reduzir tanto os custos e tempo;
- Estabelecimento de critérios de aceitação realistas baseados na reprodutibilidade e qualidade do produto;
- Registrar os desvios nos anexos dos protocolos de qualificação e então encaminhá-los para revisão e aprovação da Garantia da Qualidade
- Assegurar que a documentação de comissionamento dos sistemas de impacto direto esteja planejada, organizadas e autorizadas para servir de base para a documentação de validação;
- Combinar as informações de engenharia e validação para minimizar duplicação;
- Definir as atividades que os fabricantes são responsáveis por executar.

2.3 - Análise de Risco

Em agosto de 2002, o FDA lançou *A Risk-Based Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for the 21st Century* e anunciou uma significativa iniciativa para modernizar a regulação da produção farmacêutica e assegurar a qualidade do produto – para trazer um novo foco do FDA. A iniciativa foi pretendida para modernizar a regulação do FDA da qualidade farmacêutica para drogas humanas e veterinárias e produtos biológicos humanos, tais como as vacinas. Como

parte desta iniciativa, os programas regulatórios farmacêuticos foram avaliados com os seguintes objetivos:

- encorajar a adoção de novos avanços tecnológicos pela indústria farmacêutica;
- facilitar a aplicação na indústria de modernas técnicas gerenciais de qualidade, incluindo a implementação de sistemas da qualidade, para todos os aspectos de produção farmacêutica e garantia da qualidade.
- encorajar a implementação de melhorias baseada em riscos que focam tanto a indústria e a atenção da agência nas áreas críticas;
- assegurar que a revisão regulatória, conformidade e políticas de inspeção são baseadas no estado da arte da ciência farmacêutica;

A análise de impacto é o processo de avaliar o impacto da operação, controle, alarme e condições de falha de um sistema ou componente na qualidade do produto. Este processo deve fornecer um mecanismo para avaliação e com rastreabilidade para as razões da classificação da criticidade do sistema em relação ao produto.

Segundo OSTROVSKI (2005), a análise de impacto permite que:

- os esforços de qualificação possam ser focados e otimizados pelas áreas-chave.
- os resultados da análise de impacto servem de base para os controles de mudança durante o processo de operação da planta.
- os recursos finitos da validação sejam investidos efetivamente nos sistemas e equipamentos foram considerados como mais críticos.

Os espectros de níveis de impacto de um sistema podem ser divididos em:

Sistema de impacto Direto: um sistema que é esperado um impacto direto na qualidade do produto. Como exemplos pode-se citar: sistemas de água para injetáveis, autoclaves, liofilizadores por possuírem contato direto com o produto.

Sistema de impacto indireto: um sistema que não é esperado o impacto direto a qualidade do produto. Como exemplos pode-se citar: sistema de água gelada, vapor industrial.

Sem impacto: que não é esperado que tenha impacto a qualidade do produto. Como exemplos pode-se citar: sistema de tratamento de efluentes.

Segundo VINCENT (2005), a vantagem de realizar avaliações de impacto de sistema é que os sistemas de impacto direto requerem qualificação. Sistemas de impacto

indireto ou sem impacto são sujeitos a testes menos estritos e procedimentos de inspeção baseados em risco comercial e Boas Práticas de Engenharia (BPE), ou seja, é realizada apenas a aceitação do sistema através de um vistoria documentada.

2.4 - Controle de Mudanças

De acordo com OSTROVSKI (2005), um estudo de qualificação é projetado para parâmetros definidos e medições especificadas. Quaisquer mudanças feitas a um equipamento, sistema, processos ou procedimentos podem alterar os parâmetros ou afetar os resultados esperados. Por isto qualquer mudança que é feita após a validação inicial deve ser controlada. O Controle de Mudança é um processo formal seguindo um procedimento pré-determinado pela Garantia da Qualidade. O procedimento de controle de mudança deve incluir o planejamento, o envio da proposta para a mudança com a motivação e o impacto da operação ou performance. A proposta deve ser preparada pelo requisitante da mudança e revisado e aprovado pela Garantia da Qualidade gerenciando o efeito da mudança no sistema/processo em consideração, bem como a implicação em outros equipamentos e processos. Nenhuma mudança deve ser feita para quaisquer sistemas/equipamentos/processos validados sem a revisão e aprovação formais via procedimento de controle de mudança.

Outras ações de controle, programas e procedimentos de controle de mudanças atingirão seus objetivos de forma consistente quando for devidamente comunicado, explicado e monitorado. Uma mensagem importante para o convencimento citada por VINCENT (2005): “Fabricamos produtos sob ação regulatória, e seguimos procedimentos que necessitam ser revisados e aprovados. Mudanças arbitrárias nos processos não são permitidas”. Alterações nos processos, procedimentos e equipamentos, mesmo que sejam para aprimorar a qualidade do produto, devem ser revisados por profissionais designados tendo em vista o impacto da mudança antes de serem implementadas.

Segundo JONES (2005), alguns paradigmas quanto devem ser quebrados para a plena implantação de um programa de controle de mudanças:

Mito 1: *“Esta pequena mudança não provocará qualquer diferença”*

Todas as mudanças fazem uma diferença, mas a significância da mudança e seu impacto no produto podem apenas ser determinados após um estudo sobre a proposta de

alteração. Este estudo pode incluir testes adicionais que permitirão que aqueles responsáveis pelo controle de mudança possam decidir.

Mito 2: *“Esta mudança não afetará nada mais”*

Este é algo muito similar a mito 1, mas demonstra que a visão sobre o processo pode estar obtusa, não considerando além do passo que será alterado

Mito 3: *“O processo alterado funciona, então não há necessidade de reportar a mudança; ou aquilo que a Garantia da Qualidade não vê, não fere o BPF”*

Por isto, um dos desafios dos auditores ou inspetores da Garantia da Qualidade é determinar se os procedimentos aprovados estão sendo seguidos.

Mito 4: *“Controle de Mudanças: alguém é responsável por isto; eu sou apenas um operador ou um técnico”*

Esta é uma manifestação de atitude que é a antítese do que as regulações de BPF esperam que ocorram. Considerando que a BPF é interesse de todos, e que Controle de Mudanças é BPF: todos estão envolvidos com Controle de Mudanças.

Um programa de Controle de Mudanças eficaz é garantia que o ciclo de vida da validação existe e que o esforço de tempo e dinheiro não foram desperdiçados, por uma falta de comunicação e registro de uma mudança necessária.

3 - Análise da Situação Atual

3.1- Bio-Manguinhos e o CIPBR

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), maior produtor de imunobiológicos da América Latina. Desempenha um papel estratégico para a auto-suficiência brasileira em imunobiológicos, resultante, principalmente, da política de investimento em pesquisa e desenvolvimento.

Esta política resulta de um posicionamento institucional frente à competitividade tecnológica e econômica, e disputa em qualidade e preços com os laboratórios transnacionais. Para isto, Bio-Manguinhos tem buscado parcerias para transferir, introduzir e desenvolver tecnologias de ponta, de forma a subsidiar o Ministério da Saúde na obtenção de medicamentos biofarmacêuticos estratégicos em quantidade suficiente para atender à demanda nacional, bem como reduzir os custos de importação.

Bio-Manguinhos forneceu em 2006 cerca de 32,05% da demanda nacional de vacinas. Para que se atinja a meta do governo brasileiro de auto-suficiência, torna-se fundamental o fortalecimento das atividades de desenvolvimento tecnológico e a permanente busca de inovação tecnológica. Neste sentido, além de investir em sua própria equipe de desenvolvimento tecnológico e buscar alianças tecnológicas com instituições nacionais e transnacionais, Bio-Manguinhos vem centrando esforços na construção de novas instalações para a consolidação do Complexo Tecnológico de Vacinas de Bio-Manguinhos, que é constituído pelas seguintes áreas:

Áreas construídas:

Centro de Processamento Final de Imunobiológicos
Centro de Produção de Antígenos Bacterianos
Centro de Armazenamento de Produtos Acabados
Centro de Qualidade / Laboratório de Experimentação Animal
Utilidades

Áreas em pré-fase operacional

- Centro de Produção de Antígenos Virais

Área em fase inicial de construção

- Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos (CIPBR).

O Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos (CIPBR) será um novo edifício que incluirá as seguintes atividades:

- Produção nacional de biofármacos de interesse estratégico para o Ministério da Saúde, a começar com o Interferon alfa 2b humano recombinante e a Eritropoetina Humana Recombinante que começaram a ser entregues ao Ministério da Saúde em janeiro e agosto de 2006 respectivamente;
- Ampliação da oferta e qualidade dos reativos para diagnóstico fornecidos aos programas do Ministério da Saúde;
- Implantação da primeira planta piloto no país, com características de Boas Práticas de Fabricação (BPF), para estudar parâmetros de escalonamento de produção e produção de lotes experimentais de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos.

