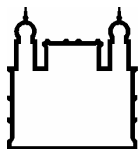


INSTITUTO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
MESTRADO EM TECNOLOGIA DE IMUNOBIOLOGICOS

Avaliação das Melhorias no Sistema de Controle de Qualidade de
vacinas em Bio-Manguinhos. Período 1999-2004

DARCY AKEMI HOKAMA

RIO DE JANEIRO
2005



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

DARCY AKEMI HOKAMA

Avaliação das Melhorias no Sistema de Controle de Qualidade de vacinas em
Bio-Manguinhos. Período 1999-2004

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos

RIO DE JANEIRO

2005

Ficha Catalográfica na Fonte

CICT/FIOCRUZ

Biblioteca de Manguinhos – Setor de Processamento Técnico de Monografias/Multimeios

C377r Hokama, Darcy Akemi

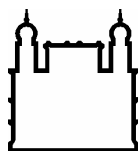
Avaliação das Melhorias no Sistema de Controle de Qualidade de vacinas em Bio-Manguinhos. Período 1999-2004 / Darcy Akemi Hokama – Rio de Janeiro -2005, 87 pg

Tese (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Biologia Celular e Molecular, 2004.

1. Controle de Qualidade 2. Boas Práticas de Fabricação 3. Transferência de Tecnologia. 4. *Haemophilus influenzae* 5. Hib

CDD: 616.99419

Trabalho realizado no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/ Bio-Manguinhos, Fiocruz no Departamento de Controle de Qualidade, sob a orientação da Dr^a. Clara Fumiko Tachibana Yoshida.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

DARCY AKEMI HOKAMA

Avaliação das Melhorias no Sistema de Controle de Qualidade de vacinas
em Bio-Manguinhos. Período 1999-2004

ORIENTADOR: Dr^a. Clara Fumiko Tachibana Yoshida

Aprovada em: ___09___/___09___/___2005___

EXAMINADORES:

Prof. Dr^a. Elezer Monte Blanco Lemes - Presidente

Prof. Dr^a. Silvana Couto Jacob

Prof. Dr. Paula Franssinete Guimarães de Sá

Rio de Janeiro, 09 de setembro de 2005

Dedico aos meus familiares que pacientemente entenderam minha ausência ao longo desta jornada.

Agradecimentos

No decorrer do preparo desta dissertação, foram muitas as colaborações que recebi dos colegas do Departamento de Controle de Qualidade, da Garantia da Qualidade, do setor de Recursos Humanos e da Divisão de Suprimentos que, prontamente, dedicaram uma parte do seu precioso tempo.

Ao Dr. Akira Homma, mentor do MPTI pelo incentivo e entusiasmo

A Dra Maria da Luz pelo apoio e colaboração

A Dra Sheila Farage pela dedicação à coordenação deste curso

A Zaíra pela satisfação em atender todos os pedidos dos alunos na secretaria deste curso

E em especial a minha orientadora e amiga Dra Clara F. Yoshida, que teve a brilhante idéia do tema desta dissertação, valorizando assim o trabalho que executamos no dia a dia.

Muito obrigada a todos

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------------|--|
| ABNT | Associação Brasileira de Normas Técnicas |
| ADN | Ácido desoxirribonucléico |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| Bio-Manguinhos | Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos |
| BPF/ GMP | Boas Práticas de Fabricação / Good Manufacturing Practice |
| BSI | British Standard Institute |
| Bulk | Produto Acabado a Granel |
| CAPA | Centro de Armazenamento de Produtos Acabados |
| CCM | Cold Card Monitoring |
| CENADI | Central Nacional de Armazenamento e Distribuição |
| CEP | Controle Estatístico de Processo |
| CHEMBIO | Empresa dos Estados Unidos atuante na área de Kits para diagnóstico |
| CHO | Célula do ovário de Hamster |
| CIGB | Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología |
| CIM | Centro de Inmunologia Molecular |
| CIMAB | Empresa comercializadora dos produtos do Centro de Inmunologia Molecular |
| CIPBR | Centro Integrado de Protótipos de Biofármacos e Reativos |
| CPFI | Centro de Processamento Final |
| CQ | Controle de Qualidade |
| CTV | Complexo Tecnológico de Vacinas |
| DEGAQ | Departamento de Garantia da Qualidade |
| DEQUA | Departamento de Controle de Qualidade |
| DIRTEC | Diretoria de Transferência de Tecnologia |
| DOU | Diário Oficial da União |

| | |
|--------------------|---|
| DTP | Difteria, Tétano e Pertussis |
| EPO hr | Eritropoetina humana recombinante |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FFDA | Federal Food, Drug and Cosmetic Act |
| GSK | GlaxoSmithkline |
| Hib | <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> |
| HIV | <i>Human Immunodeficiency Virus</i> |
| HPALC | <i>High Performance Anion Liquid Chromatography</i> |
| HPLC | <i>High Performance Liquid Chromatography</i> |
| IFA | Ingrediente farmacêutico ativo |
| IFN α 2b hr | Interferon α 2 b humano recombinante |
| INCQS | Instituto Nacional de Qualidade em Saúde |
| INMETRO | Instituto Nacional de Metrologia |
| INPI | Instituto Nacional de Proteção Intelectual |
| IOC | Instituto Oswaldo Cruz |
| IQE | Índice de Qualidade de Especificação |
| ISO | <i>International Standard Organization</i> |
| IT | Instrução de Trabalho |
| LACOM | Laboratório de Controle Microbiológico |
| LAEAN | Laboratório de Experimentação Animal |
| LAFIQ | Laboratório de Controle Físico-Químico |
| LAL | <i>Lymulus Amebocytes Lysate</i> |
| LAMEV | Laboratório de Metrologia e Validação |
| LANEU | Laboratório de Neurovirulência |
| MAPA | Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento |
| MS | Ministério da Saúde |
| <i>naked vials</i> | Frasco sem rótulo |
| OMS/WHO | Organização Mundial de Saúde / <i>World Health Organization</i> |
| OPAS | Organização Pan-americana de Saúde |
| PCR | Reação em Cadeia de Polimerase |

| | |
|--------|--|
| PDCA | Plan , Do, Check, Action |
| PDM | Padrões de Descrição de Materiais |
| PNI | Programa Nacional de Imunização |
| POM | Planejamento de Objetivos e Metas |
| POP | Procedimento Operacional Padronizado |
| PRRP | Polissacarídeo Capsular Purificado |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RMNC | Relatório de Melhorias de não-conformidade |
| SEBIO | Setor de Controle Biológico |
| SECQR | Setor de Controle de Qualidade de Reativos |
| SEMEC | Setor de Meio de Cultura |
| SGQ | Sistema de Gestão da Qualidade |
| SPF | <i>Specific Pathogen free</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TECPAR | Instituto de Tecnologia do Paraná |
| TOC | Carbono Orgânico Total |
| TQC | <i>Total Quality Control</i> |
| UNICEF | United Nations Childrens' Fund |
| UO | Unidade Organizacional |
| USP | <i>United State Pharmacopeia</i> |
| UV | Ultravioleta |
| VVM | <i>Vaccine Vial Monitoring</i> |
| WFI | <i>Water for injection</i> |

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Introdução | 01 |
| 1.1 Histórico de Bio-Manguinhos | 01 |
| 1.2. Gestão da Qualidade de Bio-Manguinhos | 05 |
| 1.2.1. Histórico | 05 |
| 1.2.2. Conceitos Básicos | 06 |
| 1.2.3. Gestão da Qualidade em Bio-Manguinhos | 09 |
| 1.3. As Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade | 10 |
| 1.4. Controle de Qualidade como parte de Boas Práticas de Fabricação | 13 |
| 1.4.1. Conceitos e Atribuições do Controle de Qualidade | 13 |
| 1.5. Retrospectiva do Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos | 14 |
| 1.5.1. Estrutura Organizacional do Instituto e do Departamento de Controle de Qualidade | 16 |
| 1.6. Exemplo de um Processo de Controle de Qualidade na produção de vacina – A Vacina de Febre Amarela | 19 |
| 1.7. Qualificação de Fornecedores | 23 |
| 1.7.1. Introdução | 23 |
| 1.7.2. Por que Qualificar? | 25 |
| 1.7.2.1. Vantagens da qualificação de fornecedores | 25 |
| 1.7.3. A qualificação de fornecedores propriamente dita | 26 |
| 1.8. Transferência de Tecnologia | 28 |
| 1.8.1. Categorias de Contratos e Processos de Averbação | 29 |
| 1.8.2. Tipos de Contratos Averbados pelo INPI | 29 |
| II. Justificativa | 32 |
| III. Objetivos | 34 |
| 3.1. Objetivo Geral | 34 |
| 3.2. Objetivos Específicos | 34 |
| IV. Metodologia | 35 |

| | |
|---|----|
| V. Resultados e Discussão | 37 |
| 5.1. Impactos no Sistema da Qualidade | 37 |
| 5.1.1 Introdução de novos produtos /materiais para o controle de qualidade | 37 |
| 5.1.2. Investimento em equipamentos analíticos para o controle de qualidade | 39 |
| 5.1.3. Introdução de Técnicas e Padronização no Controle de Qualidade | 42 |
| 5.1.4. Validação de Métodos Analíticos Físicos Químicos e Microbiológicos | 44 |
| 5.1.5. Investimento em Recursos Humanos no Controle de Qualidade | 47 |
| 5.2. Demonstrativo da produção de vacinas em Bio-Manguinhos no período 1997-2004. | 52 |
| 5.3. Proposta de Implementação da Avaliação e Qualificação de fornecedores | 61 |
| VI. Conclusões | 67 |
| VII. Perspectivas | 68 |
| VIII. Referências Bibliográficas | 69 |
| IX. Anexos | 74 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. <i>Caracterização geral da pesquisa</i> | 35 |
| Tabela 2. <i>Novos Produtos e materiais produzidos e/ou analisados em Bio-Manguinhos/ano</i> | 37 |
| Tabela 3. <i>Aquisição de equipamentos pelo Controle de Qualidade (1999-2004)</i> | 40 |
| Tabela 4. <i>Técnicas/padronização de metodologias aplicadas ao CQ de Bio-Manguinhos/ano</i> | 43 |
| Tabela 5. <i>Validação de métodos analíticos implantados no Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos a partir de 2001</i> | 46 |
| Tabela 6. <i>Evolução do quadro de pessoal técnico do Departamento de Controle de Qualidade por nível de escolaridade</i> | 48 |
| Tabela 7. <i>Demonstrativo de reprovações de lotes de vacinas no período de 1997 a 2004</i> | 57 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Organograma de Bio-manguinhos, Fiocruz, 2005. | 17 |
| Figura 2. Organograma da Área de Controle de Qualidade, Bio-manguinhos, Fiocruz, 2005. | 18 |
| Figura 3. Treinamento do Laboratório de Controle Físico-Químico (LAFIQ) | 50 |
| Figura 4. Treinamento do Laboratório de Controle Microbiológico (LACOM) | 50 |
| Figura 5. Lotes aprovados de diferentes vacinas produzidas em Bio-Manguinhos | 53 |
| 5.a) Lotes de Vacinas contra Sarampo aprovados de 1997 a 2002, Bio-Manguinhos | 53 |
| 5.b) Lotes de Vacinas contra Poliomielite aprovados de 1997 a 2004, Bio-Manguinhos | 53 |
| 5.c) Lotes de Vacinas contra DTP aprovados de 2001 a 2004, Bio-Manguinhos | 54 |
| 5.d) Lotes de Vacinas contra meningite A/C aprovados de 2000 a 2002, Bio-Manguinhos | 54 |
| 5.e) Lotes de Vacinas contra Febre Amarela 50 doses, aprovados de 1997 a 2000, Bio-Manguinhos | 55 |
| 5.f) Lotes de Vacinas contra Febre Amarela 05 doses aprovados de 1999 a 2004, Bio-Manguinhos | 55 |
| 5.g) Lotes de vacinas contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b aprovados de 1999 a 2004, Bio-Manguinhos | 56 |

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi a avaliação das melhorias alcançadas no Sistema de Controle de Qualidade de Vacinas produzidas em Bio-Manguinhos, abrangendo o período de 1999 a 2004. Analisamos que uma transferência de tecnologia bem sucedida, como a da vacina contra *Haemophilus influenzae* (Hib) produzida pela GlaxoSmith-Kline, Bélgica, proporcionou avanços significativos em qualidade. Vários fatores estudados, como: melhoria no cumprimento às normas de Boas Práticas de Produção e Controle vigentes; o papel do Controle de Qualidade na absorção de tecnologia; investimento em equipamentos analíticos de última geração; captação, capacitação e treinamento de recursos humanos. Os resultados mostraram os altos índices de reprovação no processo produtivo de vacinas durante o ano de 1997, período em que as perdas chegaram a atingir até 23%. As melhorias implementadas nas áreas produtivas e de controle de qualidade, implicaram no aumento significativo do rendimento na produção das vacinas, evidenciado pelas perdas estimadas em apenas 1-3%, durante o período de 1999 a 2004 (exceto em 2000). Avaliamos também que os incrementos no sistema da qualidade não podem ser sustentados, caso não sejam adotadas outras ações essenciais, como a qualificação de fornecedores, uma dificuldade relacionada à complexidade para se adquirir produtos de qualidade, os quais podem estar envolvidos direta ou indiretamente na produção de vacinas. Desta forma, propomos a implementação de um Programa de Qualificação de Fornecedores para Bio-Manguinhos, com o objetivo de se minimizar um fator intrincado na aquisição de materiais e serviços confiáveis e, sobretudo, que garantam a qualidade no processo de fabricação de seus produtos (Vacinas, Biofármacos e Reativos para Diagnóstico).

ABSTRACT

The current work aimed to evaluate the improvements occurred in the Vaccine Quality Control System produced by Bio-Manguinhos from year 1999 to 2004. Succeeded technology transfer against *Haemophilus influenza* type B (Hib) from GlaxoSmith-Kline, Belgium, has got many improvements on quality system. Various factors were analyzed such as: improvement to meet current Good Manufacturing Practices and Control following procedures; role of Quality Control in technology absorption; investment in new-generation analytical equipments, upgrade and human resources. Results show that after improvement in the system, lost vaccine production that were as high as 23% in 1997, lowered to a range of 1~3% between 1999~2004 (except in 2000), concomitant to enhancement in production mass, what is a very substantial change. Improvements in Quality Control System were not sustainable without observing, for instance, buying from qualified suppliers, one of the actual problems for obtaining proper quality products that relate directly or indirectly to vaccine production. From these analyzes we propose to implement Supplier Qualification Program to minimize a serious problem concerning safety material and services (Vaccines, Biopharmaceuticals and Diagnosis Reactives).

I. Introdução

1.1. Histórico de Bio-Manguinhos

“Qualidade não se controla, se produz...”

Anônimo

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos – fundado em maio de 1976, faz parte das treze unidades pertencentes à Fundação Oswaldo Cruz / FIOCRUZ e, inicialmente, sua finalidade específica era produzir vacinas. Posteriormente, foi implementada a produção de reagentes para diagnóstico (Benchimol, 2001) e, mais recentemente, a fabricação de Biofármacos para o Ministério da Saúde. Desta forma, tem como missão “Contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira, através da pesquisa e da produção de imunobiológicos capazes de atender à demanda gerada pelo quadro epidemiológico do País” (<http://www.bio.fiocruz.br/>, acesso 8 de agosto de 2004).

O Instituto Bio-Manguinhos é considerado um dos maiores fornecedores de vacinas para o Ministério da Saúde, visto a abrangência de seu portfólio de imunobiológicos, que inclui vacinas pediátricas tradicionais como vacina contra poliomielite oral trivalente, vacina combinada contra sarampo, rubéola e caxumba, vacina tetravalente DTP e Hib conjugada, assim como a tradicional vacina contra febre amarela. Além disso, também são produzidos reagentes e insumos para diagnóstico laboratorial, dentre os quais os kits de dengue, leishmania humana e canina, leptospirose e teste rápido de HIV e, mais recentemente, os biofármacos Eritropoetina humana recombinante (EPO hr) e Interferon alfa 2b humano recombinante (IFN alfa 2b hr).

O estabelecimento de Bio-Manguinhos inicia-se em 1976, com a produção da Vacina polissacarídica contra *Neisseria meningitidis* sorogrupos A e C. Toda a tecnologia de produção e controle de qualidade da vacina foi absorvida através do acordo assinado com o Instituto Mérieux da França. Mais tarde, em 1979, incorporou a produção das vacinas contra Febre Amarela, Cólera e Febre Tifóide, até então realizadas pelo Instituto Oswaldo Cruz – IOC.

Os processos produtivos das vacinas eram realizados nos laboratórios dos Pavilhões Rockfeller, Henrique Aragão e Rocha Lima, construídos nas décadas de 1950 e 1960 no campus da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Com o crescimento tecnológico e produtivo e, conseqüentemente, a necessidade de se adequar aos requisitos determinados pelas Boas Práticas de Fabricação (BPF), vigentes e recém-implementadas, Bio-Manguinhos iniciou em 1988 a modernização de sua infraestrutura. Deste modo, uma série de adequações nos prédios já existentes e, principalmente, na construção de novas edificações que compõem o Complexo Tecnológico de Vacinas para atender toda a demanda de produção do Instituto. Atualmente, os 20 mil metros quadrados do campus do Complexo Tecnológico de Vacinas de Bio-Manguinhos comportam o Centro de Antígenos Bacterianos; Centro de Processamento Final de Imunobiológicos, uma das instalações mais modernas do país, com capacidade de processamento de 200 milhões de doses de vacinas por ano; o Centro de Produção de Vacinas Virais que abriga ainda o Controle de Qualidade e a Garantia da Qualidade; o Centro de Experimentação Animal, considerado um modelo de referência nacional, e outras edificações que ainda estão em fase de construção e abrigarão o Centro de Protótipos Biofármacos e Reativos para Diagnóstico (CPBR). O conjunto formará um dos complexos mais avançados em desenvolvimento tecnológico, produção de vacinas, biofármacos e reativos para diagnóstico, facilitando o alcance dos objetivos Institucionais (<http://www.bio.fiocruz.br/>, acesso dia 01 de julho de 2004).

No cenário histórico, os laboratórios de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos foram estabelecidos simultaneamente à produção da vacina contra meningite, cujas análises eram realizadas em alguns insumos, nas etapas intermediárias de produção e nos produtos acabados. Os métodos de análise e seus limites de especificação atendiam às normas técnicas de Produção e Controle de Qualidade da *World Health Organization (WHO)* e Farmacopéias Brasileira, Francesa e Americana vigentes.

Na década de 1980, houve a absorção da tecnologia da produção e controle de qualidade das vacinas contra sarampo e poliomielite, fruto de transferência tecnológica do Instituto Kanonji da Universidade de Osaka e *Japan Poliomyelitis*, Japão. Novas metodologias de controle de qualidade destas vacinas virais foram introduzidas, a exemplo do

controle de agentes adventícios em ovos *Specific Pathogen Free (SPF)*, controle de células fibroblásticas utilizadas nas etapas de produção da vacina contra o sarampo, titulação de vírus em cultura de linhagem celular, identificação viral, soroneutralização, imunofluorescência e hemaglutinação, entre outros. Entretanto, na década de 1990, Bio-Manguinhos passou por uma das fases mais críticas de sua história e, com este episódio, a credibilidade do Instituto como produtor nacional de vacinas ficou abalada pela crise iniciada no final dos anos 1980, conforme relata Benchimol (2001). A rejeição de lotes da produção geral de vacinas era de 50%, reduzindo assim a sua participação na produção nacional de vacinas do patamar de 60% para 30%, motivo pelo qual não conseguiu cumprir o planejamento de entrega de vacinas ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Embora uma equipe da Garantia da Qualidade tenha se estabelecido nesta fase, não foi possível sustentar o nível de aproveitamento de lotes da produção conforme as recomendações das Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Naquela época, os maiores problemas detectados que resultaram na rejeição dos lotes de produção das vacinas foram: a demora no repasse de verbas, que dificultaram a resolução de problemas na manutenção dos equipamentos e das instalações; atraso na entrega de materiais e insumos das aquisições feitas por licitações, muitas vezes de má qualidade e o engessamento da estrutura organizacional do Instituto. A falta de verbas também teve impacto, sobretudo na aquisição de novos equipamentos, na manutenção dos mesmos e nos investimentos em recursos humanos, tanto nas áreas produtivas como no Departamento de Controle de Qualidade.

Apesar das dificuldades vivenciadas nesse período, no ano de 1998 Bio-Manguinhos conseguiu atingir resultados satisfatórios, cumprindo as metas estabelecidas para a entrega de vacinas ao PNI, após a ambiciosa implementação do plano quinquenal de reorganização e desenvolvimento do Instituto, cujas linhas mestras foram aprovadas pelo Conselho Deliberativo da FIOCRUZ, no final de 1997. Ainda no final de 1998, a inauguração da Planta do Centro de Processamento Final (CPFI), com instalações projetadas de acordo com os requisitos de BPF, permitiu a capacitação da produção de Bio-Manguinhos de uma escala laboratorial para a escala industrial, atendendo plenamente atividades referentes aos processos de finalização do produto, que envolvem as etapas de formulação, envasamento, liofilização, recravação, revisão, rotulagem e embalagem das vacinas e seus respectivos diluentes (Relatório anual de Bio-Manguinhos-1998).

As mudanças mais representativas em relação às BPF e controle de qualidade ocorreram a partir do ano de 1999, com a absorção da tecnologia de produção da vacina

conjugada contra *Haemophilus influenza* tipo b – Hib, resultado do acordo de transferência de tecnologia assinado com a empresa Glaxo Smithkline (GSK), Bélgica.

A parceria com uma empresa líder em produção de vacinas e o acesso a uma tecnologia de ponta - conjugação de polissacarídeos - possibilitaram uma série de iniciativas que influenciaram significativamente no aumento da produtividade, assim como da qualidade na produção geral de vacinas. Este impacto é evidenciado pela produção de 105.832 milhões de doses/ano de vacinas entregues ao PNI, contra 51.144 milhões de doses/ano produzidas no ano anterior, com reflexo na arrecadação de recursos financeiros na ordem 80 milhões de reais em 1999, contra 18 milhões de reais anteriormente registrados (Relatório anual de Bio-Manguinhos - 1998; (Benchimol, 2001). Em 2000, uma das evidências de melhoria da qualidade, foi a obtenção da certificação em BPF para a produção de vacina contra febre amarela, concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esta certificação levou à pré-qualificação pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e, desde então, a vacina contra febre amarela é exportada através dos organismos internacionais, como a *The United Nations Children's Fund* (UNICEF) e Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), para mais de 50 países, dentre eles Venezuela, Colômbia, Bolívia, Peru, Coréia, e países do continente africano,

Sempre em busca de novas oportunidades de negócios e de parcerias inovadoras, desta vez tendo como parceiro o Instituto Butantan de São Paulo, Bio-Manguinhos deu início ao processamento final (envase) da vacina bacteriana contra difteria, tétano e pertussis (DTP), de apresentação na forma líquida, com o objetivo de combinar esta vacina com a Vacina Hib (na apresentação liofilizada). Este processo foi concluído em 2001 e, já neste mesmo ano, incorporado ao calendário de vacinação do país (Relatório Anual de Bio-Manguinhos, 2001).