Biofármacos (ou biomedicamentos) são medicamentos pautados em organismos geneticamente modificados (OGM), através de clonagem molecular e expressão heteróloga de microorganismos ou células eucararióticas, para regular o sistema imune. Estas substâncias estão sendo largamente utilizadas no tratamento de diversos tipos de câncer, infecções parasitárias, doenças degenerativas crônicas e sistema nervoso central, etc.

Reativos para Diagnóstico são insumos ou conjuntos de insumos usados na detecção de antígenos* ou anticorpos visando diagnóstico laboratorial para uma doença.

*Antígenos são substâncias orgânicas nocivas, de natureza geralmente protéica, que, introduzidas provocam como reação a produção de anticorpos, substâncias específicas de origem celular.

Vacinas são preparações destinadas a induzir uma resposta imunológica no animal (inclusive o ser humano) a proteção contra determinada doença. Estas preparações podem conter apenas moléculas, vírus mortos ou vírus atenuados.

O CIPBR será um prédio com 06 pavimentos, 03 de laboratórios entremeados por 03 pisos técnicos. Serão desenvolvidas três atividades distintas, separadas e independentes, sem nenhuma possibilidade de sobreposição e contaminação cruzada. Os laboratórios ficarão localizados em cada pavimento conforme descrição na tabela 3:

Pavimento	Atividade
1° Pavimento	Produção de Biofármacos
Piso técnico do 1° pavimento – Lado A	Instalação dos Equipamentos auxiliares e utilidades
Piso técnico do 1° pavimento – Lado B	Instalação dos Equipamentos auxiliares e utilidades
2° Pavimento – Lado A	Produção de Protótipos
2° Pavimento – Lado B	Produção de Protótipos
Piso técnico do 2° pavimento – Lado A	Instalação dos Equipamentos auxiliares e utilidades
Piso técnico do 2° pavimento – Lado B	Instalação dos Equipamentos auxiliares e utilidades
3° Pavimento – Lado A	Produção de Reativos
3° Pavimento – Lado B	Produção de Reativos

Tabela 3 - Descrição das atividades do CIPBR– Fonte: Memorial Descritivo do CIPBR.

O público alvo para os produtos a serem processados neste prédio, desconsiderando os produtos desenvolvidos na planta de protótipos e produtos que são incorporados à linha de produção de biofármacos e reativos:

- 6.109.000 pessoas em diversos municípios do país (Programas do Ministério da Saúde) por ano, beneficiadas pelos 6.109.000 frascos de eritropoetina humana recombinante produzidos pelo Bio-Manguinhos;
- 659.000 pessoas em diversos municípios do país por ano, beneficiadas pelos 659.000 frascos de interferón alfa 2b humano recombinante produzidos por Bio-Manguinhos;
- 3.000.000 pessoas em diversos municípios do país por ano, beneficiadas pelas 3.000.000 de reações de reativos (EIE IgM dengue, EIE HBsAg, IFI HIV, Teste rápido HIV, EIARA Diarréias virais, EIE leptospirose humana, EIE doença de Chagas, EIE recombinante doença de Chagas, IFI doença de Chagas, IFI leishmaniose humana, antígeno de Montenegro leishmaniose humana, EIE leishmaniose canina, IFI leishmaniose canina) produzidas pelo Bio-Manguinhos.

A figura 2 apresenta a maquete virtual do CIPBR e o início das obras de terraplanagem através do CPAV.



Figura 2 – Fonte: Bio-Notícias nº 28 – Abril/2006

O CIPBR foi concebido tendo como premissa básica atender as normas de Boas Práticas de Fabricação vigentes e de Biossegurança. O *lay-out* e as instalações foram projetados para evitar o cruzamento entre os fluxos de pessoas, materiais e processo, evitando desta forma contaminação cruzada quando os laboratórios operarem simultaneamente com agentes infecciosos diferentes.

O projeto completo é composto por 5 fases. A área total a ser construída será de 15.316,20 m² e o montante total de recursos necessários para a execução de todo o projeto será em torno de R\$ 106,75 milhões.

O projeto prevê as seguintes fases da obra apresentadas na tabela 4:

Fase	Período previsto
Terraplanagem, construção do muro de arrimo	Dezembro/05 a junho/06
Instalação provisória, fundações e Superestrutura (parte)	Julho/06 e Dezembro/06
Construção do Prédio – Superestrutura (parte)	início em julho 2006, com duração de 18 meses.
Instalações Gerais e Utilidades	Início: novembro/06 com duração de 18 meses
Sistema de Ar Condicionado e Automação	Início: novembro/06 com duração de 18 meses
Aquisição de equipamentos	2007
Instalação de equipamentos de processos, validação das instalações e entrada em operação	até dezembro/08

Tabela 4 - Fases e Duração da Obra

3.1.1 - Descritivo das atividades no prédio CIPBR

1º Pavimento – Produção de Biofármacos

A implantação de biofármacos reflete a busca do Instituto em construir caminhos para dar respostas às necessidades do Ministério da Saúde frente aos problemas de saúde pública. Os primeiros produtos resultam dos contratos de transferência de tecnologia, entre Brasil e Cuba, para produção da Eritropoetina alfa humana recombinante e do Interferon alfa 2b humano recombinante. Tecnicamente, estes acordos de transferência, que têm duração prevista para três anos, representam o domínio de conhecimentos que poderão ser utilizados para o desenvolvimento de outros produtos. Economicamente, a nacionalização da produção destes dois biofármacos representa uma significativa economia em divisas, a exemplo de outras experiências de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ tais como a transferência de tecnologia das vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b e da vacina tríplice viral.

A nova área seguirá parâmetros internacionais de *design* para instalações de biotecnologia, estabelecendo utilidades multifuncionais que permitam ao Instituto fornecer produtos com agilidade e melhores custos.



Figura 3 - Bio-reator para o cultivo celular empregado na produção de eritropoetina recombinante – Fonte: Bio-notícias N° 22 – Abril/2005

2° Pavimento – Protótipos

A concepção do Complexo Tecnológico de Bio-Manguinhos prevê a construção da planta de protótipos para apoiar as atividades de desenvolvimento tecnológico – produção de lotes experimentais de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos – que necessariamente exigem instalações laboratoriais em padrão de Boas Práticas de Fabricação (BPF).

O objetivo principal da planta de protótipos é demonstrar, com dados científicos e tecnológicos, a viabilidade do produto candidato ser transformado em um produto, com dados de rendimento, estabilidade genética (quando for o caso), reprodutibilidade, repetitividade, estabilidade físico-química e estabilidade térmica do antígeno/molécula candidata.

3° Pavimento – Reativos

A expansão e o fortalecimento das atividades de desenvolvimento e produção de reativos para diagnóstico, com vistas ao atendimento das crescentes demandas dos programas de saúde pública do país, requerem a construção de novas instalações laboratoriais que cumpram plenamente as normas de Boas Práticas de Laboratório (BPL), Boas Práticas de Fabricação (BPF) e de Biossegurança. As atuais instalações não permitem nem ampliação e nem a modernização para atender às exigências técnicas

da ANVISA e outros órgãos reguladores. A área de processamento de reagentes para diagnóstico laboratorial será construída de forma a se obter, paralelamente em escala de produção, quatro tipos de biomassas diferentes, envolvendo as peculiaridades da produção de anticorpos e antígenos (convencionais e recombinantes), conjugados e cultivos de células ou microorganismos, além de insumos para produção de kits de diagnóstico molecular. O complemento destas instalações de reativos envolve também uma central de processamento final de reativos e uma área de armazenamento de produtos.

3.1.2- Equipamentos e Sistemas do CIPBR

Toda a estrutura e capacidade produtiva citadas anteriormente representarão um número significativo de sistemas e equipamentos a serem instalados. Para ilustrar, na tabela 1 são relacionados alguns dos principais equipamentos e sistemas para os processos de Bio-Manguinhos, comparando-se o universo atualmente instalado e operando em Bio-Manguinhos, já considerando o Centro de Produção de Antígenos Virais, em fase de operacionalização, conforme a tabela 5:

Equipamento/Sistema	Atualmente em Bio	Somente no CIPBR
Sistemas de Água para Injetáveis	3	8
Fermentadores	4	9
Equip.e Fluxo de Ar Limpo	142	58
Autoclaves	44	32
Total	193	107

Tabela 5 - Quantitativo de equipamentos – Fonte: Plantas do CIPBR

Ao totalizar toda a relação de equipamentos e sistemas a serem instalados no CIPBR em relação ao universo existente em Bio-Manguinhos, o crescimento será na ordem de 60%.

3.2 - A Validação em Bio-Manguinhos

As atividades de Validação em Bio-Manguinhos são realizadas e coordenadas pelo Laboratório de Metrologia e Validação (LAMEV) vinculado ao Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ). A estruturação do LAMEV é apresentada conforme o organograma da figura 4.

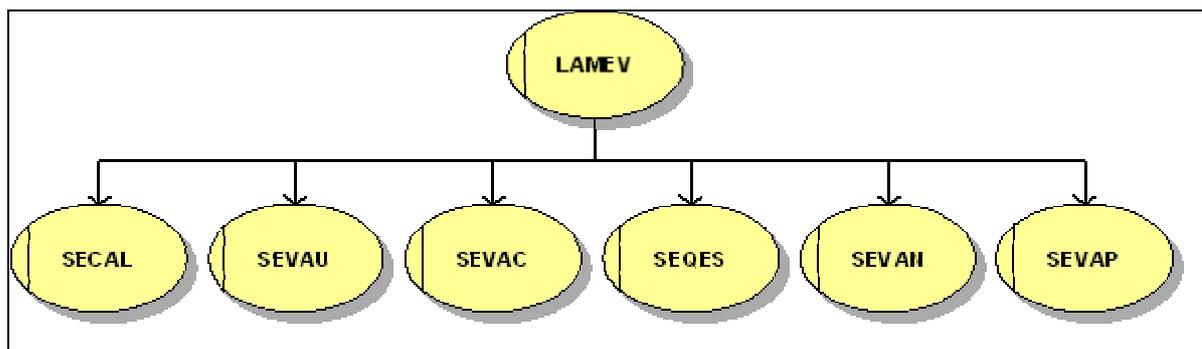


Figura 4 – Estrutura Organizacional do LAMEV – Fonte: Organograma de Bio-Manguinhos

O LAMEV atualmente está organizado através dos seguintes setores:

- SECAL: SETOR DE CALIBRAÇÃO
- SEVAU: SETOR DE VALIDAÇÃO DE UTILIDADES
- SEVAC: SETOR DE VALIDAÇÃO DE AMBIENTES CONTROLADOS
- SEQES: SETOR DE QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTOS E SISTEMAS
- SEVAN: SETOR DE VALIDAÇÃO ANALÍTICA
- SEVAP: SETOR DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

As atividades do LAMEV atualmente realizadas através da seguinte distribuição:

- Elaborar os Planos Mestres de Validação para as instalações, equipamentos, processos e métodos analíticos;
- Coordenar os Comitês de Validação;

3.2.1- SETOR DE CALIBRAÇÃO – SECAL

Atribuições

- Calibrar conforme periodicidade apropriada os instrumentos e sistemas de medição para as áreas de Produção, Controle de Qualidade e Desenvolvimento Tecnológico das seguintes grandezas:

Temperatura (termômetros de máxima e mínima, termômetros de líquido em vidro, termohigrômetros, termômetros de resistência de platina)

Volume (micropipetas monocanal, muticanal e repetidoras) e vidraria graduada

Massa específica (picnômetros)

Eletroquímica (pHmetros, condutívetros e simuladores de pH)

Massa (balanças)

Vazão (amostradores de ar)

Umidade (higrômetros e medidores de ponto de orvalho)

- Calibrar conforme periodicidade apropriada os padrões de trabalho do LAMEV;
- Garantir a rastreabilidade de todos os padrões de referência e de trabalho utilizados pelo LAMEV;
- Gerenciar o contrato de calibração dos padrões de trabalho utilizados por todas as áreas do LAMEV, bem como de equipamentos utilizados pelas áreas de Produção.
- Analisar e aprovar os certificados de calibração emitidos para os padrões de referência enviados para calibração externa;
- Ministrando treinamentos aos usuários de instrumentos e sistemas de medição;
- Emitir memoriais e certificados de calibração;
- Elaborar e atualizar Planos Mestres de Calibração com o cadastro de todos os instrumentos e sistemas de medição sob seu escopo de trabalho;
- Fornecer aos usuários periodicamente e conforme solicitação:
 - Termômetros de Máxima e Mínima
 - Termômetros de Líquido em Vidro
 - Soluções padrão de pH

Equipe

01 Chefia do Setor

08 Técnicos, atualmente:

com 01 vaga para substituição de profissional que passou em concurso

com 03 processos seletivos em andamento para reposição de vagas

3.2.2- SETOR DE VALIDAÇÃO DE UTILIDADES – SEVAU

Atribuições

- Validar as utilidades críticas aos produtos (Vapor Puro, Água Purificada, Água para Injetáveis, Ar Comprimido Seco);
- Realizar a Qualificação de Geradores de Vapor Puro, Destiladores, Compressores Isentos de Óleo, Secadores de Ar Comprimido;
- Realizar a qualificação de *looping* e redes de distribuição compostas de aço inoxidável;
- Aprovar os corpos de prova e as soldagens realizadas em tubulações de aço inoxidável;

- Executar ensaios de integridade nos filtros utilizados nos equipamentos de processo periodicamente conforme periodicidade apropriada;
- Realizar o controle da vida útil dos filtros hidrofílicos e hidrofóbicos dos sistemas de ar comprimido seco, água purificada e água para injetáveis;
- Emitir os relatórios de ensaio de todos os filtros analisados;
- Elaborar os protocolos e relatórios de validação;
- Elaborar Especificação dos Requisitos do Usuário (ERU) visando o atendimento dos novos equipamentos aos requisitos de validação;
- Realizar Testes de Aceitação na Fábrica (FAT) de novos equipamentos;
- Acompanhar, fiscalizar e aprovar os protocolos e relatórios dos Testes de Aceitação in-situ (SAT) de novos equipamentos nos locais de instalação em Bio-Manguinhos.

Equipe

01 Chefia do Setor

01 Engenheiro

01 Profissional de nível superior – concurso público

02 Técnicos

3.2.3- SETOR DE VALIDAÇÃO DE AMBIENTES CONTROLADOS - SEVAC

Atribuições

- Realizar conforme periodicidade apropriada a Qualificação de Instalação, Operação e Performance dos seguintes equipamentos:
equipamentos de fluxo laminar,
cabins de segurança biológica,
capelas de exaustão
e salas limpas;
- Elaborar a Especificação dos Requisitos do Usuário (ERU) visando o atendimento dos novos equipamentos aos requisitos de validação;
- Realizar Testes de Aceitação na Fábrica (FAT) de novos equipamentos;

- Acompanhar, fiscalizar e aprovar protocolos e relatórios dos Testes de Aceitação in-situ (SAT) de novos equipamentos nos locais de instalação em Bio-Manguinhos;
- Trocar os filtros grossos, finos e HEPA dos sistemas de ar para áreas limpas e para todos os equipamentos de ar limpo;
- Controlar a vida útil e realização dos pedidos de compra de filtros grossos, finos e HEPA dos sistemas de ar para áreas limpas e para todos os equipamentos de ar limpo.

Equipe

01 Chefia do Setor

05 Técnicos

3.2.4- SETOR DE QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTOS TÉRMICOS - SEVET

Atribuições

- Realizar conforme periodicidade apropriada a Qualificação de Instalação, Operação e Performance dos seguintes equipamentos:
 Autoclaves;
 Fornos de despirogenização;
 Túneis de despirogenização;
 Estufas;
Freezers;
 Câmaras frias;
 Fermentadores;
 Incubadoras;
 Banhos térmicos;
- Validar os sistemas automatizados utilizados nas áreas de Produção, Controle de Qualidade e Desenvolvimento Tecnológico;
- Ministrando treinamentos aos usuários de instrumentos e sistemas de medição;
- Emitir memoriais e certificados de calibração;
- Emitir protocolos e relatórios de validação;

- Elaborar e atualizar os Planos Mestre de Calibração com o cadastro de todos os instrumentos e sistemas de medição sob seu escopo de trabalho;
- Aprovar Especificação dos Requisitos do Usuário (ERU) visando o atendimento aos requisitos de validação dos novos equipamentos;
- Realizar Testes de Aceitação na Fábrica (FAT) de novos equipamentos;
- Acompanhar, fiscalizar e aprovar protocolos e relatórios dos Testes de Aceitação in-situ (SAT) de novos equipamentos nos locais de instalação em Bio-Manguinhos;
- Controlar a vida útil e realização dos pedidos de compra de termoresistências de autoclaves e válvulas de segurança;
- Realizar controle metrológico periódico de pressostatos, termostatos, malhas de indicação e controle, registradores e válvulas de segurança dos equipamentos e sistemas validados.