Numa outra área de produção, agora relacionada a reativos para diagnóstico, em 2002 Bio-Manguinhos assinou acordo de transferência de tecnologia do teste rápido de HIV com a empresa CHEMBIO dos Estados Unidos, no mesmo modelo de transferência de tecnologia da vacina Hib, cujo projeto continua em andamento, com finalização prevista para o ano de 2006 a 2007 (Relatório Anual de Bio-Manguinhos, 2004).

No final de 2003, foi assinado um novo acordo de transferência de tecnologia da vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba) com a Empresa GSK - colaborador desde 1999 – utilizando modelo de transferência de tecnologia similar àquela da vacina contra Hib, porém começando pelo recebimento de produto acabado “*naked vials*” (frasco sem rótulos), sendo rotulado, embalado e testado pelo Controle de Qualidade para liberação do produto

final. A absorção de todas as etapas do processo de transferência de tecnologia estão previstas para até o final do ano de 2008, quando Bio-Manguinhos estará com o processo produtivo nacionalizado e incorporado em sua linha de produção.

Diversificando mais uma vez sua linha produtiva, Bio-Manguinhos assumiu um novo desafio tecnológico para atender à demanda do Ministério da Saúde, com relação a medicamentos de alto valor agregado: a produção de biofármacos. Este novo negócio, diferente dos imunopreveníveis, proporcionou dois acordos de transferência de tecnologia assinados em agosto de 2004: um com o CIMAB - empresa comercializadora dos produtos do Centro de Inmunología Molecular (CIM) em Havana, Cuba - usando a produção nacional do biofármaco Eritropoetina humana recombinante (EPO-hr), e outro com a Heber Biotec - empresa comercializadora dos produtos do Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) Havana, Cuba - para a produção nacional do biofármaco Interferon alfa 2b humano recombinante (IFN-alfa-2b-hr) (Bionotícias-2004). Semelhante ao modelo de transferência de tecnologia da vacina tríplice viral, a previsão de término do processo de transferência é para o ano de 2008, período que coincidirá com a finalização das obras do CPBR, onde estes dois biofármacos terão sua produção nacionalizada, com duas plataformas de produção distintas: uma em célula de bactéria (*E. coli*) e outra em célula de mamífero (CHO – Célula do Ovário de hamster), respectivamente. Esta arrojada linha produtiva consiste em um novo desafio para o Instituto, uma vez que estes produtos são medicamentos estratégicos para o Ministério da Saúde, sendo sua aquisição de alto custo. Tais medicamentos são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a um número contingenciado de pacientes, para o tratamento de diversos tipos de infecções virais e doenças crônicas renais. A nova tecnologia do ADN (ácido desoxirribonucléico) recombinante, irá incorporar ao Departamento de Controle de Qualidade uma equipe altamente qualificada em controles moleculares e adequações nos laboratórios do departamento, sobretudo na aquisição de novos equipamentos e implantação de metodologias de análise.

Com estas novas parcerias de transferência de tecnologia de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos, Bio-Manguinhos também pretende contribuir, como os demais Institutos da Fiocruz, para que o setor público responda de maneira eficaz às demandas da sociedade, dando conta do retorno social dos investimentos nele realizados, no momento em que se apresentam novos padrões de concorrência, e que as atuais palavras-chaves são qualidade, eficiência e produtividade (<http://www.fiocruz.br/>, acesso em 7 de julho de 2004).

1.2. Gestão da Qualidade de Bio-Manguinhos

1.2.1. Histórico

A palavra Qualidade vem do latim “*Qualitate*” e já era conhecida desde o início da civilização, que se preocupava com a qualidade e segurança de medicamentos e alimentos (FDA, 2004). Desta forma, a primeira lei que proibia adulteração dos ingredientes do pão foi criada na Inglaterra, no ano de 1202. Já nos Estados Unidos, no ano de 1820, foi estabelecido o primeiro compêndio de padronização de drogas, conhecida por United State Pharmacopeia (USP), uma das referências seguidas mundialmente pelas indústrias farmacêuticas. Na década seguinte, se estabeleceu o Food and Drug Administration (FDA), órgão responsável pela legalização, padronização e Controle de Qualidade de alimentos e drogas, incluindo produtos biológicos como soros, vacinas utilizadas no combate ou prevenção das doenças, produzidos e distribuídos à população (<http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>, 5/11/2004) (FDA, 2004). No Brasil, com características semelhantes à FDA, foi instituída em 26 de janeiro de 1999 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), cuja função reguladora vem promovendo a proteção da saúde da população através de um controle sanitário e da comercialização dos produtos e serviços a ela submetidos.

1.2.2. Conceitos Básicos

Conforme evoluem as tecnologias de gestão e produção, bem como as práticas profissionais e sociais, o papel do homem nas organizações se modifica e, conseqüentemente, sua importância acompanha estas modificações. Nos dias de hoje, cada vez mais o papel dos seres humanos nas organizações vem se restringindo às atividades de natureza mais complexa que ainda não são passíveis de delegação a sistemas automatizados. Neste sentido, cada vez mais, espera-se do homem justamente aquilo que lhe diferencia de todos os demais recursos da organização, a inteligência.

Sendo assim, a gestão da qualidade precisa acompanhar as transformações, tendo como objetivo se adequar tanto às novas necessidades das organizações produtivas quanto às novas exigências e características do ambiente competitivo (CHIAVENATO, 1999).

Os conceitos de qualidade, nas definições internacionais (ABNT, 2000), referem-se ao “Grau de Excelência”, mostrando uma evolução quantitativa e gradativa de gestão da qualidade, “Conformidade com as Especificações”, ou ainda, que o produto está “Apropriado para Uso”, conforme define Juran (1991), referindo-se à conformidade do produto de acordo com as especificações de qualidade pré-estabelecidas.

Muitos foram os estudiosos em gestão da qualidade que se destacaram, como W. E. Deming, estatístico que atuou na área de gestão de controle de qualidade nas indústrias japonesas do pós-guerra; Walter Shewhart, criador dos gráficos de controle, uma das ferramentas mais poderosas do Controle Estatístico de Processo (CEP) e do ciclo PDCA (Plan, Do, Check, Action); J. M. Juran, criador do princípio e do gráfico de Pareto, intensamente utilizado na indústria japonesa, que postulava que 80% dos problemas seriam provenientes de 20% das causas; Kaoru Ishikawa, discípulo de Deming, que lançou o Diagrama de Ishikawa conhecido como Espinha de Peixe ou Diagrama de Causa e Efeito (Ishikawa, 1982); Armand V. Feigenbaum introduziu o conceito de Controle da Qualidade Total ou Total Quality Control (TQC), que abrange a melhoria da qualidade em toda a organização, desde o nível gerencial até as atividades básicas (Slack, Chambers e Johnston, 2002). Todos esses estudiosos focalizaram e compartilharam a importância da gestão da qualidade como um instrumento competitivo, na busca de produtividade aliada à qualidade, essencial para a sobrevivência de uma organização nesse mundo globalizado.

Expressões conhecidas no universo da qualidade como “Zero Defeitos” ou “Faça certo da primeira vez”, preconizado pelo Philip Crosby; “Just in Time” ou “Na hora certa”, amplamente utilizada no sistema Toyota de produção e “Kaizen”, conhecido no mundo da qualidade como melhoria contínua (Imai, 1992), são ferramentas das práticas do sistema de gestão da qualidade aplicada à melhoria da produtividade dentro de uma organização.

Todos esses conhecimentos em qualidade se alinham com os requisitos da International Standard Organization (ISO), uma organização das Nações Unidas criada em 1946, cujo objetivo era fixar normas técnicas essenciais para evitar abusos econômicos e tecnológicos dos países mais desenvolvidos. Essa normalização se originou a partir das exigências em relação aos fornecedores das forças armadas do Departamento de Defesa dos Estados Unidos, quando do estabelecimento de um programa de garantia da qualidade. As normas das séries ISO 9000 elaboradas pelo comitê técnico da ISO e aprovadas em 1987, se originaram das normas British Standard Institute (BSI), conhecidas como as normas BS 5750,

com pequenas adequações nos procedimentos do sistema de garantia da qualidade (Rosemberg, 2000).

No âmbito nacional essas normas foram traduzidas e nacionalizadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT - e posteriormente registradas pelo Instituto Nacional de Metrologia – INMETRO - com o nº NBR 9000. Esses órgãos normalizadores têm o papel de credenciar e certificar, além de auditar os laboratórios de referência. A ISO 9000 enfoca oito (08) princípios básicos que norteiam a gestão da qualidade para o alcance do desempenho desejado de uma organização:

- ✓ Foco no cliente (afinal é a existência da empresa);
- ✓ Liderança;
- ✓ Engajamento das pessoas;
- ✓ Abordagem de processos;
- ✓ Abordagem sistêmica para a gestão;
- ✓ Melhoria contínua;
- ✓ Abordagem factual para a tomada de decisão;
- ✓ Benefícios mútuos nas relações com os fornecedores.

O Sistema de Gestão da Qualidade está baseado em políticas, processos, manual da qualidade e documentos que se referem aos procedimentos e instruções de trabalho. Todos esses documentos devem ser divulgados, compreendidos e implementados por todos os envolvidos de uma organização.

1.2.3. Gestão da Qualidade em Bio-Manguinhos

Como principal centro produtor de Imunobiológicos a nível nacional, Bio-Manguinhos não poderia deixar de se preocupar e se inserir na busca da excelência em qualidade. Desta forma, o Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) foi estruturado em meados de 1990, dando início à elaboração do Manual da Qualidade, criado em conformidade com a Norma ISO 9001. Este manual foi implementado e seguido pelas unidades organizacionais (UO) de Bio-Manguinhos (Manual da Qualidade de Bio-Manguinhos, 1994).

Atualmente, uma proposta de revisão do Manual da Qualidade vem sendo implementada, em que os processos finalísticos e de apoio são planejados e conduzidos mediante conformidade com as Normas e Resoluções NBR/ISO 9001:2000 – Sistemas de Gestão da Qualidade - Requisitos, NBR/ISO/IEC 17025 – Requisitos Gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 210 de 04 de agosto de 2003 – D.O.U de 04/08/03 – Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Instrução Normativa nº 13 de 03 de outubro de 2003 – Anexo I – Regulamento de BPF de produtos de uso veterinário (MAPA) e Portaria nº. 686 de 27 de agosto de 1998 – DOU 28/08/98 Boas Práticas de Fabricação e Controle em estabelecimentos de produtos para diagnóstico de uso *In vitro*.

A coordenação do SGQ encontra-se a cargo da diretoria, gestores e funcionários de Bio-Manguinhos, estando a responsabilidade de seu cumprimento vinculada à maior hierarquia da organização. Este sistema foi estabelecido, documentado, implementado, mantido e é continuamente melhorado. Além do SGQ a documentação do Manual da Qualidade é composta de documentos gerenciais e de rotina, denominados de Programas, Procedimentos Operacionais Padronizados (POP), Instruções de Trabalho (IT), Guias, Especificações, Padrões de Descrição de Materiais (PDM) e Métodos, bem como todos os registros provenientes dos processos realizados.

Desta forma, o SGQ de Bio-Manguinhos está fortemente comprometido com as seguintes ações:

- ✓ Planejamento Estratégico, Política e Objetivos da Qualidade;
- ✓ Identificação das Necessidades e Expectativas dos Clientes, que são transformadas em Requisitos de Produtos e Serviços;
- ✓ Avaliação dos resultados de Indicadores de Desempenho para melhoria contínua dos Processos Finalísticos, através de Auditorias Internas e Externas;
- ✓ Treinamento e Atualização Contínua dos Gerentes visando atender aos Requisitos dos Clientes e dos Órgãos Reguladores;
- ✓ Provimentos de recursos compatíveis ao atendimento dos resultados.

Por ser o Manual da Qualidade uma ferramenta que expressa a busca contínua pelo aprimoramento, este deve ser dinâmico e permitir a inclusão de melhorias, podendo ser modificado sempre que necessário, principalmente a partir das propostas provenientes de quem executa as tarefas e dos seus clientes.

Baseado nesses quesitos, a Política de Qualidade de Bio-Manguinhos está fortemente vinculada ao seguinte compromisso: “Nosso compromisso é, através da busca pela melhoria contínua, produzir e desenvolver imunobiológicos dentro dos padrões de qualidade, motivando permanentemente nossos colaboradores, para que venhamos a suprir e exceder às expectativas de nossos clientes e comunidade, preservando o meio ambiente”.

1.3. As Boas Práticas de Fabricação e o Controle de Qualidade

As Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade são um conjunto de normas e requisitos voltados para a saúde e alimentação humana. Estes foram elaborados em meados de 1967 e, posteriormente, revisados pelos especialistas da WHO, em 1975. Nos Estados Unidos, os requisitos mínimos de garantia da qualidade de produtos farmacêuticos são regulamentados no código 21, partes 210 e 211, sob autoridade do *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* - (FFDA) e sua fiscalização é conduzida pelo FDA. Já na Europa, foi publicado pela Comissão Européia, o documento *Good Manufacturing for Medical Products (GMP) in the European Communities*, seguido por todos os membros do Mercado Comum Europeu (Rosenberg, 2000).

A versão brasileira de BPF, traduzida da OMS pelos especialistas do Ministério da Saúde e da Secretaria da Vigilância Sanitária, surgiu em meados de 1994 e foi revisada na resolução RDC Nº 134 em 2001(Rosenberg, 2000). Atualmente está em vigor a RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003, revisada e editada pela Agência de Vigilância Sanitária – ANVISA.

A adoção de normas de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade numa indústria farmacêutica e/ou de imunobiológicos é de grande importância, visto que todo o sistema de produção é monitorado sob rigorosos procedimentos, a cada etapa do processo, até o produto ser liberado para uso.

A Garantia da Qualidade, pautada nas BPF, assegura a consistência de produção e controle, segundo padrões de qualidade apropriados, e o uso pretendido e requerido pela autoridade competente para a comercialização.

Os principais requisitos de BPF que devem ser seguidos:

- ✓ Produtos devem ser projetados e desenvolvidos respeitando os requisitos das BPF;
- ✓ Responsabilidades gerenciais devem ser claramente definidas;
- ✓ Infra-estrutura adequada para a produção e Controle de Qualidade de qualidade;
- ✓ Processos de produção e metodologias de controle devem estar claramente especificados e validados;
- ✓ O controle dos insumos, produtos intermediários e finais, devem ser assegurados, assim como o controle de processo;
- ✓ Auditorias internas para detecção de não conformidades e melhorias contínuas;
- ✓ Tratamento às reclamações de produtos;
- ✓ Tratamento às não conformidades;
- ✓ Treinamento de pessoal;
- ✓ Documentação (Procedimentos operacionais padronizados, dossiê, etc);
- ✓ Qualificação de fornecedores.

Um sistema de BPF, implementado e seguido pela empresa, diminui de modo significativo os riscos inerentes a qualquer linha de produção farmacêutica, os quais não

podem ser evitados unicamente através dos testes de controle de qualidade nos produtos finais.

Existem vários relatos na literatura de produtos inadequados quanto aos critérios de qualidade. Homma, em 2004, citou alguns exemplos em vacinas para uso humano:

- ✓ Vários lotes de vacina contra febre amarela, formulados com soros humanos (plasma) infectados com o vírus da hepatite, causaram muitas mortes em meados de 1960;
- ✓ Vacina contra raiva, produzida com tecido nervoso de coelhos, causou óbitos em 18 dos 60 vacinados em Fortaleza/Ceará, em 1962, devido à presença do vírus rábico residual não inativado;
- ✓ Vacinas contra raiva produzidas com tecido cerebral de camundongos neonatos (método de Fuenzalida & Palacios), largamente utilizadas nas Américas Central e do Sul, causaram muitas reações adversas neurológicas. No Brasil, entre 1975 e 1978, ocorreram 11 mortes e 17 casos de reações adversas neurológicas;
- ✓ Casos de ineficácia da potência de vacina contra o sarampo utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações;
- ✓ Outro fato marcante quanto à ausência de qualidade é citado por Pontes (2003), e refere-se a um lote de vacina contra poliomielite, importada do Laboratório Torlak da Iugoslávia, utilizada na Campanha Nacional de Imunizações em 1981. Foi constatado que alguns frascos estavam com alteração de cor e suspeita de contaminação. Técnicos da Fiocruz detectaram contaminação por fungo *Penicillium sp* e, após investigação detalhada no laboratório produtor, chegou-se à conclusão de que a máquina de envasamento apresentava falhas mecânicas, as quais poderiam ter causado a contaminação dos frascos de vacina. Falhas dessa natureza poderiam ser detectadas e evitadas se houvesse um sistema de BPF e controle, com monitoramento do processo pelo controle de qualidade, lote a lote.

Este episódio da contaminação da vacina contra poliomielite fez com que o Ministério da Saúde implementasse um sistema de controle de qualidade eficaz, que verificasse a qualidade das vacinas importadas e nacionais. Desta forma, o Instituto Nacional de Qualidade em Saúde (INCQS), uma das unidades técnicas da Fiocruz, foi criado em 1982 e vem cumprindo o seu papel de laboratório oficial de controle de qualidade dos produtos biológicos e alimentos, incluindo os produtos de Bio-Manguinhos e demais instituições.

1.4. Controle de Qualidade como parte das Boas Práticas de Fabricação

1.4.1. Conceitos e atribuições do Controle de Qualidade

Podemos conceituar o Controle de Qualidade (CQ) como conjunto sistemático de análises destinadas a avaliar se um produto cumpre com as especificações estabelecidas, visando comprovar a qualidade do produto fabricado do início ao final do processo.

Segundo as normas vigentes das BPF, o Controle Qualidade é definido como: “a parte das BPF referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não são liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória. O controle de qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais, também deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto”(http://www.anvisa.gov.br, acesso dia 23/08/2004 , Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003).

“Todos os detentores de autorização de funcionamento para produzir medicamentos devem ter um controle de qualidade. A independência do controle de qualidade em relação aos setores produtivos e outros departamentos é fundamental, assim como as áreas de controle devem estar sob direção de pessoa qualificada e com experiência na área, e que tenha à sua disposição um ou vários laboratórios de análise. Devem estar disponíveis os recursos adequados para garantir que todas as atividades do controle de qualidade sejam efetiva e confiavelmente realizadas” (http://www. anvisa.gov.br, acesso dia 23/08/2004 , Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003).

Além dessas atribuições, o controle de qualidade deve estabelecer as especificações, padronizar e validar os métodos analíticos, utilizando sempre padrões de referência e, para os casos de possíveis reanálises, reter e armazenar amostras de lotes aprovados e liberados. Deve realizar estudos de estabilidade do princípio ativo e estabelecer o prazo de validade, através de avaliações de estudos acelerados e de longo prazo à temperatura proposta, além de acompanhamento de estabilidade anual. Compete também ao controle de qualidade dar assistência técnica às reclamações concernentes ao controle de qualidade do produto, em conjunto com a garantia da qualidade e marketing, assim como autorizar o descarte de lotes não conformes.

Cada etapa do processo de produção deve ser controlada e os resultados obtidos devem ser confiáveis. Esta correta avaliação, de acordo com as especificações pré-estabelecidas, devem garantir o passo seguinte, até chegar ao produto final. Dependendo do produto, sejam vacinas ou biofármacos, são exigidas análises complementares como as microbiológicas, biológicas, bioquímicas, moleculares ou físico-químicas.

1.5. Retrospectiva do Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos

O Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos tem como principal atribuição controlar a matéria-prima, os produtos intermediário e final, englobando os controles de suas próprias ferramentas de trabalho, tais como controle de células, meios de cultura, água WFI (para injetáveis), etc.

Nos quase trinta anos de existência, o Departamento de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos sempre foi independente em termos de instalação, sendo constituído pelo Laboratório de Controle Microbiológico, Laboratório Biológico e Laboratório Físico-Químico, além da responsabilidade das atividades descritas e exigidas nas normas de BPF.

Em 1976, com a criação de Bio-Manguinhos concomitante à produção da vacina polissacarídica contra meningite meningocócica sorogrupos A e C, o Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos absorveu todos os métodos de controles das etapas de fabricação, repassadas pela transferência de tecnologia pelo Instituto Mérieux da França. Alguns dos métodos de CQ que foram incorporados com a fabricação da referida vacina - separação por peso molecular em HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), determinação do ácido siálico e de fósforo por método de espectrofotometria de UV/visível, determinação de umidade residual pelo método termogravimétrico, teste de pirogênio em coelhos, teste de esterilidade e identidade - ainda hoje são utilizados na rotina de controle dos diferentes produtos de Bio-Manguinhos. A atualização e incorporação de diferentes técnicas, através de transferência de tecnologia, favoreceu especialmente o Controle Físico-Químico. Ainda no final da mesma década, foi incorporado pelo Instituto o controle das vacinas contra cólera, febre tifóide e febre amarela, que até então eram de responsabilidade do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ). Nas técnicas de controle físico-químico de rotina, se incluem: análises volumétricas, colorimétricas, cromatográficas, potenciométricas e espectrofotométricas. Dentre os ensaios realizados, podemos citar: determinação de nitrogênio protéico, determinação de conteúdo de polissacarídeo, peso molecular, fósforo, ácido siálico, umidade residual, pH, osmolaridade, controles de metais em águas purificadas, entre outros. Nas Técnicas de Controle Biológico eram realizados testes de pirogênio em coelhos, toxicidades

específica e inespecífica em cobaias e camundongos, e teste de potência em camundongos. Em relação ao controle microbiológico, eram executados testes de esterilidade e pureza.

A incorporação das vacinas virais na década de 80, tais como febre amarela, sarampo e poliomielite, todas elas produzidas a partir de vírus vivos atenuados, proporcionou a adequação do Setor de Controle Microbiológico às novas necessidades e, ao mesmo tempo, incrementou o seu quadro de pessoal. Conseqüentemente, foram implementadas várias metodologias de controles virais, como cultivo e manutenção de células primárias e de linhagem utilizadas para titulação de vírus, bem como a detecção de agentes adventícios aviários em soros de matrizes produtoras de ovos SPF, além de agentes adventícios em soros bovinos utilizados na cultura para produção destas vacinas. As técnicas tradicionais, como a reação de aglutinação, hemaglutinação, inibição de hemaglutinação, imunodifusão, imunofluorescência, fixação de complemento, titulação de vírus pelo método de dose letal em camundongos e fator de indução de resistência para a detecção de leucose aviária, foram incorporadas como rotina nos diferentes setores do departamento.

Os meios de cultura bacteriano e fúngico também eram controlados para a verificação da sua viabilidade, e posterior uso no teste de esterilidade em amostras provenientes da produção de vacinas. As metodologias adotadas e utilizadas no controle eram aquelas recomendadas pelas Farmacopéias Brasileira, Americana e Européia, assim como requisitos das normas técnicas de produção e controle da OMS.

1.5.1. Estrutura Organizacional do Instituto e do Departamento de Controle de Qualidade

De uma estrutura organizacional simples, compatível a um laboratório, na época da criação do Instituto (1976), o Controle de Qualidade passou ao *status* de Departamento de Controle de Qualidade em meados de 1995, sendo subordinado diretamente ao diretor do Instituto. Os Setores de Controle Microbiológico, Biológico, Físico-Químico, Experimentação Animal e Controle de Neurovirulência, foram vinculados ao Departamento de Controle de Qualidade.

A partir de 2002, o controle de reativos para diagnóstico foi incorporado ao Departamento de Controle de Qualidade criando-se um setor específico, com quadro de pessoal capacitado para essa finalidade. Os controles de qualidade realizados nos reativos focam principalmente a sensibilidade, especificidade e eficácia dos kits de diagnóstico.

No ano de 2003, Bio-Manguinhos à luz de sua modernização e das inovações crescentes dos últimos anos, verificou a necessidade de centralizar ações e decisões na figura do Vice-Diretor de Qualidade e, nesta nova estrutura organizacional, o Departamento de Controle de Qualidade ficou subordinado à Vice-Diretoria de Qualidade, sendo os Setores de Controle Físico-Químico e Microbiológico promovidos ao *status* de laboratório. Os Laboratórios de Experimentação Animal e Controle de Neurovirulência foram desvinculados do Departamento de Controle de Qualidade e subordinados diretamente à Vice-Diretoria de Qualidade, com a justificativa dos mesmos prestarem serviços não só para o Controle de Qualidade, mas também às áreas de produção de reativos e ao desenvolvimento tecnológico e, em alguns casos especiais, aos demais Institutos da Fundação Oswaldo Cruz, o que pode ser observado nas figuras 1 e 2.

Figura 1. Organograma de Bio-Manguinhos, Fiocruz, 2005.

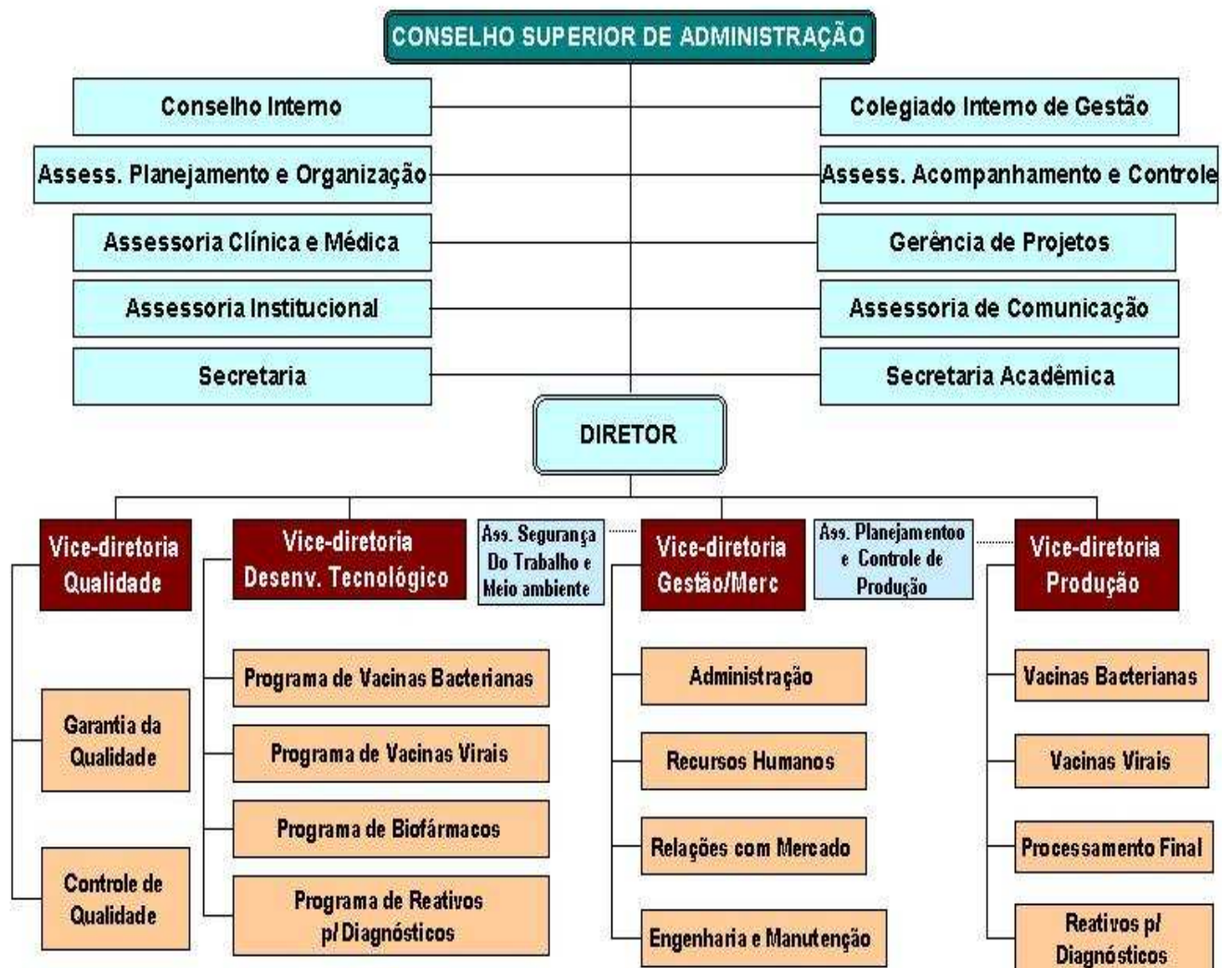
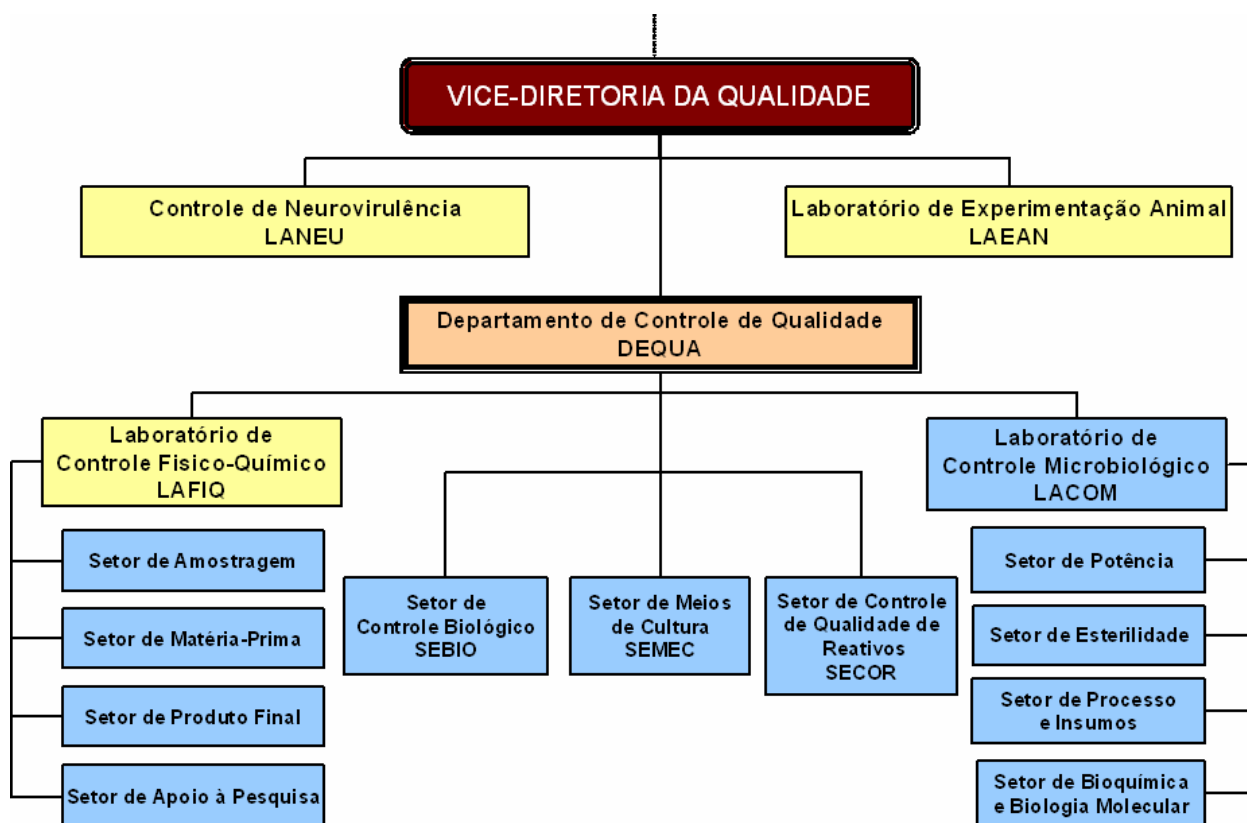


Figura 2. Organograma da área de Controle de Qualidade, Bio-Manguinhos, Fiocruz, 2005.



1.6. Exemplo de um processo de controle de qualidade na produção de vacina

- Vacina contra Febre Amarela -

Conforme Dellepiane e colaboradores (2000), o controle da qualidade de vacinas sempre foi baseado em três componentes: os controles de matérias-primas, processo de produção e produto final. Neste sentido, o CQ de Bio-Manguinhos controla, ao longo dos anos, todas essas etapas do processo de produção. Para melhor esclarecimento, descrevemos a seguir o processo completo da produção de uma vacina, tendo como exemplo a vacina contra febre amarela, uma das vacinas mais importantes do portfólio de Bio-Manguinhos, mundialmente reconhecida e utilizada.

a) Controle da matéria-prima

A vacina contra a febre amarela é produzida em ovos embrionados SPF provenientes de uma granja qualificada, cujo controle realizado nas galinhas matrizes (sorologia para agentes virais, aviários, micoplasma e bactérias) é realizado pelo próprio fornecedor e, semestralmente, pelo Departamento de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos, onde também são executadas as mesmas sorologias e a verificação da qualidade da casca do ovo, considerando a porosidade e a integridade da mesma em cada lote de ovos fornecidos.

b) O Processo de produção

O vírus a ser inoculado nos ovos embrionados de nove dias, é proveniente de um lote de trabalho que, por sua vez, é originário de um lote semente, os quais são previamente controlados quanto à sua qualidade através de testes de esterilidade, potência (determinação do título viral da vacina), neurovirulência em primatas não humanos, agentes adventícios aviários, entre outros, de modo a atender às especificações pré-estabelecidas pelas Normas Técnicas de Produção e Controle de Qualidade da vacina contra febre amarela, emitidas pela OMS. A etapa seguinte é a incubação dos ovos a 37° C, onde há replicação viral. Após três dias, os embriões são coletados e transformados em suspensão viral. Amostras dessa etapa são controladas quanto à esterilidade bacteriana e fúngica, potência, e detecções de micoplasma, leucose aviária e micobactérias. É uma etapa longa de controle de qualidade, que demanda aproximadamente 45 dias para a liberação da suspensão analisada.

c) O processo de formulação

A suspensão viral, previamente aprovada pelo controle de qualidade, é descongelada e aspirada para um frasco adequado, onde serão adicionados componentes da formulação, tais como água para injetáveis, antibióticos e estabilizadores.

Os estabilizadores utilizados nesta etapa do processo são previamente controlados quanto à concentração, pH e viscosidade. As amostras pós-formulação (suspensão viral com adição dos estabilizadores), fase denominada de produto acabado a granel ou “Bulk”, são controladas quanto à esterilidade bacteriana e fúngica, potência e detecção de micoplasma.

d) O Processo de envasamento

O processo de envase é realizado em frascos de vidro neutro borosilicato e, posteriormente, fechados com rolhas de bromobutil, previamente liberadas pelo controle físico-químico. O controle de volume desta etapa é realizado antes do início do processo, sendo monitorado por um dos integrantes da equipe de amostragem do Laboratório Físico-Químico. A cada 30 minutos, o volume de envase é controlado por um técnico da produção, sob supervisão da equipe da amostragem, que pode intervir se o processo estiver fora dos limites de especificação estabelecida. As amostras do início, meio e final do processo são coletadas e armazenadas a uma temperatura adequada para, em caso de necessidade, posterior rastreamento.

e) O Processo de recravação

Os frascos após envase são liofilizados pelo Setor de Liofilização (com ciclo previamente definido conforme o produto e sua apresentação). Ao final deste processo, os frascos são recravados com selos de alumínio previamente controlados (medidas físicas como espessura, diâmetro, impacto, etc.), etapa em que também é necessário o monitoramento realizado por um técnico do Controle de Qualidade, para a verificação de eventuais não conformidades que possam ocorrer.

f) O Processo de revisão do líófilo

Os frascos contendo os líófilos (pastilhas) são revisados pela equipe da produção, com o monitoramento de um técnico do Controle de Qualidade, para verificação do aspecto da pastilha quanto à cor, uniformidade e consistência.

g) O Processo de rotulagem e embalagem

Os materiais de embalagens como: rótulos (aspecto, texto, cola, impressão, requisitos de dimensão, gramatura); cartuchos (aspecto, texto, impressão, requisitos de dimensão, gramatura, montagem, vincos, conferência de código, direção de fibras); e bulas (aspecto, texto, cola, impressão, requisitos de dimensão, gramatura) utilizados neste processo também são previamente controlados, conforme acima descritos, pelo Laboratório de Controle Físico-químico. Nesta etapa de rotulagem e encartuchamento, há o monitoramento de um técnico do Controle Físico-Químico e outro da Garantia da Qualidade até a completa finalização do processo de embalagem.

h) O Produto final

De acordo com o plano de amostragem, o técnico do Controle Físico-Químico coleta aleatoriamente as amostras do lote acabado e as encaminha, adequadamente embaladas, aos laboratórios de controle microbiológico, físico-químico e biológico, onde são realizados os seguintes testes, de acordo com os procedimentos operacionais padronizados (POPs) estabelecidos por cada setor:

- ✓ **Controle microbiológico:** esterilidade, endotoxina, potência e termoestabilidade, identidade e ovoalbumina;
- ✓ **Controle físico químico:** aspecto, pH, nitrogênio protéico e umidade residual;
- ✓ **Controle biológico:** toxicidade inespecífica em camundongos e cobaias (inocuidade)

i) O Processo de documentação de laudos analíticos e Certificados de Liberação

O resultado de cada teste é avaliado pelo responsável por sua execução, no respectivo laboratório. Se o resultado for considerado não conforme, o teste é repetido ou invalidado, dependendo da causa identificada, podendo ser atribuída à falha humana e/ou no processo produtivo ou, até mesmo, a um determinado equipamento. Se o lote for reprovado por qualquer uma das características especificadas para o produto final, imediatamente os responsáveis envolvidos são contactados no processo, através de mensagem eletrônica ou por telefone, pelo responsável do laboratório executor. O relatório de melhorias para a não conformidade (RMNC) é aberto para as investigações necessárias. Os resultados são digitados no sistema de protocolos informatizados do controle de qualidade, são impressos, assinados e enviados ao Departamento de Controle de Qualidade (DEQUA) para uma nova avaliação e

consolidação do Certificado de Análises. O DEQUA autoriza o descarte do lote reprovado e, atualmente, o Setor de Patrimônio de Bio-Manguinhos é o responsável pela sua destruição, conforme um protocolo padronizado de descarte.

Quando um lote é considerado aprovado, os resultados são digitados nos respectivos Certificados de Análise, impressos, assinados pelo responsável do laboratório e enviados ao DEQUA para avaliação e consolidação dos mesmos, e procede-se a elaboração do Certificado de Liberação do lote. Esta elaboração consiste em transportar os dados previamente preenchidos no sistema informatizado pelos laboratórios de Controle de Qualidade, aos laudos que compõem o certificado. Os dois certificados são assinados pelo responsável do DEQUA e enviados ao Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ) para uma nova avaliação e consolidação juntamente com o Dossiê da Produção. Se não for detectada qualquer não conformidade após avaliação, o lote é liberado e o Certificado de Liberação é assinado pela responsável do DEGAQ e encaminhado à Vice Diretoria de Qualidade (Figura 1) para liberação do mesmo. O passo seguinte é fotocopiar o Certificado de Liberação, ficando o original arquivado no DEGAQ e a cópia é enviada ao Centro de Armazenamento de Produtos Acabados (CAPA), para posterior envio ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) juntamente com as amostras, como preconizado pelo PNI. Após análise documental e analítica pelo INCQS, seja o lote aprovado ou reprovado, os laudos são enviados ao Ministério da Saúde que, posteriormente, encaminha à Diretoria de Bio-Manguinhos. Os lotes aprovados são transportados em um caminhão frigorífico, com monitoramento de temperatura, à Central Nacional de Armazenamento e Distribuição (CENADI) para posterior distribuição aos diferentes estados brasileiros. No caso de reprovação de um lote pelo INCQS, a mesma sistemática é seguida, ou seja, o DEQUA autoriza o descarte como já mencionado.

j) Lotes de vacina contra Febre amarela destinada à exportação via UNICEF/OPAS

Os lotes aprovados da vacina que são destinados à exportação têm um tratamento diferenciado, que se justifica em função da rotulagem e embalagem. Se o destino é a América Latina, a linguagem dos rótulos e bulas são em espanhol, caso o destino seja a África, Coreia, entre outros, os mesmos são grafados em inglês.

k) O processo de documentação do Certificado de Liberação para exportação

Quando um determinado lote de vacina é aprovado por Bio-Manguinhos e pelo INCQS, os resultados armazenados no sistema informatizado do Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos são transportados para o Certificado de Liberação, resumido na língua inglesa, conforme o modelo recomendado pela OMS, 1998. Estes são devidamente assinados e enviados juntamente com o produto, além do documento de autorização que a ANVISA emite para exportação.

l) O processo de retenção de amostras de cada lote de vacina

As amostras equivalentes para duas reanálises completas de controle de qualidade são retidas e armazenadas, na temperatura adequada, durante o período de três anos. Porém, qualquer anormalidade ou discrepância de dados que possam ocorrer durante o prazo de validade da vacina (neste caso dois anos), estas amostras são utilizadas para retestes. A responsabilidade de retenção de amostras (arquivo) é do DEQUA.

m) O processo de monitoramento da estabilidade da vacina durante o seu prazo de validade

Amostras retidas de 02 a 03 lotes da produção anual da vacina de febre amarela são monitoradas quanto à sua estabilidade durante seu tempo de armazenamento na prateleira. Este estudo é realizado anualmente para verificações do princípio ativo e da potência da vacina, até o término do prazo de validade, quando são realizados todos os testes de controle de qualidade utilizados para liberação do produto final para a comprovação da sua estabilidade. Os resultados dos testes devem estar dentro das especificações e não devem diferir dos resultados encontrados na liberação do lote.

1.7. Qualificação de fornecedores

1.7.1 – Introdução

Com o advento da globalização e conseqüente queda das barreiras comerciais de diferentes produtos importados, tornou-se inevitável a qualificação dos fornecedores. Este mecanismo tem contribuído significativamente para sobrevivência, competitividade e crescimento comercial, empresarial e industrial de diferentes segmentos produtivos. Mas, por outro lado, existe neste contexto um risco natural e proeminente: a facilidade de aquisição e os custos reduzidos podem levar à aquisição de produtos com qualidade duvidosa (Simionato, 1999). A melhoria contínua da qualidade dos processos tem sido um instrumento bastante utilizado na

busca pela satisfação dos clientes. O mercado tem demonstrado, claramente, que este parâmetro de qualidade encontra forte dependência na qualificação dos fornecedores (Azevedo, 2003). Geralmente, as empresas adquirem de seus fornecedores mais do que 50% do valor das suas vendas. Desse modo, os riscos associados à qualidade também poderão aumentar na mesma proporção. Devido à importância dos fornecedores nessa cadeia, o melhor caminho é formar uma série de empresas qualificadas, no qual o seu fornecedor também esteja qualificado (Azevedo, 2003).

Alguns conceitos norteiam as relações clientes / fornecedores, sendo estes voltados ao atendimento das especificações, expectativas de qualidade e segurança de produtos das empresas. Neste contexto, podemos definir que a homologação e a qualificação de fornecedores constituem o serviço de levantamento e avaliação de informações dos fornecedores, a fim de determinar suas capacidades técnicas e aptidão para satisfazer às necessidades de seus clientes, considerando a qualificação de seus meios, instalações e organização (SGS do Brasil, 2003).

Segundo Dabkiewicz (1998), identificar, selecionar e, principalmente, qualificar fornecedores é uma questão de necessidade e sobrevivência para as indústrias, devido à qualidade gerada com esse processo, redução de estoques e melhorias no desempenho da produção e atendimento à legislação vigente.

A legislação sanitária brasileira instituiu e estabeleceu critérios visando resguardar a certificação de qualidade para os produtos farmacêuticos produzidos no Brasil, atendendo padrões internacionais de aceitação e credibilidade. Este parâmetro é facilmente identificado na RDC 210/2003 no seu item 9.6 Auditoria de fornecedores, onde lemos “9.6.1 A Garantia da Qualidade deve responsabilizar-se, juntamente com os departamentos envolvidos na fabricação, pela qualificação dos fornecedores de matérias-primas e de materiais de embalagem, para que atendam às especificações estabelecidas. 9.6.2 Antes que os fornecedores sejam aprovados e incluídos na lista de fornecedores da empresa, os mesmos devem ser avaliados, quando for o caso, por meio de auditorias, com vistas à verificação do cumprimento das BPF”.

A qualidade de um produto começa na aquisição dos insumos e dos materiais de embalagem dentro das respectivas especificações, em boas condições, nas quantidades certas e dentro do prazo previsto. Uma aquisição bem sucedida é um pré-requisito para a qualidade do produto final. Portanto, para uma empresa que deseja manter uma política baseada em

desenvolver, produzir e comercializar medicamentos, insumos biológicos com alto nível de qualidade é fundamental assumir uma sólida parceria com seus fornecedores (Macedo, 2002).

1.7.2 – Por que Qualificar?

Em primeiro lugar, a Indústria deve ter a preocupação de contar com fontes confiáveis para operar no fornecimento de matérias-primas para novos produtos. Além disso, ao possuir um rol de Empresas aptas a satisfazer suas necessidades de suprimento, a Indústria terá sempre à mão uma alternativa para obter melhores condições de compra, o que representa redução de custo e oportunidade de negócio. Eventuais mudanças por razões farmacotécnicas, desvios de qualidade ou na prestação de serviços e terceirização são outras razões para manter ativo o processo de certificação de fornecedores (Dabkiewicz, 1998).

1.7.2.1 - Vantagens da qualificação de fornecedores

De acordo com Macedo (2002), a manutenção de um cadastro de fornecedores qualificados se constitui numa série de vantagens para a empresa, tais como:

1. Evitar devoluções que possam acarretar atrasos no início do processo de fabricação de um determinado produto;
2. Evitar não conformidades que possam ser detectadas adiante, em posições avançadas na cadeia produtiva, ou somente no fim da linha, pelo próprio consumidor, causando transtornos internos ou podendo afetar a imagem e a sobrevivência da empresa no mercado;
3. Otimização da rotina de fabricação de um produto;
4. No caso de um fornecedor com qualidade assegurada, pode-se reduzir o número de inspeções a serem efetuadas, otimizando os processos de recebimento e incorporação ao estoque;
5. Conformidade com a legislação de BPF vigente.