Equipe

01 Chefia do Setor

10 Técnicos

3.2.5- SETOR DE VALIDAÇÃO ANALÍTICA – SEVAN

Atribuições

- Realizar validação dos métodos analíticos executados pela Produção e Desenvolvimento Tecnológico;
- Aprovar protocolos de validação para os métodos analíticos executados pelo Controle de Qualidade;
- Elaborar protocolos de validação para métodos analíticos executados pela Produção e Desenvolvimento Tecnológico;
- Gerenciar e fiscalizar a realização por terceiros, conforme periodicidade apropriada, a Qualificação de Instalação, Operação e Performance dos seguintes equipamentos:

Absorção atômica

Contadores Eletrônico de Partículas em Líquido

Tituladores Titrino

Tituladores Karl Fischer

Refratômetros

Analizador de umidade

Sacarímetro

Osmômetro

Pipetador automático

Colunas cromatográficas

Espectrofotômetros

Cromatógrafos

- Realizar a qualificação dos seguintes equipamentos analíticos:
 - Revisora Automática de Frascos
 - Isolador
 - Leitoras de Elisa
 - Steritest
- Ministrar treinamentos aos usuários de instrumentos e sistemas de medição;
- Emitir memoriais e certificados de calibração;
- Emitir protocolos e relatórios de validação;
- Elaborar e atualizar Planos Mestre de Qualificação ;
- Aprovar Especificação dos Requisitos do Usuário (ERU) visando o atendimento aos requisitos de validação de todos os equipamentos analíticos adquiridos por Bio-Manguinhos;
- Realizar Testes de Aceitação na Fábrica (FAT) dos novos equipamentos adquiridos por Bio-Manguinhos;
- Acompanhar, fiscalizar e aprovar protocolos e relatórios dos Testes de Aceitação in-situ (SAT) de novos equipamentos nos locais de instalação em Bio-Manguinhos;
- Emitir Planos Mestre de Validação contemplando os métodos executados pelo Controle de Qualidade.

Equipe

01 Chefia do Setor

02 Técnicos

01 Profissional de nível superior – concurso público

01 Engenheiro - necessário para complementar a equipe e atender a demanda

3.2.6-SETOR DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS – SEVAP

Atribuições

- Validar conforme periodicidade apropriada os processos produtivos assépticos:
limpeza de superfícies
envase asséptico,
fumigação de áreas limpas,
lavagem de materiais e dornas/tanques
formulação
limpeza para troca de produto entre campanhas de produção
- Qualificar conforme periodicidade apropriada operadores para atividades em sala limpa, incluindo as etapas de treinamento teórico e prático do procedimento de vestimenta;
- Executar amostragens microbiológicas da qualidade do ar das salas limpas em nas condições de repouso e operação;
- Executar ensaios microbiológicos realizados durante as validações de utilidades e equipamentos;
- Ministrare treinamentos aos usuários;

Equipe

01 Chefia do Setor

03 Biol6gos

01 T6cnico (vaga para substitui77o de profissional que passou em concurso)

A tabela 6 apresenta para cada 6rea de atua77o do LAMEV, o quantitativo de atividades em 2006 e a frequ4ncia m4dia de cada um dos servi77os:

SETOR	PROFISSIONAIS	SERVIÇOS EM 2006	FREQUÊNCIA
LAMEV	03	--	---
SECAL	10	2164 calibrações	Semestral
SEVAU	3	3873 testes de integridade de filtros	Mensal
SEVAC	6	2164	anual
SEVET	10		
SEVAP	5		
SEVAN	3		

Tabela 6 - Relação de pessoal e atividades do LAMEV – Fonte: Relatórios Gerenciais do LAMEV

3.3 - Análise Crítica dos atuais processos de validação

Ao considerarmos o escopo de validação para os sistemas, equipamentos e processos que apresentam impacto a qualidade do produto e analisando os conceitos das atuais melhores práticas de validação apresentados no capítulo 2 e comparando com a situação atual em Bio-Manguinhos, pode-se identificar os seguintes *gaps* que não podem se repetir visando o pleno atendimento dos requisitos de validação dentro de uma integração entre o Comissionamento e a Validação a ser aplicada para o CIPBR:

3.3.1 - A aquisição de equipamentos e sistemas atualmente não segue o atendimento dos requisitos de validação.

A compra de um equipamento/sistema sem o pleno envolvimento das áreas de Engenharia e Validação provocam em sistemas e equipamentos não-conformes do ponto de vista de validação e regulatório. Como exemplos reais desta atual situação:

- existem equipamentos que foram comprados e que não cabem no espaço previsto, provocando a necessidade de projeto da adequação da área de instalação, além dos custos de obra e a espera para utilização do equipamento provocando atrasos nas atividades da área fim;
- existem equipamentos com a documentação técnica fornecida pelo fornecedor é insuficiente para subsidiar as atividades de validação, trazendo a necessidade de aquisição posterior desta documentação, quando possível. Nesta situação, há a

necessidade do recebimento da documentação para iniciar as atividades de validação, trazendo a espera para utilização do equipamento provocando atrasos nas atividades da área fim. Nos casos de impossibilidade de aquisição, o equipamento pode tornar-se inviolável provocando a necessidade de nova aquisição.

- Utilidades críticas que não comportam a demanda de novos equipamentos;
- Sistemas cujas instalações e operações não atendem aos requisitos de validação;
- O equipamento de geração de Água Purificada (adquirido por aproximadamente US\$ 300,00.00) recentemente instalado no CPAV sofreu uma queda e teve uma série de instrumentos danificados, pois a empresa transportadora não era qualificada para mover um equipamento de tal especificidade;
- A centrífuga de fluxo contínuo recentemente instalada no CPAB (adquirido por aproximadamente € 800.000,00) foi transportado até Bio-Manguinhos sem qualquer tipo de proteção ao tempo e a choques por uma empresa que não conhecia a complexidade do equipamento em questão;

A causas para estes erros é a falta de integração entre as áreas envolvidas dentro do processo de especificação de um equipamento/sistema: Usuário, Engenharia, Manutenção, Segurança do Trabalho, Validação e Compras. Com uma visão multidisciplinar poderia ser minimizada a possibilidade de erro ou esquecimento destes aspectos apresentados nos exemplos acima.

3.3.2 - Falta de integração entre as atividades de Comissionamento e Validação nos últimos empreendimentos de Bio-Manguinhos

Nos casos da reforma do CPAB e a construção do CPAV a falta de interação entre estas atividades provocou:

- atrasos na operacionalização;
- inconsistência na documentação gerada;
- sistemas invioláveis, por não atenderem aos requisitos apresentados nas respectivas normas técnicas e cujo investimento para readequação em determinados casos é injustificável;

Como exemplos, pode-se citar situações concretas de não-conformidades que ainda persistem:

- o Gerador de Vapor Puro instalado no CPAB ainda não foi qualificado, pois ainda existem pendências técnicas, mesmo operando há mais de 02 anos;
- o sistema de Água para Injetáveis no CPAB não pôde ser qualificado, pois ainda existem pendências técnicas;
- o sistema de automação do CPAB não pôde ser qualificado, por falta de documentação técnica suficiente;

3.3.3 - A curta vida útil dos atuais processos de validação provocando em significativos retrabalhos

Os recursos de validação poderiam estar aplicados em novas validações e na melhoria das atividades existentes, se não fosse o curto ciclo de vida dos processos de validação. As causas e conseqüências destes fatos são apresentados na tabela 7:

Causas	Consequências
Constantes intervenções sem qualquer registro	Falta efetivo de mudanças; Alteração na performance do equipamento;
Os procedimentos estabelecidos na validação não são respeitados	Perda da validação ou extensão do escopo de revalidação; Falta de um histórico confiável do desempenho dos equipamentos; Necessidades de validações não programadas afetando o Plano Mestre de Produção; Dificulades para a Engenharia Industrial medir os rendimentos dos equipamentos e processos

Tabela 7 – Causas e conseqüências da curta vida útil da validação

Além do fator de desmotivação que provoca naqueles que realizam o retrabalho.

4 – Proposições de Melhoria

Para que ocorra o pleno atendimento do aumento da demanda de validações não ocorra um aumento proporcional da estrutura de validação, o presente capítulo apresenta as proposições de melhoria para alguns dos *gaps* indicados no capítulo anterior visando sua aplicação no CIPBR, conforme a tabela 8:

GAP identificado	PROPOSIÇÃO
A aquisição de equipamentos atualmente não segue o atendimento dos requisitos de validação	Revisão do procedimento de especificação de equipamentos de processo
Não-conformidades existentes no CPAB; Sistemas não-validáveis	Integração das atividades de Comissionamento e Validação para o CIPBR
Falta de otimização dos atuais recursos para atendimento das validações mais críticas ao produto	Implementação da ferramenta de Análise de Risco para Validação
Curta vida útil dos ciclos de validação hoje praticados	Implementação de ferramentas de Controle de Mudança

Tabela 8 – *Gaps* e proposições de melhoria para as atividades de validação

4.1 - Especificação dos equipamentos contemplando os requisitos de validação

Considerando que ao longo de 2007 serão elaboradas as especificações dos equipamentos e sistemas que serão instalados em 2008, a primeira proposta prevê que o conceito de validação esteja presente desde a concepção do equipamento. Para isto, a proposta prevê uma revisão do procedimento e fluxo de aquisição dos equipamentos seguindo a metodologia apresentada conforme a figura 1. Esta é uma oportunidade ímpar de implementar esta filosofia de forma que a concepção de validação surja com a concepção da especificação.

O novo fluxo proposto é apresentado na figura 5:

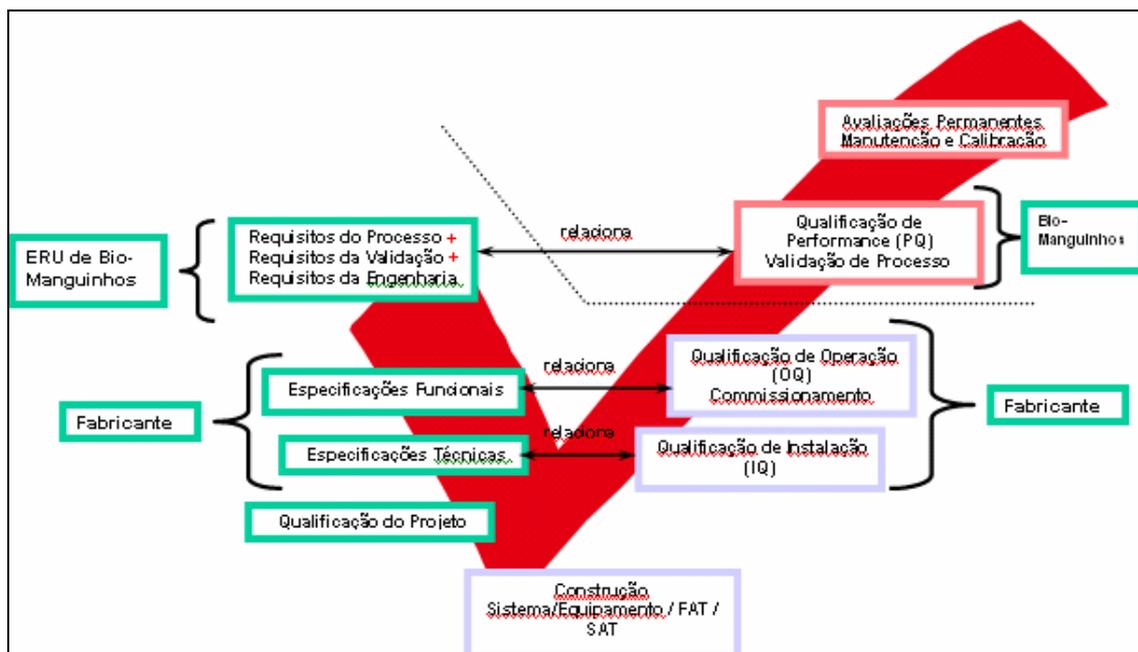


Figura 5 – Fluxo proposto para a especificação, compra e validação de sistemas/equipamentos

1ª etapa: Elaboração da ERU:

O primeiro passo da ERU é elaboração pelo usuário dos requisitos do processo no qual o equipamento está inserido. Para facilitação do preenchimento, a proposta visa a formatação e padronização do Formulário de Requisitos do Usuário por famílias dos equipamentos mais comuns em Bio-Manguinhos:

Através deste formulário, o usuário apresentará as condições do processo, como por exemplo:

- Parâmetros do processo a serem medidos, registrados e controlados
- Faixas de operação
- Aspectos de biossegurança
- Processo na qual o equipamento/sistema atuará
- Capacidade de processamento

Segue exemplo a minuta de um Formulário para os Requisitos de Processo de Fermentação na figura 6

Formulário de Requisitos do Processo de Fermentação	
1. Objetivo	a. Especificar o produto que será processado _____
2. Temperatura para esterilização	<input type="checkbox"/> 121 °C <input type="checkbox"/> 134 °C <input type="checkbox"/> Outros Qual? _____
3. Temperatura e Tempo de Inativação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual? _____
4. Temperatura e Tempo de Fermentação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual? _____
Elaborado por: _____	

Figura 6 – Exemplo de Formulário de Requisitos do Processo

A complementação da ERU será feita com a complementação por parte do Departamento de Engenharia e Manutenção (DEPEM) e o LAMEV para elaborar a especificação do equipamento que deve agregar:

- Todos os requisitos de instalação e utilidades
- A relação de documentos a ser entregue pelo fabricante: para garantir que toda a documentação de validação esteja contemplada no processo de aquisição de um equipamento ou sistema, a proposta apresentada é da elaboração de Listas de Documentação para cada equipamento.
- Todos os requisitos de validação, incluindo a validação de sistemas computadorizados.
- A relação de testes a serem realizados pelo fabricante: para garantir que todos os testes de Qualificação a serem realizados pelo fabricante do equipamento estejam contemplados no processo de aquisição de um equipamento ou sistema, uma descrição de todos os testes e as referências utilizadas também será relatada para eliminar ou possibilitar dúvidas pelo fabricante.
- Para otimizar a entrega dos principais equipamentos de processo e de sistemas, este trabalho propõe que a instalação, bem como as Qualificações de Instalação e Operação sejam realizados pelo fabricante para:

- reduzir o tempo para a entrega do equipamento;
- servir de treinamento para as equipes de Engenharia, Manutenção, Calibração e Validação;
- garantir as possíveis não-conformidades sejam corretamente corrigidas evitando conflitos com a garantia do equipamento, caso um terceiro não autorizado pelo fabricante realize a qualificação.
- garantir que as peças sobressalentes sejam incluídas no processo de compra;
- garantir que o equipamento seja transportado, montado e instalado de forma apropriada e sob responsabilidade do fornecedor

2ª etapa: Pedido de Compra :

Durante o processo de aquisição o fornecedor deverá apresentar as especificações técnicas e funcionais dos equipamentos que serão analisadas pelas equipes do LAMEV e DEPEM para comparar com a ERU elaborada e realizar a Qualificação do Projeto do Equipamento para a autorização da fabricação do equipamento.

3ª etapa: Realização do FAT :

Quando o equipamento estiver pronto, uma equipe do LAMEV e DEPEM realizará o FAT para avaliar se houve o atendimento dos requisitos apresentados e poder ser liberada sua expedição para Bio-Manguinhos.

4ª etapa: Realização do SAT :

Durante a instalação do equipamento, o SAT é realizado pelo responsabilidade do fabricante com supervisão de LAMEV e DEPEM.

5ª etapa: Validação dos Processos

As áreas de Validação e Operação do equipamentos realizarão a validação dos processos que dependem ou são realizados nos equipamentos, tais como:

- esterilização e/ou descontaminação em autoclaves;
- despirogenização em fornos e túneis;
- liofilização em liofilizadores;
- fermentação em fermentadores;

6ª etapa: Revalidações

À partir de cronogramas apropriados e conforme o histórico de desempenho do equipamentos, uma programa de revalidações e calibrações é estabelecido e realizado para garantir a manutenção do status de validação.

Ao se estabelecer este novo fluxo de especificação de equipamentos estima-se uma redução dos tempos de instalação dos equipamentos e sistemas na ordem de 30%.

4.2- Integração Das Atividades De Comissionamento e Validação para o CIPBR

A principal proposição para este tema é a formação de um time multidisciplinar formado por componentes das equipes técnicas do LAMEV e DEPEM visando a integração entre as atividades de Comissionamento e Validação para a realização das seguintes atividades:

- Definir o nível de impacto de todos os sistemas
- Desenvolver o Plano/Estratégia de Comissionamento
- Iniciar a elaboração do Plano Mestre de Validação e sua integração com a validação
- Estabelecer cronogramas de trabalho detalhados
- Planejamento do Gerenciamento da Documentação
- Definição das responsabilidades dos fornecedores: FAT, treinamentos, SAT.