Além das vantagens citadas anteriormente, Soft Expert (2003) lista alguns outros benefícios da inspeção e qualificação de fornecedores:

- ✓ Redução de falhas internas e externas causadas por produtos defeituosos;
- ✓ Identificação clara dos problemas de qualidade nos fornecedores;

- ✓ Significativa redução nos custos de inspeção e retrabalho;
- ✓ Melhor relacionamento e comunicação com os fornecedores;
- ✓ Redução na circulação de documentos e formulários impressos;
- ✓ Comparação precisa da qualidade entre seus fornecedores;
- ✓ Aumento da capacidade de negociação sobre os fornecedores;
- ✓ Controle eficaz das não-conformidades e ações corretivas/preventivas;
- ✓ Certificação do processo de inspeção nas normas internacionais de qualidade.

O processo de qualificação também traz benefícios para o fornecedor, que também deve buscar, continuamente, um aprimoramento para atender às necessidades de seus clientes, sendo as mesmas uma mola propulsora para sua própria melhoria (Macedo, 2002).

1.7.3 – A qualificação de fornecedores propriamente dita.

A qualificação de um fornecedor poderá ser fruto do resultado favorável de uma auditoria externa de BPF, periodicamente realizada. Entretanto, para uma empresa que possua um sistema da qualidade baseado nas BPF e complementado pelos requisitos da ISO 9001/00, há necessidade de uma avaliação mais abrangente envolvendo, além do cumprimento das BPF, a verificação da qualidade total efetivamente praticada pelo fornecedor: Condições de entrega (prazo, quantidade, local), conformidade dos itens adquiridos (material dentro das especificações), etc.

O objetivo deste tipo de avaliação é:

- ✓ Verificar a capacidade do fornecedor em implementar e manter um Sistema de Qualidade eficaz, compatível como nível desejado de qualidade dos produtos e serviços;
- ✓ Identificar no Sistema de Qualidade, através do exame de evidências objetivas, não-conformidades relevantes, cuja implementação de medidas corretivas contribuam de modo significativo para o aperfeiçoamento ou adequação do sistema (Macedo, 2002).

Atualmente existem softwares que auxiliam no processo de qualificação de fornecedores. Mas, se este não for o caso, a Qualificação de Fornecedores pode ser implantada através de um Programa de Qualificação de Fornecedores.

Nos últimos anos, a qualidade dos processos internos de uma empresa tem sido bastante avaliada, discutida e otimizada. Entretanto, inicialmente não era dada a devida atenção à qualidade dos fornecedores embora, para algumas empresas, o custo com fornecedores já representasse uma parcela significativa do custo total da organização. Pela diversidade de fatores envolvidos, a presente revisão se propôs a analisar a importância da qualificação dos fornecedores de uma companhia, já que este parâmetro influencia diretamente na qualidade do produto final e custos da empresa, os quais justificam a importância do tema, mediante o cenário de competitividade atualmente instalado.

A Qualificação dos Fornecedores constitui uma importante ferramenta para a promoção da melhoria contínua da relação fornecedor/cliente, num mercado cada vez mais exigente, onde a qualidade é um diferencial competitivo. Muito além de ser uma exigência sanitária contemplada nas Boas Práticas de Fabricação para os produtores de medicamentos, a qualificação de fornecedores é uma garantia de melhores aquisições e de um menor índice de não conformidades associadas, legitimando e zelando pela manutenção da credibilidade do nome da organização e dos seus produtos no mercado globalizado.

A relação cliente/fornecedor está evoluindo notavelmente e começa a se tornar evidente, quando observadas as mudanças significativas no comportamento das empresas.

Os fornecedores ou os clientes cobram das empresas, cada vez mais insistentemente, os seguintes aspectos:

- ✓ Maior qualidade nos produtos fornecidos;
- ✓ Maior garantia na entrega;
- ✓ Maior flexibilidade e rapidez de resposta;
- ✓ Entregas mais fracionadas e freqüentes;
- ✓ Visitas para qualificação;
- ✓ Certificação;
- ✓ Melhorias garantidas;

- ✓ Redução de preços.

1.8. Transferência de Tecnologia

A diretriz norteadora para a definição do foco estratégico de Bio-Manguinhos é o comprometimento com a melhoria das condições de saúde da população brasileira. Para isso, o Instituto tem investido em desenvolvimento próprio, colaborações - a partir de processos de alianças estratégicas e transferência de tecnologia - e apoio a projetos que visem soluções para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças de grande impacto na saúde pública do país (<http://www.bio.fiocruz.br>).

As linhas de atuação são definidas a partir dos seguintes critérios:

- ✓ demanda do Ministério da Saúde;
- ✓ avanço técnico;
- ✓ projeção tecnológica;
- ✓ viabilidade econômica;
- ✓ capacidade de gerenciamento.

Os contratos de transferência de tecnologia consistem no processo de gerenciamento, orientado para a integração de pesquisa e desenvolvimento tecnológico com o mercado. Sua responsabilidade fundamental é a incorporação de conhecimentos e tecnologias ao processo produtivo, o monitoramento dos impactos econômicos, sociais e ambientais gerados e a retroalimentação do processo de pesquisa e desenvolvimento.

Os contratos que implicam em transferência de tecnologia, podem ser classificados como: **a)** os de licença de direitos (exploração de patentes e uso de marcas); **b)** os de aquisição de conhecimentos tecnológicos (fornecimento de tecnologia e prestação de serviços de assistência técnica e científica) e **c)** os contratos de franquia.

As principais vantagens do sistema de patentes no processo da transferência de tecnologia são:

- Sendo um título legal de propriedade, a patente pode ser licenciada ou vendida. A forma mais comum é da transferência de tecnologia e a licença de uso que pode ser exclusiva

ou não. O processo ganha mais transparência porque as duas partes sabem com maior clareza a extensão e duração dos direitos negociados.

- Ao se tratar de direitos exclusivos, as empresas conseguem uma melhor posição no mercado, ganhando tempo e experiência para testar e comercializar os produtos.
- Por se tratar de um ativo mensurável, as patentes estimulam a realização de investimentos em pesquisas.

1.8.1. Categorias de Contratos e Processos de Averbação

O INPI através da Diretoria de Transferência de Tecnologia - DIRTEC – averba em obediência à Lei da Propriedade Industrial - Lei nº 9279 de 14 de maio de 1996 - e da legislação complementar, atos e contratos que impliquem no licenciamento de direitos e os de aquisição de conhecimentos tecnológicos e contratos de franquia.

A averbação é condição de validade para:

1. Contratos que impliquem transferência de tecnologia; contratos de franquia; e similares que produzam efeitos com relação a terceiros;
2. Quando a licença envolver propriedade industrial registrada ou concedida no Brasil;
3. Para fins cambiais e de dedutibilidade fiscal dos pagamentos envolvidos.

1.8.2. Tipos de Contratos Averbados pelo INPI

- **Exploração de Patentes**

São contratos que objetivam o licenciamento de patente concedido ou pedido de patente depositado junto ao INPI. Estes contratos deverão indicar o número e o título da patente e/ou pedido de patente, respeitando a legislação vigente.

- **Uso de marcas**

Contratos que têm como meta o licenciamento de uso de marca registrada ou pedidos de registros depositados junto ao INPI. Esses contratos deverão indicar o número e a marca registrada e/ou depositada, devendo respeitar a legislação vigente.

- **Fornecimento de Tecnologia**

Contratos cujos objetivos são a aquisição de conhecimentos não patenteados. Esses contratos deverão indicar com clareza os produtos e/ou processos desse objeto.

- **Prestação de serviços de Assistência Técnica e Científica**

Contratos que estipulam as condições de obtenção de técnicas, métodos de planejamento e programação, bem como pesquisas, estudos e projetos, destinados à execução de prestação de serviços especializados.

Nesses contratos será exigida a explicação do custo de homem/hora detalhado por tipo de técnico, o prazo previsto para a realização do serviço ou a evidência de que o mesmo já fora realizado e o valor total da prestação do serviço, ainda que estimado.

a. Franquia;

b. Contratos para a prestação de serviços, transferência de tecnologia, transmissão de padrões operacionais e outros aspectos, além do uso de marcas. Estes contratos devem respeitar o disposto no Ato Normativo n. ° 115/93 de 30/09/93;

c. Participação nos Custos de Pesquisa e Desenvolvimento.

Contratos que têm como objetivo o fluxo de tecnologia entre as empresas domiciliadas no país e Centro de Pesquisa ou Empresas com capacidade de geração de tecnologia, no país ou no exterior. Estes contratos deverão respeitar o Ato Normativo n. ° 116/93 de 27/10/93.

O pedido de averbação dos contratos citados deverá indicar claramente seu objeto, a remuneração ou os "royalties", os prazos de vigência e de execução do contrato, quando for o caso, e as demais cláusulas e condições de contratação.

O pedido deve ser apresentado em formulário próprio, junto com os seguintes documentos:

- ✓ Original do contrato ou instrumento do ato devidamente legalizado;
- ✓ Tradução para o vernáculo quando redigido no idioma estrangeiro;
- ✓ Carta explicativa justificando a contratação;
- ✓ Ficha cadastro da empresa cessionária da transferência de tecnologia ou franqueada;
- ✓ Outros documentos, a critério das partes, pertinentes ao negócio jurídico.

De acordo com a resolução II do Ato Normativo nº 135 de 15/04/97, a DIRTEC prestará o serviço de apoio à aquisição de tecnologia, com o objetivo de assessorar as empresas brasileiras interessadas em adquirir tecnologia ou obter licenciamento, no Brasil e Exterior, nas áreas tecnológica e contratual.

II. Justificativa

O Controle de Qualidade (CQ) é considerado um dos itens mais importantes dentro da indústria farmacêutica e de imunobiológicos, pela responsabilidade em garantir a segurança e a eficácia dos produtos.

Desde a criação do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, como produtor de vacinas e reativos para diagnóstico e, mais recentemente, biofármacos, a preocupação do Instituto foi a de assegurar qualidade em seus produtos, baseando-se em normas nacionais e internacionais das instituições reguladoras.

A introdução da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo B, através da transferência de tecnologia pela empresa GSK – Bélgica a partir de 1999, tornou proeminente a necessidade de modernização do Parque Tecnológico do Instituto, com substanciais investimentos em equipamentos e instalações, assim como o estabelecimento de muitas metodologias de análises microbiológicas, bioquímicas, moleculares e físico-químicas, padronizadas e validadas no Departamento de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos.

Com o início do funcionamento do Centro de Processamento Final – CPFI, em meados de novembro de 1998, novas técnicas analíticas começaram a ser estabelecidas e monitoradas continuamente na geração de água para injetáveis – WFI (“water for injection”), vapor puro e também no monitoramento microbiológico de salas limpas, utilizadas para o processo de formulação e envasamento de vacinas.

As inovações se estenderam a outras linhas de produção de Bio-Manguinhos, e este avanço veio facilitar a busca da certificação em BPF na linha de produção da Vacina contra Febre Amarela em 2001, quando fomos inspecionados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e OMS. Posteriormente, este mesmo certificado de Boas Práticas de Fabricação habilitou o Instituto a exportar a referida vacina para as Agências das Nações Unidas.

Todas as ações para a melhoria de qualidade têm como consequência uma satisfação garantida, refletida no aumento significativo da produtividade, tanto na linha de produção da vacina contra febre amarela, quanto nas outras linhas produtoras de vacinas e demais insumos para a saúde.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é contribuir, através da apresentação de um modelo para avaliação do Sistema de Controle de Qualidade, por um levantamento realizado

nas metodologias incorporadas nas rotinas laboratoriais de 1999 a 2004. Um período muito significativo, com a introdução de novas vacinas nas linhas produtivas do Instituto e intensificação das exigências requeridas, por instituições reguladoras nacionais e internacionais, com relação aos processos de produção e liberação de um determinado lote, segundo as Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade.

No entanto, os aumentos de produtividade somente se sustentam através de abordagens programadas e planejadas estrategicamente. Fragilidades na aquisição de materiais e insumos básicos de produção, que possam comprometer a qualidade do produto final, não fazem sentido neste contexto integrado de ações. .

III. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral efetuar um levantamento histórico e avaliar as inovações introduzidas no Controle de Qualidade de Vacinas em Bio-Manguinhos no período de 1999 - 2004, através de levantamento de dados de Relatórios Anuais do Instituto e do Departamento de Controle de Qualidade, visando a avaliação do impacto na melhoria do Sistema da Qualidade por meio de um modelo de implementação da avaliação e qualificação de fornecedores em Bio-Manguinhos.

3.2. Objetivos Específicos

Dos objetivos específicos podemos destacar:

1. Demonstrar melhorias da qualidade, usando como modelo a introdução da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae b*, tendo abrangência em processos de fabricação e padronização de metodologias no sistema de Controle de Qualidade em Bio-Manguinhos a partir de 1999:
 - a) Introdução de Novos Produtos
 - b) Aquisição de Equipamentos
 - c) Introdução de novos Procedimentos /Metodologias
 - d) Validação de Metodologias Analítica
 - e) Capacitação de Recursos Humanos
 - f) Introdução de Boas Práticas de Fabricação
2. Propor a implementação do programa de qualificação de fornecedores em Bio-Manguinhos, com a finalidade de reduzir o custo, o retrabalho e aumentar a segurança e confiabilidade na qualidade de produtos adquiridos.

IV. Metodologia

Segundo DANE (1990), uma pesquisa é um processo onde as questões são formuladas e respondidas sistematicamente. Os objetivos da pesquisa devem responder estas questões através de um caminho específico, dependendo da natureza do problema, determinando como deve ser realizada a escolha do método e das técnicas utilizadas.

Os argumentos detalhados neste trabalho demonstram que o método utilizado é adequado para se atingir a meta da pesquisa proposta, indicando coerência com as proposições metodológicas abordadas.

Segundo CERVO & BERVIAN (1983), a pesquisa descritiva observa, registra, analisa e correlaciona os fatos ou fenômenos sem, no entanto, manipulá-los. DANE (1990) complementa que a pesquisa descritiva examina um fato para uma definição mais completa, considerando que o assunto está estabelecido pelos registros temporais.

Tabela 1: Caracterização geral da pesquisa

Pesquisa Descritiva

Revisão Bibliográfica

Pesquisa de Campo

Observações do Participante

Observador como participante

Entrevista

Análise documental

Diário de Pesquisa (apontamentos)

A escolha da pesquisa descritiva é adequada à natureza do presente trabalho, visto que a definição desse tipo de método está diretamente relacionada com os objetivos estabelecidos anteriormente. Além disso, o tema está razoavelmente estabelecido nos registros do Instituto, porém, necessitando de definição e análise mais detalhadas.

As técnicas utilizadas para realização desta pesquisa foram:

- ✓ Análise documental (Relatórios Anuais);
- ✓ Diário de pesquisa (Anotações próprias na evolução dos dados).

Segundo PÁDUA (1996), a análise documental é realizada a partir de documentos contemporâneos ou retrospectivos, considerados autênticos e passíveis de investigação histórica.

Os diários de pesquisa consistem no registro do cotidiano dos acontecimentos observados, como anotações pessoais, manifestações de opiniões, conversas diárias e rotinas diárias da instituição. DANNE (1990) afirma ainda que o diário de pesquisa é uma ferramenta básica para a pesquisa de campo e deve ser acurada, pois contém dados que podem ser utilizados para relatar trabalhos ou testar hipóteses.

V. Resultados e Discussão

5.1. Impactos no Sistema da Qualidade

O período de estudo deste trabalho, de 1999 a 2004, justifica-se porque a década de 90 foi bastante crítica para Bio-Manguinhos. Porém, em 1998, com o advento do acordo firmado com a Glaxo Smith-Kline, uma empresa líder no mercado de vacinas, que visava a transferência de tecnologia da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae b*, abriu-se uma perspectiva de mudanças na qualidade e excelência, cada vez mais exigidas pelas Instituições Reguladoras. Esta vacina de produção complexa, de alto valor agregado, levou a uma transformação substancial na política de Bio-Manguinhos como um todo, principalmente nas áreas finalísticas de produção, gestão e, conseqüentemente, no Sistema de Controle de Qualidade. Os tópicos principais abordados neste trabalho, que caracterizaram as melhorias e inovações no controle de qualidade durante o período referenciado, foram compilados dos relatórios de produção e outros documentos de registros.

5.1.1. Introdução de novos produtos /materiais para a realização do controle de qualidade

A Tabela 2 demonstra os Novos Produtos e Materiais introduzidos/produzidos ou analisados no período de 1999 a 2004.

Tabela 2 - Novos Produtos e materiais produzidos e/ou analisados em Bio-Manguinhos/ano.

| 1999 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|---|---|--|--|--|
| Vacina <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> | Vacina Difteria Tétano e Pertussis (DTP) | <i>Cold Card Monitoring</i> (indicador de temperatura) | Polissacarídeo de <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> (PRRP Hib) em escala piloto | Vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba) |
| Diluyente para <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> | <i>Vaccine Vial Monitoring</i> (indicador de temperatura) | Anatoxina tetânica | Vacina Meningite B (estudo pré-clínico) | Diluyente para vacina tríplice viral |

Ao introduzir esta tabela de novos produtos, cabe uma ressalva no que diz respeito aos acordos de transferência de tecnologia que se sucederam a partir de 1999. O destaque dado à vacina conjugada Hib, constituída de polissacarídeo capsular purificado (PRRP) de *Haemophilus influenzae* tipo b, covalentemente ligado ao toxóide tetânico.

Ao longo do tempo, Bio-Manguinhos adquiriu grande experiência em acordos de transferência de tecnologia com países como Japão e Bélgica, absorvendo com sucesso as

etapas dos processos de produção e controle de qualidade das diferentes vacinas. Esta forma de inovar e introduzir novos produtos são criticados por muitos, que consideram uma mera aquisição de tecnologia, tendo em vista que muitos dos países com tecnologia avançada só repassam tecnologias que estejam em fase de obsolescência. Entretanto, é considerado por alguns autores como uma forma rápida de estabelecimento e de aprendizado de tecnologia, conhecida como “*learning by imitating*”, conforme destaca Kim (1997). Porém, o mesmo autor alerta que os receptores de tecnologia externa devem ter *expertises* com espírito empreendedor que possa repercutir no desenvolvimento de tecnologia endógena, além do aprimoramento dos seus produtos de estratégias similares de produção.

Nossa experiência mostrou que os principais avanços observados após o acordo de transferência com a GSK estão demonstrados nos processos de fabricação e introdução de metodologias, além do fortalecimento do quadro de recursos humanos, com uma gestão administrativa mais flexível e com melhorias no sistema de qualidade em todos os níveis da organização, que serão demonstrados e discutidos neste item.

É possível verificar que no ano de 2001 Bio-Manguinhos buscou uma parceria com o Instituto Butantan para aquisição do produto acabado a granel da vacina contra difteria, tétano e pertussis (DTP), com o intuito de estabelecer uma vacina tetravalente DTP-Hib, a ser disponibilizada para o Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde. As vacinas combinadas se destacam pela vantagem de imunizar, com apenas uma injeção, contra diversos agentes patogênicos. No caso da DTP-Hib, uma aplicação imuniza contra quatro doenças infantis, minimizando assim a agressão às crianças menores 2 anos de idade. Outras vantagens das vacinas combinadas são a economia do material injetável (agulhas e seringas) e a redução dos custos de produção, embalagem, distribuição e armazenamento.

Ainda nesse mesmo ano, após a pré-qualificação da linha de produção da vacina contra Febre Amarela, a OMS recomendou a utilização de um indicador de temperatura - *Vaccine Vial Monitoring* (VVM) - em todos os frascos da vacina a ser exportada através da UNICEF, no sentido de monitorar a temperatura durante o envio aos países destinatários. Além da colocação do VVM nos frascos da vacina, foi recomendada também a utilização do *Cold Card Monitoring* (CCM), outro indicador de temperatura nas caixas de transporte da Vacina contra Febre Amarela, sendo esta uma exigência também da OPAS. Devido a estas inovações que asseguram a qualidade do produto durante o transporte, o Departamento de Controle de Qualidade também teve que se adequar, estabelecendo novas metodologias de controle físico-químico para certificação da qualidade desses materiais.

Algumas vacinas polissacarídicas não são capazes de promover imunogenicidade adequada após a administração das mesmas. Portanto, necessitam de uma proteína carreadora, de alta pureza e maior peso molecular, a qual é conjugada ao polissacarídeo. Deste modo, em 2002, Bio-Manguinhos começou a adquirir uma proteína carreadora - Proteína Monomérica Tetânica (PMT) – oriunda do Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) e do Instituto Butantan de São Paulo, visando a auto-suficiência nacional nas vacinas conjugadas. A PMT é atualmente incorporada nos componentes polissacarídeos das vacinas Hib e meningite meningocócica tipo C.

Um outro produto exaustivamente analisado nos Laboratórios de Controles Físico-Químico e Microbiológico foi a vacina contra meningite meningocócica tipos B e C, que ainda está em fase de desenvolvimento, com perspectivas de conclusão do estudo clínico da Fase II para o ano de 2005.

No final do ano de 2003, foi realizado um outro acordo de transferência de tecnologia relativo à produção da vacina tríplice viral - sarampo, rubéola e caxumba - e o seu respectivo diluente, com o parceiro anterior, a empresa GSK da Bélgica. Estes produtos foram introduzidos na linha produtiva do Instituto, já no início do ano de 2004.

5.1.2. Investimento em equipamentos analíticos para o controle de qualidade

A Tabela 3 mostra o levantamento realizado na aquisição de novos equipamentos analíticos, que foram considerados relevantes durante o período estudado (1999-2004). Estes equipamentos foram imprescindíveis para a realização de novas metodologias, assim como para as técnicas de rotina anteriormente padronizadas no Departamento de Controle de Qualidade.

Tabela 3 – Aquisição de equipamentos pelo Controle de Qualidade (1999-2004)

| | |
|------|--|
| 1999 | Analisador de Carbono Orgânico Total (TOC) |
| 2000 | Analisador de Umidade Residual (Karl Fischer) Cromatógrafo de troca iônica (Dionex) Câmara de UV (benzoquinona) Sacarímetro (lactose) |
| 2001 | Densitômetro (VVM) Espectrofotômetro (Leitor de Elisa) |
| 2002 | Isolador (teste de esterilidade) Mini-Api (Identificação de contaminantes) |
| 2004 | Contador de partículas |

A seguir, estão justificadas a aquisição de cada um dos equipamentos adquiridos e suas utilizações relativas às metodologias de análise:

1. Analisador de carbono orgânico total (TOC): uso diário na análise de amostras de águas provenientes dos sistemas de produção – purificada, deionizada e água para injetáveis – utilizadas nos processos de fabricação e controle. Antes do período estudado, essa análise não era exigida pela Farmacopéia Americana.

2. Analisador de umidade residual: utilizado para medir o percentual de água residual nas vacinas liofilizadas como Hib, febre amarela, tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba). Este equipamento teve que ser adquirido devido ao aumento no quantitativo de amostras para a realização desta determinação.

3. Cromatógrafo de troca iônica - *High Performance Anion Liquid Chromatography* (HPALC): utilizado para determinação de conteúdo de polissacarídeo na vacina de Hib. Uma das exigências contratuais no processo de transferência de tecnologia é a utilização de equipamentos e métodos padronizados pela empresa fornecedora (cedente). Nesse sentido, buscou-se a aquisição de um equipamento para reproduzir e padronizar a técnica para análise de conteúdo de polissacarídeo no Controle de Qualidade. Atualmente, este equipamento é utilizado também para análises polissacarídicas dos produtos intermediários da vacina Hib, da vacina contra meningite B e C e seu produto final, além da padronização em andamento do controle físico-químico de águas submetidas aos diversos tratamentos.