Requisitos de documentação

- Desenvolvimento de documentos de Comissionamento que possam ser integrados os documentos de validação
- Realização de FATs para redução das intervenções nos equipamentos no momento de sua instalação
- Realização dos SATs e *start-up* dos equipamentos pelos fabricantes
- Parceria com fornecedores pré-qualificados
- Estabelecer Controle e Recepção de Materiais e Equipamentos
- Aprovação e reprovação de componentes e equipamentos
- Realizar a separação de materiais GMP e não-GMP

- Criar todo o tagging dos equipamentos, sistemas, componentes e soldas para estabelecer a rastreabilidade
- Implementar uso de *templates* padronizados de protocolos e relatórios, sempre que possível, de forma que os revisores estejam acostumados com os formatos e conteúdos;
- Implementar o uso de procedimentos e formulários que possam minimizar a redundância normalmente encontrada nos protocolos de qualificação;
- Realizar a combinação de documentos de QI/QO sempre que possível para reduzir os documentos a serem elaborados, rastreados, revisados e aprovados. No entanto, o QI deve estar concluído antes do QO iniciar.
- Registrar os desvios nos anexos dos protocolos de qualificação e então encaminhá-los para revisão e aprovação da Garantia da Qualidade
- Assegurar que a documentação de comissionamento dos sistemas de impacto direto esteja planejada, organizadas e autorizadas para servir de base para a documentação de validação;
- Combinar as informações de engenharia e validação para minimizar duplicação;
- Entendimento dos testes críticos a serem incluídos na qualificação pode reduzir tanto os custos e tempo;
- Registrar os desvios nos anexos dos protocolos de qualificação e então encaminhá-los para revisão e aprovação da Garantia da Qualidade
- Assegurar que a documentação de comissionamento dos sistemas de impacto direto esteja planejada, organizadas e autorizadas para servir de base para a documentação de validação;
- Combinar as informações de engenharia e validação para minimizar duplicação
- Definir as atividades que os fabricantes são responsáveis por executar

Este trabalho propõe que esta equipe de Comissionamento e Validação (C&V) seja formada através dos conhecimentos das diversas disciplinas, equipamentos e sistemas, priorizando os de maior impacto a qualidade do produto. A formação da equipe C&V utilizaria os conhecimentos dos sistemas já existentes e carregando para este empreendimento, "as lições aprendidas" das instalações anteriores teria especialistas nas seguintes áreas:

- ar condicionado para salas limpas;

- sistemas de águas (purificada e para injetáveis), vapor puro e ar comprimido seco;
- automação
- equipamentos de processo

A proposta deste trabalho é a formação de uma equipe de pelo menos 08 profissionais – 02 por disciplina - dedicados para o C&V. A expectativa é a minimização dos tempos e custos da obra na ordem de 20%.

4.3- Elaboração e Implementação da Análise de Risco

A falta de uma hierarquização e priorização dos recursos de validação trazem como ponto negativo a plena racionalização dos recursos de validação, já que considerando todos os sistemas e equipamentos já existentes atualmente em Bio-Manguinhos e com a ampliação do CIPBR, a priorização deve seguir o impacto na qualidade do produto dado por cada. Foi elaborado um procedimento para a avaliação de impacto de um sistema/equipamento junto ao processo produtivo e qual o seu escopo de validação de forma a concentrar os esforços e recursos finitos da validação sejam investidos efetivamente nos sistemas e equipamentos foram considerados como mais críticos.

O procedimento segue as seguintes etapas:

- **Identificar o sistema e o número do sistema:** esta informação é obtida tipicamente em um projeto nos Diagramas de Instrumentação e Processos (*P&IDs*). Completar a descrição do sistema com uma narrativa geral do sistema e de seus componentes principais, design, operação, capacidades funcionais e funções críticas.

- **Definir o limite do sistema:** A identificação dos limites e do escopo do sistema é feita geralmente usando os Diagramas de Instrumentação e Processos, assim como outros desenhos e especificações quando apropriado. A maneira mais fácil e clara de realizá-la é marcar o Diagrama de Instrumentação e Processos para identificar os limites do sistema e todos os componentes do sistema incluídos nestes limites. Especificar os limites pela inserção de uma linha vertical ou horizontal. Estas linhas devem ser colocadas para identificar claramente se o componente adjacente é ou não parte do sistema.

- **Avaliação do Impacto do Sistema:** Uma vez que o sistema tenha sido identificado e seus limites definidos, o impacto do sistema pode ser determinado. Isto é realizado pela resposta a uma série de sete perguntas sobre o sistema. Na tabela 9, questões de Avaliação de Impacto mostram como a avaliação pode ser feita para um exemplo de um sistema hipotético de gás nitrogênio.

Desafio		Sim	Não
1.	O sistema tem contato direto com o produto (ex.: qualidade de ar) ou contato direto com uma superfície de contato de produto (ex.: solução de CIP)?		
2.	O sistema fornece um excipiente, ou produz um ingrediente ou solvente (ex.: Água para injeção WFI)?		
3.	O sistema é usado em limpeza, sanitização ou esterilização (ex.: vapor puro)?		
4.	O sistema preserva o status do produto (ex.: purga de nitrogênio para produtos sensíveis a oxigênio)?		
5.	O sistema produz resultados que são usados para aceitar ou rejeitar produtos (ex.: sistema de registro eletrônico de lote, registrador de parâmetros gráficos de processos críticos ou liberar instrumentos de laboratório)?		
6.	O sistema é um sistema de controle de processo (ex.: Controlador lógico programável (PLC), Sistema de controle de design (DCS)) ou o sistema contém um sistema de controle de processo que pode afetar a qualidade do produto e não existe nenhum sistema para verificação independente do desempenho do sistema de controle no local?		
7.	É esperado que o sistema não tenha um impacto direto na qualidade do produto, mas ele dá suporte a um sistema de impacto direto?		

Tabela 9 - Avaliação do impacto do sistema

Classificação do Sistema

O sistema é classificado como “impacto direto”, “impacto indireto” ou “não impacto” da seguinte maneira:

- Se a resposta para qualquer um dos desafios de um a seis na figura anterior for “Sim”, então o sistema deverá ser classificado como um sistema de impacto direto.
- Se a resposta para os desafios de um a seis na figura anterior for “Não”, mas a resposta para o desafio sete for “Sim” o sistema deverá ser classificado como um sistema de impacto indireto.
- Se a resposta para os desafios de um a sete na figura anterior for “Não”, então o sistema deverá ser classificado como um sistema sem impacto.

Baseado no critério acima, o sistema hipotético de nitrogênio seria classificado como impacto direto porque tem contato direto com o produto.

- Documentar as razões para esta classificação com uma breve explicação para garantir o entendimento de futuros revisores e aprovadores.

Avaliação da Criticidade dos Componentes

O processo de avaliação da criticidade dos componentes requer uma revisão detalhada do sistema de P&ID e das listas de instrumentação do sistema. Assim como na avaliação de impacto de sistema, a avaliação da criticidade dos componentes é realizada respondendo uma série de questões sobre cada componente do sistema, conforme a tabela 10:

Desafio		Sim	Não
1.	O componente é usado para demonstrar conformidade com o processo registrado?		
2.	A operação normal ou o controle do componente tem um efeito direto na qualidade do produto?		
3.	Uma falha ou alarme do componente possui um efeito direto na qualidade do produto ou na sua eficácia?		
4.	Alguma informação deste componente faz parte do dossiê do lote, resultado de liberação de lote ou outro documento relacionado à documentação BPF?		

5.	O componente tem contato direto com o produto ou componentes do produto?		
6.	Os controles do componente são elementos críticos do processo que podem afetar a qualidade do produto e não existe nenhum sistema para verificação independente do desempenho do sistema de controle?		
7.	O componente é usado para criar ou preservar um status crítico de um sistema?		

Tabela 10 - Avaliação da Criticidade dos Componentes

Classificação do Sistema

- Uma resposta positiva a qualquer questão identifica o componente como um componente crítico que deve ser verificado durante os testes de QI e QO.
- Quando as respostas para todas as perguntas forem negativas, o componente é identificado como um componente não-crítico do sistema e que não requer verificação durante os testes de QI e QO.

Avaliações Sistemáticas de Risco para Qualificação de Sistemas

- Após as avaliações de impacto do sistema e criticidade dos componentes a análise de risco propriamente dita é realizada.

- Os elementos nas figuras 3 e 4 indicam um exemplo de como aplicar a análise de risco para um sistema validável pode ser benéfico no desenvolvimento de justificativas racionais e científicas para a seleção de diferentes tipos de qualificação necessárias para um sistema.