4. Câmara de Ultravioleta (UV): utilizada para determinação de benzoquinonas no diluente para a vacina Hib, que é formulada com fenol. Portanto, este equipamento detecta o teor de fenol no produto analisado.

5. Sacarímetro: utilizado para determinar a concentração de lactose e outros açúcares nos estabilizadores de vacinas. Este equipamento foi adquirido para substituir o similar existente, com mais de 20 anos de uso, que possuía uma limitação no número de amostras a serem analisadas.

6. Densitômetro: utilizado especialmente para determinar a densidade ótica do VVM (*Vial Vaccine Monitor*), que é um indicador de temperatura exigido para a exportação - via UNICEF - da vacina contra febre amarela, conforme demonstrado na Tabela 4.

7. Espectrofotômetro (Leitor de Elisa): utilizado no método de LAL (*Lymulus Amebocytes Lysate*) cromogênico, para a quantificação do nível de endotoxinas em águas purificadas e diluentes. Este equipamento também é utilizado para a detecção do nível de ovoalbumina na vacina contra a Febre Amarela.

8. Isolador (bolha): equipamento que substitui uma área classificada, utilizado para realização do teste de esterilidade em amostras de matérias primas, produtos intermediários e produtos finais. Este equipamento de tecnologia avançada, de custo elevado, trouxe maior segurança e confiabilidade nos testes realizados.

9. Mini Api: utilizado para identificação de contaminantes, quando detectados no teste de esterilidade e no monitoramento ambiental. Este equipamento tem a vantagem de reduzir o tempo de detecção de microorganismos e identificar o gênero a que pertence.

10. Contador de partículas: analisa e quantifica elementos particulados, em diluentes utilizados na reconstituição de vacinas liofilizadas. Este equipamento, também de custo elevado, foi introduzido para atender às recomendações das Farmacopéias Americana e Européia.

Dentre os investimentos substanciais em equipamentos de tecnologia de ponta no Departamento de Controle de Qualidade, destaca-se a aquisição do Isolador para a realização do teste de esterilidade. O teste de esterilidade é realizado em todas as amostras provenientes da produção de vacinas, desde insumos, produtos intermediários, e produtos finais (vacinas e diluentes). Este equipamento substitui uma sala classificada e oferece segurança, evitando assim resultados falsos positivos. Sua tecnologia de descontaminação é através do peróxido de hidrogênio, que propicia um ambiente estéril, fornecendo uma barreira confiável entre as substâncias perigosas e os operadores; ao mesmo tempo, isolam os produtos dos contaminantes ambientais, assim como aqueles oriundos do operador (Levechuck. & Lord, 1989). A questão da qualidade do produto quanto à segurança do operador são temas de

desafio para a indústria farmacêutica (Chiarello, 2004). As vantagens obtidas neste tipo de operação, além de segurança e confiabilidade, têm sido a liberação de resultados no tempo previsto, sem necessidade de re-análises, certificação do operador para verificar a carga bacteriana e redução nos custos para aquisição de roupas destinadas ao uso em salas classificadas.

5.1.3. Introdução de Técnicas e Padronização de Metodologias no Controle de Qualidade

Dellepiane e colaboradores (2000) destacam que, em geral, os laboratórios de controle de qualidade têm obtido êxito em assegurar a qualidade dos substratos celulares, devido à experiência adquirida com as vacinas tradicionais. Relatam também que os avanços em tecnologias mais modernas na produção de vacinas, assim como os procedimentos de controle de qualidade, têm acompanhado os avanços em técnicas mais sensíveis e específicas, além da redução de tempo, um fator essencial, na obtenção de resultados. Exemplo típico é o caso da reação em cadeia de polimerase (PCR) em técnicas de controles moleculares. Neste sentido, o controle de qualidade de Bio-Manguinhos, a partir de 2003 e 2004, vem implementando técnicas moleculares para a detecção de agentes adventícios como leucose aviária e micoplasmas em amostras de produtos intermediários, principalmente em embrião de galinha, assim como insumos utilizados no processamento das diversas vacinas virais produzidas. Este tipo de técnica molecular vem sendo estimulado pela OMS, para assegurar a qualidade das vacinas vivas atenuadas (WHO, 1998).

Na tabela 4, estão listadas as metodologias e padronizações mais relevantes, introduzidas no controle de qualidade entre 1999 e 2004.

Tabela 4 - Técnicas/padronização de metodologias aplicadas ao CQ de Bio-Manguinhos/ano

| Ano | Produto | Determinações Implantadas – padronização de metodologias | | | | |
|------|--|--|---|--|--|--|
| 1999 | Vacina <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | Distribuição de peso molecular do polissacarídeo por cromatografia | Determinação colorimétrica pelo método de orcinol e por cromatografia do conteúdo de polissacarídeo | | Polissacarídeo livre pelo Método de Elisa | Identidade pelo Método de Elisa |
| | Diluyente <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | Fenol | | | Benzoquinonas | |
| | Água purificada | Carbono orgânico total (TOC) | | | Endotoxina por LAL Cromogênico | |
| | Vacina Febre Amarela | Ovoalbumina pelo método de Elisa | | Endotoxina pelo método de LAL-gel clot | | |
| 2001 | Vacina DTP | Determinação de Formaldeído | Determinação de Timerosal | | Determinação de Alumínio | |
| | VVM | Medida da densidade ótica | | | | |
| | Embalagens (bula, rótulo, caixa de embarque) | Gramatura, texto, cor, fechamento, aderência, empilhamento | | | | |
| | Luvas cirúrgicas | Medição, embalagem, aspecto, hermeticidade, esterilidade | | | | |
| 2002 | CCM | Medida do Run-Out | | | | |
| | Anatoxina Tetânica | Determinação de formaldeído | Determinação de timerosal | Determinação de nitrogênio protéico | Determinação de cloreto | Determinação de Limite de Floculação |
| 2003 | PRRP Hib em escala piloto | Determinação de proteína | Determinação da % de ribose | Determinação de ácidos nucleicos | Determinação da distribuição de PM | Determinação de fósforo |
| | Meningite B | Determinação de timerosal | | Determinação de alumínio | | Teste de Pirogênio em coelhos |
| | Teste molecular | PCR para Leucose Aviária (vacinas virais produzidas em ovos embrionados SPF) | | | | |
| 2004 | Tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba) | Umidade residual método de Karl Fisher | Nitrogênio Protéico método de Kjeldhal | | Potência pelo método de CCID ₅₀ | Teste de sulfato de neomicina em Agar sangue |
| | Teste molecular | PCR para Micoplasma (vacinas virais produzidas em ovos embrionados SPF) | | | | |

Legenda:

- DTP** – vacina contra difteria, tétano e pertussis (coqueluche)
- CCM** – “Cold Card Monitor” – indicador de temperatura de caixas de embarque
- VVM** – “Vaccine Vial Monitor” – indicador de temperatura do frasco
- PRRP** – poli-ribosil ribitol fosfato
- LF** – limite de floculação
- PCR** – Polimerase Chain Reaction - Reação em Cadeia da Polimerase

Os materiais de embalagem de vacinas como rótulos, bulas, cartuchos e caixas de embarque são ferramentas primordiais para a correta identificação, utilização, preservação,

segurança e *marketing* do produto. Partindo desse princípio, em 2001, Bio-Manguinhos investiu na contratação de um especialista para o estabelecimento do controle de qualidade, lote a lote, de todos os materiais utilizados para embalagem final de produtos. Atualmente, esse controle abrange também os materiais de embalagem de kits de reativos para diagnóstico e, mais recentemente, para os biofármacos. Os testes de controle de qualidade realizados nesses materiais incluem texto, cola, gramatura, direção de fibra, cor, aspecto, aderência e empilhamento. Todos os testes citados são descritos no procedimento do laboratório de controle físico-químico, baseados nas Normas Técnicas da ABNT, ISO 9001 Sistema da qualidade, ISO 9004, junho de 1990, Gestão da Qualidade e elementos do sistema da qualidade – Diretrizes.

Outro material rotineiramente utilizado nos laboratórios - linhas de produção de vacinas e reativos, e controle de qualidade - são as luvas cirúrgicas, por questões de assepsia e biossegurança. Este material passou a ser controlado também desde 2001, quanto ao tamanho, hermeticidade, esterilidade, embalagem e ausência de pó, no caso de luvas estéreis. Os procedimentos e as especificações são baseados nas Normas Técnicas da ABNT, ISO 9001 Sistema da qualidade, ISO 9004, junho de 1990, Gestão da qualidade e elementos do sistema da qualidade – Diretrizes.

Em 2004, com a consolidação do acordo de transferência de tecnologia da vacina tríplice viral, sarampo, rubéola e caxumba com a empresa GSK- Bélgica, técnicos do Departamento de Controle de Qualidade foram treinados na sede daquela empresa, para absorção das técnicas de controle de qualidade do produto final e da formulação da vacina. Os controles do produto final da vacina foram estabelecidos e, desde então, já estão padronizados para análise lote a lote e liberação.

As técnicas para detecção dos níveis de ovoalbumina e de endotoxina na vacina contra Febre Amarela, pelos métodos de ELISA e LAL por *gel clot (Limulus Amebocytes Lysate)*, respectivamente, foram introduzidas em 1999. Estes dois métodos passaram a ser recomendados em 1998 pela OMS, conforme descritos no *Technical Reports* Séries 872, das normas de produção e controle de qualidade daquela vacina. Desde então, cada lote de vacina contra febre amarela produzido é submetido a esses dois métodos de análise.

5.1.4. Validação de Métodos Analíticos Físico-Químicos e Microbiológicos

A validação de métodos analíticos é o processo de estabelecimento das características de desempenho, bem como de suas limitações na identificação dos fatores de variabilidade e

extensão, que podem alterar tais características. Portanto, é a verificação se um método analítico é adequado a um determinado processo. Tornar um método analítico válido para uso, é padronizar a sua execução e garantir que o mesmo seja realizado sempre, com a obtenção de resultados compatíveis com as especificações do produto e a utilização segura das informações geradas.

O fato de um método ter sido padronizado por uma organização de caráter normativo ou uma instituição reguladora tradicional, como a OMS, ou ainda através de publicação em livros ou periódicos de grande credibilidade na comunidade científica, não garante que esse método possa ser utilizado prontamente pelo laboratório. A norma ISO/IEC 17025 estabelece que o laboratório deve confirmar a execução apropriada dos métodos padronizados, antes de serem implantados na rotina do laboratório.

A equipe executora deve estar consciente do grau de importância dos resultados gerados. Um resultado analítico equivocado poderá inviabilizar processos produtivos, expor a população a riscos de contaminação ou à prescrição de quantidades incorretas de medicamentos. Todas as fontes de variação nos processos de medição devem ser analisadas na validação, com o objetivo de se identificar os seus desvios analíticos e suas limitações e, ainda, obter resultados dentro da especificação pré-estabelecida. (POP nº 102125.001).

Assim como um método necessita de validação, o equipamento utilizado para um determinado método, também requer sua qualificação. Atualmente, Bio-Manguinhos já adquire os equipamentos com protocolos de validação, bastando somente realizar a qualificação de instalação, operação e de desempenho no local a ser instalado e prosseguir com a validação do método analítico.

A tabela 5 demonstra as validações de métodos realizados pela equipe do Departamento de Controle de Qualidade responsável pela execução das análises, em conjunto com a equipe de validação analítica do Laboratório de Metrologia e Validação (LAMEV), cuja atribuição foi a elaboração do protocolo e posterior avaliação estatística dos resultados. Os principais requisitos avaliados, segundo as normas da USP 27(2003), foram: qualificação do equipamento, linearidade, repetibilidade, limite de detecção, limite de quantificação, precisão, robustez e exatidão.

Tabela 5 – Validação de métodos analíticos implantados no Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos a partir de 2001

| | |
|-------------|---|
| 2001 | 1) Determinação do conteúdo de polissacarídeo na vacina <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> por cromatografia (Dionex) 2) Teste de esterilidade da vacina contra febre amarela 05 doses (teste de filtração em membrana) 3) Teste de esterilidade da vacina contra febre amarela 50 doses (método direto) 4) Teste de LAL (<i>Limulus Amebocytes Lysate - gel clot</i>) para vacina contra febre amarela e diluente |
| 2002 | 1) Pesagem analítica para verificação de volume médio do diluente para vacina contra febre amarela 05 doses; 2) Identidade da vacina contra febre amarela 05 e 50 doses 3) Teste de LAL (<i>Limulus Amebocytes Lysate</i>) cromogênico para solução salina |
| 2003 | 1) Análise de monitor de temperatura para frasco de vacina – (Vaccine Vial Monitoring -14) 2) Pesagem analítica para verificação de volume médio do diluente para vacina contra febre amarela 50 doses 3) Medição de pH do sulfato de canamicina; Identificação de eritromicina – IR 4) Método de determinação de perda por secagem de eritromicina 5) Teste de LAL (<i>Limulus Amebocytes Lysate gel clot</i>) para água e diluentes 6) Teste de potência da vacina contra febre amarela 05 e 50 doses |
| 2004 | 1) Método de determinação de perda por secagem de antibiótico – Sulfato de canamicina; 2) Determinação da rotação específica da eritromicina no polarímetro óptico; 3) Determinação do conteúdo de ácido nucléico no polissacarídeo <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> ; 4) Método de dosagem da concentração de proteína por Lowry; 5) Teste de LAL (<i>Limulus Amebocytes Lysate gel clot</i>) para vacina <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> ; 6) Determinação de polissacarídeo <i>Haemophilus influenzae tipo b</i> por orcinol |

A utilização de métodos validados nos laboratórios de CQ promoveu maior confiabilidade nos resultados obtidos, assim como credibilidade perante os clientes internos da área de produção. Foram realizadas 08 validações de métodos microbiológicos e bioquímicos no período de 2001 a 2004, e 11 validações de métodos físico-químicos no mesmo período (Relatório Anual de Bio-Manguinhos).

5.1.5. Investimento em Recursos Humanos no Controle de Qualidade

Dentro de qualquer organização, segundo Chiavenato (2003), as pessoas se destacam por ser o único recurso vivo e inteligente capaz de aprender novas habilidades, captar informações e adquirir novos conhecimentos, modificar atitudes e comportamentos, bem como desenvolver conceitos e abstrações. Assim, a interação entre o conhecimento e o ser humano é a principal força motriz de uma empresa, que busca incessantemente a “excelência” em um mercado tão competitivo.

O investimento em recursos humanos do Departamento de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos, tem sido fundamental para se atender à demanda da produção de vacinas e reativos para diagnóstico, bem como aumentar a capacitação técnica das equipes. Os diferentes contratos de Transferência de Tecnologia que Bio-Manguinhos vem absorvendo desde 1999, refletem diretamente na equipe do Controle de Qualidade e na captação de métodos de análise para o produto final, período inicial da transferência de tecnologia. Em uma análise mais criteriosa, observa-se que o Departamento de Controle de Qualidade que contava com 56 funcionários em 1999, atualmente possui 75 funcionários distribuídos entre os diferentes laboratórios, lotados no gabinete do Departamento de Qualidade (DEQUA); Setor de Meios de Cultura (SEMEC); Laboratório de Experimentação Animal (LAEAN); Setor de Controle Biológico (SEBIO); Laboratório de Controle de Neurovirulência (CONEU); Laboratório de Controle Microbiológico (LACOM); Laboratório de Controle Físico-químico (LAFIQ) e Setor de Controle de Qualidade de Reativos (SECQR). Pode-se acrescentar ainda que destes 75 funcionários, 02 possuem o grau de doutor, 05 possuem o grau de mestre e 12 funcionários cursando a pós-graduação para obtenção do grau de mestre, dos quais 06 funcionários com previsão de término do curso para 2005 e mais 06 funcionários para 2007.

Tabela 6: Evolução do quadro de pessoal técnico do Departamento de Controle de Qualidade por nível de escolaridade

| Quadro de Pessoal do Controle de Qualidade por Nível de Escolaridade | | | | |
|---|---------------|---------------|-----------------|--------------|
| Ano | 1ºGrau | 2ºGrau | Superior | Total |
| 1999 | 02 | 30 | 24 | 56 |
| 2000 | 02 | 16 | 36 | 54 |
| 2001 | 02 | 24 | 31 | 57 |
| 2002 | 02 | 26 | 33 | 61 |
| 2003 | 02 | 24 | 38 | 64 |
| 2004 | 01 | 30 | 44 | 75 |

A tabela 6 demonstra claramente que em 1999, do total de 56 funcionários do Departamento de Controle de Qualidade, 53,57% eram de nível médio, contra 42,85% funcionários de nível superior e somente 3,57% de nível primário. Porém, no decorrer de 2000 até o ano de 2004, o quadro se reverteu, quando contamos com mais funcionários de nível superior do que de nível médio. Nota-se que a diferença maior ocorreu em 2000 quando foram contratados 12 técnicos de nível superior, totalizando neste ano 66,66% de funcionários com nível superior. O aumento gradativo de contratação de pessoas com nível superior no Controle de Qualidade foi um reflexo direto da introdução de vários produtos, através dos diferentes acordos de Transferência de Tecnologia, justificando-se desta forma agregar pessoal com maior qualificação, para uma rápida absorção de metodologias e sua padronização nos Laboratórios de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos.

O treinamento é conceituado como um processo educacional, aplicado de maneira sistemática e organizada, pelo qual as pessoas adquirem conhecimentos e habilidades em função de objetivos bem definidos. Os conhecimentos podem ser classificados como tácito, adquirido pela experiência prática dos indivíduos, e explícito, em que o aprendizado se dá através de normas, procedimentos, podendo ser rapidamente disseminado em longas distâncias, por meios modernos de comunicação e informação. Autores como Nonaka & Takeuchi (1997) salientam que o conhecimento deve ser construído por si mesmo, muitas vezes exigindo uma interação entre os membros de uma organização.

O estudo estatístico dos treinamentos realizados nas equipes do Departamento de Controle de Qualidade abrange o período de 1999 a 2004. Este estudo teve como foco os treinamentos realizados nas principais áreas de concentração do Departamento de Controle de Qualidade que realizam análises Físico-Químicas e análises Microbiológicas, em todas as etapas de

produção, sendo enfocados os Laboratórios de Controle Físico-Químico (LAFIQ) e o Laboratório de Controle Microbiológico (LACOM).

Os treinamentos aqui abordados foram em metodologias analíticas, sensibilização no cumprimento das normas de BPF e controle de qualidade, gestão, seminários técnicos e outros cursos (cursos de línguas, brigada de incêndio, participação em feiras e simpósios, congressos). Avaliando os gráficos de treinamento do LAFIQ e LACOM mostrados nas figuras 3 e 4, nota-se claramente que o LAFIQ teve uma participação mais relevante quase em todos os temas, quando comparado com o LACOM. Tal fato se explica pela concentração de produtos que foram introduzidos ao longo dos anos de 1999 a 2004, o que exigiu mais análises físico-químicas, como nos controles de VVM e CCM, nas vacinas polissacarídica de Hib, DTP e meningite B e C. Outras atividades que aumentaram, significativamente, incluem as análises de produtos químicos e materiais de embalagem.

Em relação ao treinamento em Metodologias observamos, na figura 3, que os funcionários do LAFIQ tiveram um percentual de participação de 53,3% em 1999, em função da introdução da vacina Hib, porém, o pico maior foi no ano de 2000, atingindo 78,6%, face aos treinamentos em análises cromatográficas, controle físico-químico de águas purificadas e análises espectrofotométricas. Em 2002 e 2004 se mantiveram em torno de 68,5% e 64%, respectivamente, em consequência da introdução dos testes de controles físico-químicos de anatoxina tetânica e revezamento da equipe do LAFIQ no treinamento.

Já com relação à sensibilização em BPF durante o ano de 1999, é mostrada a participação de 73,3% dos funcionários contra 94,4% em 2001 e 68,4% em 2003. Isto significa o grau de comprometimento que o LAFIQ teve em se sensibilizar e se atualizar em BPF, embora o aumento no quadro de pessoal também tenha contribuído nesse aspecto. Nos anos de 2000, 2002 e 2004, mantiveram-se num patamar de 26% de participação.