Análise de impacto

Resume os riscos e controles associados em uma análise de impacto e de complexidade. Pontua o impacto de um equipamento na qualidade do produto, segurança e pureza, e na segurança do pessoal e do equipamento. Avalia os sistemas de forma a controlar estes riscos, conforme a tabela 11:

A. Impacto na Qualidade	Pontos
Nenhum impacto: O equipamento não pode ser direta ou indiretamente	0

associado com uma atividade BPF.	
Impacto mínimo: O equipamento indiretamente afeta um processo ou procedimento BPF. (Impacto não-direto no produto)	1
Impacto potencial: O equipamento realiza ou apóia diretamente um processo ou procedimento BPF; uma falha pode afetar potencialmente a qualidade do produto. Falha no equipamento pode impactar negativamente a eficiência operacional ou custos. (Impacto indireto no produto)	2
Impacto direto: O equipamento é um componente essencial de um processo ou procedimento BPF, ou está em contato direto com o produto. Falha no equipamento pode resultar em perda de produto; perigo a segurança; avaria em materiais, equipamentos ou utilidades; ou não-conformidades durante inspeções. (Impacto direto no produto)	3
B. Gerenciamento do Risco na Qualidade	Pontos
Não é necessário controle de risco.	0
A falha no equipamento pode ser detectada imediatamente e ser corrigida antes de afetar o processo ou procedimento BPF.	1
A falha não pode passar despercebida. Sistemas e procedimentos existem para detectar impactos negativos na segurança da qualidade do produto ou pureza antes de perda significativa de produção.	2
A falha pode potencialmente passar despercebida e causar falhas em outros processos ou procedimentos.	3

Tabela 11 - Análise de Impacto

Análise de complexidade

Descreve os riscos tecnológicos e os controles associados com o equipamento. A análise de complexidade avalia o risco de falha levando em consideração a sofisticação técnica do equipamento, e a dificuldade relativa de manter o equipamento em um estado de controle.

C. Risco Tecnológico	Pontos
Sistema muito simples; chances mínimas de falha.	0

Tecnologia comumente entendida, equipamento robusto; baixa probabilidade de falha.	1
Equipamento complexo, tecnologia, componentes e controles geralmente confiáveis.	2
Equipamento muito complexo ou muito sensível, tecnologia sofisticada, componentes ou processos únicos.	3
D. Gerenciamento do Risco da Tecnologia	Pontos
Possíveis controles e reparos sem afetar atividades BPF.	0
Equipamento requer treinamento mínimo, procedimentos de manutenção simples, backup, reparos e troca de peças estão prontamente disponíveis.	1
Equipamento requer operadores treinados e técnicos de manutenção. Sistemas de backup, reparo, manutenção e substituições são prontamente disponíveis.	2
Operadores e técnicos de manutenção devem ser altamente treinados. Manutenção, reparo ou troca de peças requerem esforços especializados ou são muito demorados; sistemas de backup, reparo, manutenção ou substituições não são prontamente disponíveis.	3

Tabela 12 - Análise de Complexidade

Pontuação do Risco

- O cálculo usado para avaliar o risco total do equipamento combina o impacto individual e a complexidade de acordo com a seguinte fórmula:

$$(A+B) \times (C+D)$$

onde: A= Impacto na Qualidade

B= Gerenciamento do Risco na Qualidade

C= Risco Tecnológico

D= Gerenciamento do Risco da Tecnologia

Requerimentos de Validação

- Identificar os requerimentos de qualificação de um equipamento baseado na análise de impacto e complexidade como mostrado na tabela 12.

- Para sistemas de qualificação menores ou menos complexos, os protocolos podem ser combinados em QI/QO ou QI/QO e QP.

Pontuação do Risco Total	Requerimentos de Qualificação	Manutenção dos Requerimentos de Validação
0	Documento de instalação e comissionamento	Documentação mantida pelos usuários ou Departamento de Engenharia.
1 a 3	QI	Documentação de instalação, comissionamento, manutenção e controle de mudança mantido pelo DEGAQ.
4 a 6	QI/QO	Operado, mantido e calibrado de acordo com procedimentos escritos (POP). Documentação de manutenção preventiva e corretiva e calibração de acordo com POP. Aplicação de procedimentos de Controle de Mudança de acordo com POP.
≥ 7	QI/QO e QP	Operado, mantido, calibrado e tarefas de verificação de performance de acordo com procedimentos escritos (POP). Documentação de manutenção preventiva e corretiva e calibração de acordo com POP. Aplicação de procedimentos de Controle de Mudança de acordo com POP.

Tabela 13 - Requerimentos da Validação

4.4- Aumento do ciclo de vida da Validação

Com o aumento da vida útil do ciclo de validações e a conseqüente redução do número de intervenções nos equipamentos e sistemas, os benefícios diretos serão:

- redução do tempo de máquina parada por intervenção do LAMEV
- redução da frequência de revalidações

- maior disponibilidade dos recursos atualmente disponíveis do LAMEV para realizar o Plano Integrado de Comissionamento e Validação, conforme apresentado na proposição anterior.

O ciclo de vida da validação poderia ser maior caso existisse:

- um efetivo sistema de Controle de Mudanças
- um efetivo histórico das intervenções realizadas em equipamentos e sistemas
- resultados com repetitividade e reprodutibilidade

As seguintes ferramentas são apresentadas para buscar a otimização do ciclo de validação:

4.4.1- Uso de ferramentas estatísticas

O uso de ferramentas estatísticas, tais como o Controle Estatístico de Processos pode-se avaliar os resultados dos processos produtivos para avaliar os parâmetros críticos que são avaliados no momento da validação. Assim, o ciclo de vida da Validação não será baseado apenas nos resultados obtidos. Os processos devem se mostrar robustos e seguros para que o processo consistente seja considerado validado.

Todos os parâmetros que possam influenciar o processo, mesmo que indiretamente, devem ser avaliados e devem estar dentro do especificado. Isto pode ser aplicado para:

- Avaliação para parametrização das curvas de processos tais como esterilização, despirogenização e demais processos registrados. Neste caso, os registros dos ciclos utilizados nos processos serão comparados com os registros do momento da validação.

No caso, de consistência do processo e ausência de mudanças críticas, o status de validação será avaliado através de:

- Calibrações/Verificações Semestrais dos Instrumentos Críticos ao Produto conforme procedimento.

- Verificação de Validação anual: neste caso o ciclo que apresentou menor letalidade no momento da validação é verificado através de um ciclo.

- Operadores de Salas Limpas: através de avaliações constantes e sem prévio aviso, avaliação periódica em campo do procedimento de plaqueamento dos operadores durante os processos produtivos: neste caso, a equipe do LAMEV verificará a eficácia do procedimento de plaqueamento para ter a confiabilidade nos resumos registrados nos

protocolos de produção. Após esta análise em campo, os resultados de cada processo e de cada operador seriam avaliados permanentemente para a verificação da manutenção do status de validação.

4.4.2- Treinamento aos usuários

Considerando a interação necessária entre usuários de instrumentos, os operadores de equipamentos qualificados e participantes dos processos produtivos validados, visando garantir:

- conscientização dos usuários
- apresentar o impacto de alterações dos procedimentos em relação ao que foi validado
- a necessidade da validação
- os benefícios aos processos
- a consistência dos processos
- os cuidados na operação e nos procedimentos respeitando os parâmetros que foram considerados validados
- como a operação pode contribuir para a manutenção do ciclo de vida da validação;

4.4.3- Implementação de um Efetivo Controle de Mudanças

Através da conscientização de que as mudanças não são proibidas e as iniciativas de proposta de melhoria não podem ser tolhidas. As propostas de alteração devem ser registradas e implementadas somente após aprovação e o impacto das mudanças devem ser avaliadas. Para isto, a realização de treinamentos torna-se fundamental.

4.4.4- Implementação de um Efetivo Histórico das Intervenções

Através do acompanhamento de todas as intervenções de um dado equipamento e/ou sistema e o acompanhamento de seu desempenho. Desta forma, o LAMEV com o histórico das intervenções e mudanças não-críticas, os ciclos de revalidação podem ser ampliados.