Figura 3. Treinamento do Laboratório de Controle Físico-Químico (LAFIQ)

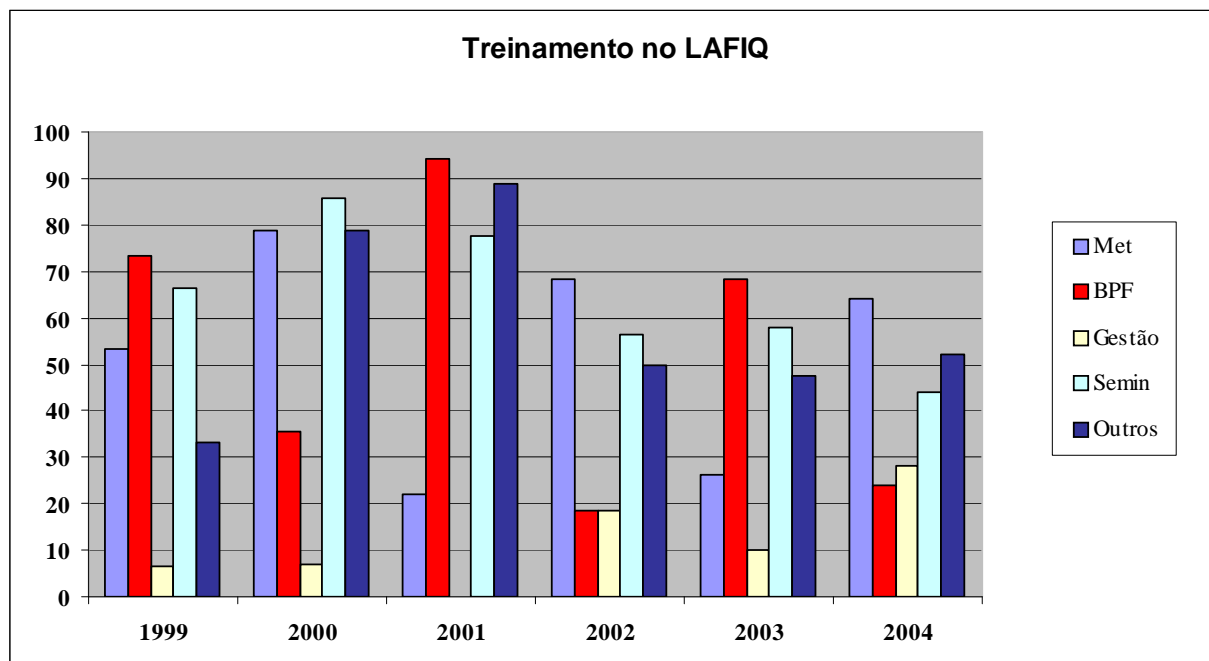
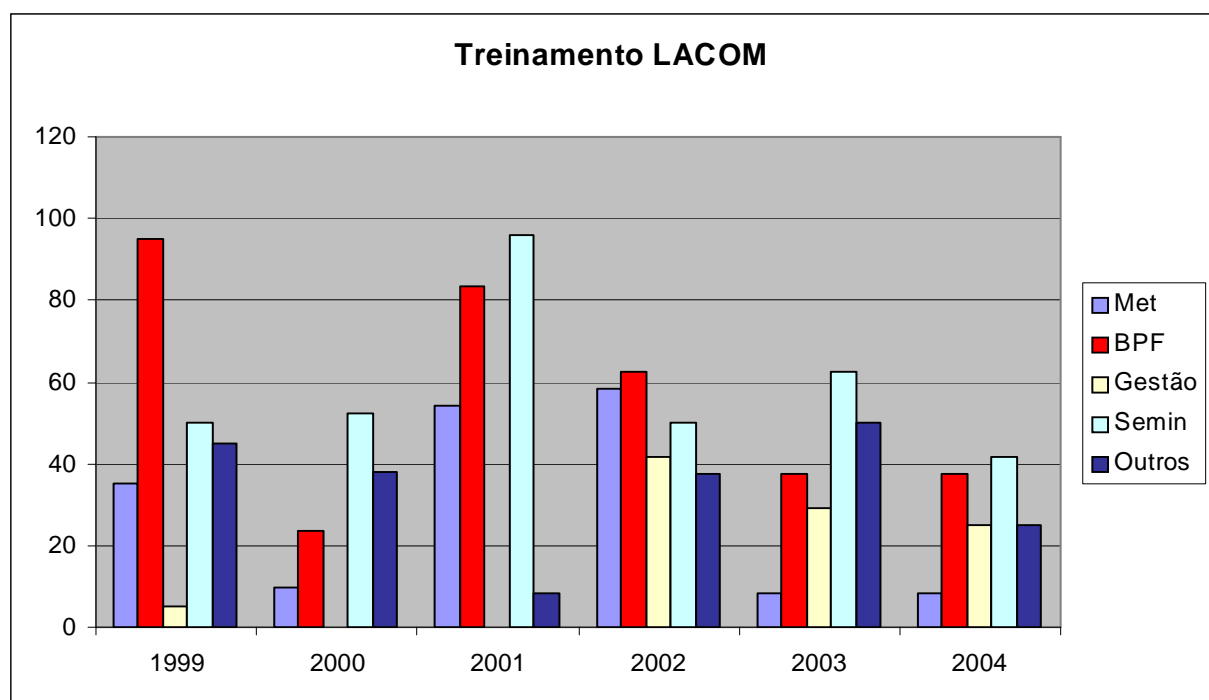


Figura 4. Treinamento do Laboratório de Controle Microbiológico (LACOM)



Legenda:

- Met** – Metodologias analíticas;
- BPF** – Boas Práticas de Fabricação
- Gestão** – Gestão Administrativa
- Semin** – Seminários Técnicos
- Outros** – Outras categorias de treinamento

Com relação aos seminários técnicos, o índice de participação do LAFIQ foi, em média, de 65% no período estudado, demonstrando interesse na busca de informações científicas,

assim como no critério “outros cursos”, os funcionários tiveram uma participação de 50%, em média, nos mesmos anos estudados. Com relação ao treinamento em gestão, foi um item bastante incipiente, uma vez que o treinamento foi destinado somente ao chefe de laboratório, não passando de 9% durante os anos de 1999 a 2003. Somente em 2004, após a reestruturação no Organograma Institucional, um maior número de gestores de cada setor do laboratório foi contemplado, perfazendo 28% de participação do LAFIQ.

Com relação ao LACOM, no critério de análise das metodologias analíticas, o índice de participação foi de 54,2% em 2001 e 58,3% em 2003 devido à necessidade de atualização em técnicas de monitoramento ambiental e controle microbiológico de águas purificadas. Há que se levar em conta também o aumento do quadro de funcionários em que, apesar de não aparecer na tabela 6 (quadro total de funcionários), foi bastante significativo no caso do LACOM, no ano de 2001. Nos outros períodos, o índice alcançado não passou dos 30%.

No critério BPF, o treinamento atingiu 95%, 83% e 62,5%, respectivamente, em 1999, 2001 e 2003, demonstrando alto interesse dos funcionários em se enquadrarem nas novas exigências das agências regulatórias. Entretanto, nos outros anos, houve uma redução para 33% de participação, pois a grande maioria dos funcionários já havia passado pelo treinamento em BPF como cumprimento aos requisitos institucionais.

A participação nos Seminários Técnicos foi de 60%, similar ao LAFIQ, e no critério “outros”, a participação média durante o período estudado foi de 34%, um índice abaixo do LAFIQ, que na mesma época foi de 50%.

Com relação à Gestão, houve maior participação do LACOM nos últimos 03 anos devido não somente à necessidade de reforçar o gerenciamento das atividades laboratoriais, mas também ao reflexo da reestruturação do Organograma do Instituto. De um modo geral, podemos dizer que a participação do LACOM em treinamentos foi menos participativa, mesmo com maior número de funcionários, porque a demanda em implantação de novas metodologias foi menor para os controles microbiológicos, quando comparada àquela do LAFIQ.

5.2. Demonstrativo da produção de vacinas em Bio-Manguinhos no período 1997-2004

O objeto de trabalho demonstra as melhorias e inovações absorvidas pelo Departamento de Controle de Qualidade, no período de 1999 a 2004, seja com a incorporação de novos equipamentos e metodologias ou com a capacitação de recursos humanos. Porém, não poderia deixar de destacar o histórico e o demonstrativo de lotes de vacinas produzidas e controladas, nos anos de 1997 a 2004, cuja melhoria gradativa é verificada ao longo do período.

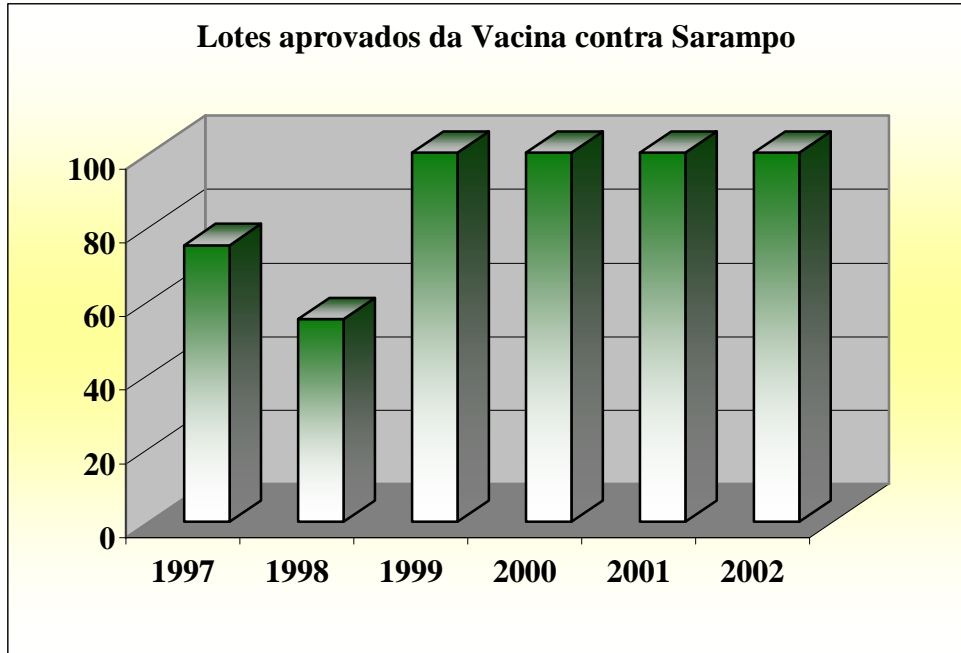
Na década de 1990, as perdas de lotes na produção de vacinas de Bio-Manguinhos eram bastante significativas. Vários fatores contribuíram para essa baixa produtividade e qualidade da produção como: obsolescência de equipamentos, dificuldades e até mesmo falta de aquisição de materiais específicos no monitoramento sistemático das áreas limpas de envasamento, treinamento em BPF nas linhas de produção, validação e calibração de autoclaves e estufas para esterilização de materiais, bem como de máquinas de lavagem de frascos para envase de vacinas, certificação de áreas limpas da produção e ineficácia no rastreamento e avaliação da não conformidade.

As reprovações eram freqüentes por contaminação bacteriana e/ou fúngica, assim como por baixa titulação das vacinas (potência). Em função destes fatores, havia uma constante cobrança e falta de credibilidade, muitas vezes atribuída ao Departamento de Controle de Qualidade, devido ao grande número de retestes, os quais ocasionavam um acúmulo de lotes para análise e, conseqüentemente, atraso nas liberações dos mesmos, conforme destaca Lopes (2002).

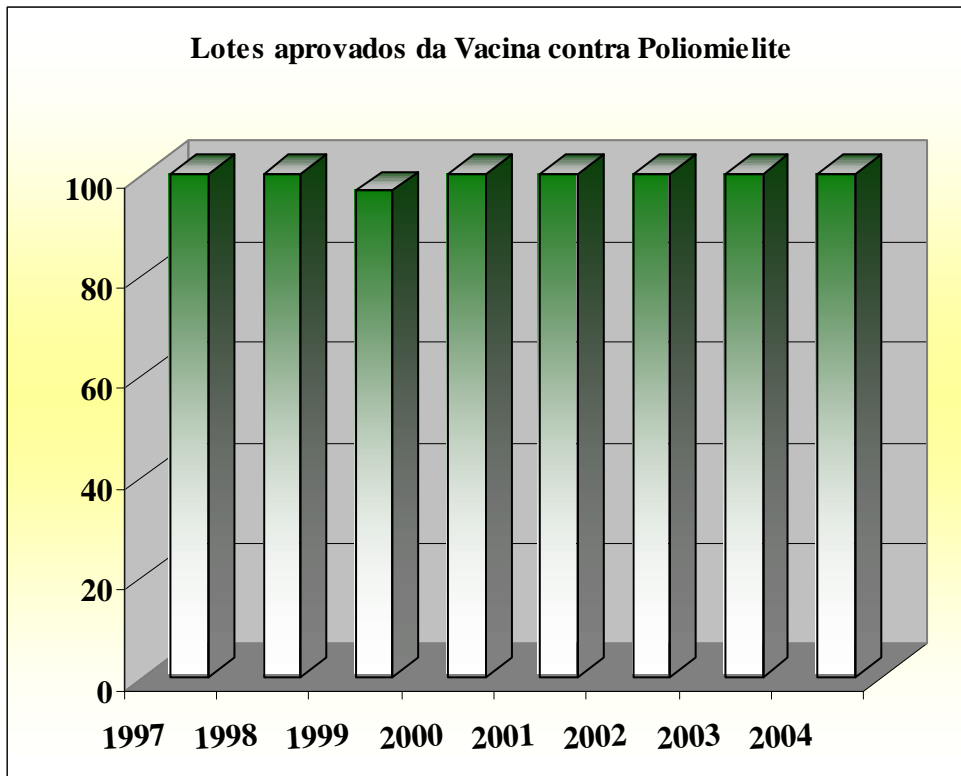
Medidas emergenciais de melhorias foram tomadas em meados de 1998, com o incremento de pessoal na equipe do laboratório de metrologia e validação, para a qualificação e calibração de equipamentos e de processos produtivos. Foi possível a capacitação e o aperfeiçoamento de recursos humanos, obtidos em função dos recursos destinados à Bio-Manguinhos e, sobretudo pelos esforços dos próprios funcionários no alcance de metas de qualidade e produtividade (Relatório anual de Bio-Manguinhos-1998). As figuras 5a a 5g, demonstram a evolução dos lotes aprovados e entregues por Bio-Manguinhos ao Ministério da Saúde de 1997 a 2004.

Figura 5. Lotes aprovados de diferentes vacinas produzidas em Bio-Manguinhos

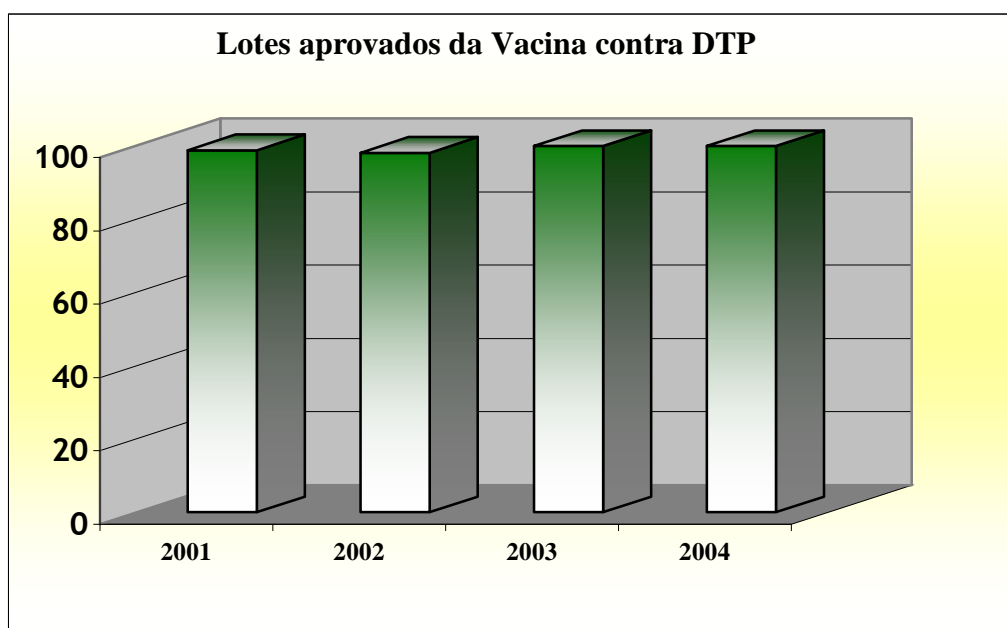
a) Lotes de Vacinas contra Sarampo aprovados de 1997 a 2002, Bio-Manguinhos



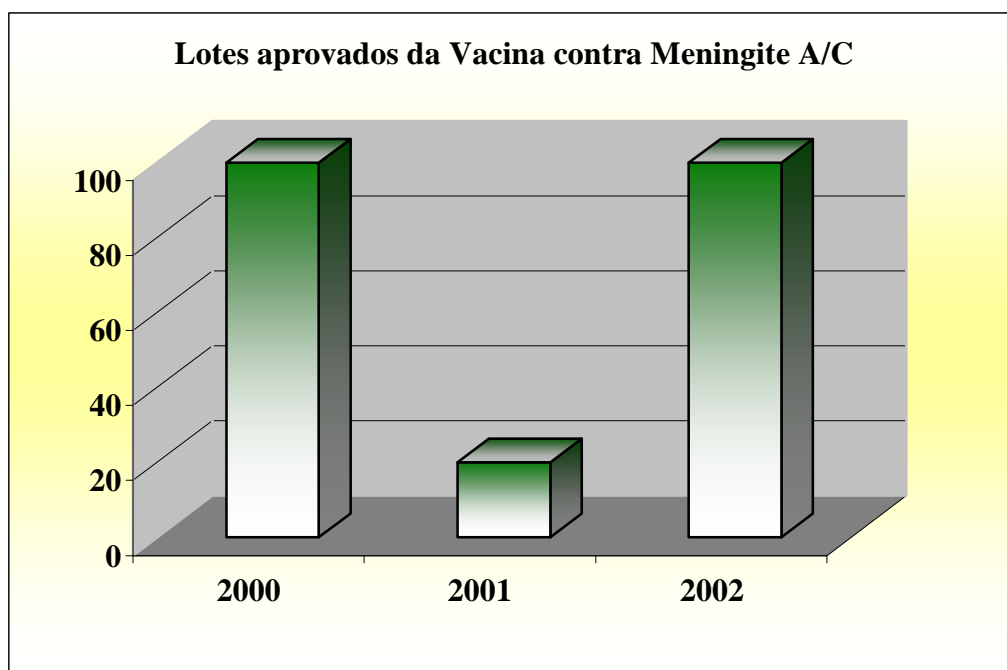
b) Lotes de Vacinas contra Poliomielite aprovados de 1997 a 2004, Bio-Manguinhos



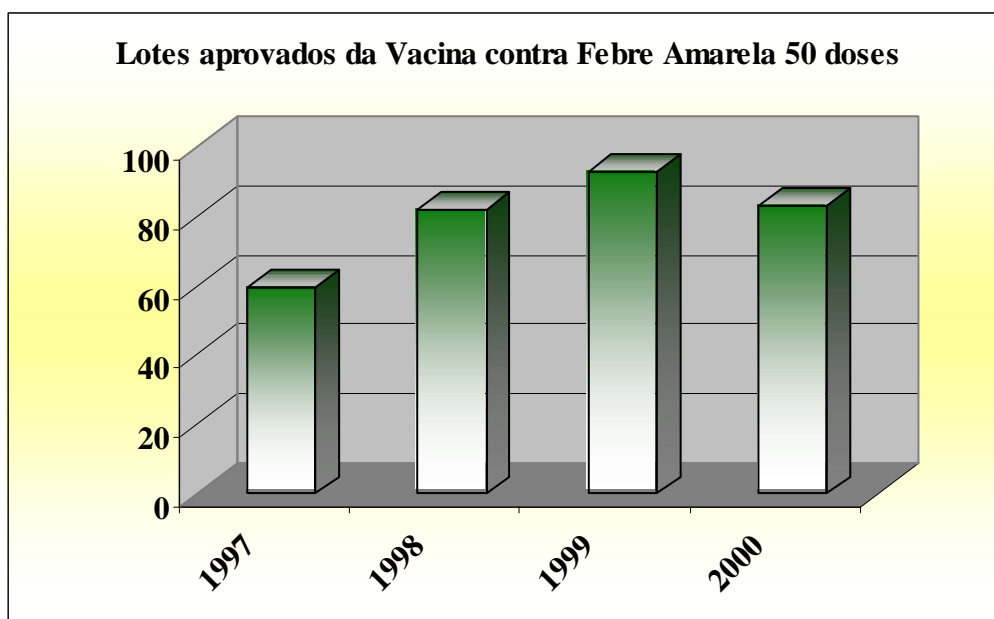
c) Lotes de Vacinas contra DTP aprovados de 2001 a 2004, Bio-Manguinhos



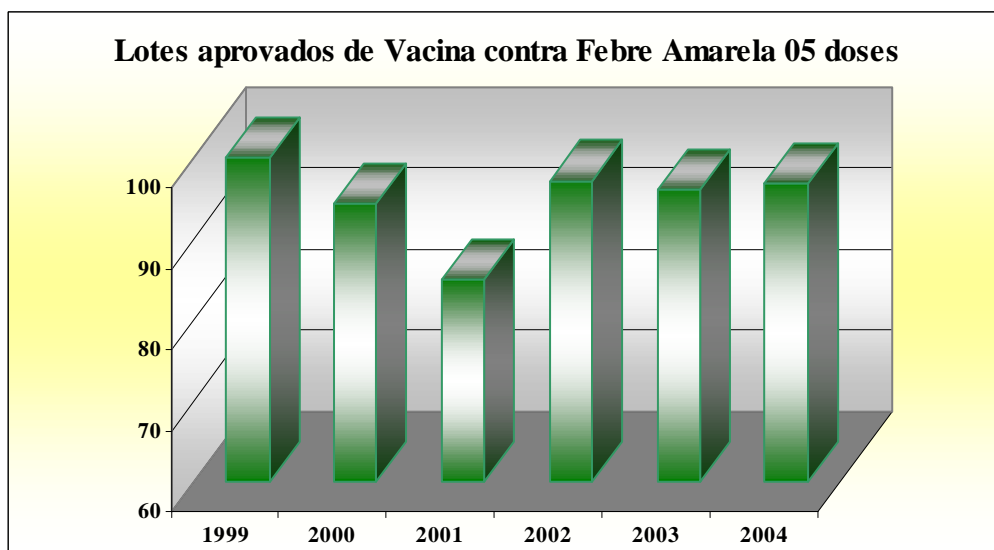
d) Lotes de Vacinas contra meningite A/C aprovados de 2000 a 2002, Bio-Manguinhos



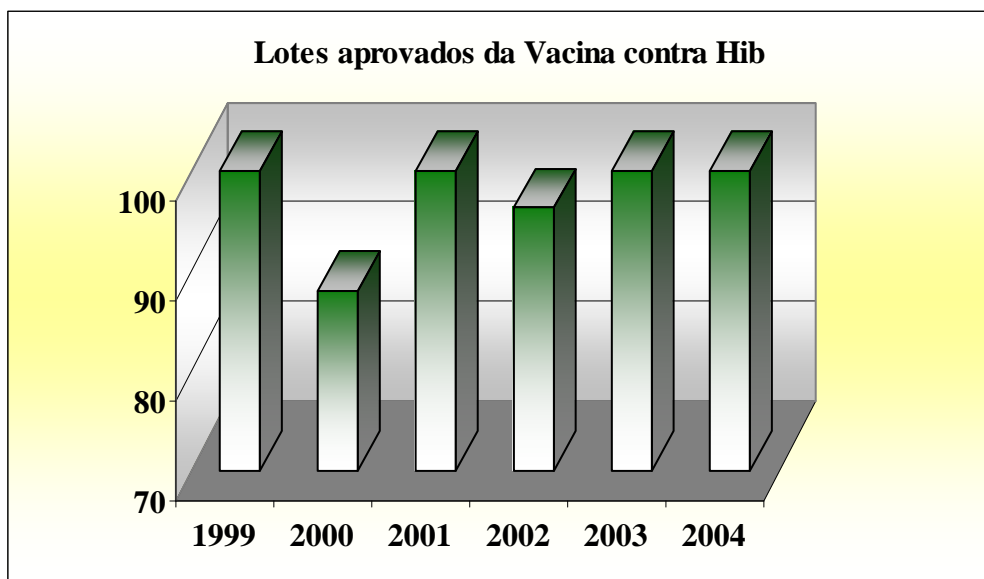
e) Lotes de Vacinas contra Febre Amarela 50 doses, aprovados de 1997 a 2000, Bio-Manguinhos



f) Lotes de Vacinas contra Febre Amarela 05 doses aprovados de 1999 a 2004, Bio-Manguinhos



g) Lotes de vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b aprovados de 1999 a 2004, Bio-Manguinhos



As Figuras 5a a 5g, demonstram graficamente o índice de aprovação dos lotes de vacinas produzidas entre 1997 e 2004, e a tabela 7 discrimina as causas de reprovação no período estudado. Os gráficos mostram que, dependendo da vacina, ao longo dos anos, os índices de aprovação melhoraram substancialmente, o que pode ter sido o reflexo da melhoria do sistema de qualidade na produção, como nos casos das vacinas contra sarampo e febre amarela. A figura 5a demonstra o índice de aprovação de lotes da vacina contra o sarampo, na apresentação 05 doses, no período de 1997 a 2002. Esta vacina não é mais produzida desde 2003, devido à introdução da vacina tríplice viral no calendário de vacinação do PNI.

As perdas de 25% que ocorreram em 1997, de um total de 28 lotes produzidos, 04 foram rejeitados por contaminação e 03 por potência, totalizando somente 07 lotes perdidos e atingindo, ao final naquele ano, um índice de aprovação de 75%.

Tabela 7. Demonstrativo de reprovações de lotes de vacinas no período de 1997 a 2004

| PRODUTO | TESTES | ANO | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
| SARAMPO (05 DOSES) | ESTERILIDADE | 04 | 23 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | POTÊNCIA | 03 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | ASPECTO | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | TOTAL PRODUZIDO | 28 | 51 | 47 | 29 | 20 | 08 | 00 | 00 |
| FEBRE AMARELA (50 DOSES) | ESTERILIDADE | 11 | 08 | 03 | 03 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | POTÊNCIA | 10 | 07 | 03 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | ASPECTO | 00 | 01 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | TOTAL PRODUZIDO | 52 | 88 | 85 | 18 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| FEBRE AMARELA (05 DOSES) | ESTERILIDADE | 00 | 00 | 00 | 02 | 03 | 03 | 07 | 03 |
| | POTÊNCIA | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | ASPECTO | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 02 |
| | TOTAL PRODUZIDO | 00 | 00 | 09 | 35 | 20 | 107 | 149 | 160 |
| MENINGITE A/C (50 DOSES) | ESTERILIDADE | 00 | 00 | 00 | 00 | 03 | 00 | 00 | 00 |
| | POTÊNCIA | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | ASPECTO | 00 | 00 | 00 | 00 | 01 | 00 | 00 | 00 |
| | TOTAL PRODUZIDO | 00 | 00 | 00 | 01 | 05 | 01 | 00 | 00 |
| HIB (05 DOSES) | ESTERILIDADE | 00 | 00 | 00 | 05 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | POTÊNCIA | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | ASPECTO | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 02 | 00 | 00 |
| | TOTAL PRODUZIDO | 00 | 00 | 21 | 42 | 57 | 54 | 48 | 48 |
| DTP (05 DOSES) | ESTERILIDADE | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | POTÊNCIA | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | ASPECTO | 00 | 00 | 00 | 00 | 01 | 02 | 00 | 00 |
| | TOTAL PRODUZIDO | 00 | 00 | 00 | 00 | 85 | 107 | 69 | 82 |
| POLIOMIELITE (25 DOSES) | ESTERILIDADE | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | POTÊNCIA | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | ASPECTO | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| | TOTAL PRODUZIDO | 39 | 66 | 21 | 29 | 40 | 93 | 49 | 61 |
| Total Geral | | 119 | 205 | 183 | 154 | 227 | 730 | 315 | 535 |
| % PERDA | | 23 | 19 | 3,3 | 7,8 | 3,5 | 1,9 | 2,2 | 1,4 |

No ano de 1998, a situação da produção da vacina contra o sarampo foi tão drástica que, dos 51 lotes produzidos, 23 lotes foram reprovados por contaminação. O índice de aprovação

naquele ano foi de apenas 55%. Estas contaminações foram em consequência da falta de cumprimento às normas de BPF, originárias da crise de Bio-Manguinhos na década de 90, conforme já discutido anteriormente.

Em meados de 1998, com o início de algumas ações para melhorias, dos 47 lotes produzidos já no ano seguinte, foi obtido 100% de aprovação, o que se estendeu pelos anos seguintes. Observa-se que as medidas de correções que foram tomadas de imediato, com base nas BPF, se refletiram no ganho da produtividade e na qualidade dos produtos.

As figuras 5b e 5c demonstram as produções de vacinas contra poliomielite oral trivalente e DPT, que tiveram um índice de aproveitamento de 100% em todos os anos estudados, exceto no ano de 2001, no qual 01 lote de poliomielite foi reprovado por aspecto, apresentando ferrugem no líquido da vacina. Após minuciosa investigação, descobriu-se que havia sido utilizado na formulação um reator com início de corrosão, mesmo sendo de um material aço inoxidável. É importante ressaltar que as duas vacinas em questão são formuladas com estabilizador e conservante, como cloreto de magnésio para a vacina contra poliomielite e timerosal para a vacina contra DTP, que protegem o produto contra eventuais crescimentos de microrganismos.

A figura 5d demonstra a produção da vacina contra meningite meningocócica, que havia sido interrompida em 1995, e foi retomada nos três anos subseqüentes (2000-2002), para suprir as necessidades do PNI. No ano de 2000 e 2002 tivemos a produção de apenas 01 lote com 100% de aprovação. Porém, no ano de 2001, dos 05 lotes produzidos, 03 lotes apresentaram contaminação bacteriana e 01 deles apresentou não conformidade no critério aspecto, devido a um problema no ciclo de liofilização da vacina. O índice de aprovação naquele ano foi de apenas 20%.

As figuras 5e e 5f referem-se aos lotes da vacina contra febre amarela 50 e 05 doses de apresentação. A produção da vacina contra febre amarela na apresentação 50 doses foi descontinuada em 2001, por solicitação do PNI, pois após a reconstituição da vacina, eram desperdiçadas muitas doses no campo, devido ao tempo limitado de 4 horas de uso após a reconstituição da vacina. Por esse motivo e pela demanda externa para exportação, deu-se início em 1999 a produção da vacina na apresentação 05 doses.

Em 1997, como já demonstrado anteriormente pela figura 5e, nas produções das vacinas contra febre amarela 50 doses e sarampo, as perdas atingiram 40% da produção de 52 lotes, dos quais 11 lotes foram reprovados por contaminação bacteriana e 10 lotes por potência com

título do vírus abaixo da especificação. Neste ano, o índice de aprovação dos lotes de produção foi apenas de 60%, embora não tenha repercutido no abastecimento ao PNI. Em 1998, apesar da melhoria no desempenho da qualidade de produção, atingiu-se ainda 18% de perda do total de 88 lotes da Vacina contra Febre Amarela, dos quais 08 lotes apresentaram contaminação bacteriana, 07 lotes foram reprovados por potência e 01 lote por aspecto da pastilha, causa atribuída também ao ciclo de liofilização. Na investigação das perdas de lotes por potência, nos dois casos relatados, as causas não foram totalmente elucidadas, mas tudo indicava que os problemas se concentravam na qualidade do estabilizador utilizado e no ciclo de liofilização adotado. O índice de aprovação foi de 82%, tendo uma melhora substancial se comparado o ano anterior.

No ano de 1999, de 85 lotes produzidos da vacina contra febre amarela 50 doses, 06 lotes foram reprovados, dos quais 03 por contaminação e 03 por potência, com índice de reprovação de 7%. Nota-se uma melhora significativa, com índice de aproveitamento de 93%, como consequência das medidas emergenciais adotadas.

No ano de 2000 foram produzidos somente 18 lotes da vacina contra febre amarela 50 doses, dos quais foram reprovados apenas 03 lotes por contaminação bacteriana, voltando a atingir o patamar de 16% de perdas, quase similar ao ano de 1998, que apresentou índice de aprovação de 84%. Portanto, se as práticas de BPF não são seguidas rigorosamente, qualquer descuido neste sentido, repercute na aprovação dos lotes de produção.

Ainda em relação à vacina de febre amarela, mas agora na apresentação de 05 doses, a produção foi iniciada em 1999 com 08 lotes produzidos, tendo 100% de aprovação. Já em 2000 foram produzidos 35 lotes dos quais, 02 lotes foram reprovados por contaminação, significando uma perda de 5,7% na produção da vacina. O índice de 94,3% de aprovação é considerado como satisfatório para uma linha produtiva em que são necessárias tantas manipulações, como é o caso desta vacina. Em 2000, com 20 lotes produzidos, 03 lotes apresentaram contaminação bacteriana, desta vez aumentando a perda de produção para 15%. Os relatórios de não conformidade (RNC) foram abertos para investigação, porém não foram conclusivos, indicando mais uma vez que as práticas e a cultura de trabalho com BPF repercutem na linha produtiva.

No ano de 2003 foram produzidos 149 lotes, um aumento substancial na produção, com o objetivo de se atender a demanda para exportação. Neste ano, 07 lotes foram reprovados, dos quais 02 por contaminação bacteriana, 04 por potência e 01 por problemas no ciclo de liofilização. Foram abertos os relatórios de não conformidade (RNC) e, no caso da

contaminação bacteriana, foi evidenciado que o produto acabado a granel estava contaminado, chegando-se à conclusão de que foi na manipulação durante as formulações destes 02 lotes de vacina. Entretanto, no caso da perda por potência, os lotes foram exaustivamente rastreados, indicando que o foco estava nos estabilizadores utilizados, porém os relatórios não foram conclusivos. Em 2004, foram produzidos 160 lotes, um índice inédito da produção anual para esta vacina. Desse total somente 05 lotes foram reprovados, dos quais 03 lotes apresentaram contaminação bacteriana e 02 lotes foram rejeitados por aspecto, este atribuído ao ciclo de liofilização. As causas da contaminação, também neste caso, não foram conclusivas, demonstrando mais uma vez a necessidade de se enfatizar a adoção das BPF.

Quanto à figura 5g, trata-se dos lotes da vacina conjugada contra Hib, introduzida no ano de 1999, com produção de 21 lotes com 100% de aprovação. Nos anos subsequentes, tivemos 100% de aprovação com 48 lotes produzidos, exceto em 2000 e 2002, quando, respectivamente, foram reprovados 05 lotes por contaminação, num total de 42 lotes produzidos (perda de 12%), e dos 54 lotes produzidos, 02 lotes foram reprovados por aspecto e problemas no liofilizador, com um índice de reprovação igual a 3,7%.

De um modo geral, se compararmos as produções anuais das diferentes vacinas de Bio-Manguinhos, quando as perdas chegaram a atingir 23% em 1997 e 18% em 1998, já nos anos seguintes de 1999 a 2004, as perdas variaram de 1,4 a 7,8%, um resultado bastante satisfatório, levando-se em consideração o aumento gradativo anual na produção de lotes de vacinas. Entretanto, as falhas apontadas não foram elucidadas e rastreadas de modo a corrigir, de imediato, as causas de não conformidade.

Para alcançar o patamar desejado de qualidade na sua totalidade, o Instituto deve estabelecer uma conexão entre a qualidade e a produtividade. Deming (1990), conhecido por muitos como pai do movimento japonês de qualidade, lamentou-se uma vez: “ninguém parece compreender, com exceção dos japoneses, que à medida que melhora a qualidade, melhora a produtividade”. Normalmente, verifica-se uma tendência natural de confronto entre a Produção, que estabelece metas de cumprimento de cronogramas de entrega de produtos, e o controle de qualidade, o qual estabelece metas para assegurar a qualidade do produto.

Na busca de uma meta comum de produtividade, aliada tanto à qualidade como à produção, a mesma deve ser também respaldada pelas áreas de suprimentos, manutenção preventiva/corretiva, marketing e gestão de recursos humanos; todos em conjunto, devem: “produzir bens que satisfaçam às especificações estabelecidas, com o mínimo de desperdício e demora, já que, trabalhando em conjunto, em harmonia com a mesma filosofia de BPF, pode-

se obter resultados além do esperado, ao contrário dos trabalhos e esforços realizados isoladamente. O retrabalho, o desperdício, as falhas na inspeção, os erros de documentação, troca de ordens de produção, aquisição de materiais por erro nas especificações, devoluções de produtos não conformes, falta de manutenção preventiva, falta de treinamento, entre outros, afetam diretamente a produtividade em todo o sistema de gestão da qualidade”.

Uma das melhorias que apontamos e entendemos que seja necessária no momento atual, é relativa à aquisição de produtos de boa qualidade, através da qualificação de fornecedores, cujo tópico abordamos para complementar as ações preditivas do Sistema da Qualidade.

5.3. Proposta de Implementação da Avaliação e Qualificação de fornecedores

A aquisição de matérias-primas, materiais de embalagem e tantos outros que, direta ou indiretamente, são utilizados no processo de fabricação de produtos farmacêuticos ou de imunobiológicos, a princípio parece ser uma tarefa fácil. Entretanto, é um dos parâmetros que influencia mais diretamente na qualidade do produto final, além do custo da empresa. Macedo (2002), afirma que uma aquisição bem sucedida é um pré-requisito para a qualidade do produto final e acrescenta que, se a empresa quer manter uma política baseada em desenvolver, produzir e comercializar medicamentos com alto nível de qualidade, é fundamental que assuma uma sólida parceria com seus fornecedores. Ainda segundo Azevedo (2003), as empresas geralmente adquirem dos seus fornecedores mais que 50% do valor das suas vendas e, por conseguinte, podem estar adquirindo mais da metade dos seus problemas de qualidade. Afirma, portanto, que o melhor caminho é formar um time de empresas qualificadas onde o seu fornecedor também esteja qualificado.

A publicação das normas internacionais da série ISO 9000, segundo Marinho e Amato (1997), fortaleceram a importância da qualidade como um fator determinante no mercado internacional. Desta forma, muitas empresas na década de 1990, buscaram melhorias no seu sistema de qualidade e obtiveram a certificação ISO, um diferencial bastante atraente na era globalizada.

Segundo Dabkiewicz (1998), identificar, selecionar e qualificar fornecedores é uma questão de necessidade e sobrevivência para as indústrias farmacêuticas, especialmente no mercado globalizado por vários motivos, sendo o mais importante deles, a qualidade gerada com esse processo, diminuição de estoques, melhorias no desempenho da produção e atendimento aos requisitos de BPF vigentes.

Sendo assim, a atual RDC 210/2003 da ANVISA, item 13.2.2 recomenda que:

“As matérias-primas devem ser adquiridas somente dos fornecedores qualificados e incluídos na lista de fornecedores da empresa, preferencialmente, diretamente do produtor. As especificações estabelecidas pelo fabricante relativas às matérias-primas devem ser discutidas com os fornecedores. Todos os aspectos da produção e do controle das matérias-primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser discutidos entre o fabricante e os fornecedores”.

Bio-Manguinhos, como qualquer órgão público cumpre com a Lei 8666/93, a lei do menor preço, nas licitações para aquisição de materiais de embalagens e insumos. Porém, este é o maior entrave encontrado porque, sendo a lei muito rígida, não há flexibilidade em escolher o fornecedor que garanta a qualidade do produto e a confiabilidade no prazo de entrega. Atualmente, o setor de suprimentos de Bio-Manguinhos adquire em torno de 2000 ítems de materiais classificados em três categorias:

- ✓ classe A - materiais que entram diretamente nos processos produtivos e/ou que possam interferir na qualidade do produto. Nessa categoria estão incluídos matérias-primas (produtos químicos e biológicos), materiais de segurança, embalagens;
- ✓ classe B - materiais de apoio à produção, reagentes, embalagens terciárias e vidrarias em geral;
- ✓ classe C - materiais avaliados diretamente pelo usuário ou controlados exclusivamente pelo certificado de análise entregue no ato do recebimento.(POP nº 102220.001): Amostragem de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos finais.

As não conformidades detectadas são variadas e incluem:

- ✓ prazo de entrega do material ao almoxarifado;
- ✓ falta de identificação no rótulo;
- ✓ não envio do certificado de análise do lote;
- ✓ concentração de produto químico fora da faixa especificada;
- ✓ embalagens não conformes;
- ✓ curto prazo de validade.

Para minimizar os problemas encontrados nos materiais adquiridos no critério “qualidade”, Bio-Manguinhos buscou no ano de 2002 qualificar seus fornecedores, além de atender aos requisitos de BPF da RDC 134/2001, vigente na época. Deu-se início com

fornecedores de materiais de embalagens. Estes foram escolhidos por apresentarem muitas reprovações pelo Departamento de Controle de Qualidade devido às características: manchas de impressão, cor fora de especificação, sujeiras, posição da fibra e gramatura. Para tal, criou-se uma comissão de pré-qualificação de fornecedores, formada por um representante de cada uma das áreas de controle de qualidade, suprimento, PCP (planejamento, produção e controle), produção e garantia da qualidade, homologada pelo Diretor de Bio-Manguinhos. O segundo passo foi a abertura do processo legal de pré-qualificação de fornecedores, que deveria ser aprovada pela procuradoria da FIOCRUZ, para posterior publicação no Diário Oficial. Por ser inédito na FIOCRUZ e também pela falta de conhecimento de que todos os fabricantes de medicamentos deveriam atender este item de BPF, houve uma demora significativa por parte da procuradoria, até chegarmos a um entendimento sobre a necessidade e a obrigatoriedade de possuir fornecedores qualificados. Este processo finalmente foi aprovado e, em meados de outubro de 2004, foi publicado no Diário Oficial e em alguns jornais de circulação. Para agilizar o processo de pré-qualificação, foi enviado pelo correio eletrônico convites àqueles que já pertenciam ao nosso cadastro e aos potenciais fornecedores de materiais de embalagem (rótulos e cartuchos), para participação na concorrência pública 001/2004 – (BM). Nesta publicação constava um questionário de critério de qualificação, com pontuação para cada questão, e uma lista de verificação (check list) para auditoria na empresa (Anexos I a VI).

Após o vencimento do prazo da publicação e respostas de 07 fornecedores, os quais apresentaram as amostras de cartuchos e rótulos para análise físico-química e teste na máquina. Com aprovação nos dois critérios e índice acima de 70% no questionário, o passo seguinte foi auditar as empresas cujos auditores internos eram formados pelos representantes da Garantia da Qualidade, do Departamento de Controle de Qualidade e Suprimento. Desta forma, em janeiro e fevereiro deste ano, 03 fornecedores foram pré-qualificados para participarem das licitações no processo de compras de material de embalagem de Bio-Manguinhos. Destes, 02 fornecedores pré-qualificados ganharam a licitação, respectivamente, de cartuchos e de rótulos. Estes já vêm entregando os materiais rotineiramente.(Concorrência pública 001-04/BM; concorrência pública 002-04/BM, 2004).

O processo de qualificação de fornecedores gera custos e é bastante trabalhosa, porém traz muitas vantagens que são listadas a seguir:

- ✓ Cria maior confiabilidade parceria cliente-fornecedor;

- ✓ Evita a não conformidade que pode ser detectada em posições avançadas da cadeia produtiva, ou somente no final da linha, pelo consumidor, podendo afetar a imagem e a sobrevivência da empresa;
- ✓ Otimiza a rotina de processamento de fabricação de um produto;
- ✓ Evita devoluções que podem acarretar em atrasos na entrega de produtos previamente assumidos;
- ✓ Evita retrabalho no CQ (etiquetar, amostrar e analisar);
- ✓ Reduz o número de testes a serem efetuadas, exceto os mais críticos, otimizando os processos de recebimento e incorporação ao estoque;
- ✓ Conformidade com as BPF vigentes;
- ✓ Redução no custo de análise do CQ;
- ✓ Redução de estoques;

Os fornecedores qualificados são inspecionados periodicamente ou de imediato ao se detectar alguma não conformidade no produto.

Assim como Bio-Manguinhos é pré-qualificado pela OMS para a exportação da Vacina contra Febre Amarela, é imprescindível que os seus fornecedores de materiais, sejam também pré-qualificados para melhorar cada vez mais a qualidade dos seus produtos, além de manter a credibilidade junto ao consumidor.

O Programa de pré-qualificação de fornecedores iniciado em 2004 para materiais de embalagens (cartuchos e rótulos), foi uma etapa muito importante que se somou ao Sistema de Gestão da Qualidade de Bio-Manguinhos para a busca de fornecedores confiáveis. Porém, este mecanismo deve ser melhorado e implementado criando um sistema de acompanhamento mais eficaz, com avaliações freqüentes, além de pré-qualificar novos fornecedores. Para tanto, algumas diretrizes devem ser estabelecidas:

1) Da Comissão permanente de pré-qualificação de Bio-Manguinhos

A – A comissão atual de pré-qualificação é responsável pela articulação e elaboração do manual de qualificação de fornecedores, podendo envolver pessoas qualificadas da Garantia da Qualidade, do Departamento de Controle de Qualidade, produção e suprimento, quando necessário;

B – A comissão de pré-qualificação deve definir a especificação do produto com todos os requisitos de qualidade, devendo envolver pessoas qualificadas da Garantia da Qualidade, do Departamento de Controle de Qualidade, produção e suprimento, quando necessário;

C – A comissão de pré-qualificação deve planejar e definir no POM (Planejamento de Objetivos e Metas), o orçamento necessário para as auditorias externas;

D – A comissão deve buscar cursos, atualizações em legislações vigentes, auditorias de qualidade e outros temas pertinentes à qualificação de fornecedores;

E – A comissão de pré-qualificação deve definir o número de participantes nas auditorias externas;

A elaboração do manual de qualificação de fornecedores, ainda inexistente na unidade, deve conter claramente os seguintes itens:

Política da qualidade de Bio-Manguinhos enfocando os princípios e diretrizes da unidade;

Mensagem aos fornecedores deve conter o nível de qualidade que se espera dos produtos e o desenvolvimento de parcerias para o alcance de um objetivo único: Qualidade;

Política da Qualidade dos Fornecedores deve contemplar exigências para o fornecimento de produto (prazo, certificado de análise, tratamento do desvio, recolhimento, etc.);

Informação sobre o Programa de qualificação de fornecedores contendo:

- ✓ Avaliação de desempenho realizado semestralmente, dependendo do fornecedor: IQE (Índice de Qualidade de Especificação), IQR (Índice de Qualidade de Recebimento);
- ✓ Avaliação anual do sistema de qualidade, que Bio-Manguinhos deve enviar ao fornecedor para auto-avaliação do sistema de qualidade, e deve ser devolvido no prazo de 30 dias;
- ✓ Auditorias anuais nas empresas com vistas a atender as BPF e correlacionar com as auto-avaliações na obtenção do IQS (Índice de Qualificação do Sistema);
- ✓ A avaliação do IQF deve ser o balanço do IQE, IQR e IQS;
- ✓ Os resultados destas avaliações devem ser enviados aos fornecedores via e-mail para conhecimento e acompanhamento;

VI. Conclusões

1. A transferência de tecnologia de uma empresa de grande porte, líder no mercado de vacinas, foi um referencial nas melhorias que ocorreram no Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos, a partir de 1999. Neste caso, refere-se à vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae tipo b*, da Glaxo Smith-Kline, Bélgica.

2. Com os novos métodos introduzidos em decorrência da transferência de tecnologia, a aquisição de novos equipamentos, implementação de novos procedimentos e as validações pertinentes, foi incrementada a atuação do Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos, abrangendo todas as vacinas produzidas.

3. O investimento em recursos humanos foi determinante na condução de toda a melhoria no sistema de qualidade, principalmente na sensibilização para o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle.

4. A demonstração da aprovação dos lotes de vacinas produzidos em Bio-Manguinhos, indica uma melhoria substancial, a partir de 1999, quando se compara aos anos de 1997 e 1998, cujas perdas atingiram 23%, variando de 1,4 a 7,8% até o ano de 2004.

5. A qualificação de fornecedores é condição básica para a sustentabilidade das linhas produtivas, não só por exigência da RDC 210/2003, mas também por uma necessidade de sobrevivência, seja pela qualidade gerada com esse processo ou pela redução de estoques e, por conseguinte, melhorias significativas no desempenho da produção.

VII. Perspectivas

1. Reestruturar o Departamento de Controle de Qualidade para atender à demanda crescente dos Projetos de Desenvolvimento Tecnológico.
2. Implementar o Programa de Qualificação de Fornecedores em Bio-Manguinhos.
3. Dar continuidade às melhorias do sistema de qualidade, visando melhorar o sistema de rastreabilidade e corrigir, de imediato, as causas evidenciadas.