5 – Conclusão

Este trabalho sugere um plano de ação para as proposições apresentadas ao longo do capítulo anterior, tomando como priorização os sistemas e equipamentos de impacto direto na qualidade do produto, tais como:

- sistemas: água para injetáveis, vapor puro, ar comprimido seco, ar condicionado para salas limpas e automação
- equipamentos: tais como autoclaves, fermentadores, sistemas cromatográficos para purificação, liofilizadores, linhas de envase, equipamentos de fluxo laminar.:

Para a implementação deste plano de ação, faz-se necessária a formação de uma equipe multi-disciplinar formada por profissionais das áreas de Engenharia e Validação atuando em quatro disciplinas:

- ar condicionado para salas limpas;
- automação e instrumentação;
- sistemas críticos ao produto (água, vapor puro e gases);
- equipamentos de processo;

Esta equipe seria responsável pelas ações apresentadas na tabela 13:

Ação	Responsável
Realizar o levantamento de toda a relação de equipamentos e sistemas a serem instalados	Engenharia e Validação
Criar todo o tagging dos equipamentos, sistemas, componentes e soldas para estabelecer a rastreabilidade	Engenharia e Validação
Elaboração dos Planos de Análise de Risco para os equipamentos e sistemas	Engenharia e Validação
Elaboração dos Planos Mestres de Validação – Equipamentos e Sistemas	Engenharia e Validação
Elaboração dos Planos de Comissionamento – Equipamentos e Sistemas	Engenharia e Validação
Estabelecer cronograma e orçamentos para as fases de Qualificação e Comissionamento buscando a integração dos Planos de Comissionamento e Validação	Engenharia e Validação

Revisão do procedimento de aquisição de equipamentos	Engenharia e Validação
Treinamento aos usuários das áreas do CIPBR sobre o novo procedimento	Engenharia e Validação
Elaboração dos Requisitos de Processo	Usuário do equipamento
Elaboração das ERUs dos equipamentos	Engenharia e Validação
Elaboração das ERUs dos sistemas	Engenharia e Validação
Qualificação de projeto das Especificações Funcionais e Técnicas dos equipamentos	Engenharia e Validação
Qualificação de projeto das Especificações Funcionais e Técnicas dos sistemas	Engenharia e Validação
Estabelecer procedimento de controle e revisão de toda a documentação técnica gerada durante o projeto, construção, comissionamento e validação do CIPBR.	Engenharia e Validação
Estabelecer Controle e Recepção de Materiais e Equipamentos	Engenharia e Validação
Acompanhamento da realização dos FATs dos equipamentos	Engenharia e Validação
Acompanhamento da realização dos FATs dos sistemas	Engenharia e Validação
Execução integrada das atividades de Comissionamento e Validação dos sistemas	Engenharia e Validação
Execução integrada das atividades de Comissionamento e Validação dos equipamentos	Engenharia e Validação
Execução das Validações de Processo	Processo e Validação

Tabela 14 – Plano de Ação da equipe C&V

A partir das proposições e do plano de ação apresentado, os resultados esperados são:

- O atendimento aos requisitos regulatórios e de validação através da:
 - Redução dos índices de retrabalho e suas frustrações;
 - Os requisitos do sistema e especificações adequados;
 - O atendimento de toda a significativa demanda de validações do CIPBR sem o aumento proporcional dos recursos do LAMEV;

- Minimização dos atrasos nas fases de construção, comissionamento, validação e start-up através de:
 - Desenvolvimento de documentos de Comissionamento que possam ser integrados os documentos de validação
 - Realização de FATs para redução das intervenções nos equipamentos no momento de sua instalação
 - Realização dos SATs e Start-up dos equipamentos pelos fabricantes
 - Descoberta e resolução de problemas de forma antecipada trazendo menores impactos econômicos
 - A verificação/acompanhamento dos testes pela validação durante o Comissionamento reduz custos, pois os testes serão realizados uma única vez;
 - Formação de expertise pelas equipes;
 - Redução da duplicação de esforços nos testes de qualificação
 - Economia no tempo para entrega das instalações
 - Evita-se a Qualificação de sistemas que apenas requerem Comissionamento
 - Geração de insuficiente ou excessiva documentação;
 - Minimizar o cronograma do projeto e eliminar custos por atrasos:
 - Possibilidade de rastreabilidade:
 - Quem realizou os testes
 - Quem aprovou o protocolo
 - Quando foi realizado
 - Definir as atividades que os fabricantes são responsáveis por executar

Como o presente trabalho propõe uma priorização das atividades de melhoria utilizando como critério, o impacto na qualidade do produto, é altamente recomendável para desenvolvimento de trabalhos futuros o levantamento de todos os custos gerados diante da análise dos *gaps* identificados:

- pelos retrabalhos de validação;
- pela aquisição inadequada de equipamentos;
- cada dia de atraso na operacionalização de um empreendimento do porte do CIPBR provocados pela inadequada interação entre o Comissionamento e Validação.

Seria interessante também que futuros trabalhos redimensionem as equipes de validação após a operacionalização do CIPBR e realize o levantamento real das reduções de custos e tempos à partir das proposições deste trabalho.

A construção e operacionalização do CIPBR são um desafio para Bio-Manguinhos, assim como as demandas quantitativas e qualitativas de validação também serão um desafio para o LAMEV.

Considerando-se que a atual equipe do LAMEV é formada por 40 profissionais, este trabalho propõe um aumento inicial de 10% da equipe para atuar de forma exclusiva ao Comissionamento e Validação do CIPBR, cuja demanda foi estimada na ordem de 60%. Estes novos profissionais estarão inicialmente atuando junto com as equipes existentes para fins de treinamento das atividades e conhecimento dos atuais sistemas e equipamentos para migrar “as lições aprendidas” para o novo empreendimento.

6 – Bibliografia

- AGALLOCO, J., 1992, "Points to Consider in the Validation of Equipment Cleaning Procedures", *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, v. 46, n. 5.
- AMER G., 2000, "An Overview of Process Validation (PV)", *Pharmaceutical Engineering*.
- AMER G., 2005, "Validation Master Planning: a Practical Guide for Development", *Journal of Validation Technology* – v.11, n. 3.
- ANGELUCCI, L., 1998, "Validation and Commissioning", *Pharmaceutical Engineering*, January/February, pp 40-44.
- ANGELUCCI, L., 2002, "Revalidation Issues: When, Why: Case Studies", *Journal of Validation Technology*.
- BAUERS, J. and HARGROVES J., 1996, "Successful Validation Projects depend on Qualified protocol writers: How does your protocol writer measure up ?", *Pharmaceutical Engineering*, pp 37-43.
- CASTILLA, B., 2001, "Validation Documentation – A Winning Approach", *Journal of Validation Technology*, v. 7, n. 2,.
- CHALONER-LARSSON, G., 1997 "A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements - Part 2: Validation."
- CHAPMAN, K.G., FIELDS T.J., SMITH B.C., 1996, "Q.C.", *Pharmaceutical Technology*, January, pp74-79.
- CONNOR M., 2005, "Documentation for Constructing of cGMP Facilities for Validation", *Journal of Validation Technology*, v.11, n. 3.

- COOK M., 1999, “Design, Supplier-Provided Validation Documentation: Getting Good Documentation from your equipment Manufacturers”, *Journal of Validation Technology*, v. 5, n. 4.
- DELUCIA J.A., 2005, “Preventive Validation”, *Journal of Validation Technology* – v. 11, n. 3.
- FDA, 2003, “A Risk-Based Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for the 21st Century”.
- INMETRO, 2003, “Orientações Sobre Validação De Métodos De Ensaio Químicos”, Doq-Cgcre-008.
- ISPE, 2001, “ISPE Baseline Guide”, First Edition.
- ISPE, 2003, “Good Automated Manufacturing Practices”, Forth Edition.
- JAMES P., 1998, “Integrated Validation: A Way of Streamlining Projects to Reduce Project Validation Time and Cost”, *Pharmaceutical Engineering*.
- JONES, D. E., 2005, “The Training Side of Change Control”, *Journal of Validation Technology*, Special Edition cGMP.
- KING P.G., 2005, “Equipment Validation: A Logical Approach to the Pharmaceutical Validation Life Cycle Journey”, *Journal of Validation Technology*, v. 11, n.3.
- LANGE, B.H., 1997, “GMP Manufacturing Equipment Purchase and Qualification: An Integrated Approach”, *Pharmaceutical Engineering*, January/February, pp 19-24.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS), Resolução nº 210 da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 04/08/2003. Determina o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, 2003.

OSBORNE P.D., 1996, “Investment Cost Benchmarks for Pharmaceutical Facilities”,
Pharmaceutical Engineering, pp 36-49.

OSTROVSKI S., 2005, “Revalidation Strategy: Keeping Facilities in Compliance”,
Journal of Validation Technology – v. 11, n. 3.

PROSSER A., 2005, “Streamlining the Validation Process Using Project Management
Techniques”, *Journal of Validation Technology*, Special Edition: Facility
Qualification.

SIGNORE, A., 2005, “.Integrating Commissioning and Validation on Pharmaceutical
Manufacturing Facility Projects - Opportunities For Better Results”. *ISA–The
Instrumentation, Systems, and Automation Society.* ”.

TISAK, Daniel J, Koster Robert E., 2005, “Validation Commissioning Documents: A
Checklist Approach for Facility Validation, *Journal of Validation Technology*
Special Edition: Facility Qualification.

VINCENT, D.W., 1998, “Validating and Establishing A Routine Monitoring Program”,
Journal of Validation Technology, v. 4,n. 2.

VINCENT D.W., MATHESON H., 2005, “Design, Construction and Qualification of
Critical Utility System – Part I: Overview, *Journal of Validation Technology*,
Special Edition: Facility Qualification.

WRIGLEY, G.C., 2002, “Facility Validation: A Case Study for Integrating and
Streamlining the Validation Approach to Reduce Project Resources”, *Journal of
Validation Technology*, v. 8,n. 2.