VIII. Referências bibliográficas

ABNT, ISO 9000. Sistema de Gestão da Qualidade: fundamentos e vocabulário, 26p; Rio de Janeiro, **2000**.

Amaral FD. Como obter credibilidade nos resultados analíticos? Revista controle de contaminação, Maio **2004**, ano 6, nº 61.

Azevedo, G.J.G. Depois da ISO 9000, chega o SEQP. Disponível em: http://www.ietec.com.br/ietec/techoje/techoje/administração/2003/03/11/2003_03_11_0009.2xt/-template_interna Acesso em: 04 abr. **2003**.

Benchimol JL. Febre Amarela A Doença e a Vacina. Uma história inacabada. Editora FIOCRUZ. RJ. **2001**.

Bio-Manguinhos. <<http://www.bio.fiocruz.br/>>. Site de Bio-Manguinhos. Acesso em 8 de agosto de **2004**.

Bionotícias. Revista de circulação interna. Disponível no departamento de Relações com o Mercado de Bio-Manguinhos edição 20, **2004**.

Brasil. Ministério da Saúde. RDC nº 210. Publica Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, 04 Agosto de **2003**.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução-RDC nº 210. Regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 14 ago. **2003**. Seção 1, p. 24-50.

Campos VF. TQC: controle da qualidade total (no estilo japonês). Rio de Janeiro: Bloch. 229 p. **1992**.

Cervo, A.L; Bervian, P.A. Metodologia Científica: para uso dos estudantes universitários. São Paulo, McGraw-Hill do Brasil, **1993**.

Chiarello K. Pharma industry drives innovation in barrier/isolation design . Pharma Technology. Mar: 44-53. **2004**.

Chiavenato, I. Gestão de pessoas o novo papel dos recursos humanos nas organizações. Rio de Janeiro, Campus, **1999**.

Chiavenato I. Treinamento e desenvolvimento de recursos humanos. Como incrementar talentos na empresa. 5ª edição, editora atlas. **2003**.

Chung T. Qualidade começa em mim. In: Manual Neurolingüístico de liderança e comunicação. Novo século editora. **2004**.

Crosby PB. Qualidade é investimento. Rio de Janeiro: José Olympio. 327 p. 7ª edição. **1984**.

Dabkiewicz J. Qualificação de fornecedores para a industria farmacêutica. Revista Racine, São Paulo, p.23-25, nov/dez. **1998**.

Dane, F.C. Research methods. Belmont, Califórnia, Books/Cole Publishing Company. **1990**.

Dellepiane N, Griffiths E, Milstien JB. New challenges in assuring vaccine quality. Bulletin of the World Health Organization. 78(2). Geneva; **2000**.

Deming, W.E. Qualidade: a revolução da administração. Tradução da Clave Comunicações e Recursos Humanos, Marques Saraiva. RJ, **1990**.

Farmacopéia Brasileira, quarta edição, Atheneu Editora São Paulo LTDA. **1988**.

Farmacopéia brasileira, quarta edição, fascículo 1, parte II , portaria N° 175, re-editada em 19 de junho de **1996**.

Food and Drug Administration - FDA. Code of Federal Regulations. [on line] Rockville: USA. 2004. Disponível em: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/reg-2.html> [capturado em 10 jul. **2004**].

Fundação Oswaldo Cruz. Bio-Manguinhos. Bio-manguinhos assina acordo de transferência de tecnologia de Biofármacos com Cuba. Bionotícias Edição nº 20, pg 3, RJ. **2004**.

History of FDA. Rockville: USA. Disponível em <http://www.fda.gov/oc/history/historyfda/default.htm> [capturado em 10 jul. **2004**].

Homma A. Commentary, Regulations of vaccines: Strengthening the science base by Julie Milstein. *Journal of Public Health Policy*. Vol.25, N°2; 190-196; **2004**.

Imai, M. A estratégia para o sucesso competitivo. 4ª edição Instituto IMAI. SP, **1992**.

Ishikawa, K. Controle de Qualidade Total: à maneira japonesa. Tradução de Iliana torres. Campus. RJ, **1982**.

Juran JM, Gryna F. Controle da qualidade: handbook. São Paulo: Makron Books. 1v. **1991**.

Kaizen IM. A estratégia para o sucesso competitivo. 4ª edição. Instituto Imam. São Paulo **1992**.

Kim, L. Imitation to Innovation – The Dynamics of Korea`s Technological Learning. USA Harvard Business Scholl Press, **1997**.

Levechuck J, LORD A. Personnel issues in aseptic processing. *Biopharm*. 34-40; **1989**.

Lopes ES FJC. Indicadores de qualidade nos processos de produção de imunobiológicos. Niterói; Mestrado [Dissertação de mestrado] - Universidade Federal Fluminense. **1998**.

Macedo MM. A Qualificação dos fornecedores na indústria farmacêutica. *Revista Fármacos & Medicamentos*, São Paulo, 8:20-24. **2002**.

Maranhão M. ISO série 9000. Manual de implementação, versão 2000, 6ª edição. Rio de Janeiro; Qualitymark. **2001**.

Marinho BL.;Amato J. A necessidade de gerenciamento da qualidade de fornecedores no ambiente globalizado, *Enegep*, nº 17. Anais vol 4. Gramado, outubro de **1997**.

Nonaka, I. & Takeuchi, H. Criação de Conhecimento na Empresa (The knowledge-creating company). Tradução Ana Beatriz Rodrigues, Priscila Martins Celeste, Elsevier. RJ, **1997**.

Pádua, E.M.M. Metodologia da Pesquisa: abordagem teórico-prática. Campinas, SP, Papirus. **1996.**

Pharmaceutical Technology. EUA, vol.8; nº 3; **2004.**

POP nº 102125.001: Validação de Métodos Analíticos. Norma ISO 17025 LAMEV. Requisitos Gerais de Laboratório de Ensaio e Calibração. ABNT Rio de Janeiro, **2001.**

POP nº 102220.001: Amostragem de matérias primas, materiais de embalagem e produtos finais. Lab. Controle físico químico, Bio-Manguinhos, RJ, **2004.**

Pontes C F. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. História, ciência e Saúde. Manguinhos. Vol.10 (suplemento 2) 619-53; **2003.**

Relatório Anual de Bio-Manguinhos. Impresso disponível para Consulta disponível na Diretoria do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, **1999.**

Relatório Anual de Bio-Manguinhos. Impresso disponível para Consulta disponível na Diretoria do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, **2000.**

Relatório Anual de Bio-Manguinhos. Impresso disponível para Consulta disponível na Diretoria do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, **2001.**

Relatório Anual de Bio-Manguinhos. Impresso disponível para Consulta disponível na Diretoria do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, **2002.**

Relatório Anual de Bio-Manguinhos. Impresso disponível para Consulta disponível na Diretoria do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, **2003.**

Relatório Anual de Bio-Manguinhos. Impresso disponível para Consulta disponível na Diretoria do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, **2004.**

Recommendations for the Production and Quality Control of Haemophilus influenzae type b conjugate Vaccine, Technical Report Series nº 897, Forty-ninth report. WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva. **2000.**

Rosemberg, G. A ISSO 9001 na Indústria Farmacêutica – Uma abordagem das Boas Práticas de Fabricação. E-papers Serviços Editoriais RJ, 2000.

Slak N; Chambers S; Johnston R. Administração da produção. Segunda edição. São Paulo, Atlas **2002**.

SGS DO BRASIL. Homologação e qualificação de fornecedores. Disponível em: <http://www.sgsdobrasil.com.br/templates/services/industrial.asp?codigo=221>> Acesso em: 01 abr. **2003**.

Simionato, D.Q. Globalização – Substituição de Matérias-Primas. Revista Fármacos & Medicamentos, São Paulo, p. 38 – 43, nov./dez .**1999**.

SOFT EXPERT. Quality Software. Inspeção e qualificação de fornecedores. Disponível em: www.softexpert.com/br/inspection.htm> Acesso em: 25 mar. **2003**.

WHO - Requirements for Yellow Fever Vaccine, Technical Report Series 872, forty sixth report, annex 2, WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva. **1998**.

ANEXO I

REQUISITOS DE QUALIFICAÇÃO TÉCNICA

CONCORRÊNCIA PÚBLICA PARA PRÉ-QUALIFICAÇÃO N° 001/2004-BM PROCESSO N° 25386.000947/2002-34

Parte 1 – TRADIÇÃO DE FORNECIMENTO

1.1 – As empresas deverão apresentar para análise de Bio-Manguinhos atestados fornecidos por terceiros, obrigatoriamente de indústrias farmacêuticas e/ ou de cosméticos, que comprovem o fornecimento satisfatório de rótulos auto-adesivos.

1.1.1 – Os atestados deverão ser de diferentes empresas.

Parte 2 - CAPACITAÇÃO FABRIL

2.1 – Deverá ser apresentado pelas empresas para análise de Bio-Manguinhos um memorial descrito do seu sistema de produção contendo, dentre outros, os seguintes pontos:

a – Layout geral e fluxograma simplificado do processo de produção;

b – Relação de equipamentos, máquinas e sistemas informatizados utilizados no processo de fabricação, indicando quantidade, capacidade e ano de fabricação/instalação;

c – Principais etapas, operações realizadas, pontos de controle do processo de produção.

2.2 – Deverá ser realizada por Bio-Manguinhos, nas instalações dos fabricantes, uma avaliação da sua capacitação fabril de acordo com os critérios definidos no anexo VII.

Parte 3 – SISTEMA DA QUALIDADE

3.1 – As empresas deverão apresentar, para análise de Bio-Manguinhos, um memorial descritivo do sistema de controle de qualidade do seu processo de produção, contendo, dentre outros, os seguintes pontos:

a – Plano de inspeção, teste e verificações;

b – Identificação e controle dos materiais (rastreadabilidade);

c – Tratamento e registro das não conformidades;

d – Procedimentos escritos de inspeção, testes e verificações;

e – Instrumentos e aparelhos de inspeção, medição e ensaios;

f – Relatórios parciais e finais.

3.1.1 – Caso a empresa possua um Manual da Qualidade, o mesmo poderá ser apresentado alternativamente ao memorial descritivo, desde que contenha os pontos indicados em 3.1.

3.2 – deverá ser realizada por Bio-Manguinhos, nas instalações dos fabricantes, uma avaliação do seu sistema de qualidade da produção de acordo com os critérios definidos no anexo VII.

Parte 4 – TESTE DE PRODUTOS

4.1 – As empresas deverão apresentar, por ocasião da entrega dos envelopes, amostras de seu produto para avaliação técnica inicial através de testes de laboratório, de máquina e de impressão.

4.1.1 – Deverão ser apresentados 3000 rótulos IMPRESSOS e COM VERNIZ UV para os testes de laboratório, de máquina e de impressão (estes últimos somente serão realizados após conclusão dos testes de laboratório e de máquina).

4.1.2 – Os testes de laboratório, de máquina e de impressão que serão realizados são os indicados no Anexo VI.

4.2 – Os testes de laboratório, de máquina e de impressão serão realizados nas instalações do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos).

4.3 – Somente as empresas aprovadas na avaliação técnica inicial prevista no Anexo VI serão objeto da avaliação técnica final prevista no Anexo VII.

ANEXO II

AVALIAÇÃO TÉCNICA INICIAL DE EMPRESAS

CONCORRÊNCIA PÚBLICA PARA PRÉ-QUALIFICAÇÃO N° 001/2004-BM

PROCESSO N° 25386.000947/2002-34

Parte 1 – TESTES DE LABORATÓRIO

1.1 – Aspecto:

Aprovado Reprovado

1.2 – Tipo de papel:

Aprovado Reprovado

1.3 – Cola:

Aprovado Reprovado

1.4 – Dimensões internas:

Aprovado Reprovado

1.5 – Gramatura:

Aprovado Reprovado

1.6 – Direção das fibras:

Aprovado Reprovado

Parte 2 – TESTES DE MÁQUINA

2.1 – Vincagem:

Aprovado Reprovado

2.2 – Abertura em máquina:

Aprovado Reprovado

Parte 3 – TESTES DE IMPRESSÃO

3.1 – Cor:

Aprovado

Reprovado

3.2 – Texto:

Aprovado

Reprovado

3.3 – Impressão:

Aprovado

Reprovado

3.4 – Adaptação:

Aprovado

Reprovado

3.5 – Código de barras:

Aprovado

Reprovado

AVALIAÇÃO FINAL:

APROVADO

REPROVADO

Comissão Permanente de Pré-qualificação Técnica de Bio-Manguinhos (Portaria nº 025/2003-DBM). Membros:

ANEXO III

AVALIAÇÃO TÉCNICA FINAL DE EMPRESAS

CONCORRÊNCIA PÚBLICA PARA PRÉ-QUALIFICAÇÃO N° 001/2004-BM

PROCESSO N° 25386.000947/2002-34

Parte 1 – AVALIAÇÃO DA TRADIÇÃO DE FORNECIMENTO

1.1 – Pelo menos 02 (dois) certificados apresentados conforme item 1.1 do anexo V?

() Sim () Não

Parte 2 – AVALIAÇÃO DA CAPACITAÇÃO FABRIL (RÓTULOS)

2.1 – Máquina de impressão

2.1.1 – A empresa possui pelo menos uma máquina de impressão em 4 (quatro) ou mais cores?

() Sim () Não

2.1.2 – A Máquina de impressão é modular (em linha)?

() Sim () Não

2.2 – Adesivo

2.2.1 – O adesivo aplicado é próprio para utilização em máquinas de rotulagem automática de grande velocidade (resina vinílica permanente)?

() Sim () Não

Parte 3 – AVALIAÇÃO DO SISTEMA DA QUALIDADE

3.1 – Sistema da Qualidade

3.1.1 – A atividade de Controle de Qualidade está adequadamente estruturada (organograma, procedimentos, local definido, responsável etc)?

() Sim () Não

3.1.2 – Existe uma política de qualidade definida e divulgada na empresa?

() Sim () Não

3.1.3 – A empresa emite laudo (ou certificado) do ensaio final para cada lote de produto?

() Sim () Não

3.2 – Controle de Material no Recebimento

3.2.1 – Todas as matérias-primas são analisadas, registradas e identificadas quando recebidas?

Sim Não

3.2.2 – A empresa utiliza planos de amostragem oficial para análise de matérias-primas?

Sim Não

3.3 – Controle dos Meios de Medição

3.3.1 – Os instrumentos usados nos ensaios ou análises finais são calibrados/validados periodicamente?

Sim Não

3.4 – Inspeção e Ensaios

3.4.1 – Existe controle de processo de produção?

Sim Não

3.4.2 – Todos os produtos possuem especificações internas para uso no ensaio final na última versão enviada pelo cliente?

Sim Não

3.4.3 – Todos os lotes de produto final são analisados e os resultados são registrados e devidamente arquivados?

Sim Não

3.5 – Rastreabilidade de Materiais

3.5.1 – Os lotes são identificados de forma que se permitam saber datas, quantidade, matéria-prima utilizada, máquinas, entre outros?

Sim Não

3.6 – Tratamento de não-conformidades

3.6.1 – Existe um procedimento para tratamento e registro de não-conformidades?

Sim Não

3.7 – Armazenagem

3.7.1 – Existem áreas específicas para estocagem dos materiais em suas diversas fases (Quarentena, Aprovado, Reprovado etc)?

Sim Não

3.7.2 – O local de armazenagem é adequado a finalidade a que se destina (matéria-prima, produto intermediário e produto acabado)?

Sim Não

AVALIAÇÃO FINAL:

APROVADO **REPROVADO**

Comissão Permanente de Pré-qualificação Técnica de Bio-Manguinhos (Portariano 025/2003-DBM) Membros:

ANEXO IV

REQUISITOS DE QUALIFICAÇÃO TÉCNICA

CONCORRÊNCIA PÚBLICA PARA PRÉ-QUALIFICAÇÃO N° 002/2004-BM

PROCESSO N° 25386.000948/2002-89

Parte 1 – TRADIÇÃO DE FORNECIMENTO

1.1 – As empresas deverão apresentar para análise de Bio-Manguinhos atestados fornecidos por terceiros, obrigatoriamente de indústrias farmacêuticas e ou de cosméticos, que comprovem o fornecimento satisfatório de cartuchos impressos.

1.1.1 – Os atestados deverão ser de diferentes empresas.

Parte 2 - CAPACITAÇÃO FABRIL

2.1 – Deverá ser apresentado pelas empresas para análise de Bio-Manguinhos um memorial descrito do seu sistema de produção contendo, dentre outros, os seguintes pontos:

- a- Layout geral e fluxograma simplificado do processo de produção;
- b- Relação de equipamentos, máquinas e sistemas informatizados utilizados no processo de fabricação, indicando quantidade, capacidade e ano de fabricação/instalação;
- c- Principais etapas, operações realizadas, pontos de controle do processo de produção.

2.2 – Deverá ser realizada por Bio-Manguinhos, nas instalações dos fabricantes, uma avaliação da sua capacitação fabril de acordo com os critérios definidos no anexo VII.

Parte 3 – SISTEMA DA QUALIDADE

3.1 – As empresas deverão apresentar, para análise de Bio-Manguinhos, um memorial descritivo do sistema de controle de qualidade do seu processo de produção, contendo, dentre outros, os seguintes pontos:

- a – Plano de inspeção, teste e verificações;
- b – Identificação e controle dos materiais (rastreadabilidade);
- c – Tratamento e registro das não conformidades;
- d – Procedimentos escritos de inspeção, testes e verificações;
- e – Instrumentos e aparelhos de inspeção, medição e ensaios;
- f – Relatórios parciais e finais.

3.1.1 – Caso a empresa possua um Manual da Qualidade, o mesmo poderá ser apresentado alternativamente ao memorial descritivo, desde que contenha os pontos indicados em 3.1.

3.2 – Deverá ser realizada por Bio-Manguinhos, nas instalações dos fabricantes, uma avaliação do seu sistema de qualidade da produção de acordo com os critérios definidos no anexo VII.

Parte 4 – TESTE DE PRODUTO

4.1 – As empresas deverão apresentar, por ocasião da entrega dos envelopes, amostras de seu produto para avaliação técnica inicial, através de testes de laboratório, de máquina e de impressão.

4.1.1 – Deverão ser apresentados 300 cartuchos IMPRESSOS E PLASTIFICADOS para os testes de laboratório, de máquina e de impressão (estes últimos somente serão realizados após conclusão dos testes de laboratório e de máquina).

4.1.2 – Os testes de laboratório, de máquina e de impressão que serão realizados são os indicados no Anexo VI.

4.2 – Os testes de laboratório de máquina serão realizados nas instalações do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos).

4.3 – Somente as empresas aprovadas na avaliação técnica inicial prevista no Anexo VI serão objeto da avaliação técnica final prevista no Anexo VII.

ANEXO V

AVALIAÇÃO TÉCNICA INICIAL DE EMPRESAS

CONCORRÊNCIA PÚBLICA PARA PRÉ-QUALIFICAÇÃO N° 002/2004-BM

PROCESSO N° 25386.000948/2002-89

Parte 1 – TESTES DE LABORATÓRIO

1.1 – Aspecto:

Aprovado Reprovado

1.2 – Tipo de papel:

Aprovado Reprovado

1.3 – Cola:

Aprovado Reprovado

1.4 – Dimensões internas:

Aprovado Reprovado

1.5 – Gramatura:

Aprovado Reprovado

1.6 – Direção da fibra:

Aprovado Reprovado

Parte 2 – TESTES DE MÁQUINA

2.1 – Vincagem:

Aprovado

Reprovado

2.2 – Abertura em máquina:

Aprovado

Reprovado

Parte 3 – TESTES DE IMPRESSÃO

3.1 – Cor:

Aprovado

Reprovado

3.2 – Texto:

Aprovado

Reprovado

3.3 – Impressão:

Aprovado

Reprovado

3.4 – Adaptação:

Aprovado

Reprovado

3.5 – Código de barras:

Aprovado

Reprovado

AValiação FINAL:

APROVADO

REPROVADO

Comissão Permanente de Pré-qualificação Técnica de Bio-Manguinhos (Portaria nº 025/2003-DBM) Membros:

ANEXO VI

AVALIAÇÃO TÉCNICA FINAL DE EMPRESAS

CONCORRÊNCIA PÚBLICA PARA PRÉ-QUALIFICAÇÃO N° 002/2004-BM

PROCESSO N° 25386.000948/2002-89

Parte 1 – AVALIAÇÃO DA TRADIÇÃO DE FORNECIMENTO

1.1 – Pelo menos 02 (dois) certificados apresentados, conforme item 1.1 do anexo V.

() Sim () Não

Parte 2 – AVALIAÇÃO DA CAPACITAÇÃO FABRIL (CARTUCHOS)

2.1 – Máquina de impressão

2.1.1 – A empresa possui pelo menos uma máquina de impressão “offset” em 2 (duas) ou mais cores?

() Sim () Não

2.2 - Processo de colagem

2.2.1 – O processo de colagem é automatizado?

() Sim () Não

2.3 – Plastificação

2.3.1 – A plastificação é realizada na própria empresa?

() Sim () Não

2.4 – Faca a Laser

2.4.1 – A empresa utiliza faca a laser na confecção dos cartuchos?

() Sim () Não

Parte 3 – AVALIAÇÃO DO SISTEMA DA QUALIDADE

3.1 – Sistema da Qualidade

3.1.1 – A atividade de Controle de Qualidade está adequadamente estruturada (organograma, procedimentos, local definido, responsável etc)?

() Sim () Não

3.1.2 – O Sistema da Qualidade está descrito em um manual ou em documento equivalente e adequadamente divulgado?

() Sim () Não

3.1.3 – Existe uma política de qualidade definida e divulgada pela empresa?

Sim Não

3.1.4 – A empresa emite laudo (ou certificado) do ensaio final para cada lote de produto?

Sim Não

3.2 – Controle de Material no Recebimento

3.2.1 - Todas as matérias-primas são analisadas, registradas e identificadas quando recebidas?

Sim Não

3.2.2 – A empresa utiliza planos de amostragem oficial para análise de matérias-primas?

Sim Não

3.3 – Controle dos Meios de Medição

3.3.1 – Os instrumentos usados nos ensaios ou análises finais são calibrados/validados periodicamente? Evidenciar.

Sim Não

3.4 – Inspeção e Ensaio

3.4.1 – Existe controle de processo de produção?

Sim Não

3.4.2 – Todos os produtos possuem especificações internas para uso no ensaio final na última versão enviada pelo cliente?

Sim Não

3.4.3 – Todos os lotes de produto final são analisados e os resultados são registrados e devidamente arquivados?

Sim Não

3.5 – Rastreabilidade de Materiais

3.5.1 – Os lotes são identificados de forma que se permitam saber datas, quantidade, matéria-prima utilizada, máquinas entre outros?

Sim Não

3.6 – Tratamento de Não-Conformidades

3.6.1 – Existe um procedimento para tratamento e registro de Não-Conformidades?

Sim Não

3.7 – Armazenagem

3.7.1 – Existem áreas específicas para estocagem dos materiais em suas diversas fases?

(Quarentena, Aprovado, Reprovado etc)?

Sim Não

AVALIAÇÃO FINAL:

APROVADO **REPROVADO**

Comissão Permanente de Pré-qualificação Técnica de Bio-Manguinhos (Portaria n° 025/2003-DBM)

Membros:
