



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciências

Instituto de Química

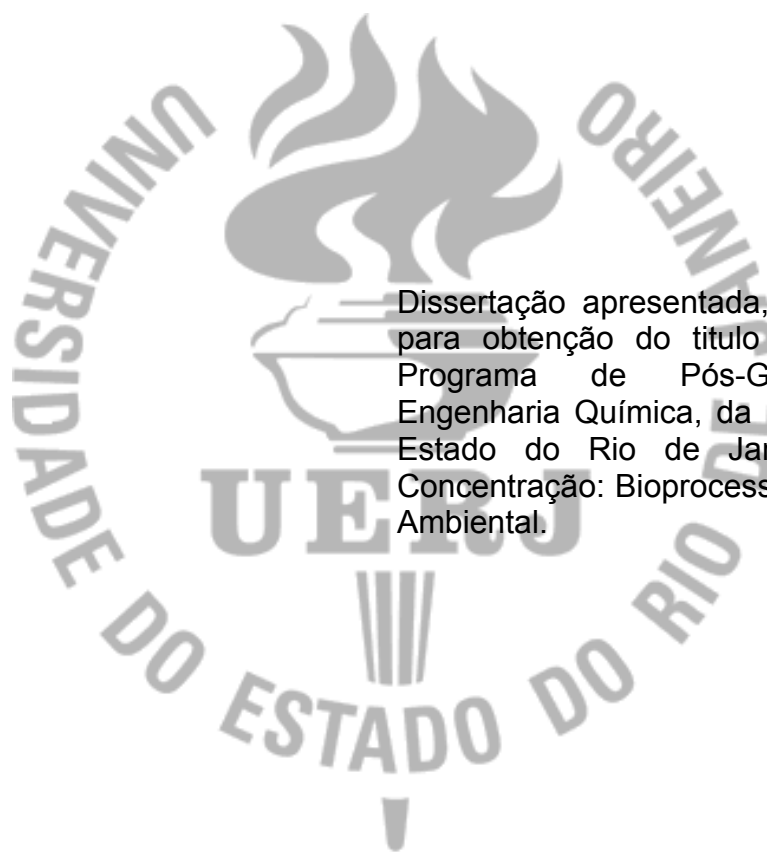
Alexander da Silva Neves

Otimização do ciclo de liofilização de uma vacina viral

Rio de Janeiro
2013

Alexander da Silva Neves

Otimização do ciclo de liofilização de uma vacina viral



Dissertação apresentada, como requisito para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de Concentração: Bioprocessos e Tecnologia Ambiental.

Orientadores: Prof. D.Sc. Antonio Carlos Augusto da Costa
Prof. D.Sc. Aderval Severino Luna

Rio de Janeiro
2013

Alexander da Silva Neves

Otimização do Ciclo de Liofilização de Uma Vacina Viral

Dissertação apresentada, como requisito para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de Concentração: Bioprocessos e Tecnologia Ambiental.

Aprovado em 22 fevereiro de 2013

Banca Examinadora:

Prof. D.Sc. Antonio Carlos Augusto da Costa (Orientador)
Instituto de Química da UERJ

Prof. D.Sc. Aderval Severino Luna (Orientador)
Instituto de Química da UERJ

D.Sc. Ivna Alana Freitas Brasileiro da Silveira
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/Fiocruz

Prof^a. D.Sc. Deborah Vargas Cesar
Instituto de Química da UERJ

Prof. D.Sc. Marco Antonio Gaya de Figueiredo
Instituto de Química da UERJ

Rio de Janeiro
2013

A imunização tem sido uma grande história de sucesso na saúde pública. A vida de milhões de crianças tem sido salva, milhões tem a chance de viver uma vida mais longa e saudável, de aprender, brincar, ler e escrever, se movimentar por aí livremente e sem sofrimento.

Nelson Mandela
Vencedor do Prêmio Nobel de 1993

AGRADECIMENTOS

A todos que colaboraram de alguma forma com este trabalho em destaque para:
Minha esposa Luciana que mais uma vez deu idéias fora da caixa e me escutou falar sobre este trabalho por mais de um ano;

A direção da empresa a qual trabalho, em especial ao D.Sc. Antonio de Pádua Barbosa que mais uma vez me ajudou a concretizar meus anseios profissionais;

Aos meus orientadores neste trabalho D.Sc. Aderval Severino Luna e D.Sc. Antonio Carlos Augusto da Costa pela compreensão diante das dificuldades em se cursar um mestrado de excelência tendo que lidar com os problemas diários da empresa;

A M.Sc. Celso Faria Crespo que topou desde o início e acreditou que o resultado deste trabalho seria possível;

A equipe do Departamento ao qual trabalho, principalmente a Marcus Verdán que me substituiu com grande louvor nas minhas horas ausentes;

A Darcy Hokama e sua equipe pelo suporte nas análises realizadas para este trabalho.

RESUMO

NEVES, Alexander da Silva. *Otimização do ciclo de liofilização de uma vacina viral*. 2013. 118f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Instituto de Química. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

A liofilização - ou secagem a frio (*freeze drying* em inglês) - é um complexo processo multiestágios, – onde o produto é primeiramente congelado e sua secagem feita através de sublimação. Devido a esta forma de secagem a liofilização se torna um processo atrativo particularmente importante para a estabilização de componentes orgânicos hidratados e lábeis, de origem biológica. O processo de liofilização é amplamente empregado na indústria farmacêutica, porém em termos de gestão de processo, deve-se evitar a liofilização a todo custo, pois o processo possui diversas desvantagens como: equipamentos de alto investimento, alta demanda energética, processo que demanda tempos longos e produtos com facilidade de hidratar e frágeis, necessitando ser cuidadosamente embalados e armazenados. Este trabalho tem como objetivo a diminuição do ciclo de liofilização de uma vacina viral e analisar a possibilidade de carregamento desse produto no liofilizador a temperaturas negativas, de forma a possibilitar o aumento de produtividade. Para tal, foram realizados três experimentos com ciclos de liofilização com 17 e 20h a menos que o ciclo de liofilização da vacina comercial. Os experimentos foram realizados com a mesma formulação do lote comercial e utilizando um liofilizador piloto. As modificações foram realizadas nas propriedades físicas do ciclo de liofilização atual (temperatura, pressão e tempo) e na temperatura de carga do produto, sem alteração na formulação da vacina ou embalagem primária. Amostras do produto liofilizado experimental foram analisadas quanto ao seu aspecto, desempenho, umidade residual, potência e termoestabilidade acelerada segundo os Mínimos Requerimentos da Organização Mundial da Saúde. Todos os resultados analisados estiveram dentro das especificações e próximos ou melhores quando comparados aos lotes comerciais de origem.

Palavras-chave: Liofilização. Otimização. Vacina. Produção. Gestão.

ABSTRACT

Lyophilization or Freezing drying – is a complex multistage process - where the product is first frozen and dried by sublimation. Do to this process, the lyophilization becomes an attractive process particularly important to stabilizing hydrated and labile organic compounds of biological origins. The lyophilization process is widely used in pharmaceutical industry, however in terms of process management, the process must be avoided at all cost This process has several disadvantages, such as costly equipment investment, high energy demand, a process that requires long times and products easily to moisturize and fragile and needs to be carefully packed and stored. This work aims at reducing the lyophilization cycle time of a viral vaccine and consider loading this product at subzero temperatures in order increase productivity. To this end, experiments were carried out with lyophilization cycles with 17 and 20h unless the original cycle of commercial vaccine. The experiments were performed with the same formulation of the commercial batch and using a pilot freeze dryer. The modifications were made in the physical properties of the current lyophilization cycle (temperature, pressure and time) and the load temperature of the product, without changing the formulation of the vaccine or original packing. Samples of the lyophilized product trial were analyzed for their appearance, performance, residual moisture, strength and accelerated thermostability and compared due to Minimum Requirements of Health Word Organization. All the analyzed results were within the specifications and the results were close to or better when compared to commercial batches of origin.

Keywords: Lyophilization. Freeze-Drying. Optimization. Vaccine. Production. Management.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CFR	“Code of Federal Regulation”
DI	Documento Interno
EUA	Estados Unidos da América
FDA	“Food and Drug Administration”
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
BM	Bio-Manguinhos
MS	Ministério da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
ISO	“International Standardization Organization”
UNICEF	“United Nations Children’s Fund”
OMS	Organização Mundial de Saúde
PW	“Purified Water” (água purificada)
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
USP	“United States Pharmacopeia”
WFI	“Water for Injection” (água para injeção)
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
TOC	“Theory of Constraints”
TPC	Tambor-Pulmão-Corda
UR	Umidade Residual
GIVS	“Global Immunization Vision and Strategy”
CRS	“Congenital Rubella Syndrome”
MEV	Microscópio Eletrônico de Varredura

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxo de Processo de Produtos Liofilizados	26
Figura 2 - Áreas com risco de transmissão de febre amarela no Mundo pela OMS.	30
Figura 3 - Áreas Indene e Endêmica de Febre Amarela no Brasil – Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde 2007.	31
Figura 4 - Casos de Febre Amarela Reportados no Mundo por Ano e Cobertura Vacinal, 1980 a 2010. OMS, 2012.....	32
Figura 5 - Número de mortes por sarampo em crianças menores que 5 anos de idade e cobertura da imunização do sarampo entre um ano de idade (%), 2000- 2010, OMS, 2010.	34
Figura 6 - Países utilizando a vacina contra caxumba no cronograma Nacional de Imunização, OMS, 2010.....	35
Figura 7 – Desenho esquemático de um liofilizador industrial.....	41
Figura 8 - Painel Sinótico de um liofilizador Industrial	41
Figura 9 - Diagrama de Fases da água.....	43
Figura 10 - A importância do controle da temperatura durante o congelamento. Mark Shon, VP Sales & Marketing, SP Scientific and Leslie Math, 2011.	45
Figura 11- Esquema Simplificado de transferência de energia e massa. Adaptado de Thomas Jenings e Felix Franks.....	47
Figura 12 - Exemplo de um ciclo de liofilização.....	54
Figura 13 - Características do frasco utilizado para a produção do produto na apresentação de 05 doses	65
Figura 14 - Características do Frasco Utilizado para a Produção do Produto na Apresentação de 10 Doses	66
Figura 15 - Estratégia TPC para o processamento de produtos liofilizados	81
Figura 16 - Comparativo entre médias de umidade residual dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo de liofilização	99
Figura 17 - Comparativo das médias de potência dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo do ciclo de liofilização	101

Figura 18 - Comparativo entre médias de perda de termoestabilidade acelerada dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo de liofilização.....	103
Figura 19 - Sequenciamento de quatro liofilizadores utilizando ciclo de liofilização com 54h de duração.....	105
Figura 20 - Sequenciamento de quatro liofilizadores utilizando ciclo de liofilização com 34h de duração.....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Efeitos da taxa de congelamento nas dimensões dos cristais e no tempo de secagem primária.	45
Tabela 2- Resultado teste de Umidade residual dos lotes comerciais e experimental	84
Tabela 3 - Resultados do teste de potência lotes comerciais e experimental	86
Tabela 4 - Resultados do teste de termoestabilidade acelerada e perda média dos lotes comerciais e experimental 1	86
Tabela 5 - Resultado do teste de umidade residual dos lotes comerciais e experimental 2	89
Tabela 6 - Resultado teste de potência dos lotes comerciais e experimental 2	91
Tabela 7 - Resultados do teste de termoestabilidade Acelerada experimento 2	91
Tabela 8 - Resultado do teste de Umidade residual lotes comercial e experimental relativo ao terceiro experimento	94
Tabela 9 - Resultados do teste de potência dos lotes comercial e experimental relativo ao terceiro experimento	96
Tabela 10 - Resultados do teste de termoestabilidade acelerada e perda média dos lotes comercial e experimental relativo ao terceiro experimento	96
Tabela 11 - Resultados das médias de umidade residual, potência e termoestabilidade para os lotes comerciais e experimentais	98
Tabela 12 - Aumento percentual de produção utilizando o novo ciclo de liofilização	106

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	15
ESTRUTURA DOS CAPÍTULOS	17
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1. O mercado de imunobiológicos - características do setor de imunobiológicos, análise do ambiente, mercado e situação atual	19
1.2. A produção de vacinas	24
1.2.1. <u>As Etapas de produção de vacinas virais</u>	25
1.2.1.1. A Formulação.....	27
1.2.1.2. O Envase.....	27
1.2.1.3. A Liofilização.....	28
1.2.1.4. A Recravação e revisão.....	29
1.2.1.5. A Embalagem.....	29
1.3. Vacinas virais liofilizáveis	29
1.3.1. <u>A Febre Amarela</u>	30
1.3.2. <u>O Sarampo</u>	33
1.3.3. <u>A Caxumba</u>	34
1.3.4. <u>A Rubéola</u>	35
1.3.5. <u>A Varicela</u>	36
1.4. O processo de liofilização	37
1.4.1. <u>Referencial Conceitual</u>	37
1.4.2. <u>O Liofilizador</u>	39

1.4.3. <u>O Ciclo de Liofilização</u>	43
1.4.3.1. O congelamento.....	44
1.4.3.2. A Secagem primária.....	46
1.4.3.3. A secagem secundária.....	51
1.4.4. <u>Os desafios de aperfeiçoar ciclos de liofilização de vacinas virais</u>	52
1.5. A teoria das restrições	55
1.5.1. <u>As dimensões da estratégia de produção</u>	55
1.5.2. <u>A teoria das restrições</u>	57
1.5.3. <u>A lógica Tambor-Pulmão-Corda</u>	59
1.5.4. <u>Sequenciamento de produção</u>	63
2 METODOLOGIA PROPOSTA PARA A DIMINUIÇÃO DO CICLO DE LIOFILIZAÇÃO PARA UMA VACINA VIRAL E AUMENTO DE CAPACIDADE DE PRODUÇÃO	64
2.1 Proposta para a diminuição do ciclo de liofilização de uma vacina viral	64
2.2. O ciclo de liofilização comercial	68
2.3. Experimento 1	69
2.4. Experimento 2	70
2.5. Experimento 3	72
2.6. Análises	73
2.7. Metodologia para aumento de capacidade de produção	77
2.7.1. <u>A Lógica Teoria das Restrições (TOC) aplicada à produção de produtos liofilizados</u>	77
2.7.2. <u>A Lógica TPC para produção de produtos liofilizados</u>	79
2.7.2.1. Determinando o Tambor.....	79

2.7.2.2. Determinando o pulmão.....	80
2.7.2.3. Determinando a corda.....	80
2.7.2.4. A Subordinação.....	81
2.7.3. <u>Sequenciamento</u>	82
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	83
3.1 Resultados dos Ciclos Propostos de Liofilização	83
3.1.1 <u>Experimento 1</u>	83
3.1.2 <u>Experimento 2</u>	88
3.1.3 <u>Experimento 3</u>	93
3.2 Conclusões dos ciclos propostos de liofilização	98
3.3 Resultados para o estudo de caso proposto	104
4 CONCLUSÕES	108
REFERÊNCIAS	112

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A liofilização - ou secagem a frio (*freeze drying* em inglês) - é um método amplamente utilizado para a desidratação de uma vasta gama de materiais, incluindo produtos alimentares, produtos farmacêuticos, produtos de biotecnologia, meios de diagnósticos e vacinas.

A liofilização é uma operação unitária, em que um solvente, geralmente água, é congelada e depois sublimada a vácuo. É comumente utilizada na indústria quando existem problemas de estabilidade do ingrediente ativo em solução, o que é freqüentemente comum em vacinas que utilizam vírus na sua composição.

Quando secos, os produtos liofilizados podem ser armazenados por longos períodos desde que protegidos da ação do oxigênio, umidade e luz. Devido à sua estrutura altamente porosa, eles podem a qualquer momento reabsorver seus solventes originais, mantendo suas características físico – químicas iniciais.

Apesar de o processo possibilitar a estabilização de produtos biológicos, o alto investimento atrelado ao equipamento de liofilização, seu custo operacional associado a utilidades e alta demanda energética, os longos tempos de processo em regime batelada e a complexidade intrínseca do processo tornam a liofilização um desafio para a indústria farmacêutica.

Existem algumas alternativas para driblar as desvantagens do processo de liofilização, porém nenhuma delas apresenta melhores resultados e menor tempo para a colocação em prática em uma área produtiva do que a diminuição do tempo em que o aparelho processa o produto.

A redução do tempo do ciclo de liofilização pode ser conseguida com modificações no tempo, temperatura e pressão no qual o ciclo é programado no liofilizador para determinado produto.

Uma segunda alternativa também muito viável é a mudança do formato do recipiente (geralmente, frascos) em que o produto será colocado para que possa ser liofilizado.

Diminuir o ciclo de liofilização se converte em disponibilizar o equipamento mais vezes e aumentar o número de bateladas em um menor espaço de tempo.

No caso de produtos termolábeis, como as vacinas virais, cuidados adicionais devem ser tomados. Mesmo após o processo de liofilização mudanças na estrutura do produto podem continuar a ocorrer ao longo do seu tempo de vida, como o aumento de umidade residual e a perda de potência do produto.

No ano de 2008, um dos produtos de origem viral liofilizado foi lançado no mercado com o dobro de doses (de 5 para 10 doses por frasco) utilizando uma embalagem primária (frasco) de maior diâmetro e o dobro do volume de envase. A fim de acelerar a possibilidade de oferecer o produto ao mercado, o mesmo ciclo de liofilização utilizado para um produto de 5 doses (que possui frasco de menor diâmetro) foi utilizado apresentando resultados muito satisfatórios.

Porém, ao se analisar o ciclo de liofilização utilizado para o produto de 10 doses, verifica-se que alguns passos deste ciclo se encontram com um tempo maior que o necessário.

O objetivo principal deste trabalho foi de estudar a possibilidade de diminuição do tempo do ciclo de liofilização de uma vacina viral de 10 doses através de mudanças nos parâmetros físicos do ciclo de liofilização atual a fim de trazer maior flexibilidade e aumento de capacidade produtiva para a produção deste produto.

Sendo assim os seguintes objetivos específicos foram propostos:

- Analisar o ciclo atual de liofilização, o qual é utilizado para lotes comerciais, e propor novos parâmetros de temperatura, tempo e/ou pressão do mesmo a fim de atender as especificações necessárias a comercialização do produto;
- Verificar a influência nos resultados dos testes de controle de qualidade da vacina quando esta é inserida na prateleira do equipamento de liofilização a temperaturas mais brandas e a temperaturas inferiores a zero grau e comparar com os resultados dos lotes comerciais;

- Processar lotes experimentais em liofilizador de escala reduzida a partir de quantidades pré-definidas de amostras de lotes comerciais;
- Amostrar o lote experimental e analisá-lo através de testes pré-estabelecidos para este tipo de produto pelas agências regulatórias. Ensaio de umidade residual, potência, termoestabilidade acelerada, aspecto devem ser realizados, além da verificação do seu rendimento;
- Comparar os resultados dos lotes experimentais aos lotes comerciais de origem e propor novas melhorias;
- Realizar um estudo de caso baseado na Teoria das Restrições do aumento da produtividade deste produto utilizando o novo ciclo de liofilização em relação a um número e capacidade de liofilizadores industriais.

ESTRUTURA DOS CAPITULOS

O presente trabalho é dividido em quatro capítulos.

No item 1, será realizada a revisão bibliográfica do trabalho. Serão demonstradas as características do setor de imunobiológicos, as estratégias de mercado e as especificidades para esta produção.

Será descrito como o processo produtivo de imunobiológicos é conduzido, as operações necessárias para o processamento final e a demonstração de algumas restrições para o aumento de capacidade deste sistema produtivo.

O referencial conceitual das vacinas virais mais comumente utilizadas será descrito. As características, estatísticas de ocorrências, dados de fornecedores mundiais e previsões futuras destes produtos estarão presentes demonstrando a importância do acesso a estes tipos de produtos pela população.

Logo após, o processo de liofilização será abordado, seu conceitual e os desafios de otimizar ciclos de um produto viral.

Ao final, um breve resumo da Teoria das Restrições (*Theory of Constraints*) proposta por Goldratt (1990) será realizado e servirá como base para um almejado aumento de capacidade. As lógicas de programação de produção, inventários de processo, tempos de atravessamento, conceitos de recurso de capacidade restrita, o conceito de Tambor-Pulmão-Corda (TPC) e de melhoria contínua finalizarão este capítulo.

No item 2, será apresentada a metodologia proposta para a diminuição do ciclo de liofilização para uma vacina viral, que devido à necessidade de proteção e sigilo da tecnologia seu nome não será divulgado. Neste mesmo capítulo, será descrito um estudo de caso e uma metodologia a ser aplicada na lógica de produção para um determinado número e capacidade de liofilizadores.

No item 3, os resultados das análises obtidas dos experimentos, a nova lógica de produção para o estudo de caso e discussões pertinentes do novo ciclo proposto será apresentada.

No item 4, o trabalho será finalizado com as conclusões e sugestões para uma melhoria contínua baseada em futuras análises.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. O mercado de imunobiológicos - características do setor de imunobiológicos, análise do ambiente, mercado e situação atual.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o mercado global de vacinas movimentou cerca de U\$17 Bilhões no ano de 2010, com taxas médias de crescimento de 16% ao ano. Este setor triplicou nos últimos oito anos, tornando-se um dos setores de maior expansão entre os setores da indústria em geral. No Brasil, a receita com vacinas é mais modesta, em torno de R\$1 bilhão, com cerca de 400 milhões de doses comercializadas anualmente com tendência ao crescimento.

Os Estados Unidos e a Europa representam os dois maiores mercados de vacina no mundo e continuarão a experimentar uma taxa de crescimento sadio no futuro. Estima-se que em 2023, Brasil, Índia e China irão surgir com grandes empresas mundiais no campo de pesquisa e desenvolvimento de vacinas. Estes países irão possuir os conhecimentos e recursos necessários para produzir novas vacinas com uma fração de custo de grandes empresas farmacêuticas de países desenvolvidos. Este efeito já é evidente no desenvolvimento de vacinas contra doenças negligenciadas, como a malária.

Cada vez mais, as receitas provenientes destas tecnologias estão sendo reinvestidas em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos inovadores.

O Brasil é considerado como um dos mais lucrativos mercados da saúde na América Latina com altas despesas em saúde. O alto apoio governamental e a alta demanda por serviços de saúde são alguns dos principais fatores que impulsionaram o mercado da saúde no país.

A produção de vacinas no Brasil concentra-se nas mãos dos laboratórios estatais, vinculados aos governos federais. No entanto, toda a inovação neste seguimento está nas mãos das farmacêuticas internacionais, que firmam acordos de transferência de tecnologia com as firmas locais.

No mercado nacional de imunobiológicos (vacinas, soros, hemoderivados e reativos para diagnósticos) o principal cliente é o próprio governo através do Ministério da Saúde (MS). Com a estratégia de diminuição de importação de imunobiológicos e a aposta de acordos de transferência de tecnologia para acelerar o conhecimento brasileiro no setor traçado pelo MS, a participação dos produtores públicos vem aumentando. Segundo o Ministério da Saúde, em 2009, a produção nacional respondeu por 86,29% do total de doses adquiridas pelo governo federal, o equivalente a 324,51 milhões de doses. O investimento na compra de vacinas subiu 310% nesta década, passando de R\$ 200,8 em 2000 para R\$ 825,6 milhões em 2009.

Os principais produtores públicos no Brasil são Bio-Manguinhos (BM), o Instituto Butantan, o Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar) e a Fundação Ataulpho de Paiva.

Atualmente, BM é o maior fornecedor de imunobiológicos do MS, suprimindo cerca de 54,2% da demanda de vacinas do PNI¹. Em 2011, foram mais de 144,5 milhões de doses de vacinas entregues ao programa, mais de 11 milhões de reações para kits de diagnóstico e 9,6 milhões de frascos de biofármacos.

O excedente de produção de BM da vacina febre amarela pode ser oferecido ao mercado público internacional devido a sua pré-qualificação pela OMS, com isto, foi possível fornecer esta vacina para mais de 70 países.

Os clientes internacionais passaram a ter uma importância vital no que se refere ao presente, auto sustentação e no futuro da indústria nacional de vacina, uma vez que os produtores nacionais podem utilizar destes recursos vindos das exportações.

A força atual de BM provém, em grande medida, de seu porte industrial, destacado no cenário nacional e da América Latina, e de seu vínculo direto com Ministério da Saúde (MS) que concentra as compras nacionais de vacinas. Com base nesta capacidade industrial e na sua articulação com a política de compras do MS, a Unidade tem procurado viabilizar (já com sucesso) os acordos de transferência de tecnologia por parte das empresas e instituições líderes da área

¹ Dados relativos ao ano de 2010.

de vacinas, que constitui um avanço importante na sua evolução recente. Destaca-se também a competência acumulada no domínio de técnicas de produção de imunobiológicos em larga escala, como cultivo celular de vírus, liofilização e envase, e produção de polissacarídeos (Temporão, 2002).

No entanto, a mesma indústria de vacina que tem um cenário futuro promissor também possui características peculiares além de se encontrar em um ambiente competitivo e com grandes exigências regulatórias que dificulta o seu próprio crescimento e ampliação do fornecimento de seus produtos ao mercado.

Segundo Homma (2004), as principais características do setor de imunobiológicos são:

- Intensa base científica e tecnológica;
- Atividade de alto custo fixo – economia de escala;
- Longo ciclo de produção;
- Crescentes exigências regulatórias – Boas práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL);
- Número de produtos e produtores limitados;
- No Brasil, é um mercado essencialmente público;
- Pressão por novos produtos;
- Inovação tecnológica demanda altos investimentos, riscos, de longa duração (10 a 20 anos).

Por outro lado, a demanda mundial por imunobiológicos não para de crescer. Um exemplo é o número de casos de febre amarela que tem aumentado nas últimas duas décadas devido ao declínio da imunização da população a infecção, urbanização, desflorestamento, movimento populacional e mudanças climáticas. Não existe cura para a febre amarela, o tratamento é sintomático, destinado a reduzir os sintomas para o conforto do paciente sendo a vacinação a medida preventiva mais importante contra a febre amarela.

A OMS estima que de 200.000 casos de febre amarela, causando 30.000 mortes, a cada ano pelo mundo 50% das pessoas infectadas pelo vírus da febre amarela irão falecer sem tratamento.

Segundo a OMS e UNICEF as demandas de vacina para febre amarela nacional e internacional são maiores que a quantidade que os produtores nacionais e internacionais podem suprir principalmente para o continente africano e América do Sul onde está concentrada a maioria dos casos desta doença.

Em resposta aos desafios da imunização global, a OMS e a UNICEF desenvolveram a Estratégia e Visão de Imunização Global (Global Immunization Vision and Strategy – GIVS - WHO, 2011).

Lançado em 2006, a GIVS é o primeiro trabalho em 10 anos destinado ao controle de morbidade e mortalidade causadas por doenças que possuem vacinas preventivas e ajudando países a imunizar mais pessoas, de crianças a idosos, com uma maior gama de vacinas (WHO, 2011).

A GIVS possui quatro objetivos principais:

- Imunizar mais pessoas contra mais doenças;
- Introduzir uma gama de novas vacinas e tecnologias;
- Integrar outras intervenções essenciais de saúde com imunização;
- Gerir os programas de vacinação dentro do contexto de interdependência global.

Em 2010, GIVS com sucesso se tornou o ponto de mobilização mundial e tem sido adotado por muitos países como o quadro estratégico para a imunização mundial. Ela tem sido utilizada para a criação de estratégias de imunização regionais e por muitos países para elaborar abrangentes planos plurianuais nacionais de imunização (WHO, 2011).

No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) completou 39 anos em setembro de 2012 consolidando-se como o maior programa de imunização do mundo.

Ao longo do tempo, a atuação do PNI, ao consolidar uma estratégia de âmbito nacional, apresentou, na sua missão institucional precípua, consideráveis avanços.

As metas mais recentes contemplam a erradicação do sarampo, a eliminação do tétano neonatal e as campanhas de vacinação contra varicela e o rotavírus. A essas, se soma o controle de outras doenças imunopreveníveis como Difteria, Coqueluche e Tétano acidental, Hepatite B, Meningites, Febre Amarela, formas graves da Tuberculose, Rubéola e Caxumba em alguns Estados, bem como, a manutenção da erradicação da Poliomielite.

O objetivo principal do Programa é de oferecer todas as vacinas com qualidade a todas as crianças que nascem anualmente em nosso país, tentando alcançar coberturas vacinais de 100% de forma homogênea em todos os municípios e em todos os bairros.

Contudo, a incorporação no PNI de vacinas tecnologicamente mais modernas que impactam positivamente no quadro sanitário brasileiro, por outro, pressionam em demasia os gastos do MS devido à política de alto preço das vacinas produzidas por produtores privados, protegidas por patentes e na forma de monopólio (Homma e Moreira, 2008).

Uma estratégia utilizada é a de nacionalizar a produção de novas vacinas, no menor prazo e no menor preço, de sorte a possibilitar sua introdução no calendário vacinal e regular o valor das vacinas no mercado. Para tal, o MS vem apoiando acordos de transferência de tecnologia para a produção local de novas vacinas (Homma e Moreira, 2008).

Essa estratégia de nacionalização da produção via acordos tecnológicos é possível graças à capacitação dos produtores nacionais, à dimensão do mercado público e à pujança do PNI. Tais condições têm atraído a atenção das multinacionais do setor que identificam o Brasil como mercado atrativo e promissor. O MS nesse contexto tem usado o poder de compra do Estado para viabilizar os acordos de tecnologia e ao mesmo tempo induz projetos de desenvolvimento e inovação (Homma e Moreira, 2008).

A Política Nacional de Biotecnologia, o Programa INOVACINA e o Programa de Investimento no Complexo Industrial da Saúde (Procis) são iniciativas neste sentido. Só no ano de 2012, o MS investiu cerca de R\$ 250 milhões em infraestrutura e qualificação de mão-de-obra de 18 laboratórios públicos, o valor é

cinco vezes maior do que a média de investimentos (R\$ 42 milhões) nos últimos 12 anos. Entre 2000 e 2011, o investimento total do governo foi de R\$ 512 milhões (Homma e Moreira, 2008).

Mesmo com vários investimentos do Governo Brasileiro e estratégias de transferência de tecnologia, as características do mercado de imunobiológicos continuam inalteradas. As construções de novas fábricas ou as expansões e adequações das já existentes esbarram em problemas de natureza econômica, política, estrutural, de regulações assim como do processo de produção da vacina que, em várias de suas etapas, limitam sua oferta ao mercado. Uma das causas de limitação está relacionada ao processo de produção e a necessidade de liofilização de algumas vacinas o qual será tratado neste trabalho.

1.2. A produção de vacinas

O presente capítulo visa uniformizar o conhecimento através da descrição das atividades de produção de vacinas de forma a facilitar a compreensão geral sobre alguns aspectos intrínsecos desta indústria.

Segundo Gadelha e Romero (2007), a indústria de imunobiológicos se insere em um contexto produtivo, tecnológico, de mercado e institucional que engloba um amplo conjunto de atores sociais, abarcando empresas, instituições de pesquisa, agências de fomento, organizações da sociedade civil e participação do Estado nas atividades de promoção e regulação.

Diferentemente de outras indústrias como a de alimentos ou bebidas, a indústria de injetáveis possui normas muito restritas principalmente quanto à esterilidade de seus produtos finais e os riscos associados a esta esterilidade ao longo do processo produtivo. As normas elaboradas pela *Food and Drug Administration* (FDA), seguidas pela agência regulatória europeia e japonesa e logo após pela OMS e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no Brasil, preconizam um maior domínio de processo, e a necessidade de maiores investimentos em instalações e equipamentos das indústrias nacionais.

Tais exigências demandam um maior desenvolvimento tecnológico da indústria nacional de imunobiológicos e de seus fornecedores. Para atender as Boas Práticas de Fabricação tornou-se necessário adequar equipamentos, instalações, fluidos de processo, *layouts* de fábricas, redes de frio e outras modificações que elevaram significativamente os custos da unidade produtiva.

Não se pode omitir e/ou modificar uma etapa do processo produtivo sem que haja uma nova validação de forma a verificar se o resultado esperado é satisfatório. Além disto, a autoridade regulatória deve estar ciente da modificação, principalmente se esta foi executada em algumas fases como a troca de embalagem primária ou modificações na formulação do produto, esta última provavelmente será acompanhada por estudos clínicos que possam comprovar a melhor ou igual eficiência do imunobiológico e o baixo risco associado à administração desta no organismo humano.

A fim de evitar demorados estudos clínicos, prefere-se não alterar parâmetros de ordem química ou biológica e sim parâmetros físicos (menores tempos de ciclo de liofilização, modificação nas dimensões da embalagem primária produzida com o mesmo componente) ou gerenciais, como maiores investimentos na compra de máquinas, aumentos de quadro de pessoal, diminuição de períodos das atividades.

Nesta dissertação será tratada uma alternativa para aumentar a capacidade de processamento de uma área de produção de imunobiológicos através de parâmetros físicos de processo e gerenciais.

1.2.1. As etapas de produção de vacinas virais

Dada à natureza específica de uma indústria farmacêutica de produção de vacinas, as etapas de processo devem seguir a ordem exata de atividades.

No caso de vacinas virais elas podem ser produzidas em embrião de galinha, cultura de fibroblastos de embrião de galinha ou em cultura de células animais ou humanas. Resumidamente, o que se deseja é a replicação dos vírus para posterior separação do mesmo das células ou meio fermentado de forma a se

obter um concentrado viral, que é estocado congelado a temperatura de -70°C até o momento da formulação.

Para esta dissertação, será dado foco nas atividades após a obtenção do concentrado viral delimitando nossa fronteira na área de processamento final a qual inclui as atividades de formulação da vacina viral, de envase, de liofilização, de recravação e de embalagem final do produto.

A figura 1 representa o fluxo de processo necessário para a produção de produtos liofilizados da formulação até a embalagem final do produto.

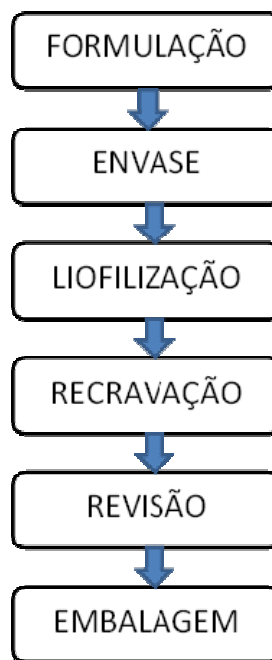


Figura 1 - Fluxo de Processo de Produtos Liofilizados

Com exceção da área de embalagem, todas as etapas devem ser conduzidas em área limpa segundo as normas internacionais. Uma área limpa é um local no qual a concentração de elementos contaminantes em suspensão no ar é permanentemente controlada e monitorada, a fim de quantificar e mensurar o tamanho de partículas em suspensão.

Qualquer insumo, equipamento, material deve passar por uma esterilização antes de ser utilizado em área limpa. Caso haja a necessidade de pessoas junto ao

processo, estas devem utilizar vestimentas adequadas de forma a minimizar a entrada de partículas nestas áreas. A área limpa deve ser constantemente desinfetada e sofrer um processo de esterilização química de forma a controlar o crescimento microbiano e manter o monitoramento dentro dos parâmetros exigidos pela *United States Pharmacopeia* (USP - Farmacopéia Americana).

Todas estas atividades prévias a produção efetiva da vacina e a necessidade de processos validados restringem a capacidade de produção e diminuem a flexibilidade de utilização de certos recursos visando um aumento da capacidade de produção ou na otimização de certos processos.

Descreveremos a seguir as etapas do processamento final de vacinas iniciando da etapa de formulação com um olhar técnico-gerencial.

1.2.1.1. A formulação

A formulação é a primeira etapa para o processamento final de um lote de imunobiológico. Nela o concentrado viral ou pool de vírus, solvente (geralmente água grau para injetáveis para a diluição), agente de recheio, estabilizante, crioprotetores, tampões e demais insumos são adicionados em um tanque previamente esterilizado.

Cada formulação é única e dá origem a um lote de vacina.

A flexibilidade de formular lotes para estoques intermediários e das atividades posteriores à formulação está diretamente relacionada ao tempo após a formulação em que o produto pode ser estocado até o seu envase (holding time do produto). Existem produtos que após a sua formulação podem se degradar em menos de 24h devido às características instáveis dos vírus em solução, o que inviabiliza um estoque intermediário antes do envase e ou a formulação em grandes volumes.

1.2.1.2. O envase

O tanque com o produto formulado é encaminhado para a área de envase onde o conteúdo do tanque será fracionado em frascos por meio de uma máquina (envasadora).

O tanque fica sob agitação constante e a temperatura do produto é mantida controlada.

Os frascos antes de receberem o produto formulado são previamente lavados e despirogenizados² através de aquecimento por calor seco antes de chegar a área limpa.

O tanque com o produto formulado é conectado a máquina de envase por meio de mangueira.

A operação de envase se inicia colocando o volume especificado de produto formulado em cada frasco e fechando parcialmente os frascos com tampas de borracha previamente esterilizadas.

À medida que os frascos saem da máquina de envase, são acondicionados em bandejas e fixados por um aro em seu entorno.

Os frascos que apresentam algum tipo de desvio que torne inviável a liofilização são descartados.

O conjunto bandeja, aro e produto envasado é transferido de forma asséptica para frente da câmara do liofilizador. O produto é carregado na prateleira do liofilizador sendo retirada a bandeja de forma que a base do frasco possa entrar em contato com a prateleira do equipamento.

A atividade é ininterrupta até que o liofilizador esteja completamente carregado de frascos com produto.

1.2.1.3. A liofilização

Após o acondicionamento dos frascos na prateleira do liofilizador, inicia-se o processo de liofilização através do ciclo de liofilização programado no equipamento com o objetivo de “secar” a vacina prolongando seu tempo de prateleira.

A duração dos ciclos depende do tipo de produto a ser liofilizado, podendo ser necessário mais de três dias para se obter um produto de acordo com as especificações. O estudo da etapa de liofilização é um dos objetivos deste trabalho e será mais bem explorada.

² Despirogenização – Eliminação de pirógenos ou endotoxinas seja por inativação ou remoção.

Após o término do ciclo de liofilização, as prateleiras são sobrepostas e o fechamento dos frascos ocorre. O produto então pode ser retirado do equipamento e enviado para a colocação de selos metálicos.

1.2.1.4. A recravação e revisão

A colocação de selos metálicos (recravação) é realizada por uma máquina automática e tem como objetivo melhorar a segurança na estanqueidade dos frascos com o produto liofilizado.

Simultaneamente, o equipamento de liofilização e a área onde houve a descarga do produto são preparados através de desinfecção e limpeza para o próximo processamento.

Após a recravação, os frascos são inspecionados quanto as suas características físicas padrões do lote processado. Os frascos não conformes são posteriormente contados e segregados para descarte.

Ao término da recravação e revisão, amostras são retiradas do lote pelo Controle de Qualidade onde os parâmetros físico-químicos e microbiológicos serão analisados.

O lote é encaminhado para uma câmara fria onde permanecerá até a sua embalagem final.

1.2.1.5. A Embalagem

Na área de embalagem, os frascos são rotulados e distribuídos em caixas junto com a bula do produto. As caixas são identificadas e acondicionadas para o transporte.

Ao término da embalagem, o lote é acondicionado em câmara fria até sua expedição.

1.3. Vacinas virais liofilizáveis

Este item tem como objetivo descrever alguns tipos de enfermidades causadas por vírus, de demonstrar o cenário epidemiológico atual e realizar um breve

resumo sobre a vacina liofilizada utilizada para tratar tais eventos de modo a retratar a importância da vacinação e seus benefícios.

1.3.1. A febre amarela

Segundo a OMS, anualmente, 200.000 casos de febre amarela e 30.000 mortes pela infecção são estimados para ocorrer em todo o mundo, mas o sub-registro dificulta a avaliação do verdadeiro crescimento da doença. A maioria dos casos (> 90%) ocorre em 32 países africanos, com uma população total de 610 milhões de pessoas. Entre estes, mais de 219 milhões vivem em áreas urbanas.

A febre amarela também é considerada endêmica em 14 países da América do Sul e Central, e em várias ilhas do Caribe. Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Peru e Venezuela são considerados áreas de maior risco nas Américas.

A OMS acredita que "A América Latina está agora em maior risco de epidemias urbanas do que em qualquer momento nos últimos 50 anos".

Na figura 2 pode-se verificar as áreas com risco de transmissão de febre amarela no mundo.

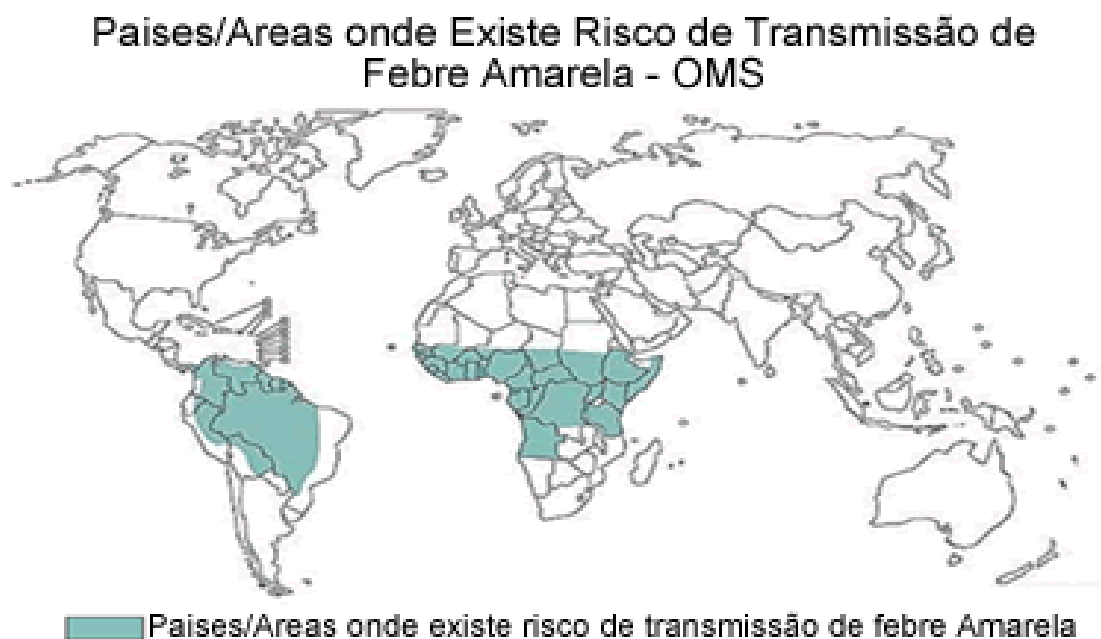


Figura 2 - Áreas com risco de transmissão de febre amarela no Mundo pela OMS.

A transmissão da febre amarela ao homem se dá pela picada do mosquito da família *Culicidae*, sendo a espécie *Aedes aegypti* o principal vetor da febre amarela urbana e o *Haemagogus*, o principal vetor da febre amarela silvestre (Bio-Manguinhos, 2012).

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, o vírus da febre amarela está presente principalmente nas regiões Norte e Centro-Oeste, e na parte pré-amazônica do Maranhão, sendo estas regiões endêmicas, com uma população sob risco de, aproximadamente, 30 milhões de pessoas. Na região Sul e nos Estados de Minas Gerais e São Paulo, a circulação do vírus é limitada, sendo esta área denominada de área de transição ou epizootica. A ampliação da zona epizootia tem sido motivo de grande preocupação para as áreas de saúde pública, uma vez que, à medida que se ampliam essas zonas, aumentam as chances da reinstalação da febre amarela urbana, particularmente em associação com a presença do *Aedes aegypti*, vetor da doença urbana (Ferreira et al, 2011).

A figura 3 demonstra a situação da febre amarela no País por áreas.



Figura 3 - Áreas Endêmicas e de Transição de Febre Amarela no Brasil – Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde 2007.

No Brasil, no período de 1990 a 2010, ocorreram 587 casos da doença, com 259 óbitos. O maior número de registros foi no estado de Minas Gerais, onde foram

confirmadas 104 mortes por febre amarela, seguida do Maranhão, com 90; Goiás, com 88; Pará, com 84; e Amazonas, com 43.

Em análise temporal (1980-2010), representativa dos casos de febre amarela *versus* cobertura vacinal e estimativa da OMS na figura 4, verifica-se novamente a diminuição de casos de febre amarela a partir do aumento da cobertura vacinal. Porém, mesmo com menor número de casos, a ocorrência cíclica de surtos de febre amarela a cada quatro ou cinco anos ainda é recorrente.

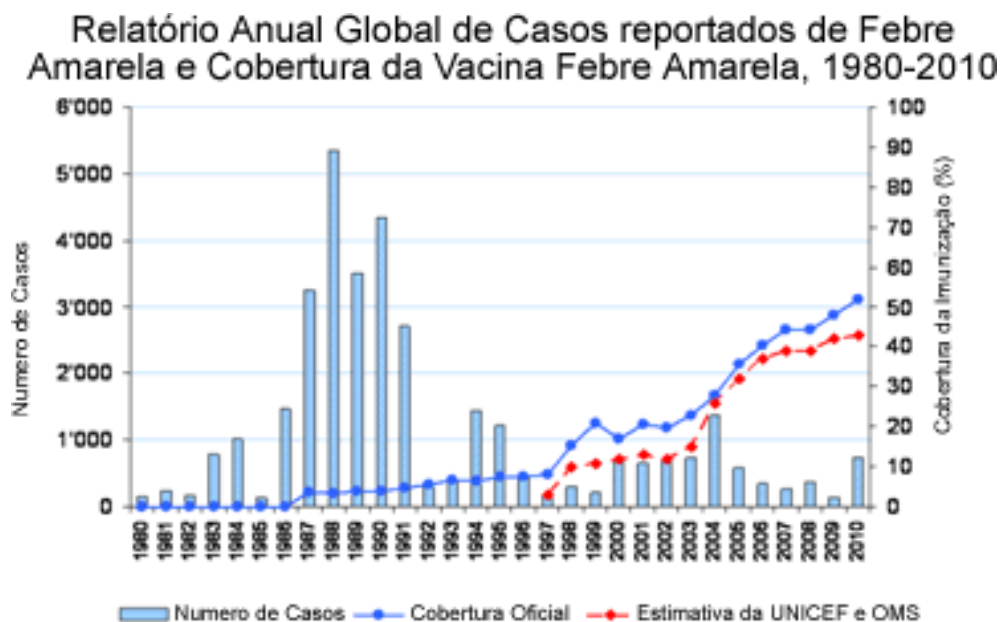


Figura 4 - Casos de Febre Amarela Reportados no Mundo por Ano e Cobertura Vacinal, 1980 a 2010. OMS, 2012.

A vacina febre amarela se apresenta como um produto liofilizado com a amostra 17D que é produzida no Brasil desde 1937 sendo constituída por vírus atenuados em frasco-ampola de 50, 10, 5 e 1 dose, acompanhada de diluente sendo capaz de induzir imunidade em 95% dos vacinados, por um período de 10 anos.

A OMS recomenda a vacinação a partir dos seis meses, sem limite de idade, para indivíduos que vivam em áreas endêmicas, ou que se dirijam a elas e a revacinação após 10 anos, a fim de manter a resposta protetora.

1.3.2. O sarampo

O sarampo é uma doença contagiosa grave causada por um vírus da família *paramixovirus* e se espalha pela tosse e espirros, contato pessoal íntimo ou contato direto com secreções nasal infectada ou garganta. O vírus permanece ativo no ar ou em superfícies infectadas durante até duas horas.

Em 1980, antes da vacinação generalizada, o sarampo causou cerca de 2,6 milhões de mortes por ano (Bio-Manguinhos, 2012).

O sarampo é comum em muitos países em desenvolvimento, especialmente em partes da África e Ásia. Mais de 20 milhões de pessoas são infectadas por sarampo a cada ano. Ele continua sendo uma das principais causas de morte de crianças em todo mundo, em 2010, houve 139.300 mortes por sarampo no mundo. Mais de 95% das mortes por sarampo ocorreram em países de baixa renda com infraestrutura em saúde deficiente.

Em 2011, a OMS revelou que houve 26.000 novos casos de sarampo na Europa entre janeiro e novembro, sendo que nove registros resultaram em mortes. Trata-se de um índice três vezes maior em relação ao número de casos registrados no período de 2007.

A vacina contra sarampo é um produto liofilizado que pode conter somente o antígeno contra sarampo ou pode ser combinada com o antígeno contra rubéola (dupla viral) ou com os antígenos contra rubéola, caxumba (tripla viral) e varicela (tetra viral) que deve ser reconstituído somente com o diluente estéril fornecido pelo fabricante. O componente da vacina é um vírus atenuado.

As atividades de imunização acelerada tiveram grande impacto na redução de mortes por sarampo. De 2001 a 2011, mais de um bilhão de crianças de 9 meses a 14 anos que vivem em países de alto risco foram vacinadas contra a doença. Mortes mundiais por causa do sarampo diminuíram de 535.300 em 2000 para 139.300 em 2010.

No ano de 2000, mais de 477.000 crianças menores de cinco anos de idade morreram de sarampo. Em apenas 10 anos, a vacinação reduziu as mortes por

sarampo a menos de 114.000 mortes de crianças em todo o mundo. Uma redução de 74%.

Na figura 5 verifica-se a relação do número de mortes de crianças menores que 5 anos de idade e cobertura da imunização entre um ano de idade de 2000-2010.

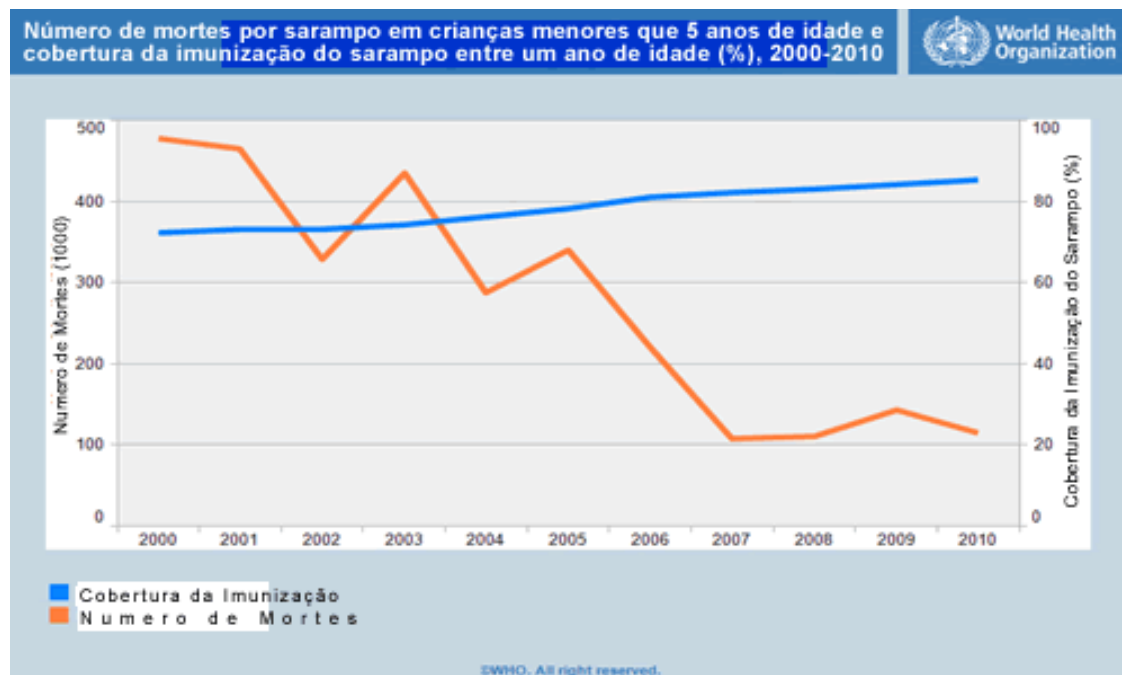


Figura 5 - Número de mortes por sarampo em crianças menores que 5 anos de idade e cobertura da imunização do sarampo entre um ano de idade (%), 2000-2010, OMS, 2010.

1.3.3. A caxumba

A caxumba é uma infecção causada por um vírus e afeta principalmente crianças entre cinco e nove anos, mas pode afetar adultos também. Quando acontece, as complicações podem ser mais sérias como meningite e orquite (Bio-Manguinhos, 2012).

Durante a gravidez a infecção pelo vírus da caxumba pode resultar em aborto espontâneo. O vírus da caxumba está espalhado em todo o mundo sendo transmitido por gotículas liberadas quando uma pessoa infectada espirra ou tosse e pelo contato direto com uma pessoa infectada. Não há um tratamento específico para a caxumba.

A vacina contra caxumba é um produto liofilizado que geralmente está combinado com o antígeno contra rubéola e sarampo (tripla viral) e varicela (tetra viral) que deve ser reconstituído somente com o diluente estéril fornecido pelo fabricante. O componente da vacina é um vírus atenuado.

A caxumba tem distribuição universal e variação sazonal, com predomínio de casos no inverno e na primavera. Ainda é uma doença comum na maioria dos países em desenvolvimento. Na figura 6 podemos verificar os países em que a vacina contra caxumba é utilizada em seus cronogramas nacionais de imunização.

Países Utilizando a Vacina contra Caxumba em Seus Programas Nacionais de Imunização, 2010

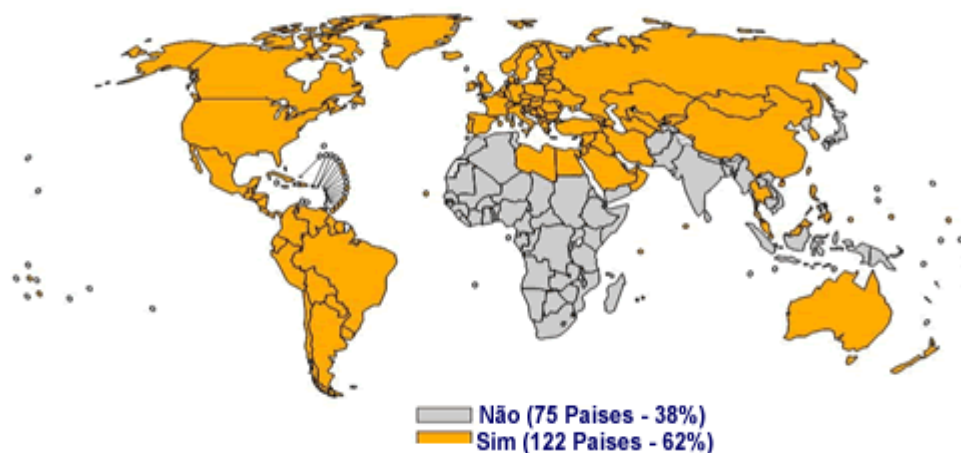


Figura 6 - Países utilizando a vacina contra caxumba no cronograma Nacional de Imunização, OMS, 2010.

1.3.4. A rubéola

Transmitida através de gotículas no ar por espirro ou tosse de pessoas infectadas, a rubéola é uma doença aguda viral ou geralmente branda viral que tradicionalmente afeta crianças e jovens adultos em todo o mundo. A infecção por rubéola pouco antes da concepção e no início da gravidez pode resultar em morte, o aborto do feto ou defeitos congênitos conhecido como síndrome da rubéola congênita (CRS - *congenital rubella syndrome*) (Bio-Manguinhos, 2012).

Em 1996, cerca de 22.000 bebês nasceram com CRS na África, cerca de 46.000 no Sudeste da Ásia e perto de 13.000 no Pacífico Ocidental. Poucos países nessas regiões haviam introduzido a vacina contendo a rubéola até o ano de 2008.

A vacina contra rubéola é liofilizada e está disponível em formulações monovalente ou em combinações com outras vacinas virais.

A vacinação em larga escala na última década reduziu drasticamente ou praticamente eliminou a rubéola e o CRS em países desenvolvidos e em alguns em desenvolvimento. Na verdade, o hemisfério ocidental e vários países europeus eliminaram a rubéola e o CRS.

1.3.5. A varicela

A varicela, também conhecida como catapora, é uma doença altamente contagiosa que ocorre, principalmente, em menores de 15 anos de idade. Geralmente decorrente da reativação do vírus varicella-zoster (VVZ) que permanece em latência, reativando na idade adulta ou em pacientes imunocomprometidos, portadores de doenças crônicas, neoplasias, aids e outras (Bio-Manguinhos, 2012).

Recém-nascidos que adquirem varicela entre 5 a 10 dias de vida, cujas mães infectaram-se 5 dias antes do parto e 2 dias após o mesmo, estão mais expostos à varicela grave, com a letalidade podendo atingir 30%.

A partir de 1981, o herpes zoster passou a ser reconhecido como uma infecção freqüente em pacientes portadores de HIV.

A Varicela ocorre em todo o mundo, estima-se que 60 milhões de pessoas (na maioria crianças) contraíam catapora todos os anos. Entre junho e agosto de 2012, os casos de catapora em Itajubá (MG) aumentaram 260% e segundo a Secretaria Municipal de Saúde, 417 casos da doença foram confirmados, sendo dez mortes registradas.

A vacina é preparada a partir de vírus vivos atenuados, é liofilizada, de aplicação pela via subcutânea, em dose única, a partir dos 12 meses de idade, tendo sido aplicada conjuntamente com a vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba). A Fiocruz assinou em agosto de 2012 um acordo de transferência de tecnologia para produção da vacina varicela e permitirá a sua distribuição gratuita na rede pública e inserção no Calendário Básico de Vacinação, que a partir de 2013 será disponibilizada para o Programa Nacional de Imunização (PNI) do MS.

1.4. O processo de liofilização

Neste item será descrito como o processo de liofilização se insere na indústria de vacinas e a sua importância. Será retratado como o processo ocorre, as vantagens e desvantagens de sua utilização e as dificuldades em se obter bateladas de menor duração. O tempo de ciclo de liofilização pode ser considerado como um dos grandes empecilhos para o aumento de produção de produtos que necessitam desta operação unitária na sua cadeia produtiva e conseqüentemente afeta negativamente a oferta de produtos ao mercado.

1.4.1. Referencial conceitual

A liofilização - ou secagem a frio (*freeze drying* em inglês) - é um complexo processo multiestágios, que precisa ser cuidadosamente ajustado para cada caso, e que torna sua principal característica - a secagem a partir do estado congelado - um atrativo particularmente importante para a estabilização de componentes orgânicos hidratados e lábeis, de origem biológica (Rey, 1990).

A tecnologia de liofilização a primeira vista pode parecer bem simples. Um ciclo de liofilização pode ser dividido em três fases: a fase de congelamento – onde o produto líquido é congelado, a fase de secagem primária – onde o solvente congelado é retirado por sublimação e a fase de secagem secundária – onde na fase final do ciclo o solvente é retirado por desorção.

Porém, na indústria não basta apenas se obter um produto seco e de qualidade. Os custos envolvidos no processo e o tempo de batelada são igualmente

importantes o que nos leva a necessidade de melhorar a economia do processo que é regido por transferências de calor e massa e da formulação do produto que se deseja liofilizar.

Esta necessidade de otimizar o processo para ciclos de menor tempo possui grande complexidade devido a quantidade de variáveis envolvidas durante o processo, aumentando ainda mais quando se trata de produtos de origem biológica.

Devido a produção em batelada, em termos de gestão da produção, a liofilização deve ser evitada pois o processo possui diversas desvantagens como:

- Equipamentos de alto investimento (três vezes mais caro que outros métodos de secagem);
- Alta demanda energética (três vezes mais que outros métodos de secagem);
- Processo demanda tempos longos (devido ao regime em batelada);
- Produtos com facilidade de hidratar e frágeis, necessitando ser cuidadosamente embalados e armazenados.

Apesar das desvantagens, a liofilização se tornou o método muito utilizado na área farmacêutica para a estabilidade de produtos, principalmente devido às características de alguns produtos como:

- Produtos instáveis;
- Sensíveis ao calor;
- Quando a rápida e completa re-hidratação é requerida;
- Produtos de alto valor agregado;
- Quando não é aconselhável o armazenamento em refrigeração ou congelação.

Para o processo de estabilização de vacinas virais ainda não se possui um processo que possa substituir a liofilização para uso comercial.

Adicionalmente, algumas vantagens também são mencionadas por gerentes industriais:

- Baixas temperaturas protegem o ingrediente ativo durante o processamento;
- O processo de liofilização é aprovado pelas agências regulatórias;
- O processo de liofilização pode ser conduzido em condições estéreis;
- O formato do produto final (líofilo) é reconhecido e aceito pelos usuários finais;
- A liofilização é associada à qualidade;
- O processo tem sido utilizado com sucesso em várias companhias e produtos.

Ao contrário dos primeiros dias de liofilização em que o processo foi considerado mais uma arte moderna, a liofilização envolve uma abordagem muito mais científica para o desenvolvimento e otimização de ciclos de liofilização. A execução de um processo otimizado é de grande interesse para as empresas que produzem produtos liofilizados porque, em um processo de fabricação, a liofilização costuma ser a operação mais cara da unidade.

Ao compreender as características físico-térmicas da formulação e concepção do ciclo em torno destas propriedades, pode-se garantir que o ciclo vai secar o produto no menor tempo possível, mantendo a qualidade desejada e os atributos cosméticos.

As peças principais de informação que são necessárias para obter um perfil físico-térmico completo incluem o estado físico dos materiais no estado congelado (cristalina, amorfa, metaestável, misto), e as temperaturas críticas associados a esses diferentes fases (temperatura de transição vítrea, temperatura de fusão eutética, temperatura de colapso) (Franks, 2007).

1.4.2. O Liofilizador

Basicamente, o ciclo de liofilização é uma programação na qual é carregada no Controle Lógico Programável do liofilizador que é constituída por uma sequência de três processos distintos: o congelamento do produto abaixo da temperatura de

congelamento, a fim de maximizar o teor de gelo; sublimação do gelo em alguma temperatura de sub congelamento, geralmente realizada sob pressão reduzida e, finalmente, a remoção de água, que não solidificou na solução.

O equipamento industrial é fabricado de forma a receber os recipientes com produto em uma câmara com prateleiras. Por dentro das prateleiras ocas e com chicanes circula um fluido que pode ser aquecido ou resfriado por um sistema de refrigeração e aquecimento composto por trocadores de calor e serpentinas de aquecimento de forma a controlar a temperatura das prateleiras na temperatura necessária de acordo com a receita programada no equipamento para determinado produto.

Um condensador é necessário para estocar o vapor de água que deixa os frascos durante o processo de secagem, funcionando como uma armadilha de frio. Compressores se ligam ao condensador de forma que válvulas eletrônicas possam realizar a expansão direta do gás comprimido e diminuir a temperatura das serpentinas do condensador a valores inferiores a -40°C . O vapor em contato com a superfície fria das serpentinas do condensador retorna a fase sólida (gelo) podendo ser derretido depois pela injeção de vapor.

A diminuição da pressão da câmara, para que a mesma seja mantida abaixo da pressão de vapor saturado do gelo na temperatura escolhida de processo, é conseguida através de um sistema de vácuo e um controle modular de injeção de gás inerte.

Controle de pressão, bombas para circulação do fluido da prateleira, trocadores de calor, válvulas e Controlador Lógico Programável completam o equipamento de forma que ele possa reproduzir o ciclo de liofilização desenvolvido para o produto.

Um típico esquema de um liofilizador simplificado utilizado na indústria farmacêutica pode ser visto na Figura 7 e seu diagrama sinótico na figura 8.

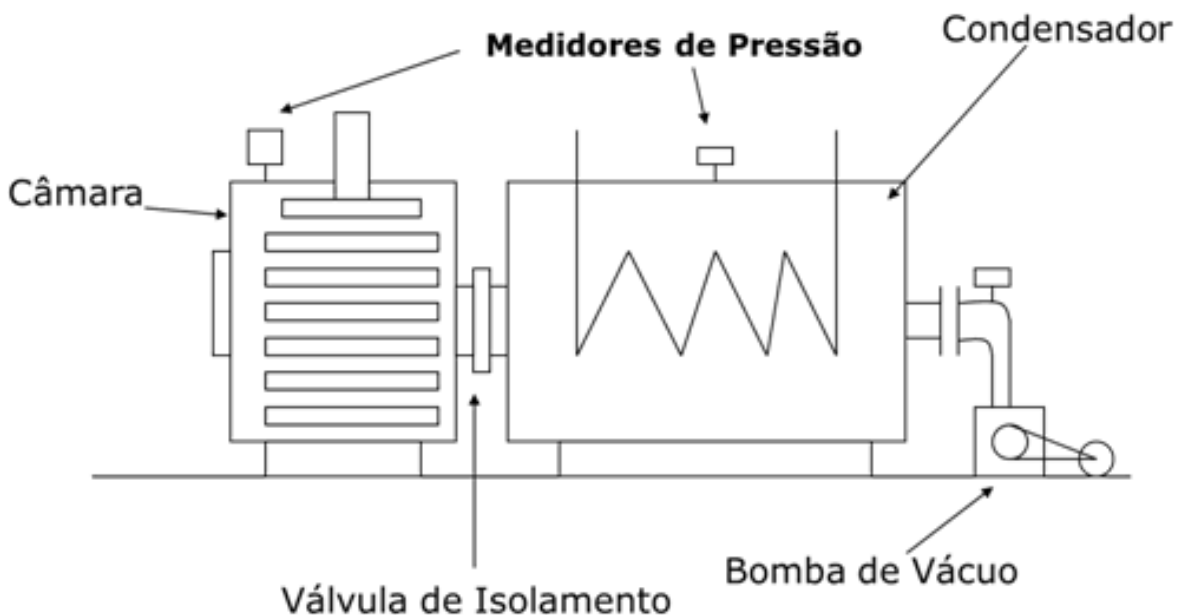


Figura 7 – Desenho esquemático de um liofilizador industrial

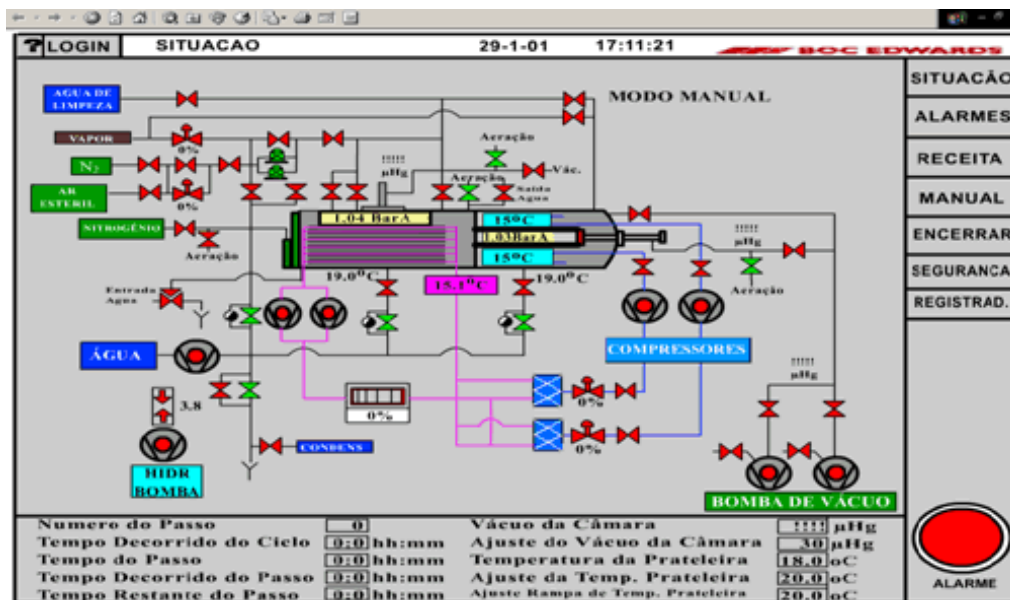


Figura 8 - Painel Sinótico de um liofilizador Industrial

O processo quando conduzido em escala industrial e para a produção de produtos farmacêuticos requer refinamentos importantes como a esterilidade e devem ser conduzidos desde o envase até a selagem dos frascos após a liofilização em ambientes estritamente controlados. Devido a estes requerimentos para a

indústria farmacêutica na produção de seus produtos os equipamentos de liofilização necessitam de superfícies especiais, controles aprimorados de temperatura e pressão, sistemas integrados de esterilização e limpeza e etc, o que tornam o equipamento com grau de investimento de milhões de euros.

Todo o processo na indústria farmacêutica após a formulação de um produto a ser liofilizado pode ser resumido em cinco estágios:

- a) A formulação é fracionada em frascos (envase) e estes recebem um semi-arrolhamento. Os frascos são colocados nas prateleiras do liofilizador. . Inicia-se o ciclo para que o produto possa ser congelado. Esta fase é chamada de fase de congelamento;
- b) A Pressão da câmara é reduzida para o valor desejado e o gelo sublima pelo fornecimento de energia ao produto. O vapor de água removido da câmara é condensado como gelo no condensador. Esta fase é chamada de fase primária;
- c) A água não congelada que permanece presa no produto é removida por fornecimento de energia adicional a uma taxa controlada e/ou diminuição da pressão da câmara em muitos casos. Esta fase é chamada de fase secundária;
- d) Ao final da secagem, as prateleiras do liofilizador se juntam para fechar completamente as rolhas nos frascos. A pressão é equilibrada com a pressão atmosférica através de injeção de ar na câmara para que se possa abrir a porta da câmara. Os frascos são descarregados do liofilizador e enviados para a selagem final com selo de alumínio ou plástico.
- e) O gelo é removido do condensador por meio de vapor ou água, o equipamento é limpo e pode ser esterilizado química ou fisicamente para um novo lote.

Uma vez o aparelho carregado e o ciclo selecionado, todo o ciclo de liofilização pode ser controlado por apenas três parâmetros: temperatura, pressão e tempo.

É importante lembrar que a liofilização, na prática industrial, é sempre um compromisso entre demandas concorrentes pelo equipamento, tempos de

processo diferentes, e tempos de não processamento de produtos relacionados a limpeza e esterilização de áreas e equipamentos.

1.4.3. O ciclo de liofilização

O processo de liofilização de forma simplificada pode ser descrito conforme o diagrama de fases da água, onde:

1. CONGELAMENTO – O produto líquido é completamente congelado, geralmente em um frasco, tubo de ensaio ou bandeja.
2. VÁCUO – O produto é então submetido a um vácuo profundo, bem abaixo do ponto triplo da água.
3. SECAGEM – Energia é então adicionada ao produto causando a sublimação do gelo e conseqüentemente secagem do produto.

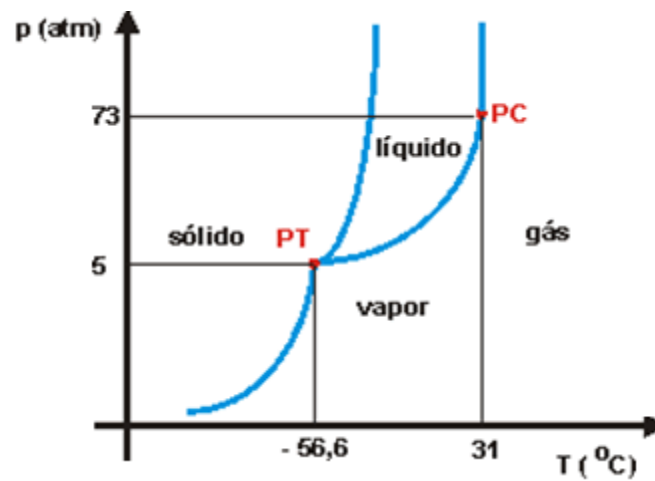


Figura 9 - Diagrama de Fases da água.

A figura 9 demonstra o diagrama de fases da água e seus estados físicos. Porém, esta forma simplificada não representa as várias formas de transferência de energia e massa, formas de cristalização do produto e limitantes do processo que acontecem dentro de um liofilizador. A seguir será mostrado como cada fase pode influenciar no aspecto final do produto liofilizado assim como demais parâmetros de qualidade.

1.4.3.1. O congelamento

Os frascos com produto geralmente são colocados diretamente nas prateleiras a uma temperatura previamente ajustada de forma a manter a estabilidade do produto até que todas as prateleiras do equipamento estejam carregadas. Alguns processos podem requerer que as prateleiras da câmara do liofilizador estejam previamente congeladas realizando, assim, um congelamento rápido do produto.

Em geral, um congelamento mais rápido gera pequenos cristais de gelo devido ao supercongelamento da água em temperaturas abaixo de -15°C . De modo oposto, uma taxa de congelamento mais lenta gera cristais de gelo maiores.

A forma dos cristais de gelo obtidos durante o congelamento do produto possui reflexos diretos na fase de secagem primária, grandes cristais de gelo criam grandes poros conduzindo a uma rápida sublimação da água, mas a secagem secundária pode ser lenta devido a menor área de superfície formada, limitando a desorção da água durante esta etapa. Para manter um equilíbrio, tem sido recomendado um grau moderado de supercongelamento (Wang, 1998). Na figura 10 podemos observar a influência da velocidade de congelamento na formação de cristais realizada através de microscópio eletrônico de varredura (MEV). Quanto maior a taxa de congelamento, menor são os cristais formados na matrix do produto congelado. Para uma taxa de congelamento mais lenta, grandes cristais de gelo são formados.

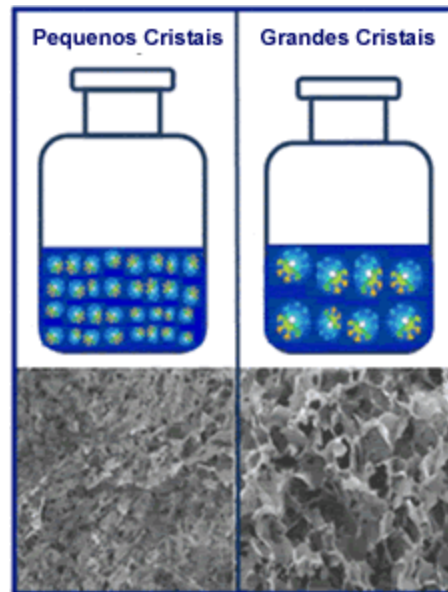


Figura 10 - A importância do controle da temperatura durante o congelamento. Mark Shon, VP Sales & Marketing, SP Scientific and Leslie Math, 2011.

Um controle de nucleação durante a fase de congelamento é recomendado a fim de obter uma secagem mais eficiente. Porém, veremos na fase de secagem que esta depende de uma série de variáveis como volume de produto envasado por frasco, total de sólidos presentes na formulação, a temperatura de prateleira nas diversas fases, a pressão da câmara e seu controle, a área superficial onde a sublimação pode ocorrer, etc. que são de maior ou igual importância que o tamanho dos cristais formados.

A tabela 1 resume qualitativamente os efeitos da taxa de congelamento na distribuição do tamanho dos cristais.

Tabela 1- Efeitos da taxa de congelamento nas dimensões dos cristais e no tempo de secagem primária.

Taxa de Congelamento	Taxa de Nucleação	Número de cristais de gelo	Tamanho dos cristais	Tempo de sublimação do gelo
Lenta	Lenta	Pequena	Grandes	Menor
Rápida	Rápida	Grande	Pequenos	Maior

Tentar equilibrar o tamanho dos cristais e as variáveis que interferem nas taxas de sublimação e desorção é um dos principais pontos de forma a se conseguir um ciclo de liofilização de menor tempo e mais adequado ao produto.

1.4.3.2. A Secagem primária

Na prática, no início da fase de secagem primária, mais de 90% da água na solução inicial está congelada. Torna-se necessário transferir energia ao produto para que o gelo então seja removido por sublimação.

Segundo Oetjen (2008), a transferência de energia ocorre por três mecanismos:

- Radiação, principalmente a partir das paredes da câmara e da porta do liofilizador;
- Condução por contato direto entre interfaces sólido e/ou líquido, isto é, prateleira/frasco e frasco/solução;
- Convecção através da fase gasosa (colisões entre moléculas de gás).

A transferência de massa (água) depende de:

- Volume de envase (espessura do líofilo);
- Conteúdo total de sólidos na formulação;
- Porosidade do líofilo (governado principalmente pela distribuição dos cristais de gelo ocasionados principalmente pela taxa de congelamento);
- Área de superfície onde a sublimação possa ocorrer.

A secagem primária é um processo de sublimação bem definido que ocorre de cima para baixo em direção ao produto congelado conforme ocorre a secagem. Acima da face da superfície está o produto seco, ou “bolo”; abaixo está o produto com os cristais de gelo remanescentes ainda a serem sublimados.

Na figura 11, observa-se o esquema simplificado de transferência de massa e energia de um frasco colocado na prateleira do liofilizador durante a secagem primária. A energia Q_{in} , fornecida pelo balanço de energia necessário para

sublimar a água, Q_{out} , a uma dada taxa de transferência de massa dm/dt . H_s é o calor latente de sublimação a uma dada temperatura de produto T_p .

Na figura 11, observa-se que a energia é fornecida ao produto principalmente pela base do frasco em contato com a prateleira e o vapor d'água sublima da superfície do gelo no topo do frasco.

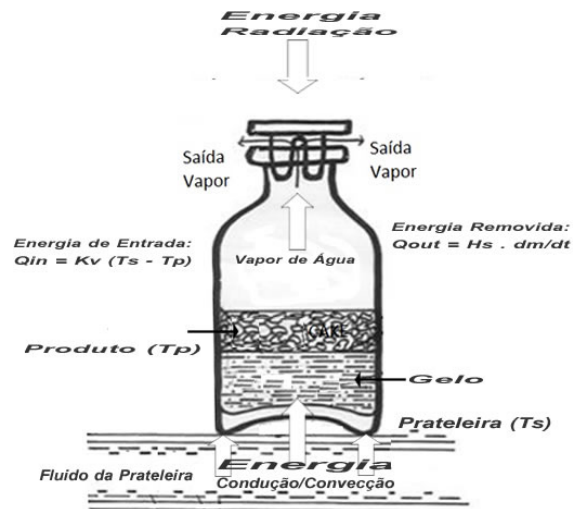


Figura 11- Esquema Simplificado de transferência de energia e massa. Adaptado de Thomas Jenings e Felix Franks.

No caso do produto farmacêutico não demonstrar comportamento eutético, é imperativo congelar a solução abaixo da sua temperatura vítrea (T_g), de forma a garantir a máxima concentração de produto congelado e minimizar reações químicas deletérias que foram demonstradas em ocorrer a altas taxas na matriz congelada (Franks, 2007).

Pela mesma razão, a temperatura durante a remoção do gelo por sublimação não pode aumentar acima da T_g em nenhum momento durante o processo de sublimação, de forma a evitar o derretimento do gelo dentro da mistura supersaturada (Franks, 2007).

A pressão da câmara afeta a taxa de sublimação, mas não a força motora que é dada pela diferença da pressão de vapor d'água entre a frente de gelo no frasco e a superfície do condensador. Uma vez que a pressão de vapor d'água é inversamente proporcional a temperatura, é de fato a diferença de temperatura

entre a frente de gelo no frasco e a superfície do condensador que provém a força motora. A pressão da câmara afeta a taxa de sublimação, mas não a força motora. Por motivos óbvios, a pressão da câmara deve ser mantida abaixo da pressão de vapor saturada do gelo durante a temperatura de operação (Franks, 2007).

Os princípios de engenharia e mecanismos de transferência de energia que regem o suprimento de energia para o produto congelado foram discutidos em detalhes por Oetjen (2008) e serão somente resumidos.

Basicamente, o fornecimento de energia é feito por três mecanismos distintos – radiação, condução e convecção.

Os efeitos de radiação são governados pela Lei de Stefan. O efeito da radiação só é significativo para frascos próximos às paredes e a porta da câmara do liofilizador e dependem também do material das superfícies e seu revestimento.

Para os liofilizadores industriais mais modernos, as prateleiras se encontram a uma relativa distância das paredes e da porta do liofilizador, os equipamentos possuem um sistema de resfriamento a água das paredes e porta da câmara após a esterilização ou limpeza automática e são revestidos por isolante térmico de forma a diminuir ao máximo os efeitos da radiação durante a liofilização do produto. Desta forma, este efeito será desconsiderado neste trabalho.

As contribuições de transferência de energia dentro e entre fases dependem das respectivas condutividades térmicas dos materiais, i.e., do aquecimento das prateleiras, geometria e composição dos frascos de vidro, pressão da câmara, e da condutividade térmica da própria solução congelada e a porção já seca de produto. A proporção da contribuição das duas últimas mencionadas muda continuamente durante a sublimação.

Segundo Oetjen (2008), uma estimativa aproximada dos efeitos de colisões moleculares, i.e., convecção, na taxa de sublimação pode ser derivada com a ajuda da teoria cinética dos gases. Então, para a sublimação de uma superfície com cristais de gelo livre:

$$(1) \quad \frac{d\omega}{dt} = \frac{K_v}{\Delta H} (T_c - T_s) = \frac{fp}{(2\pi RT_s)^{1/2}}$$

ΔH = calor latente da sublimação do gelo;

ω = massa de gelo sublimada no tempo t ;

T_c = temperatura do condensador;

T_s = temperatura na frente de sublimação do gelo;

p = pressão de vapor saturado do gelo em T_s ;

f = “fator de secagem” para explicar a probabilidade de remoção das moléculas de água antes delas condensarem; $0 \leq f \leq 1$.

Na prática, a magnitude de vários mecanismos para a transferência de energia total e K_v depende da quantidade de contato entre fases sólidas e a pressão da câmara, que é por si só uma função do número de moléculas de gás e da temperatura.

A quantidade de contato entre fases sólidas está diretamente ligada a base do frasco e a prateleira do liofilizador, ao se aumentar o contato entre a base do frasco (bases de frasco mais planos) uma quantidade maior do efeito de transferência de energia por condução pode ser observada.

A pressão da câmara influencia diretamente na colisão entre moléculas de gás (convecção) e este efeito se torna mais presente à medida que se aumenta a pressão da câmara. Porém, um aumento na pressão da câmara poderá baixar a temperatura do produto pelo aumento da transferência de massa (sublimação) relativa à energia fornecida (Q_{in}) e deve ser compensada aumentando a temperatura da prateleira ou, preferencialmente, ajustando o tempo de secagem primária.

Como dito antes, a temperatura do produto deve estar sempre abaixo da T_g e a pressão abaixo da pressão de vapor saturado da água.

O tempo total de sublimação t_s foi descrito por Pikal et al. (1984) como:

$$(2) \quad t_s = (\rho \cdot \omega_1 \cdot \Delta H_s \cdot \omega_1 \cdot d) / \left\{ (1 / K_v) + (\kappa \cdot d / 2) + (\Delta H_s \cdot \omega \cdot d / 2) \right\}$$

Onde:

ρ = densidade da solução congelada (Kg / m^3);

ω_1 = conteúdo total de água (Kg/Kg);

ω'_1 = fração mássica de gelo, freqüentemente tomada como 0,9;

d = volume de envase (m);

λ = condutividade térmica da solução congelada (KJ/°C.m.h);

K_v = coeficiente de transferência de calor do fluido de troca térmica para a superfície de sublimação do gelo;

$\dot{\omega}$ = transferência de massa da água (Kg/h.m.Pa)

De acordo com Oetjen (2008), para um processo típico de liofilização o primeiro termo da equação representa cerca de 90% do tempo de sublimação e o volume de envase para um mesmo tipo de frasco exerce a maior influencia no tempo de sublimação: t_s varia linearmente com d e inversamente com ΔT . Em experimentos realizados pelo autor, um aumento de três vezes no volume de envase mantendo constante os demais parâmetros aumentou em quatro vezes o tempo de sublimação.

As dimensões do frasco e sua base plana na prateleira exercem fator fundamental na altura do produto envasado e nas transferências energéticas por condução e convecção mencionadas e conseqüentemente contribuem fortemente no tempo necessário para a sublimação do gelo.

Fatores adicionais devem ser levados em consideração e que influenciam o tempo de sublimação e a qualidade e uniformidade dos produtos liofilizados em frascos como, por exemplo, a distribuição dos cristais de gelo, a concentração da solução, o gradiente de concentração e a formação de estados vítreos e amorfos.

É necessário manter a temperatura do produto em segurança abaixo da temperatura crítica durante a secagem primária para evitar o colapso. A temperatura do produto é dependente da pressão de vapor na interface do gelo, e por sua vez, essa pressão de vapor é dependente tanto da taxa de transferência de energia para o produto (que é controlado pelo ajuste da temperatura das prateleiras) quanto dos ajustes de nível de vácuo do sistema.

No final da secagem primária, quando todos os cristais de gelo foram sublimados, o produto irá parecer seco. No entanto, o conteúdo úmido ainda pode estar na faixa de 5-10% por causa da presença de moléculas de água ligadas na superfície do produto.

Segundo Franks (2007), produtos amorfos podem precisar que o aumento da temperatura da secagem primária para a secundária seja controlado em um ritmo decrescente lento para evitar o colapso. Como veremos a seguir, uma secagem final do produto é necessária para retirar a água ainda presente até níveis que se possa considerar o produto seco conforme a necessidade de estabilidade deste produto para armazenagem (tempo de prateleira).

1.4.3.3. A secagem secundária

Além do gelo livre que é sublimado durante a secagem primária, continua a existir uma quantidade substancial de moléculas de água que estão vinculadas ao produto. Esta água deve ser removida da solução sólida remanescente por difusão, dessorção ou evaporação (transferência para o condensador).

Este processo é chamado de secagem secundária. Assim que todo o gelo livre for removido na secagem primária, a temperatura do produto já pode ser aumentada consideravelmente, sem receios de derretimento ou colapso.

A secagem secundária começa na realidade durante a fase primária, mas em temperaturas elevadas (normalmente na faixa de 30°C a 50°C), a dessorção procede muito mais rapidamente.

As taxas de secagem secundária dependem da temperatura do produto. O vácuo do sistema pode ser mantido no mesmo nível usado durante a secagem primária; baixos níveis de vácuo não vão melhorar o tempo de secagem secundária.

De acordo com Pikal et al. (1990), a espessura do líofilo não contribui significativamente para a cinética de secagem secundária.

O aspecto mais importante é que, mesmo após a sublimação ser finalizada, o produto deve ser mantido a temperaturas abaixo da temperatura vítrea T_g . Se a T_g

for excedida por qualquer período de tempo, a estrutura frágil do líófilo formado irá começar a colapsar devido a diminuição rápida da viscosidade da matriz sólida.

Idealmente, a taxa de aquecimento deve ser tal que a temperatura do produto nunca ultrapasse a Tg. Taxas baixas de fornecimento de energia aos frascos ou aumento progressivo da temperatura da prateleira devem ser realizados de forma a evitar o colapso do produto e diminuir o aparecimento de agregados e/ou degradação química a fim de obter um líófilo com características uniformes e dentro dos padrões de qualidade, principalmente para produtos com ingrediente ativo muito instáveis como vírus.

A secagem secundária continua até que o produto tenha conteúdo úmido aceitável para armazenamento em longo prazo.

Dependendo da aplicação, o conteúdo úmido em produtos inteiramente secos, chamado de umidade residual, encontra-se na faixa de 0.5% a 3%. Na maioria dos casos, quanto mais seco o produto, mais tempo de armazenamento ele poderá ter.

No entanto, alguns produtos biológicos complexos podem na verdade se tornar secos demais para a finalidade de armazenamento ideal e o processo de secagem secundária deve ser controlado de acordo com as características finais desejadas para o produto.

1.4.4. Os desafios de aperfeiçoar ciclos de liofilização de vacinas virais

Um processo de liofilização otimizado pode ser obtido quando os parâmetros (pressão da câmara de secagem e temperatura das prateleiras) durante o ciclo forem controlados visando minimizar a perda na qualidade do produto liofilizado. Portanto, o principal foco de estudo sob a otimização do processo de liofilização baseia-se na tentativa de reduzir o tempo de secagem enquanto a qualidade do produto final é mantida.

Além de projetar um ciclo de liofilização que seque um produto, é preciso pensar no potencial de repetição do processo, seu *scale-up* para produção e na capacidade do liofilizador em atingir parâmetros do ciclo desenhado.

O tempo de ciclo muitas vezes pode ser substancialmente reduzido por meio da investigação de vários fatores:

- Congelamento e *annealing*³ – maximizar o tamanho dos cristais e aumento da cristalização para aumentar as taxas de secagem.
- Espessura do produto – moléculas de vapor de água sofrem resistência à medida que saem da parte seca do produto. Produtos em camadas mais finas sofrem menor resistência do fluxo de vapor e resultam em secagem mais rápida.
- Temperatura Crítica de Colapso – É a informação mais importante para o aperfeiçoamento do ciclo. A capacidade de executar a secagem primária em temperaturas de produto mais elevadas reduz o tempo de secagem, criando um diferencial de pressão maior entre a pressão de vapor sobre o gelo no produto e a pressão no condensador. Segundo Franks (2007), cada aumento de 1°C, a temperatura do produto pode diminuir o tempo de secagem primária em 13%.

³*Annealing* – em liofilização significa um aumento da temperatura do produto durante a fase de congelamento e posterior resfriamento de modo a se obter determinadas características e cristais na solução.

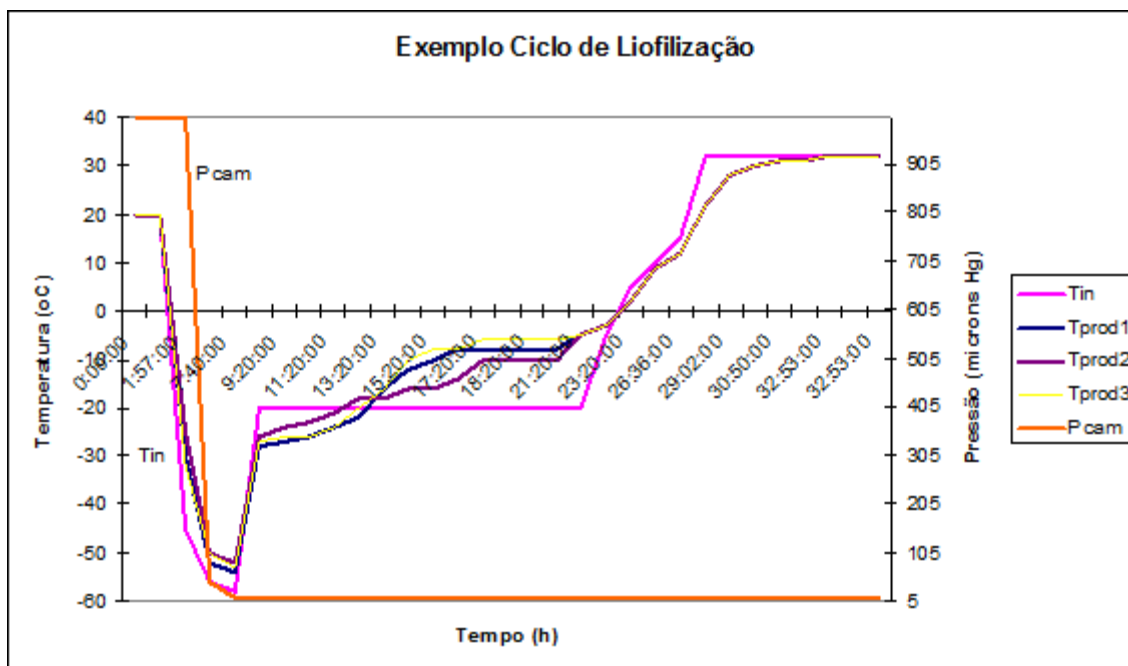


Figura 12 - Exemplo de um ciclo de liofilização

Na figura 12 pode-se visualizar o comportamento térmico de um produto em relação à temperatura ajustada na prateleira do liofilizador (T_{in}) durante a fase de congelamento, secagem primária e secagem secundária, assim como as suas rampas de congelamento e aquecimento.

Este trabalho tomará como base o perfil térmico dos produtos que é obtido durante o ciclo de liofilização que é utilizado atualmente para a produção de uma vacina de 10 doses e propor um ciclo de liofilização de menor tempo com o objetivo de disponibilizar mais vezes o equipamento para a produção.

Como será visto no próximo item, os efeitos de gargalos na área de produção, como é o caso de um equipamento de liofilização, podem ser tratados através de um modelo de gestão elaborado por Goldratt em 1984 denominado de Teoria das Restrições.

1.5. A teoria das restrições

1.5.1. As dimensões da estratégia de produção

Os sistemas de produção construídos a partir das idéias de pessoas como Taylor e Ford e o casal Gilbreth mostraram-se perfeitamente adaptados a condições de mercado nas quais a preocupação fundamental deveria ser a obtenção de ganhos de escala. Esta fase da economia capitalista foi caracterizada por uma situação do tipo em que um trabalho sendo bem feito e o produto sendo fabricado de acordo com as especificações do manual, o resultado do trabalho seria um produto que satisfaz todas as especificações (*product out*), onde a demanda era maior que a oferta de produtos (Correia, 2006).

Segundo Antunes (2008), esse quadro muda quando a demanda passa ser inferior ao volume da oferta global. Esta lógica deixa de ser pertinente às condições do mercado, que agora requer uma abordagem se focaliza na satisfação do cliente como propósito fundamental do trabalho (*market in*). Com ela, vem a necessidade das empresas considerarem, simultaneamente, diferentes dimensões na formulação de suas estratégias e configuração dos sistemas produtivos.

Verifica-se a necessidade de tratar de forma conjunta e simultânea o custo, a flexibilidade, a qualidade, o atendimento, o tempo de resposta e a inovação. Em decorrência, a formulação e implantação das estratégias de produção tornam-se mais complexas.

A dimensão qualidade tornou-se um item diferencial para a competição no mercado. Isso ocorre tanto porque o funcionamento correto (sem falhas) dos produtos é uma pré-condição para a comercialização dos mesmos, como porque a diferenciação dos produtos é cada vez mais importante para conquistar/manter os novos clientes. A noção de qualidade é ampla, indo desde a qualidade intrínseca até o serviço oferecido ao cliente, passando pela confiabilidade (Correia, 2006).

A dimensão flexibilidade é importante na medida em que a turbulência e a dinamicidade dos mercados requerem das empresas condições de se adaptar

com rapidez às mudanças. Para ajustar o funcionamento do sistema de produção às mudanças externas são necessárias modificações no *mix* de produção, nos produtos, nos volumes de produção, nos roteiros de fabricação e etc. Empresas capazes de responder de forma flexível estão potencialmente mais habilitadas a manter e conquistar participação de mercado (*market share*) (Correia, 2006).

As dimensões atendimento e tempo de resposta estão vinculados a uma mesma variável: o tempo. Atendimento diz respeito ao cumprimento de datas prometidas para entrega, enquanto que o tempo de resposta é uma medida de velocidade na qual o sistema de produção reage a uma demanda externa. Assim, o desempenho com eficiência ao tempo (atendimento e resposta) tem grande importância (Correia, 2006).

Isso ocorre, primeiro, na medida em que, mantido um mesmo nível de qualidade e custos, a entrega dentro dos prazos prometidos e acordados com os clientes é uma exigência cada vez mais forte. Segundo, porque tempos de resposta mais exíguos, tanto no lançamento de produtos como na produção, permitem que as empresas atendam às expectativas de disponibilidade cada vez mais imediata dos consumidores, ganhando vendas sobre os concorrentes e mantendo níveis de atendimento competitivos com maior giro de estoques e inventários menores (Correia, 2006).

A inovação está diretamente ligada à crescente necessidade da introdução de novos produtos no mercado, o que muitas vezes exige ou, de outro modo, tem origem em inovações nos processos, nos materiais utilizados na produção, nos mercados e nas formas de organização e gestão.

Será visto mais adiante neste trabalho como as dimensões definidas serão alteradas quando de uma alteração no recurso gargalo (liofilizador) define uma nova proposta de gestão para a produção de produtos liofilizados de uma indústria.

Como proposta de gestão, devemos pensar em maximizar a utilização dos recursos abundantes (o trabalho) e minimizar o uso de recursos escassos (no caso, o capital para investimentos, através da melhor utilização dos ativos fixos

(máquinas e equipamentos), devemos aplicar políticas de gestão que visem minimizar tanto os estoques de materiais (matéria-prima, estoque em processo e de produtos acabados) como o estoque de capital aplicado em máquinas e equipamentos, através do aumento da taxa de utilização correta dos ativos e que a estratégia de produção seja sustentável em longo prazo, o que exige a conjugação de eficiência nas operações com inovação, para criação de valor e mudança de patamar da indústria.

Esta nova proposta de gestão será relacionada ao aumento de capacidade de processamento de produtos liofilizados pretendida com a diminuição do ciclo de liofilização, onde possuímos o liofilizador como grande restrição ao processo produtivo (devido à característica de processo em batelada com altos tempos de ciclo de liofilização). Em seguida, será realizada uma sincronização com um determinado número de liofilizadores para verificação do aumento de capacidade da vacina onde se pretende diminuir o tempo de ciclo. Para tal será utilizada a Teoria das Restrições (TOC - *Theory of Constraints*) como base gerencial para este trabalho.

1.5.2. A teoria das restrições

A Teoria das Restrições (TOC - *Theory of Constraints*) é uma filosofia de negócios introduzida por Eliyahu M. Goldratt em 1984.

A TOC é baseada em um conjunto de princípios básicos (axiomas), alguns processos simples (Perguntas Estratégicas, Passos para Focalizar, Efeito-Causa-Efeito), ferramentas lógicas (o Processo de Raciocínio) e é aplicável através da dedução lógica a áreas específicas como finanças, logística, gerência de projetos, administração de pessoas, estratégia, vendas e marketing (Correia, 2006).

De acordo com a TOC, toda organização tem - em um dado momento no tempo - pelo menos uma restrição que limita o desempenho do sistema (a organização em questão) em relação a seus objetivos. Essas restrições podem ser classificadas como restrições internas e restrições externas, ou de mercado. Para gerir o desempenho do sistema, a restrição deve ser identificada e administrada corretamente. Ao longo do tempo a restrição pode mudar (i.e. porque a restrição

anterior foi solucionada com sucesso ou por mudanças no ambiente de negócios) e a análise recomeça (Correia, 2006).

Para a TOC, uma das principais condições necessárias à sobrevivência de uma empresa com fins lucrativos é obter dinheiro hoje e sempre, a qual pode ser traduzida como a busca constante pelo controle e melhoria de três indicadores de desempenho (Goldratt & Cox, 1986; Goldratt & Fox, 1989; Goldratt, 1990):

- **Ganho:** índice pelo qual o sistema gera dinheiro através das vendas;
- **Inventário:** todo o dinheiro que o sistema investe em coisas que um dia ele pode vender;
- **Despesa Operacional:** todo o dinheiro necessário para transformar inventário em ganho.

Aumentar o **Ganho**, reduzindo simultaneamente o **Inventário** e a **Despesa Operacional** deveria ser o objetivo de qualquer empresa. A crença fundamental da TOC é que todo sistema constituído com uma meta definida deve possuir ao menos um componente que limita seu desempenho em relação àquela meta. Se assim não fosse, a empresa teria uma lucratividade infinita. Tal componente é definido pela TOC como “restrição” do sistema. Também, esses mesmos sistemas, por se constituírem num conjunto de variáveis dependentes, deverão ser sempre limitados por um número pequeno de restrições. Nesse sentido, a TOC propõe que toda organização deve seguir os seguintes passos como parte de um processo de melhoria contínua (Goldratt & Cox, 1986; Goldratt & Fox, 1989; Goldratt, 1990):

1. Identificar a(s) restrição(s) do sistema.
2. Decidir como explorar a(s) restrição(s) do sistema.
3. Subordinar tudo o mais à decisão acima.
4. Elevar a(s) restrição(s) do sistema.
5. Se num passo anterior uma restrição foi quebrada, volte à primeira etapa, mas não deixe que a inércia cause uma restrição no sistema.

Para Goldratt (1990), a única forma de se obter um plano de produção verdadeiramente realista é levar em consideração as restrições do sistema durante todo o desenvolvimento do programa.

1.5.3. A lógica Tambor-Pulmão-Corda

Segundo a TOC, a construção de um ambiente produtivo sincronizado deve estar associada à implantação de uma lógica de planejamento e controle da produção através da metodologia denominada Tambor-Pulmão-Corda (TPC), do inglês Drum-Buffer-Rope (DBR). A metodologia TPC foi proposta pela Teoria das Restrições (Goldratt, 1990), e detalhada por diversos autores, como Umble & Srikhant (1997) e Stein (1997).

A maneira TPC de programar a produção parte do pressuposto de que existem apenas alguns poucos recursos com restrição de capacidade (RRCs) que irão impor o índice de produção da fábrica inteira (Tambor). Para garantir que a produção do RRC não seja interrompida por falta de peça, cria-se na frente dele um inventário que o protegerá contra as principais interrupções que possam ocorrer dentro de um intervalo predeterminado de tempo (Pulmão de Tempo). Com o objetivo de impedir que haja um aumento desnecessário nos níveis de estoque em processo, o material é liberado para a fábrica no mesmo ritmo com que o recurso restritivo o consome (Corda), mas com uma defasagem no tempo equivalente ao pulmão de tempo estabelecido.

Existem muito poucos lugares que devem ser protegidos num sistema cujo fluxo de material é controlado de acordo com os princípios da TOC. Segundo Goldratt (1990), existem somente três tipos de pulmões de tempo. O primeiro resulta da necessidade de se proteger as restrições de recurso, evitando-se que seu trabalho seja interrompido. Surge, assim, o Pulmão de Recurso.

A origem deste pulmão é a área localizada à frente do RRC e conterá estoques de material em processo. Outro tipo de restrição que deve ser protegida é a restrição de mercado, pois se pretende sempre entregar no prazo. Para isto, necessitar-se-

á de um Pulmão de Mercado, ou Expedição, refletido e posicionado nos armazéns de produtos acabados.

No entanto, não são apenas as restrições de recurso ou mercado que necessitam de pulmões. Se o intuito é explorar a restrição, deve-se evitar que peças produzidas por um recurso restritivo fiquem esperando, na operação de montagem, por peças provenientes de recursos não-restrição. Estabelece-se, então, o Pulmão de Montagem, que deverá conter apenas peças que passaram por recursos não-restritivos.

Segundo Goldratt (1990), deve-se salientar que o método TPC possibilita uma programação implícita de todos os recursos não-restritivos da empresa. Aqueles situados antes do RRC deverão processar o mais rápido possível os materiais advindos da primeira operação (controlados pela Corda), de acordo com a ordem de chegada destes. Uma vez que tais recursos possuem excesso de capacidade em relação ao RRC, eles não deverão ter dificuldades para seguir o programa.

Da mesma forma, os recursos não-restritivos localizados no roteiro de produção após o RRC estarão diretamente sob o controle deste, pois receberão apenas as peças liberadas pelo RRC. Como tais recursos têm folga no programa, não deverá haver nenhum problema também neste ponto. Logo, ordens de produção explícitas são necessárias apenas em alguns pontos específicos, como nos RRCs e nos locais de liberação de material para a fábrica, por exemplo.

Primeiramente, deve ser reconhecido que o mercado ou os pedidos individuais dos clientes sempre poderão ser considerados como restrição, mesmo quando existirem gargalos de produção.

Assumindo o mercado como a primeira restrição de qualquer empresa, deve-se procurar identificar possíveis restrições adicionais, isto é, recursos sem capacidade suficiente para atender a demanda neles imposta. A identificação de um recurso-gargalo pressupõe a existência de uma escala de tempo, ou seja, um recurso possui ou não capacidade suficiente de atendimento da demanda em um determinado horizonte de programa. Para verificar se há um verdadeiro gargalo, deve-se calcular a carga total, gerada pelos pedidos que deveriam ser trabalhados durante o horizonte de programa, imposta em cada um dos tipos de recursos.

Como um pedido que deve ser entregue após o horizonte de programa pode colocar uma carga dentro do programa, Goldratt (1990) afirma que, no cálculo de carga-máquina, devem-se considerar todos os pedidos que, com certeza, deverão ser feitos dentro do horizonte.

Como a restrição de mercado deve ser protegida por um pulmão de mercado, qualquer pedido, cujo prazo seja anterior ao horizonte do programa mais o pulmão de mercado, deverá colocar sua carga sobre os recursos da empresa dentro do horizonte. Outro aspecto a ser considerado no cálculo de carga-máquina refere-se aos estoques existentes. O cálculo de carga deve ser feito a partir da explosão de pedidos segundo a estrutura dos produtos, levando-se em conta todos os estoques existentes, materiais em processo e produtos acabados.

Ainda no estágio de identificação das restrições da empresa, devem-se considerar também os tempos de preparação de máquinas. Neste ponto, segundo Goldratt (1990), não se deve pressupor que pedidos diferentes para o mesmo tipo de peça/operação devam ser feitos em um único lote (Antunes, 2008).

Assim, para o cálculo de carga-máquina, deve-se considerar, no mínimo, uma preparação por tipo de peça/operação. Uma vez calculada a carga para cada tipo de recurso, tem-se que comparar este valor com a disponibilidade de tempo dos recursos calculada no mesmo intervalo de tempo, considerando-se o número de unidades disponíveis de cada tipo de recurso e de acordo com o calendário da empresa. Se a carga colocada em um recurso for maior que sua disponibilidade, ter-se-á um recurso-gargalo (Antunes, 2008).

Se mais de um recurso apresentar uma disponibilidade de tempo inferior a sua carga, deverá ser considerado como recurso restritivo, ou mais precisamente, como Recurso com Restrição de Capacidade (RRC), aquele que estiver mais sobrecarregado (Antunes, 2008).

Segundo Antunes (2008), uma vez identificada a existência de um RRC, ou seja, a empresa não possui capacidade suficiente para atender a todos os pedidos nos seus respectivos prazos, deve-se partir para a etapa de exploração da restrição. Em outras palavras, deve-se tirar o máximo deste recurso.

Há diversas ações que podem derivar desta decisão:

- Evitar que o RRC fique parado durante viradas de turno;
- Garantir via inspeção rigorosa que o RRC não processe peças defeituosas oriundas de processos antecedentes;
- Garantir que os processos de fabricação do RRC, e posteriores a ele, estejam sempre dentro das especificações;
- Focalizar esforços de manutenção preventiva e prioridade na manutenção corretiva no RRC;
- Programar o recurso de forma que este processe os itens mais lucrativos para a empresa;
- Programar o recurso de forma a ocupar, da melhor maneira possível, seu tempo disponível, levando-se sempre em consideração os prazos de entrega dos pedidos.

Em consonância com o ponto de vista de desenvolvimento de um programa de produção, pretende-se demonstrar que o sistema TPC pode ser utilizado na área de processamento final de vacinas de forma a gerar um programa de produção para o RRC de maneira que todo seu tempo disponível seja utilizado da melhor maneira possível ao propósito da empresa toda.

1.5.4. Sequenciamento de produção

Devem-se colocar as tarefas do RRC numa linha de tempo, onde o RRC deve completar sua tarefa no instante equivalente a um pulmão de expedição antes do prazo do pedido. Repetindo-se este cálculo para todos os pedidos que necessitam do RRC, o sistema deve posicionar as tarefas, aqui chamadas de blocos, no eixo do tempo do recurso. A distribuição dos blocos ao longo do eixo do tempo deve ser feita segundo os prazos dos pedidos, começando pelo pedido a ser entregue primeiro.

Ao fazermos referência ao sequenciamento de produção estaremos nos reportando ao processo que é conhecido, também, como programação fina de produção. Este termo se refere às decisões tomadas ao nível de cada operação, de cada recurso, uma vez que o objetivo básico do mesmo é a definição da ordem

em que cada tarefa será executada em função de um dado conjunto de regras estabelecido, também denominados algoritmos (Prado, 2000).

Para Mahoney (1997) os principais objetivos do sequenciamento seriam: a) a garantia de entregas no prazo prometido; b) a redução do tempo total de produção; c) garantir a máxima utilização dos recursos; d) garantir a manutenção do estoque em seu nível mínimo.

O próprio Mahoney (1997) já nos aponta para o conflito existente pelos objetivos por ele traçados e, podemos aqui expandir tal afirmativa, entre os objetivos apontados pelos demais autores. Por exemplo, um aumento na utilização dos recursos conduz normalmente a um pior desempenho quanto a data de entrega no prazo previsto, uma vez que passam a ser utilizados grandes lotes de produção para evitar tempos de ajustes. Efeito semelhante acontece com os estoques acabado e em processo.

No caso de muitas empresas, um aumento do tamanho produtivo para produtos liofilizáveis se torna inviável por questões econômicas e técnicas críticas como espaço limitado para novos liofilizadores, expansão de utilidades, modificações no tipo de embalagem primária, insumos e formato de máquinas que podem afetar não somente a produtividade, mas também a qualidade do produto final.

A teoria das restrições (Goldratt, 1997) procurar tratar este conflito, conduzindo a um resultado mais ideal para um ambiente produtivo, a partir do conceito de sincronização e não apenas de sequenciamento.

Nesta dissertação, será aplicada a TOC e o sequenciamento de produção através de um estudo de caso a fim de prever as possibilidades de aumento de capacidade produtiva em função do número de liofilizadores e o tempo de ciclo de liofilização reduzido.

2 METODOLOGIA PROPOSTA PARA A DIMINUIÇÃO DO CICLO DE LIOFILIZAÇÃO PARA UMA VACINA VIRAL E AUMENTO DE CAPACIDADE DE PRODUÇÃO.

2.1 Proposta para a diminuição do ciclo de liofilização de uma vacina viral

A proposta deste trabalho foi realizar experimentos em um dos produtos de origem viral liofilizado que foi lançado no mercado com o dobro de doses (de 5 para 10 doses por frasco) utilizando uma embalagem primária (frasco) de maior diâmetro e o mesmo ciclo de liofilização utilizado para um produto de 05 doses (que possui frasco de menor diâmetro).

A figura 13 apresenta as características do frasco no qual o ciclo de liofilização para a vacina na apresentação 5 doses foi desenvolvido.

A figura 14 apresenta as características do frasco no qual o mesmo ciclo de liofilização é utilizado para a apresentação de 10 doses da vacina.

Comparando-se os dois tipos de frascos que são utilizados para a produção do produto em 5 e 10 doses, verifica-se que o frasco utilizado para o produto em 10 doses possui um diâmetro 7mm maior e uma reentrância de fundo de no máximo 0,30mm. Como o volume utilizado na apresentação de 10 doses é o dobro da de 5 doses, podemos verificar a faixa de altura alcançada no frasco em função do volume de líquido envasado utilizando os dados das figuras 13 e 14 e aproximando o volume do frasco a de um cilindro.

- Para o frasco de 4mL (Apresentação de 05 doses)

$$V_{\text{cilindro}} = \pi R^2 h$$

Faixa de volume envasado por frasco: 0,50 a 0,55mL.

Altura do volume no frasco: 2,3 a 2,5 mm.

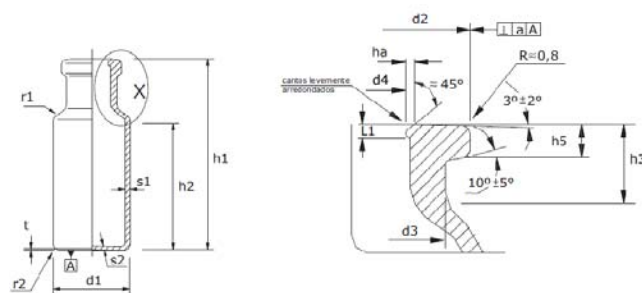
- Para o frasco de 6,5mL (Apresentação de 10 doses)

$$V_{\text{cilindro}} = \pi R^2 h$$

Faixa de volume envasado por frasco: 1,00 a 1,10mL.

Altura do volume no frasco: 2,3 a 2,5 mm.

Para ambos os frascos a faixa de altura de volume de vacina no seu interior permanece inalterada.

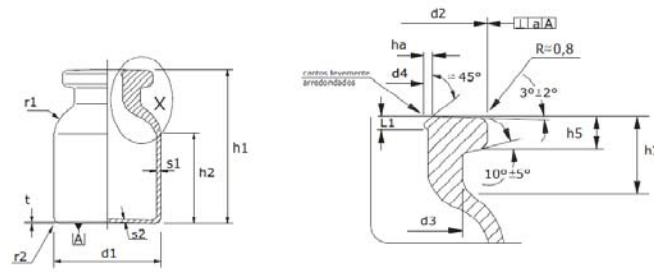


MATERIAL : Vidro tipo I da primeira classe hidrolítica.
 COR DO VIDRO : Incolor
 VOLUME : 4,0ml

Dimensional em milímetros (mm.)

d1=Diâmetro do Corpo	16,50±0,20
d2=Diâmetro Externo da Boca	12,95+0,20-0,30
d3=Diâmetro do Gargalo (máximo)	11,00
d4=Diâmetro Interno da Boca	7,00±0,20
h1=Altura Total	41,50±0,50
h2=Altura do Corpo (mínimo)	28,50
h3=Altura da Boca	10,00±0,50
h5=Altura da Aba	3,60±0,20
s1=Espessura do Corpo	1,00±0,04
s2=Espessura do Fundo	0,70
r1=Raio do Ombro	3,00
r2=Raio do Fundo	1,50
t =Reentrância do Fundo	0,50±0,20
L1=Largura do Anel Interno	1,50±0,50
ha=Altura do Anel Interno	0,25

Figura 13 - Características do frasco utilizado para a produção do produto na apresentação de 05 doses



MATERIAL : Vidro tipo I da primeira classe hidrolítica.
 COR DO VIDRO : Âmbar
 VOLUME : 6,5ml

Dimensional em milímetros (mm.)

d1=Diâmetro do Corpo	23,50±0,20
d2=Diâmetro Externo da Boca	19,85+0,20-0,30
d3=Diâmetro do Gargalo (máximo)	16,30
d4=Diâmetro Interno da Boca	12,60±0,20
h1=Altura Total	34,00±0,50
h2=Altura do Corpo (mínimo)	20,00
h3=Altura da Boca	8,60
h5=Altura da Aba	3,60±0,20
s1=Espessura do Corpo	1,00±0,04
s2=Espessura do Fundo	0,70
r1=Raio do Ombro	3,50
r2=Raio do Fundo	3,00±0,50
t=Reentrância do Fundo	0,30 (MAX)
L1=Largura do Anel Interno	1,50±0,50
ha=Altura do Anel Interno	0,25

Figura 14 - Características do Frasco Utilizado para a Produção do Produto na Apresentação de 10 Doses

Sendo a espessura do fundo do frasco a mesma para ambos os tipos de frascos, a diferença significativa que é encontrada nos dois é a reentrância do fundo e o raio do fundo, onde o frasco de 6,5mL possui uma reentrância de no máximo 0,30mm e um raio de fundo duas vezes maior, isto é, o frasco de 6,5mL possui uma base mais plana e conseqüentemente uma maior área de contato com a prateleira do liofilizador, o que teoricamente facilitaria a condução térmica.

Como descrito anteriormente, a dualidade entre o tipo de embalagem primária e o volume de produto envasado que se deseja liofilizar interfere diretamente nas taxas de congelamento, formação de cristais e taxas de sublimação. Acredita-se que esta modificação possa ser explorada de maneira positiva neste trabalho para a obtenção de um ciclo de liofilização de menor duração.

Foi observado através dos gráficos de liofilização dos lotes comerciais do produto na apresentação de 10 doses possuíam regiões em que a temperatura do produto ficava acima da temperatura da prateleira do liofilizador. Nos gráficos, a

temperatura do produto se mantinha constante enquanto não havia alteração na temperatura da prateleira do liofilizador. Isto leva a crer que a quantidade de energia necessária para a sublimação do gelo não estava sendo mais satisfatória nestas regiões, o que será explorada nesta dissertação.

A fim de provar que o ciclo podia ser reduzido, pequenas quantidades de vacina de lotes comerciais (com no mínimo 360 frascos por experimento) foram retiradas da linha de produção comercial e a etapa de liofilização foi realizada em um liofilizador piloto. Neste equipamento os ciclos de liofilização podem ser programados com variações de temperatura, pressão e tempos diferentes dos utilizados atualmente na produção de lotes comerciais.

Assim, as vacinas liofilizadas com ciclos de liofilização menores foram avaliadas e comparadas segundo os parâmetros de potência vacinal, umidade residual, termoestabilidade acelerada, aspecto e desempenho ao lote comercial de origem o qual foram processados em liofilizadores industriais com o ciclo de liofilização que é utilizado atualmente (mais longo). Desta forma, três experimentos foram conduzidos sem alteração na formulação do produto.

Pretendeu-se com estes experimentos diminuir o ciclo de liofilização da vacina viral em 20h de forma que se obtenha a liberação do liofilizador mais rapidamente e, assim, aumentar a capacidade de processamento de lotes na área de liofilização.

A partir de modificações na temperatura de congelamento, nas taxas de congelamento ou aquecimento e do tempo, o ciclo de liofilização será reduzido mantendo-se a pressão inalterada e idêntica a do ciclo comercial utilizado atualmente.

Por não se possuir equipamento para a medição da temperatura crítica do produto, optou-se em não se modificar a temperatura de sublimação na fase primária.

A fim de verificar o impacto final no produto a qual estará associada à formação de cristais durante o congelamento, espessura de produto no frasco, características do frasco e a velocidade de sublimação, os produtos obtidos após liofilização

foram analisados conforme os requisitos de qualidade estabelecidos pelas normas da Organização Mundial da Saúde.

2.2. O ciclo de liofilização comercial

O ciclo de liofilização utilizado para a obtenção do produto comercial possui 54h de duração.

Durante o envase, o produto é carregado no liofilizador com a temperatura da prateleira de +20°C, acima da temperatura em que se encontra o produto formulado no tanque de +5°C Esta prática é utilizada de forma que a umidade da sala não condense nas prateleiras do equipamento.

A partir de uma transferência de tecnologia realizada, foi possível carregar no liofilizador um produto diferente a temperaturas negativas devido a adequações realizadas na área.

Visualiza-se como uma oportunidade de melhoria no atual e futuro ciclo verificar através condições experimentais a possibilidade de se realizar o carregamento da vacina estudada nesta dissertação a temperaturas de prateleira mais brandas ou negativas.

O ciclo então é iniciado com uma rampa de temperatura até a temperatura preconizada de congelamento permanecendo nesta temperatura por um tempo definido de modo que haja a homogeneidade na temperatura do produto nos frascos. Nos ciclos experimentais foram diminuídas a temperatura de congelamento final para que fosse reduzido o tempo desta fase.

Após a diminuição da pressão da câmara, inicia-se a fase de secagem primária com o aumento da temperatura da prateleira. A partir de uma certa região do ciclo, nota-se que durante a liofilização o produto não mais recebe energia suficiente para continuar a sublimar o gelo que está nos frascos. Nos ciclos experimentais foram diminuídos os tempos desta região.

Após um tempo definido, aumenta-se mais a temperatura da prateleira para que a desorção possa ocorrer (secagem secundária). A temperatura nesta fase foi alterada em todos os ciclos experimentais a fim de compensar a diminuição do

ciclo proposto e se obter um produto com potência e umidade residual dentro dos parâmetros de qualidade.

Ao término do ciclo, os frascos são fechados em atmosfera inerte e estão prontos para serem retirados do liofilizador, receberem o selo de segurança (recravação), serem inspecionados e amostrados para análises e testes pelo controle de qualidade.

Os lotes da vacina comercial de onde foram retirados frascos com produto para gerar os lotes experimentais foram denominados de VAC-1, o qual foi dividido após envase em dois sublotes denominados de VAC-A e VAC-B devido a um fator inesperado durante o envase do lote comercial, e VAC-2.

A seguir encontram-se os ciclos experimentais propostos e as principais modificações para a redução do tempo deste ciclo de liofilização.

2.3. Experimento 1

O primeiro experimento foi realizado com uma bandeja com produto oriundo de um lote comercial envasado (VAC-1). Uma bandeja com 360 frascos foi encaminhada para a liofilização com o ciclo reduzido no liofilizador piloto. Este lote será chamado de VACEXP-1.

A prateleira do liofilizador foi ajustada para uma temperatura de +5°C e a bandeja foi carregada na prateleira do liofilizador. A escolha desta temperatura se deve por representar exatamente a temperatura em que o produto formulado fica sob controle no tanque durante o envase. A temperatura de +5°C é inferior à temperatura de +20°C utilizada atualmente no ciclo comercial.

O objetivo era de observar se a vacina poderia ser carregada à temperatura inferior àquela utilizada atualmente de forma a não prejudicar o aspecto e os parâmetros de qualidade finais do produto, principalmente a umidade residual, uma vez que cristais menores eram mais propensos a serem formados, o que dificultaria a sublimação na fase primária ou poderia levar à umidade residual insatisfatória do produto devido ao menor tempo de ciclo proposto.

Esta modificação na temperatura de carga do produto também poderia levar ao colapso do produto durante a secagem secundária aumentando o número de perdas por lote e/ou uma heterogeneidade dos parâmetros de qualidade por frasco, o que seria inaceitável.

Uma das vantagens de se carregar o produto à temperatura de +5°C é de se manter a temperatura igual tanto no tanque com o produto formulado quanto na prateleira do liofilizador. A temperatura para uma vacina viral é um fator crítico de processo que pode acelerar a degradação do vírus no produto formulado e verificado com o teste de potência.

A temperatura da prateleira foi então alterada para -47°C utilizando uma taxa de resfriamento de 0,6°C / min. Como veremos a seguir, a esta temperatura foi colocada a bandeja com os frascos do experimento 2.

O tempo da secagem primária em relação ao ciclo comercial foi então reduzido em 4:30h sem alteração da temperatura da prateleira do liofilizador nesta fase.

A fim de provar a maior eficiência que um frasco com maior contato com a prateleira possibilita para a diminuição do ciclo de liofilização, a pressão nas fases primária e secundária não foram alteradas em relação ao ciclo de liofilização utilizado para lotes comerciais, mantendo-a constante durante toda a fase de secagem.

Após a carga da vacina na prateleira do liofilizador, considerou-se este marco como sendo o tempo zero para a contagem do tempo do ciclo de liofilização. Com as modificações sugeridas, o primeiro ciclo proposto possuía 37h, 17h a menos do que o ciclo utilizado atualmente na produção de lotes comerciais.

2.4. Experimento 2

O segundo experimento foi realizado com uma bandeja com produto oriundo de um lote comercial envasado (VAC-1). Uma bandeja com 360 frascos foi encaminhada para a liofilização com o ciclo reduzido no liofilizador piloto. Este lote será chamado de VACEXP-2.

A bandeja foi colocada no liofilizador quando a temperatura da prateleira estava a -47°C . Desta forma foi simulada a colocação da última bandeja no liofilizador industrial e o início imediato do ciclo com temperatura de prateleira de -47°C . A escolha desta temperatura se deve por representar exatamente a temperatura em que outro produto viral oriundo de uma transferência de tecnologia também é carregado no liofilizador.

Ao se colocar a bandeja à temperatura de -47°C e iniciar imediatamente o ciclo de liofilização, poderíamos verificar se o tempo programado para que ocorresse a fase de congelamento seria suficiente para que ocorresse a homogeneização da temperatura do produto em todos os frascos, uma vez que, para os lotes comerciais, depois da última bandeja de produto carregado no liofilizador o ciclo de liofilização também é iniciado.

Como o liofilizador experimental possui quatro prateleiras, tínhamos então em uma prateleira o experimento 1 e em outra o experimento 2.

O objetivo era de se observar se a vacina poderia ser carregada à temperatura negativa de forma a não prejudicar o aspecto e os parâmetros de qualidade finais do produto. Os riscos de se obter um produto liofilizado com umidade residual insatisfatória, colapsado ou com heterogeneidade dos parâmetros de qualidade do produto neste caso eram maiores devido ao rápido congelamento. Porém, ao se congelar o produto a partir de temperaturas negativas se conseguiria diminuir ainda mais o ciclo de liofilização, pois a temperatura de carga do produto estaria muito próxima à temperatura final de congelamento necessária evitando, assim, uma rampa de congelamento de algumas horas.

Com isto, os experimentos 1 e 2 estavam no mesmo equipamento, foram processados com o mesmo ciclo de liofilização experimental e, portanto, ambos os experimentos poderiam ser facilmente comparados.

O ciclo de liofilização foi então iniciado no equipamento a partir da temperatura de prateleira de -47°C possuindo um tempo de secagem primária em relação ao ciclo comercial reduzido em 4:30h sem alteração da temperatura da prateleira do liofilizador nesta fase e sem alterações na pressão das fases primária e secundária.

Após a carga da vacina na prateleira do liofilizador, considerou-se este marco como sendo o tempo zero para a contagem do tempo do ciclo de liofilização. Com as modificações sugeridas, o primeiro ciclo proposto possuía 37h, 17h a menos do que o ciclo utilizado atualmente na produção de lotes comerciais.

2.5. Experimento 3

O terceiro experimento é relativo à vacina comercial, denominada aqui de VAC-2. Deste lote (VAC-2) se encaminhou duas bandejas (360 frascos cada) para a liofilização com o ciclo reduzido no liofilizador piloto. Este lote será chamado de VACEXP-3.

Como já se possuía os resultados de umidade residual e aspecto dos primeiros experimentos, as duas bandejas com produto do experimento 3 foram carregadas nas prateleiras do liofilizador quando a temperatura da prateleira estava com uma temperatura constante de -47°C .

Ao carregar o produto a temperaturas negativas, ocorre uma redução de 2:30h no tempo total do ciclo de liofilização quando comparado ao ciclo utilizado comercialmente, uma vez que não há mais uma rampa de diminuição de temperatura até -47°C .

O ciclo foi iniciado de forma que a temperatura programada para a fase de congelamento fosse atingida o mais rapidamente possível. Em relação aos primeiros experimentos, a temperatura da prateleira para a fase de congelamento foi diminuída ainda mais de forma a se obter um congelamento do produto mais rápido e homogêneo na prateleira do liofilizador.

Para atingir o objetivo de diminuição em 20h do ciclo comercial, após análise do comportamento térmico do produto no primeiro ciclo experimental e seus resultados de umidade residual e aspecto, foi possível propor novas alterações no ciclo.

- Nova diminuição do tempo de secagem primária. Quando analisado o ciclo dos experimentos 1 e 2 observou-se que a temperatura dos

produtos permanecia inalterada por um tempo ainda muito grande (acima de 5h), demonstrando o término da secagem do produto na temperatura de prateleira que se encontrava;

- Aumento gradativo da temperatura com taxa de aquecimento de 8°C/min na rampa de passagem da fase primária para a fase secundária, a fim de acelerar a passagem da fase primária para a fase secundária do ciclo de liofilização;
- Aumento da temperatura da prateleira da secagem secundária, devido a diminuição do tempo de ciclo e o receio de se obter uma umidade residual fora das especificações;
- Foram mantidas as mesmas temperaturas de prateleira e pressão que o ciclo experimental 1 e 2.

Após a carga da vacina na prateleira do liofilizador, considerou-se este marco como sendo o tempo zero para a contagem do tempo do ciclo de liofilização. O ciclo proposto atingia o objetivo principal do trabalho e possuirá 34h, 20h a menos do que o ciclo utilizado atualmente na produção de lotes comerciais.

2.6. Análises

É a qualidade de uma dada vacina que mantém sua potência, atividade, título, imunogenicidade, durante o armazenamento a temperaturas recomendadas e durante a exposição acidental a condições excepcionais. Fatores internos e externos, que influenciam a estabilidade e o tempo de vida (*shelf-life*) de vacinas virais são: a estabilidade da estrutura viral, temperatura, pH, meio de suspensão, ciclos de congelamento e aquecimento, agentes antisépticos e inativantes, exposição à luz, se são inativadas ou viva, atenuada. A mais importante é o próprio vírus, já que, dependendo-se da estabilidade da estrutura viral, antigenicidade e infectividade serão mais ou menos afetados (Peetermans, 1996). Para a diminuição do risco de um produto não conforme com as especificações as seguintes análises foram realizadas nos lotes comerciais e experimentais:

Avaliação de Aspecto

O aspecto do produto final foi avaliado segundo as diretrizes preconizadas internamente pelo fabricante do produto. Frascos contendo pastilhas mal formadas e/ou fora do padrão foram descartados e contabilizados como perdas oriundas da liofilização. As demais perdas como frascos com volume alterado, quebrados, sem rolha após a liofilização foram reprovados e não contabilizados como causa da alteração do ciclo de liofilização. A avaliação de aspecto é feita através de comparações do líofilo produzido a figuras de líofilos conformes.

Avaliação da Umidade Residual

Os testes de umidade residual da vacina experimental liofilizada foram determinados através do método de Karl-Fischer Coulométrico, seguindo a mesma rotina adotada para a vacina comercial (ABNT, 2010). O aparelho utilizado foi o “KARL FISCHER Coulometric KF titrator”, marca Mettler Toled, modelo C30, para a vacina experimental.

O teste consistiu em inicialmente fazer a análise do branco, utilizando 1,0 mL de reagente de Karl Fischer, inserindo a massa de água encontrada. A massa de cinco frascos da vacina foi medida e a média, calculada. A vacina experimental foi então dissolvida em 2,0 mL de reagente de Karl Fischer e injetado 1,0 mL da amostra dissolvida, na cela de titulação do equipamento. O valor de metade da massa média foi inserido para fins de cálculo da percentagem de água na amostra, após o término da titulação.

De acordo com os Mínimos Requerimentos da OMS para a umidade residual do produto em estudo, tanto o método de análise quanto o limite superior de umidade devem ser especificados pela autoridade nacional de controle. Geralmente, níveis de umidade abaixo de 2% são considerados satisfatórios (WHO, 1994). Para a vacina viral estudada, a umidade residual está preconizada para, no máximo, 3% para estar aprovada neste teste.

Avaliação do Teste de Potência e de Termoestabilidade

Os testes de potência do componente viral da vacina experimental e comercial foram determinados através da metodologia de 50% de Cultura de Células Infectadas por Dose (50% Cell Culture Infective Dose - CCID50), a mesma utilizada no uso na rotina de controle de qualidade do lote comercial segundo Procedimento Interno 0183 (2010) e 0186 (2012) de Bio-Manguinhos.

O teste de potência da vacina consiste em determinar a concentração de partículas virais, contidas em uma dose humana (DH), quando mantida de 2°C a 8°C, se liofilizada, ou a -70°C, quando retirada na etapa de formulação suficiente para a imunização humana.

Para tal, diluiu-se cada frasco de vacina utilizando fator 10 (1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000, 1:100000) e inocula-se em camundongos da linhagem NIH (National Institute of Health) sob anestesia inocular de forma intracerebral, 0,03mL de cada diluição, em um grupo de pelo menos 6 camundongos para cada diluição.

Durante o período de observação de 21 dias, todas as mortes devem ser anotadas e se realiza o cálculo.

O teste de termoestabilidade visa determinar o número de partículas virais, suficientes para a imunização humana, presentes em cada amostra da vacina liofilizada acondicionada em temperatura de 37°C durante 14 dias.

O teste consiste em acondicionar a vacina liofilizada à temperatura de 37°C por 14 dias, preparar uma suspensão celular de células Vero, diluir a vacina liofilizada, inocular a vacina diluída nas placas com a suspensão celular e incubar as placas em ambiente controlado.

Após o período de adsorção viral adicionar o *overlay*⁴, armazenar as placas em ambiente controlado e realizar o tratamento para a leitura.

Com o auxílio de um negatoscópio⁵, contar as plaques⁶ de cada poço da placa e realizar os cálculos necessários.

⁴ Overlay – Solução colocada sobre a camada celular após o período de adsorção viral.

⁵ Negatoscópio – Aparelho dotado de iluminação especial para perfeita observação de negativos ou chapas radiográficas.

A perda em termoestabilidade (diferença entre os títulos virais da vacina formulada em relação à vacina liofilizada, incubada a 37°C, por 14 dias) foi também monitorada e avaliada.

Os testes são de grande importância para a aprovação dos lotes: a potência está relacionada com a quantidade de vírus necessária para a imunização humana, a termoestabilidade na conservação da vacina durante o seu tempo de prateleira e os títulos das amostras retiradas antes e após liofilização (perda) avaliam a perda do número de partículas virais ocorridas nesta etapa.

O teste de potência e o teste de termoestabilidade foram realizados em quatro frascos de cada experimento e quatro frascos de cada vacina comercial, a mesma quantidade que é retirada de lotes comerciais. Devido a divisão do lote VAC-1, as análises foram realizadas com a mesma quantidade de frascos para os sublotos VAC-A e VAC-B.

Tendo por base os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), os valores são considerados satisfatórios para teste de potência e termoestabilidade quando:

- Os títulos médios dos frascos da vacina liofilizada estocada de 2°C a 8°C, e da vacina mantida a 37°C, por 14 dias, for maior ou igual a 3,73 Log₁₀ PFU/DH⁷ equivalente a 3 Log₁₀ LD₅₀⁸ por dose em camundongo;
- Não apresentar variação maior que 0,5 logaritmo, entre os resultados de cada frasco testado, tanto na vacina acondicionada em 2°C a 8°C, como para a vacina acondicionada em termoestabilidade;

⁶ Plaques – lesões de formato esférico, provenientes da infecção do vírus nas células. Também chamado de PFU (Plaque Forming Unit).

⁷ Log₁₀ PFU/DH - Unidade formadora de Placa (*Plaque Forming Unit*) em logaritmo na base 10 por dose humana.

⁸ Em toxicologia **dose letal mediana (DL₅₀ ou LD₅₀, do inglês *Lethal Dose*)** é a dose necessária de uma dada substância ou tipo de radiação para matar 50% de uma população em teste. A sua determinação é feita expondo cobaias a diferentes doses da substância a ser testada por um determinado período de tempo até se determinar aquela que mata apenas metade da população testada. O DL₅₀ é frequentemente usado como um indicador da toxicidade aguda de uma substância; quanto maior a dose que será letal, menos tóxica é considerada.

- Não apresentar uma diferença maior que 1 logaritmo entre a média do título da vacina acondicionado em 2°C a 8°C, e o título médio dos frascos da vacina acondicionada em termoestabilidade.

Todos os testes executados foram posteriormente comparados com os resultados da vacina comercial que deram origem aos lotes experimentais.

Avaliação de Desempenho

A avaliação de desempenho do ciclo de liofilização experimental foi realizada utilizando como referência o desempenho histórico obtido dos lotes comerciais, isto é, 95% dos frascos aprovados/lote por inspeção de aspecto e com as análises físico-químicas e biológicas aprovadas dos frascos amostrados.

2.7. Metodologia para aumento de capacidade de produção

2.7.1. A lógica da teoria das restrições (TOC) aplicada à produção de produtos liofilizados

Como visto anteriormente, para a TOC, aumentar o **Ganho**, reduzindo simultaneamente o **Inventário** e a **Despesa Operacional** deveria ser o objetivo de qualquer empresa, mas como a TOC pode ser utilizada para a produção de produtos liofilizados em uma empresa?

A metodologia foi de identificar o recurso gargalo, aperfeiçoar o uso de outros recursos utilizados na produção de produtos liofilizados e gerenciar o estoque em processo através de uma sincronização entre a área de processamento de produtos liofilizados e a área de embalagem e rotulagem.

Ao aplicar os passos da TOC como parte de um processo de melhoria contínua na produção de produtos liofilizados, podemos verificar:

1. Ao **Identificar** as restrições do sistema.

O processamento final de produtos liofilizados é realizado de forma semicontínua e em bateladas, isto é, os recursos para envasamento são utilizados continuamente até o carregamento total de um liofilizador.

O equipamento de liofilização uma vez carregado fica indisponível durante o ciclo de liofilização específico de cada produto, podendo chegar a semanas em alguns casos. Com isto, a linha de envase acaba possuindo uma capacidade ociosa devido a restrições da disponibilidade dos liofilizadores ou uma perda muito grande de tempo para a troca de campanha de produtos, o que no nosso caso seria muito raro uma vez que uma das restrições ao aumento produtivo no caso de produtos virais é a utilização dos equipamentos exclusivamente para este tipo de produto, que, em sua grande maioria, necessitam do processo de liofilização para manter a sua estabilidade e potência viral.

Os envases de produtos liofilizáveis são realizados, geralmente, uma vez por dia, o que, dependendo do produto e do tamanho do equipamento, implica na ociosidade dos liofilizadores por horas, entre a retirada de um lote do equipamento e a carga de outro no mesmo equipamento. Adicionalmente, a ociosidade de utilização do equipamento de liofilização é também função da quantidade de liofilizadores e da quantidade de produtos proposto.

Verifica-se que a principal restrição para o sistema de produção de produtos liofilizados é o próprio equipamento de liofilização.

2. Ao **Decidir como** explorar as restrições do sistema.

Disponibilidade de equipamento de liofilização - Será explorada a disponibilidade dos liofilizadores para a produção seguindo uma nova lógica de sequenciamento utilizando um ciclo de liofilização de menor tempo de duração de forma a disponibilizar mais rapidamente o liofilizador para uma nova carga de produto.

Os liofilizadores devem ser utilizados quanto a sua disponibilidade, por serem o recurso de capacidade restrita ou “gargalo” na cadeia produtiva, isto é, ao estarem disponíveis e prontos para carga devem ser utilizados. Sugere-se que o mesmo seja carregado no período compreendido entre 06 e 18h, isto é, que os envases ocorram neste período, disponibilizando o horário noturno para a atividade de recravação e revisão dos lotes, processos estes menos críticos ao processo produtivo.

3. Subordinar tudo o mais à decisão acima - Sendo o liofilizador nosso “gargalo” de produção, todas as outras atividades devem estar subordinadas a sua disponibilidade, respeitando as restrições de todo o sistema. Quando o liofilizador estiver disponível, funcionários e produto devem estar disponíveis para realizar a atividade de envasamento e conseqüente carregamento do equipamento.

4. Elevar as restrições do sistema – Os próximos passos seriam a etapa de recravação, a qual não poderá ser interrompida para que o gargalo esteja sempre disponível.

5. Se num passo anterior uma restrição foi quebrada, volte à primeira etapa, mas não deixe que a inércia cause uma restrição no sistema – Uma nova análise torna-se necessária com a entrada de novos produtos, da quantidade de produtos diferentes e novas demandas de produção, pois o foco sempre na melhoria contínua dos processos produtivos não pode ser estático.

2.7.2. A Lógica TPC para produção de produtos liofilizados

2.7.2.1. Determinando o tambor

Como já mencionado, o liofilizador é a maior restrição do processo produtivo dentro do sistema delimitado nesta dissertação para que uma empresa farmacêutica possa elevar seus ganhos e ampliar a possibilidade de atendimento da demanda de produtos liofilizáveis.

O liofilizador então foi considerado o recurso limitante do processo ou “gargalo”. O mesmo impõe o índice de produção de produtos liofilizados de toda a empresa e será considerado como o Tambor proposto pela TOC e ditará o ritmo de produção.

2.7.2.2. Determinando o pulmão

O pulmão de tempo representa a antecipação de determinadas operações anteriores ao gargalo no sentido de garantir a efetiva disponibilidade de material para o processamento quando da existência de tempo disponível deste. São projetados para proteger o ganho total do sistema contra eventos imprevistos.

O pulmão recurso para o processamento dos produtos na área de liofilização está diretamente ligado ao tempo de *holding time* dos produtos a serem processados e a disponibilidade dos equipamentos de liofilização. O pulmão recurso deve ser regido pelo tambor (liofilizador), isto é, quanto maior o tempo em que o produto possa esperar para ser envasado sem que haja perda na qualidade do mesmo maior poderá ser o estoque antes da área de envasamento para que não falte produto para a utilização dos liofilizadores.

2.7.2.3. Determinando a corda

A definição da corda representa exatamente a sincronização de todos os recursos de forma a garantir a efetividade do tambor, ou plano de produção, elaborado.

O objetivo da corda no caso da produção de produtos liofilizados foi de limitar o total de material liberado para a produção, evitando, com isso, problemas relacionados à má alocação dos recursos, à escassez dos mesmos quando efetivamente necessários, além de garantir que o *holding time* seja cumprido e a qualidade do produto assegurada.

Em resumo, os pulmões situados antes do recurso com restrição de capacidade (liofilizador) deverão processar o mais rápido possível os materiais advindos da primeira operação que será a formulação. Porém, as formulações devem ser controladas pela Corda que se expressa como o *holding time* de cada produto, de

acordo com a ordem de chegada destes. Uma vez que tais recursos possuem excesso de capacidade em relação ao liofilizador, eles não deverão ter dificuldades para seguir o programa.

Da mesma forma, os recursos não-restritivos localizados no roteiro de produção após o liofilizador estarão diretamente sob o controle deste, pois receberão apenas os lotes liberados pelo liofilizador. Como tais recursos geralmente têm folga no programa, não deverá haver nenhum problema também neste ponto. Logo, ordens de produção explícitas são necessárias apenas em alguns pontos específicos, como nos liofilizadores e nos locais de liberação de material para a fábrica (principalmente formulação e embalagem), por exemplo.

2.7.2.4. A subordinação

Como objetivo de possibilitar o aumento de capacidade o recurso gargalo foi alimentado, no caso os liofilizadores quando de sua disponibilidade, otimizando o uso dos recursos (envasadora, recravadora, etc).

Portanto, toda a produção de produtos liofilizados foi subordinada aos liofilizadores. O pulmão sempre possui lotes a serem processados.

A figura 15 demonstra a estratégia TPC para o processamento de produtos liofilizados.

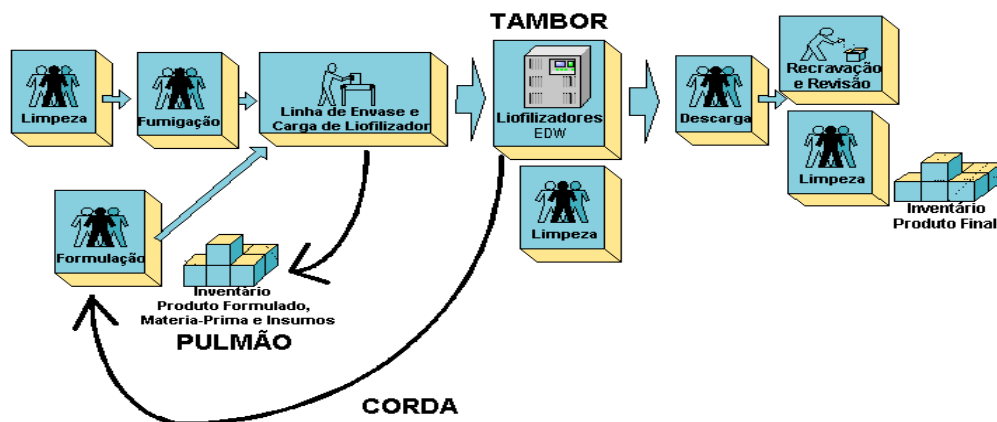


Figura 15 - Estratégia TPC para o processamento de produtos liofilizados

2.7.3. Sequenciamento

De forma a verificar a proposta de uma nova lógica de produção dos lotes liofilizados, foi realizado um estudo de caso com um determinado número de liofilizadores considerando o tamanho do ciclo de liofilização atual e o tempo do ciclo proposto na dissertação.

Os liofilizadores foram sequenciados para a produção da vacina viral deste trabalho com as seguintes premissas:

- O tempo de validação hoje utilizado para os processos não foi modificado;
- Utilizaram-se quatro equipamentos de liofilização cada um com capacidade de processar 40.000 frascos por ciclo de liofilização;
- O tempo de holding time dos produtos foi respeitado e quando foi possível um estoque mínimo foi considerado para alimentação do recurso gargalo;
- A produção será realizada em campanha de um mês (quatro semanas com cinco dias úteis cada);
- Para o estudo de caso foi considerada uma eficiência de 85% para a linha de envase, o que permitiria a carga completa de produto no liofilizador em 3h.
- Os tempos e componentes das formulações atuais não foram alterados;
- O tipo de tanque e conexão com a máquina de envase não foi alterado.

As premissas utilizadas são as mesmas na qual a produção dos lotes comerciais são processados atualmente. A diferença primordial estará no tempo em que o liofilizador permanecerá com o produto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Resultados dos Ciclos propostos de liofilização

3.1.1 Experimento 1

O primeiro experimento (VACEXP-1) foi relativo à vacina comercial, denominada aqui de VAC-1 a qual foi dividida após envase em dois sublotes (VAC-A e VAC-B) devido à falta de luz durante o envase do lote comercial.

O ciclo de liofilização proposto possuía 17 h a menos que o ciclo utilizado no lote comercial.

Avaliação do Aspecto das pastilhas do produto liofilizado

A avaliação de aspecto do lote é uma das primeiras avaliações executadas logo após a liofilização. O líofilo do lote experimental se apresentou compacto, sem rachaduras e soltando do frasco facilmente assim como o do lote comercial.

O desempenho de frascos aprovados no aspecto da pastilha foi superior a 98%. Este percentual de aprovação é equivalente ao histórico de lotes comerciais realizados.

Obteve-se um produto em aspecto igual ao produto comercial com 17h a menos de ciclo de liofilização.

Avaliação da Umidade Residual

O limite de Umidade Residual pós-liofilização preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para o produto estudado deve ser igual ou menor que 3%.

A tabela 2 apresenta os resultados obtidos de umidade residual do lote comercial (subdividido em VAC-A e VAC-B) e do lote experimental 1.

Tabela 2- Resultado teste de Umidade residual dos lotes comerciais e experimental

Resultados do Teste de Umidade Residual (%)				
Dados		Lotes Comerciais		Lote Experimental
		VAC-A	VAC-B	VACEXP-1
Temp. de carregamento		Comercial	Comercial	5°C
Tempo de liofilização		Comercial	Comercial	37h
Umidade Residual	Frasco 1	0,72%	0,79%	0,73%
	Frasco 2	0,72%	0,91%	0,52%
	Frasco 3	1,03%	0,70%	0,40%
	Frasco 4	1,02%	0,68%	0,41%
	Frasco 5	0,87%	0,81%	0,48%
Média		0,87%	0,78%	0,51%

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que os resultados do teste de umidade residual percentual variou de 0,72 a 1,03% para o lote comercial VAC-A e de 0,70 a 0,91% para o lote comercial VAC-B. Com relação aos valores médios observou-se 0,87 e 0,78% de umidade residual média, considerando-se um total de 5 frascos avaliados em cada caso, para os lotes VAC-A e VAC-B, respectivamente. Já com o lote experimental VACEXP-1, na temperatura de carregamento de 5°C pode-se observar valores variáveis de 0,40 a 0,73%, com resultado médio igual a 0,51%. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de umidade inferior ao limite de 3%, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), para este parâmetro. Também, para o lote experimental pode-se verificar um percentual médio inferior a 3%, com valores ainda inferiores aos lotes comerciais de origem.

Estes resultados indicam que o lote comercial está aprovado para ser comercializado assim como o lote experimental com relação à umidade residual.

A diminuição da umidade residual de lotes é desejada de forma que ao final do tempo de prateleira, hoje preconizado em dois anos, a umidade residual do produto permaneça abaixo de 3%.

Dois fatores devem ter contribuído para a diminuição da umidade residual do lote experimental, o tipo de cristal formado durante a fase de congelamento e o aumento da temperatura na fase secundária do ciclo de liofilização.

Como o ciclo comercial também é carregado à temperatura positiva na prateleira do liofilizador, a modificação na temperatura no final do ciclo deve possuir relação na obtenção dos resultados de umidade residual melhores do lote experimental.

A modificação da temperatura na etapa final do ciclo é um parâmetro crítico que pode resultar em uma umidade residual mais baixa, porém, um aquecimento demasiado do produto pode causar a diminuição na potência da vacina devido a degradação do vírus mesmo que seu aspecto ao final pareça íntegro.

Dessa forma, pode-se concluir que com relação à umidade residual os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos Requerimentos da OMS segundo este parâmetro.

Avaliação da Potência Produto Acabado a Granel

Os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) especifica que a potência do produto acabado a granel, isto é, da vacina formulada, seja igual ou maior que 5 Log 10 PFU/mL equivalente em LD50. O lote comercial VAC-1 após análise apresentou resultado de 6,18 Log 10 PFU/mL equivalente em LD50 sendo considerado aprovado para o envase.

Avaliação da Potência e termoestabilidade do Produto Final (liofilizado)

Os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) especifica que a potência do produto liofilizado seja maior ou igual a 3,73 Log 10 PFU/DH e que a especificação da termoestabilidade possua uma perda menor ou igual a 1 Log 10 PFU/DH.

Na Tabela 3 e tabela 4 encontram-se demonstrados os resultados do teste de potência e termoestabilidade do lote comercial e experimental.

Na tabela 3 e tabela 4 encontra-se demonstrado os resultados do teste de potência e termoestabilidade do lote comercial e experimental.

Tabela 3 - Resultados do teste de potência lotes comerciais e experimental

Resultados do Teste de Potência				
Dados		Lotes Comerciais		Lote Experimental
		VAC-A	VAC-B	VACEXP-1
Temp. de carregamento		Comercial	Comercial	5°C
Tempo de liofilização		Comercial	Comercial	37h
Potência (Log 10 PFU / DH)	Frasco 1	4,91	5,06	5,07
	Frasco 2	4,95	5,09	5,05
	Frasco 3	4,99	5,17	5,03
	Frasco 4	5,04	5,21	5,03
Média		4,97	5,13	5,05

Tabela 4 - Resultados do teste de termoestabilidade acelerada e perda média dos lotes comerciais e experimental 1

Resultados do Teste de Termoestabilidade Acelerada				
Dados		Lotes Comerciais		Lote Experimental
		VAC-A	VAC-B	VACEXP-1
Temp. de carregamento		Comercial	Comercial	5°C
Tempo de liofilização		Comercial	Comercial	37h
Termoestabilidade (Log 10 PFU / DH)	Frasco 1	4,61	4,76	4,73
	Frasco 2	4,69	4,77	4,59
	Frasco 3	4,74	4,79	4,74
	Frasco 4	4,77	4,84	4,60
Média		4,70	4,79	4,67
Média Perda		0,27	0,34	0,38

Os resultados apresentados na Tabela 3 mostram que os resultados do teste de potência variou de 4,91 a 5,04 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-A e de 5,06 a 5,21 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-B. Com relação aos valores médios observou-se 4,97 e 5,13 de potência média, considerando-se um total de 4 frascos avaliados em cada caso, para os lotes VAC-A e VAC-B, respectivamente. Já com o lote experimental VACEXP-1, na temperatura de carregamento de 5°C pode-se observar valores variáveis de 5,03 a 5,07 Log 10 PFU/DH, com resultado médio igual a 5,05 Log 10 PFU/DH. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de potência superior ao limite de 3,73 Log

10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

Estes resultados indicam que o lote comercial VAC-A ao permanecer mais tempo no liofilizador à temperatura positiva apresenta uma média de potência inferior ao lote VAC-B, que permaneceu sob temperatura controlada de +4°C.

O lote experimental apresenta-se com uma potência superior ao VAC-A e inferior ao VAC-B o que também está relacionado com o momento em que os frascos foram enviados ao liofilizador experimental, isto é, logo no início do envase.

De outra forma, as alterações no ciclo de liofilização experimental com um menor tempo e com uma temperatura maior na fase de secagem secundária não afetaram de forma significativa a potência média da vacina após a liofilização.

Dessa forma, pode-se concluir que com relação à potência os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), estando, portanto, aprovados para a comercialização neste parâmetro.

Os resultados apresentados na Tabela 4 mostram que os resultados da potência do teste de termoestabilidade acelerada variou de 4,61 a 4,77 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-A e de 4,76 a 4,84 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-B. Com relação aos valores médios observou-se 4,70 e 4,79 de potência média, considerando-se um total de 4 frascos avaliados em cada caso, para os lotes VAC-A e VAC-B, respectivamente. Já com o lote experimental VACEXP-1, na temperatura de carregamento de 5°C pode-se observar valores variáveis de 4,59 a 4,74 Log 10 PFU/DH, com resultado médio igual a 4,67 Log 10 PFU/DH. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de potência superior ao limite de 3,73 Log 10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

Na tabela 4 também se observa a perda média dos lotes comerciais e experimental com resultados de 0,27 Log 10 PFU/DH para a VAC-A, 0,34 Log 10 PFU/DH para VAC-B e 0,38 Log 10 PFU/DH para a VACEXP-1.

Ao se alterar o ciclo de liofilização, a vacina experimental apresentou uma potência média e uma perda de potência maior do que os lotes comerciais VAC-A e VAC-B, o que indica uma menor estabilidade a variações de temperatura.

Dessa forma, pode-se concluir que com relação à potência e a termoestabilidade acelerada os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), estando, portanto, aprovados para a comercialização neste parâmetro.

3.1.2 Experimento 2

O segundo experimento (VACEXP-2) foi relativo à vacina comercial, denominada de VAC-1 a qual foi dividida após envase em dois sublotes (VAC-A e VAC-B) devido à falta de luz durante o envase do lote comercial.

O ciclo de liofilização proposto possuía 17 h a menos que o ciclo utilizado no lote comercial.

Avaliação do Aspecto das pastilhas do Produto Liofilizado

O líofilo do lote experimental se apresentou compacto, sem rachaduras e soltando do frasco facilmente assim como o do lote comercial.

O desempenho de frascos aprovados no aspecto da pastilha foi superior a 98%. Este percentual de aprovação é equivalente ao histórico de lotes comerciais realizados.

Obteve-se um produto em aspecto igual ao produto comercial com 17h a menos de ciclo de liofilização.

Avaliação da Umidade Residual

O limite de Umidade Residual pós-liofilização preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para o produto estudado deve ser igual ou menor que 3%.

A tabela 5 apresenta os resultados obtidos de umidade residual do lote comercial (subdividido em VAC-A e VAC-B) e do lote experimental 2.

Tabela 5 - Resultado do teste de umidade residual dos lotes comerciais e experimental 2

Resultados do Teste de Umidade Residual (%)				
Dados		Lotes Comerciais		Lote Experimental
		VAC-A	VAC-B	VACEXP-2
Temp. de carregamento		Comercial	Comercial	-47°C
Tempo de liofilização		Comercial	Comercial	37h
Umidade Residual	Frasco 1	0,72%	0,79%	0,70%
	Frasco 2	0,72%	0,91%	0,94%
	Frasco 3	1,03%	0,70%	0,69%
	Frasco 4	1,02%	0,68%	0,73%
	Frasco 5	0,87%	0,81%	0,64%
Média		0,87%	0,78%	0,74%

Os resultados apresentados na Tabela 5 mostram que os resultados do teste de umidade residual percentual variou de 0,72 a 1,03% para o lote comercial VAC-A e de 0,70 a 0,91% para o lote comercial VAC-B. Com relação aos valores médios observou-se 0,87 e 0,78% de umidade residual média, considerando-se um total de 5 frascos avaliados em cada caso, para os lotes VAC-A e VAC-B, respectivamente. Já com o lote experimental VACEXP-2, na temperatura de carregamento de -47°C pode-se observar valores variáveis de 0,64 a 0,94%, com resultado médio igual a 0,74%. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de umidade inferior ao limite de 3%, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), para este parâmetro. Também, para o lote experimental pode-se verificar um percentual médio inferior a 3%, com valores ainda inferiores aos lotes comerciais de origem.

Estes resultados indicam que o lote comercial está aprovado para ser comercializado assim como o lote experimental com relação à umidade residual.

A diminuição da umidade residual de lotes é desejada de forma que ao final do tempo de prateleira, hoje preconizado em dois anos, a umidade residual do produto permaneça abaixo de 3%.

Em uma primeira análise, carregar o liofilizador a temperaturas negativas com este produto não influenciou os resultados de umidade residual. Esperava-se que com

a formação rápida de cristais pequenos a liofilização fosse dificultada principalmente na fase de sublimação.

O aumento da temperatura na fase secundária do ciclo de liofilização provavelmente foi a principal causa da diminuição da umidade residual do lote experimental em relação ao lote comercial de origem.

Igualmente ao experimento 1, uma modificação da temperatura na etapa final do ciclo é um parâmetro crítico que pode resultar em uma umidade residual mais baixa, porém, um aquecimento demasiado do produto pode causar a diminuição na potência da vacina devido a degradação do vírus mesmo que seu aspecto ao final pareça íntegro.

Dessa forma, pode-se concluir que com relação à umidade residual os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), estando, portanto, os lotes aprovados para a comercialização neste parâmetro.

Avaliação da Potência Produto Acabado a Granel

Os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) especifica que a potência do produto acabado a granel, isto é, da vacina formulada, seja igual ou maior que 5 Log 10 PFU/mL equivalente em LD50. O lote comercial VAC-1 após análise apresentou resultado de 6,18 Log 10 PFU/mL equivalente em LD50 sendo considerado aprovado para o envase.

Avaliação da Potência e termoestabilidade do Produto Final (liofilizado)

Os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) especifica que a potência do produto liofilizado seja maior ou igual a 3,73 Log 10 PFU/DH e que a especificação da termoestabilidade possua uma perda menor ou igual a 1 Log 10 PFU/DH.

Nas tabelas 6 e 7 encontram-se demonstrados os resultados do teste de potência e termoestabilidade do lote comercial e experimental.

Tabela 6 - Resultado teste de potência dos lotes comerciais e experimental 2

Resultados do Teste de Potência				
Dados		Lotes Comerciais		Lote Experimental
		VAC-A	VAC-B	VACEXP-2
Temp. de carregamento		Comercial	Comercial	-47°C
Tempo de liofilização		Comercial	Comercial	37h
Potência (Log 10 PFU / DH)	Frasco 1	4,91	5,06	5,05
	Frasco 2	4,95	5,09	5,14
	Frasco 3	4,99	5,17	5,09
	Frasco 4	5,04	5,21	5,17
Média		4,97	5,13	5,11

Tabela 7 - Resultados do teste de termoestabilidade Acelerada experimento 2

Resultados do Teste de Termoestabilidade Acelerada				
Dados		Lotes Comerciais		Lote Experimental
		VAC-A	VAC-B	VACEXP-2
Temp. de carregamento		Comercial	Comercial	-47°C
Tempo de liofilização		Comercial	Comercial	37h
Termoestabilidade (Log 10 PFU / DH)	Frasco 1	4,61	4,76	4,60
	Frasco 2	4,69	4,77	4,66
	Frasco 3	4,74	4,79	4,61
	Frasco 4	4,77	4,84	4,69
Média		4,70	4,79	4,64
Média Perda		0,27	0,34	0,47

Os resultados apresentados na Tabela 6 mostram que os resultados do teste de potência variou de 4,91 a 5,04 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-A e de 5,06 a 5,21 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-B. Com relação aos valores médios observou-se 4,97 e 5,13 de potência média, considerando-se um total de 4 frascos avaliados em cada caso, para os lotes VAC-A e VAC-B, respectivamente. Já com o lote experimental VACEXP-2, na temperatura de carregamento de -47°C pode-se observar valores variáveis de 5,05 a 5,17 Log 10 PFU/DH, com resultado médio igual a 5,11 Log 10 PFU/DH. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de potência superior ao limite de 3,73 Log

10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

O lote experimental apresenta-se com uma potência superior ao VAC-A e inferior ao VAC-B o que também está relacionado com o momento em que os frascos foram enviados ao liofilizador experimental, isto é, logo no início do envase.

Da mesma forma que o experimento 1, as alterações no ciclo de liofilização experimental com um menor tempo e com uma temperatura maior na fase de secagem secundária não afetaram de forma significativa a potência média da vacina após a liofilização.

Dessa forma, pode-se concluir que em relação à potência os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), estando, portanto, aprovados para a comercialização neste parâmetro.

Os resultados apresentados na Tabela 7 mostram que os resultados da potência do teste de termoestabilidade acelerada variou de 4,61 a 4,77 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-A e de 4,76 a 4,84 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-B. Com relação aos valores médios observou-se 4,70 e 4,79 de potência média, considerando-se um total de 4 frascos avaliados em cada caso, para os lotes VAC-A e VAC-B, respectivamente. Já com o lote experimental VACEXP-2, na temperatura de carregamento de -47°C pode-se observar valores variáveis de 4,60 a 4,69 Log 10 PFU/DH, com resultado médio igual a 4,64 Log 10 PFU/DH. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de potência superior ao limite de 3,73 Log 10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

Na tabela 7 também se observa a perda média dos lotes comerciais e experimental com resultados de 0,27 Log 10 PFU/DH para a VAC-A, 0,34 Log 10 PFU/DH para VAC-B e 0,47 Log 10 PFU/DH para a VACEXP-2.

Ao se alterar o ciclo de liofilização, a vacina experimental apresentou uma potência média e uma perda de potência maior do que os lotes comerciais VAC-A e VAC-B, o que indica uma menor estabilidade a variações de temperatura.

Dessa forma, pode-se concluir que com relação à potência e a termoestabilidade acelerada os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos

Requerimentos da OMS (WHO, 1994), estando, portanto, aprovados para a comercialização neste parâmetro.

3.1.3 Experimento 3

O terceiro experimento (VACEXP-3) foi relativo à vacina comercial, denominada de VAC-2.

O ciclo de liofilização proposto possuía 20 h a menos que o ciclo utilizado no lote comercial.

O ciclo utilizado confirmava a carga do produto com a temperatura de prateleira em -47°C e diminuiria o ciclo de liofilização em mais cinco horas esperando-se que o aspecto, a potência e a termoestabilidade acelerada final do produto tivesse dentro dos parâmetros preconizados pela OMS.

Avaliação do Aspecto das Pastilhas

O líofilo do lote experimental se apresentou compacto, sem rachaduras e soltando do frasco facilmente assim como o do lote comercial.

O desempenho de frascos aprovados no aspecto da pastilha foi superior a 98%. Este percentual de aprovação é equivalente ao histórico de lotes comerciais realizados.

Com a diminuição maior da fase de secagem primária (sublimação) proposta para o novo ciclo de liofilização corre-se o risco de todo o gelo não sublimar e ao se elevar a temperatura a valores positivos ocorrer o colapso do produto.

Porém, obteve-se um produto em aspecto igual ao produto comercial e com 20h a menos de ciclo de liofilização.

Avaliação da Umidade Residual

O limite de Umidade Residual pós-liofilização preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para o produto estudado deve ser igual ou menor que 3%.

A tabela 8 apresenta os resultados obtidos de umidade residual do lote comercial VAC-2 e do lote experimental 3 (VACEXP-3).

Tabela 8 - Resultado do teste de Umidade residual lotes comercial e experimental relativo ao terceiro experimento

Resultados do Teste de Umidade Residual (%)			
Dados		Lotes Comercial	Lote Experimental
		VAC-2	VACEXP-3
Temp. de carregamento		Comercial	-47°C
Tempo de liofilização		Comercial	34h
Umidade Residual	Frasco 1	0,73%	0,68%
	Frasco 2	0,88%	0,67%
	Frasco 3	0,67%	0,99%
	Frasco 4	0,84%	0,73%
	Frasco 5	0,74%	*
Média		0,77%	0,77%

* Foram analisados quatro frascos do lote experimental.

Os resultados apresentados na Tabela 8 mostram que o teste de umidade residual percentual variou de 0,73 a 0,88% para o lote comercial VAC-2. Com relação ao valor médio observou-se 0,77% de umidade residual média, considerando-se um total de 5 frascos avaliados. Já com o lote experimental VACEXP-3, na temperatura de carregamento de -47°C e com o ciclo de liofilização reduzido em 20h pode-se observar valores variáveis de 0,67 a 0,99%, com resultado médio igual a 0,77% quando se avaliou 4 frascos. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de umidade inferior ao limite de 3%, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), para este parâmetro. Também, para o lote experimental pode-se verificar um percentual médio inferior a 3%.

Estes resultados indicam que o lote comercial está aprovado para ser comercializado assim como o lote experimental com relação à umidade residual.

Carregar o liofilizador a temperaturas negativas com este produto e diminuir o ciclo de liofilização em 20h não afetou a umidade final do produto em estudo. Esperava-se que com a diminuição do ciclo a umidade residual fosse ligeiramente mais alta para o lote experimental.

Igualmente aos demais experimentos, uma modificação da temperatura na etapa final do ciclo é um parâmetro crítico que pode afetar negativamente a potência da vacina devido a degradação do vírus mesmo que seu aspecto ao final pareça íntegro.

Dessa forma, pode-se concluir que com relação à umidade residual os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), estando, portanto, os lotes aprovados para a comercialização neste parâmetro.

Avaliação da Potencia do Produto Acabado a granel

Os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) especifica que a potência do produto acabado a granel, isto é, da vacina formulada, seja igual ou maior que 5 Log 10 PFU/mL equivalente em LD50. O lote comercial VAC-2 após análise apresentou resultado de 6,19 Log 10 PFU/mL equivalente em LD50 sendo considerado aprovado para o envase.

Avaliação da Potência e termoestabilidade do Produto Final (liofilizado)

Os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) especifica que a potência do produto liofilizado seja maior ou igual a 3,73 Log 10 PFU/DH e que a especificação da termoestabilidade possua uma perda menor ou igual a 1 Log 10 PFU/DH.

Nas tabelas 9 e 10 encontram-se demonstrados os resultados do teste de potência e termoestabilidade do lote comercial e experimental.

Tabela 9 - Resultados do teste de potência dos lotes comercial e experimental relativo ao terceiro experimento

Resultados do Teste de Potência			
Dados		Lotes Comercial	Lote Experimental
		VAC-2	VACEXP-3
Temp. de carregamento		Comercial	-47°C
Tempo de liofilização		Comercial	34h
Potência (Log 10 PFU / DH)	Frasco 1	4,97	4,69
	Frasco 2	5,02	4,74
	Frasco 3	5,09	4,77
	Frasco 4	5,10	4,89
Média		5,04	4,77

Tabela 10 - Resultados do teste de termoestabilidade acelerada e perda média dos lotes comercial e experimental relativo ao terceiro experimento

Resultados do Teste de Termoestabilidade Acelerada			
Dados		Lotes Comercial	Lote Experimental
		VAC-2	VACEXP-3
Temp. de carregamento		Comercial	-47°C
Tempo de liofilização		Comercial	34h
Termoestabilidade (Log 10 PFU / DH)	Frasco 1	4,61	4,16
	Frasco 2	4,63	4,26
	Frasco 3	4,70	4,26
	Frasco 4	4,79	4,37
Média		4,68	4,26
Média Perda		0,36	0,51

Os resultados apresentados na Tabela 9 mostram que os resultados do teste de potência variou de 4,97 a 5,10 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-2 com valor médio de 5,04 Log 10 PFU/DH de potência média, considerando-se um total de 4 frascos avaliados. Já com o lote experimental VACEXP-3, na temperatura de carregamento de -47°C e com menos 20h de ciclo de liofilização pode-se observar valores variáveis de 4,69 a 4,89 Log 10 PFU/DH, com resultado médio igual a 4,77 Log 10 PFU/DH. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de

potência superior ao limite de 3,73 Log 10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

O lote experimental apresenta-se com uma potência inferior ao VAC-2, o que pode indicar que o aumento na taxa de aquecimento da secagem primária para a secundária realizada neste ciclo necessita de estudos complementares. Os parâmetros tempo e temperatura utilizada na secagem primária ao final do ciclo continuam sendo preocupantes, o que pode estar causando uma diminuição na potência do produto.

Dessa forma, pode-se concluir que em relação à potência os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), estando, portanto, aprovados para a comercialização neste parâmetro.

Os resultados apresentados na Tabela 10 mostram que os resultados da potência do teste de termoestabilidade acelerada variou de 4,61 a 4,79 Log 10 PFU/DH para o lote comercial VAC-2 com valor médio de 4,68 de potência média, considerando-se um total de 4 frascos avaliados. Já com o lote experimental VACEXP-3, na temperatura de carregamento de -47°C pode-se observar valores variáveis de 4,16 a 4,37 Log 10 PFU/DH, com resultado médio igual a 4,26 Log 10 PFU/DH. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de potência superior ao limite de 3,73 Log 10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

Na tabela 10 também se observa a perda média do lote comercial e experimental com resultados de 0,36 Log 10 PFU/DH para a VAC-2 e 0,51 Log 10 PFU/DH para a VACEXP-3.

Ao se alterar o ciclo de liofilização, a vacina experimental apresentou uma potência média e uma perda de potência maior do que o lote comercial VAC-2 o que indica uma menor estabilidade a variações de temperatura. Pode-se atrelar este aumento de perda de potência à modificação executada aumentando a taxa de aquecimento da fase primária para a secundária deste ciclo. Esta taxa precisa ser melhor equacionada, assim como, a temperatura da fase de secagem secundária.

Dessa forma, pode-se concluir que em relação à potência e a termoestabilidade acelerada os lotes apresentaram-se em conformidade com os Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), estando, portanto, aprovados para a comercialização neste parâmetro.

3.2 Conclusões dos ciclos propostos de liofilização

A tabela 11 apresenta os resultados das médias dos lotes comerciais e experimentais de forma resumida.

Tabela 11 - Resultados das médias de umidade residual, potência e termoestabilidade para os lotes comerciais e experimentais

Resultado das Médias dos Testes Realizados						
Dados	Lotes comerciais			Lotes Experimentais		
	VAC-A	VAC-B	VAC-2	VACEXP-1	VACEXP-2	VACEXP-3
Temp. de carregamento	+20	+20	+20	+5°C	-47°C	-47°C
Tempo de liofilização	54h	54h	54h	37h	37h	34h
Diferença Tempo	0	0	0	17h	17h	20h
Umidade Residual (%)	0,87	0,78	0,77	0,51	0,74	0,77
Potência (Log 10 PFU/DH)	4,97	5,13	5,04	5,05	5,11	4,77
Termoestabilidade (Log 10 PFU/DH)	4,7	4,79	4,68	4,67	4,64	4,26
Perda (Log 10 PFU/DH)	0,27	0,34	0,36	0,38	0,47	0,51

Os resultados apresentados na Tabela 11 mostram que os resultados do teste de umidade residual percentual médio variou de 0,77 a 0,87% para os lotes comerciais VAC-A, VAC-B e VAC-2. Já com os lotes experimentais VACEXP-1, VACEXP-2 e VACEXP-3 os resultados do teste de umidade residual percentual médio apresentou valores de 0,51%, na temperatura de carregamento de +5°C e ciclo de liofilização reduzido em 17h, 0,74%, na temperatura de carregamento de -47°C e ciclo de liofilização reduzido em 17h, e 0,77% na temperatura de carregamento de -47°C e ciclo de liofilização reduzido em 20h, respectivamente. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de umidade inferior ao

limite de 3%, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994), para este parâmetro. Também, para os lotes experimentais pode-se verificar um percentual médio inferior a 3%, com valores ainda inferiores aos lotes comerciais de origem.

Estes resultados indicam que o lote comercial está aprovado para ser comercializado assim como os lotes experimentais com relação à umidade residual.

A figura 16 apresenta o gráfico da média de umidade residual dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo de liofilização.

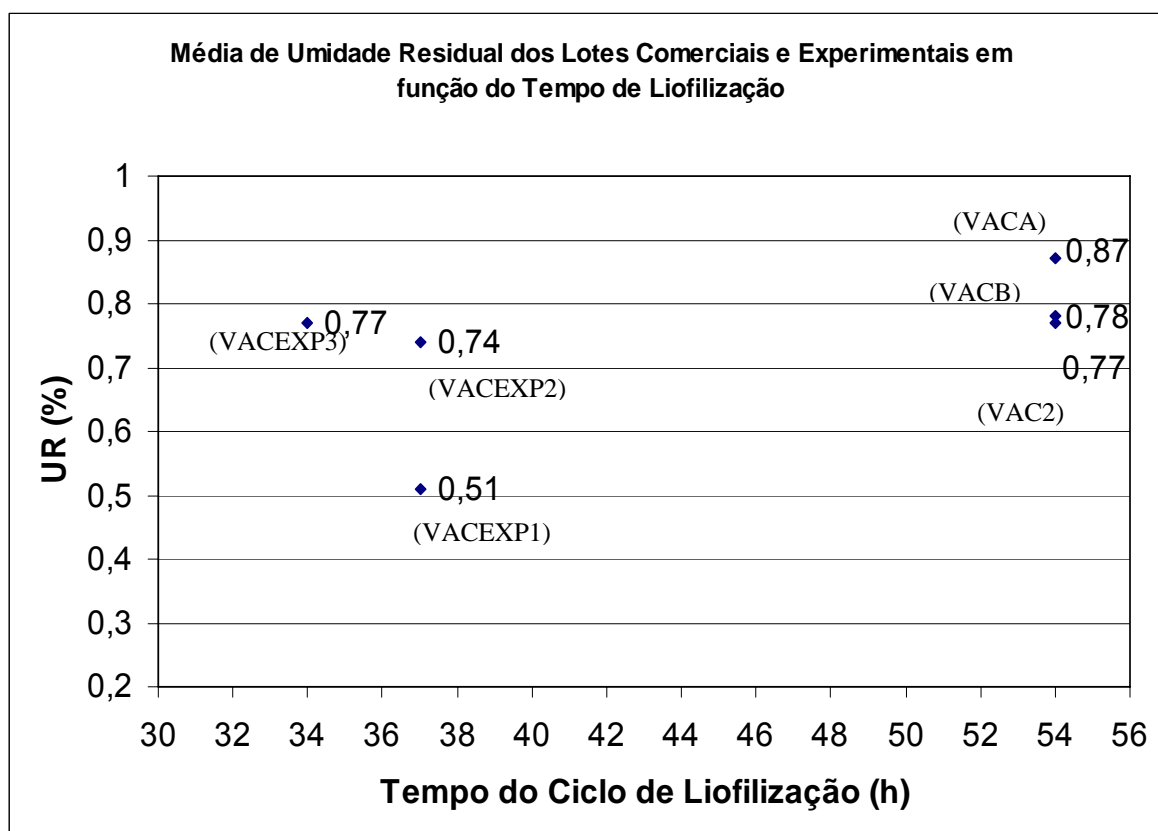


Figura 16 - Comparativo entre médias de umidade residual dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo de liofilização

Os valores na figura 16 mostram que os resultados dos lotes experimentais com tempo de ciclo de liofilização de 37h e 34h apresentaram resultados menores ou de igual valor de umidade residual média quando comparados aos resultados da vacina comercial com tempo de ciclo de liofilização de 54h.

Para as mesmas condições impostas aos experimentos 1 e 2, isto é, lotes liofilizados ao mesmo tempo no liofilizador piloto e diferenciados pela temperatura de carregamento (+5°C e -47°C), verifica-se que a umidade residual da vacina carregada a -47°C ($UR_{\text{média}} = 0,74\%$) foi superior à da vacina carregada a +5°C ($UR_{\text{média}} = 0,51\%$).

Este resultado reforça a importância da velocidade de congelamento do produto, uma vez que, um congelamento mais rápido pode induzir a formação de cristais menores o que posteriormente irá dificultar a secagem na fase primária do processo de liofilização.

Ao se comparar os resultados de umidade residual média obtidos para os lotes experimentais 1 e 2 aos lotes comerciais de origem VAC-A e VAC-B, os resultados dos lotes experimentais se apresentaram melhores. Isto demonstra que as alterações sugeridas no ciclo de liofilização com 17h a menos que o ciclo comercial após o congelamento se encontram melhor adequadas ao produto estudado.

No caso do experimento 3, a umidade residual média do lote comercial e experimental foram iguais.

O resultado do experimento 3 demonstra que para a avaliação da umidade residual o ciclo de liofilização sugerido com menos 20h e utilizando um carregamento desta vacina a temperatura de -47°C se encontra bem dimensionado para esta vacina e atende aos objetivos propostos nesta dissertação.

Pode-se então concluir que as alterações propostas no ciclo de liofilização com tempos de 17h e 20h a menos do que o ciclo comercial utilizado atualmente foram bem sucedidas ao se avaliar os resultados de umidade residual.

Os resultados apresentados na Tabela 11 mostram também que os resultados do teste de potência médio variou de 4,97 a 5,13 Log 10 PFU/DH para os lotes comerciais VAC-A, VAC-B e VAC-2. Já com os lotes experimentais VACEXP-1, VACEXP-2 e VACEXP-3 os resultados do teste de potência médio apresentou valores de 5,05 Log 10 PFU/DH, na temperatura de carregamento de +5°C e ciclo de liofilização reduzido em 17h, 5,11 Log 10 PFU/DH, na temperatura de

carregamento de -47°C e ciclo de liofilização reduzido em 17h, e 4,77 Log 10 PFU/DH na temperatura de carregamento de -47°C e ciclo de liofilização reduzido em 20h, respectivamente. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de potência superior ao limite de 3,73 Log 10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

Estes resultados indicam que o lote comercial está aprovado para ser comercializado assim como os lotes experimentais com relação à umidade residual.

A figura 17 apresenta o gráfico da média de umidade residual dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo de liofilização.

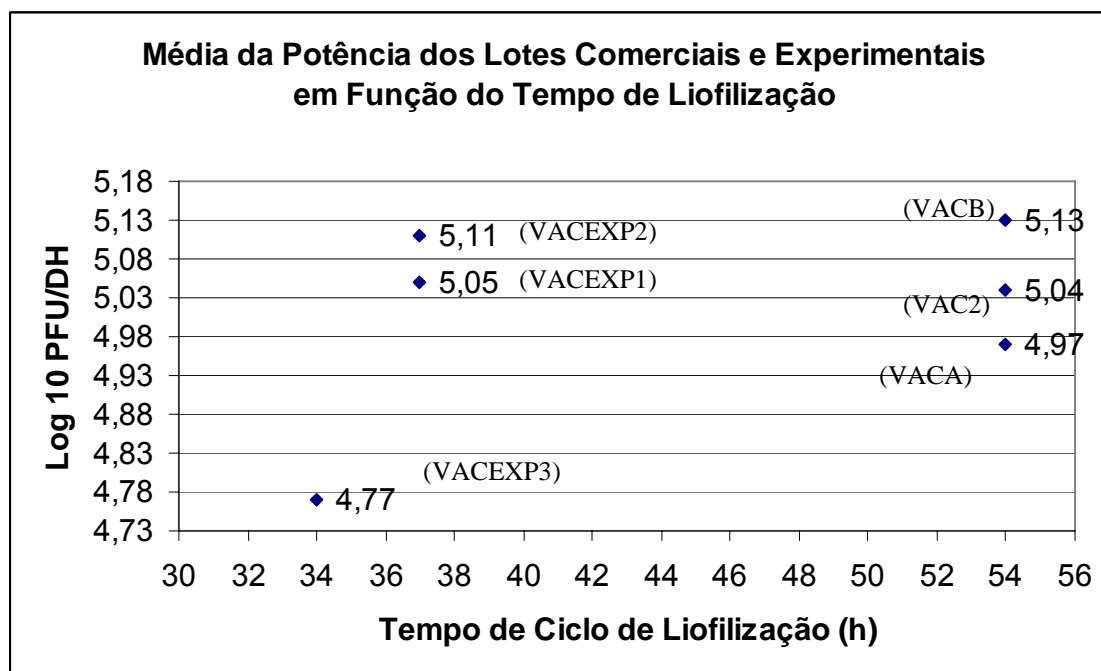


Figura 17 - Comparativo das médias de potência dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo do ciclo de liofilização

Os valores na figura 17 mostram que os resultados dos lotes experimentais apresentaram valores de média de potência próximos aos lotes comerciais para o ciclo de liofilização reduzido de 17h e valor inferior com a redução do ciclo de liofilização para 20h.

Verifica-se pela figura 17 que todos os resultados estão satisfatórios quanto a potência (Maior ou igual a 3,73 Log 10 PFU/DH equivalente em LD50).

O resultado dos experimentos 1 e 2 demonstram que para a avaliação da potência o ciclo de liofilização sugerido com menos 17h e utilizando um carregamento desta vacina a temperatura de -47°C ou $+5^{\circ}\text{C}$ encontra-se bem dimensionado para esta vacina.

O resultado do experimento 3 demonstra que para a avaliação da potência o ciclo de liofilização sugerido com menos 20h e utilizando um carregamento desta vacina a temperatura de -47°C na prateleira do equipamento apresenta a menor potência de todos os lotes. A alteração na taxa de aquecimento da fase primária para a secundária e/ou a temperatura de final de ciclo na fase secundária possivelmente são as principais causas para a obtenção de uma potência menor quando comparada aos demais lotes.

Conclui-se que para uma diminuição de 17h no ciclo de liofilização, seja utilizando uma temperatura de carregamento positiva ou negativa, a potência da vacina se mantém a valores próximos ao do lote comercial. Para uma redução de 20h no ciclo comercial, observa-se uma redução maior na potência da vacina. Mesmo estando dentro dos parâmetros preconizados pela OMS, alterações na taxa de aquecimento e/ou na temperatura de final de ciclo necessita de ajustes a fim de aumentar a potência final do lote.

Os resultados apresentados na Tabela 11 mostram também que os resultados do teste de termoestabilidade média variou de 4,68 a 4,79 Log 10 PFU/DH para os lotes comerciais VAC-A, VAC-B e VAC-2. Já com os lotes experimentais VACEXP-1, VACEXP-2 e VACEXP-3 os resultados do teste de termoestabilidade média apresentou valores de 4,67 Log 10 PFU/DH, na temperatura de carregamento de $+5^{\circ}\text{C}$ e ciclo de liofilização reduzido em 17h, 4,64 Log 10 PFU/DH, na temperatura de carregamento de -47°C e ciclo de liofilização reduzido em 17h, e 4,26 Log 10 PFU/DH na temperatura de carregamento de -47°C e ciclo de liofilização reduzido em 20h, respectivamente. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de potência superior ao limite de 3,73 Log 10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

Estes resultados indicam que o lote comercial está aprovado para ser comercializado assim como os lotes experimentais com relação à umidade residual.

Também na Tabela 11, a perda média da potência variou de 0,27 a 0,36 Log 10 PFU/DH para os lotes comerciais VAC-A, VAC-B e VAC-2. Já com os lotes experimentais VACEXP-1, VACEXP-2 e VACEXP-3 os resultados de perda média apresentou valores de 0,38 Log 10 PFU/DH, na temperatura de carregamento de +5°C e ciclo de liofilização reduzido em 17h, 0,47 Log 10 PFU/DH, na temperatura de carregamento de -47°C e ciclo de liofilização reduzido em 17h, e 0,51 Log 10 PFU/DH na temperatura de carregamento de -47°C e ciclo de liofilização reduzido em 20h, respectivamente. Esses resultados indicam, em todos os casos, um valor de perda inferior ao limite de 1 Log 10 PFU/DH, preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994) para este parâmetro.

A figura 18 apresenta o gráfico de termoestabilidade dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo de liofilização.

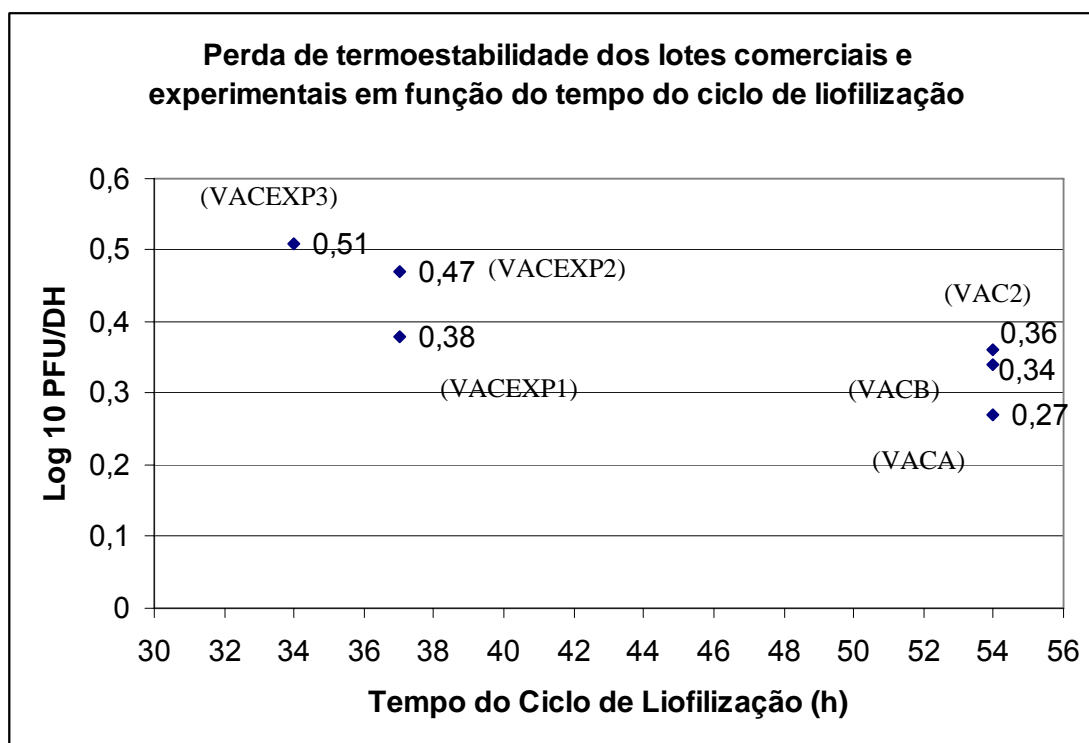


Figura 18 - Comparativo entre médias de perda de termoestabilidade acelerada dos lotes comerciais e experimentais em função do tempo de liofilização

Os valores na figura 18 mostram que o resultado do lote experimental 1 apresenta um pequeno aumento no valor de perda média quando comparado aos lotes comerciais para o ciclo de liofilização reduzido de 17h com carregamento de prateleira a temperatura de +5°C. Para o experimento 2, observa-se uma perda maior de potência após o teste de termoestabilidade o que nos remete ao carregamento da vacina a -47°C uma vez que os lotes experimentais 1 e 2 foram processados com o mesmo ciclo de liofilização reduzido em 17h.

O experimento 3 apresenta a maior perda de potência por termoestabilidade de todos os lotes.

Verifica-se pela figura 18 que todos os resultados estão satisfatórios quanto a perda de termoestabilidade acelerada (perda menor ou igual a 1 Log 10 PFU/DH equivalente em LD50). Verifica-se que quanto menor o tempo do ciclo de liofilização proposto a perda por termoestabilidade acelerada é aumentada.

Para o experimento 1 carregado no liofilizador a +5°C houve um pequeno aumento na perda por termoestabilidade do produto muito próximo aos resultados dos lotes comerciais.

Ao se comparar o experimento 1 e 2 diferenciados pela temperatura de carga no liofilizador, verifica-se que a perda por termoestabilidade é maior para o experimento 2.

O lote experimental 3 apresentou a maior perda por termoestabilidade de todos os lotes.

Novamente observa-se que a formação de cristais durante a fase de congelamento e/ou as alterações na taxa de aquecimento e na temperatura final de liofilização exercem influência sobre o produto viral.

3.3 Resultados para o estudo de caso proposto

A figura 19 demonstra o sequenciamento de produção de quatro liofilizadores por semana com o ciclo de liofilização de 54h de forma a utilizar mais vezes o equipamento para processar lotes da vacina viral deste trabalho.

De acordo com a figura 19, o tempo de ciclo de liofilização é iniciado logo após o fim do envase, isto é, todo o equipamento se encontra carregado com a vacina em suas prateleiras e inicia-se o ciclo automático de 54h.

Campanha de Vacina A Utilizando 4 Liofilizadores							
Liof	I e II	III e IV		I e II	III e IV		
Hora	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
06:00	Lavagem	Lavagem		Lavagem	Lavagem		
07:00	Início Envase 1	Início Envase 3		Início Envase 5	Início Envase 7		
08:00	Envase 1	Envase 3		Envase 5	Envase 7		
09:00	Envase 1	Envase 3		Envase 5	Envase 7		
10:00	Fim Envase 1	Fim Envase 3		Fim Envase 5	Fim Envase 7		
11:00	Fim limpeza	Fim limpeza		Fim limpeza	Fim limpeza		
12:00	Lavagem	Lavagem		Lavagem	Lavagem		
13:00	Início Envase 2	Início Envase 4		Início Envase 6	Início Envase 8		
14:00	Envase 2	Envase 4		Envase 6	Envase 8		
15:00	Envase 2	Envase 4		Envase 6	Envase 8		
16:00	Fim Envase 2	Fim Envase 4		Fim Envase 6	Fim Envase 8		
17:00	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza		
18:00			Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador		Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador
19:00			Início Recravação 1	Início Recravação 3		Início Recravação 5	Início Recravação 7
20:00			Recravação 1	Recravação 3		Recravação 5	Recravação 7
21:00			Recravação 1	Recravação 3		Recravação 5	Recravação 7
22:00			Fim Recravação 1	Fim Recravação 3		Fim Recravação 5	Fim Recravação 7
23:00			Fim limpeza	Fim limpeza		Fim limpeza	Fim limpeza
00:00			Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador		Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador
01:00			Início Recravação 2	Início Recravação 4		Início Recravação 6	Início Recravação 8
02:00			Recravação 2	Recravação 4		Recravação 6	Recravação 8
03:00			Recravação 2	Recravação 4		Recravação 6	Recravação 8
04:00			Fim Recravação 2	Fim Recravação 4		Fim Recravação 6	Fim Recravação 8
05:00			Fim limpeza	Fim limpeza		Fim limpeza	Fim limpeza

Figura 19 - Sequenciamento de quatro liofilizadores utilizando ciclo de liofilização com 54h de duração

Considerando apenas dias úteis de produção (sem a utilização de sábados e domingos) verifica-se que é possível realizar 8 bateladas semanais utilizando-se quatro equipamentos de liofilização. Ao se considerar quatro semanas em um mês, verifica-se que é possível a realização de 32 lotes deste produto/mês.

A figura 20 demonstra o sequenciamento de produção dos liofilizadores por semana com o ciclo de liofilização de 34h proposto nesta dissertação.

De acordo com a figura 20, o tempo de ciclo de liofilização é também iniciado logo após o fim do envase, isto é, todo o equipamento se encontra carregado com a vacina em suas prateleiras e inicia-se o ciclo automático de 34h.

Considerando apenas dias úteis de produção (sem a utilização de sábados e domingos) verifica-se que é possível realizar 10 bateladas semanais utilizando-se quatro equipamentos de liofilização. Ao se considerar quatro semanas em um mês, torna-se possível a realização de 40 lotes deste produto/mês.

Campanha de Vacina A Utilizando 4 Liofilizadores							
Liof	I e II	III e IV	I e II	III e IV	I e II	Sábado	Domingo
Hora	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta		
06:00	Lavagem	Lavagem	Lavagem	Lavagem	Lavagem		
07:00	Início Envase 1	Início Envase 3	Início Envase 5	Início Envase 7	Início Envase 9		
08:00	Envase 1	Envase 3	Envase 5	Envase 7	Envase 9		
09:00	Envase 1	Envase 3	Envase 5	Envase 7	Envase 9		
10:00	Fim Envase 1	Fim Envase 3	Fim Envase 5	Fim Envase 7	Fim Envase 9		
11:00	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza		
12:00	Lavagem	Lavagem	Lavagem	Lavagem	Lavagem		
13:00	Início Envase 2	Início Envase 4	Início Envase 6	Início Envase 8	Início Envase 10		
14:00	Envase 2	Envase 4	Envase 6	Envase 8	Envase 10		
15:00	Envase 2	Envase 4	Envase 6	Envase 8	Envase 10		
16:00	Fim Envase 2	Fim Envase 4	Fim Envase 6	Fim Envase 8	Fim Envase 10		
17:00	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza		
18:00		Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador	
19:00		Início Recravação 1	Início Recravação 3	Início Recravação 5	Início Recravação 7	Início Recravação 9	
20:00		Recravação 1	Recravação 3	Recravação 5	Recravação 7	Recravação 9	
21:00		Recravação 1	Recravação 3	Recravação 5	Recravação 7	Recravação 9	
22:00		Fim Recravação 1	Fim Recravação 3	Fim Recravação 5	Fim Recravação 7	Fim Recravação 9	
23:00		Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	
00:00		Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador	Descarga Liofilizador	
01:00		Início Recravação 2	Início Recravação 4	Início Recravação 6	Início Recravação 8	Início Recravação 10	
02:00		Recravação 2	Recravação 4	Recravação 6	Recravação 8	Recravação 10	
03:00		Recravação 2	Recravação 4	Recravação 6	Recravação 8	Recravação 10	
04:00		Fim Recravação 2	Fim Recravação 4	Fim Recravação 6	Fim Recravação 8	Fim Recravação 10	
05:00		Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	Fim limpeza	

Figura 20 - Sequenciamento de quatro liofilizadores utilizando ciclo de liofilização com 34h de duração

A tabela 12 demonstra o número de doses produzidas por mês utilizando-se quatro liofilizadores com capacidade de 400.000 doses de vacina viral e com tempos de ciclo de liofilização de 54h e 34h, assim como o aumento de capacidade produtiva quando se reduz o tempo de processamento no gargalo de produção.

Tabela 12 - Aumento percentual de produção utilizando o novo ciclo de liofilização

Produto	Número Lotes/mês	Número de Doses /mês
Vacina com 54h de ciclo	32	12.800.000
Vacina com 34h de ciclo	40	16.000.000
Aumento de Capacidade	25%	

Pela tabela 12 verifica-se com o ciclo de liofilização de 54h que é possível realizar 12.800.000 doses de vacina viral por mês enquanto que para um ciclo de

liofilização com 34h de duração o número de doses aumenta para 16.000.000 doses por mês.

O aumento de 25% representa uma diferença de 3.200.000 doses da vacina viral estudada neste trabalho/mês. O sequenciamento proposto utilizando as premissas da TOC atinge o objetivo da dissertação de aumento de capacidade para este produto.

Ao se diminuir o tempo de processamento do gargalo (liofilizador), o sistema ganha como um todo, em quantidade de lotes produzidos em menos tempo, em maior quantidade de produto disponível para a embalagem e conseqüentemente ao mercado. O que pela Teoria das Restrições seria um ganho de capacidade não somente no gargalo, mas no sistema fabril como um todo.

Geralmente, os liofilizadores não possuem um único produto a processar, e sim um *mix* de produtos que concorrem por sua disponibilidade. Um tempo mais curto de ciclo de liofilização em um destes produtos também disponibiliza o equipamento mais vezes para a produção de outros produtos que concorrem pelo recurso gargalo. Isto é, ao aumentar em 25% ao mês a capacidade de processamento de um produto aumentamos também em 25% a disponibilidade dos equipamentos para serem planejados para o processamento de outros produtos.

4 CONCLUSÕES

A dissertação demonstra como a modificação em duas propriedades físicas realizadas (o tamanho do frasco e a mudança de volume de envase) possibilitou através de observações de testes a diminuição do ciclo de liofilização de um produto viral. Todos os resultados dos lotes experimentais estão em conformidade com os limites preconizados de umidade residual, aspecto, termoestabilidade acelerada e potência preconizado pelos Mínimos Requerimentos da OMS (WHO, 1994).

Todos os lotes foram avaliados quanto a seu aspecto e performance de processo e comparados aos lotes comerciais. Quanto ao aspecto, não houve mudança ao se reduzir o ciclo de 54h para 37h e finalmente para 34h.

A performance dos lotes também se manteve inalterada, com valores acima de 96% de produto conforme nesta análise.

A importância da velocidade de congelamento do produto que se encontra diretamente relacionada à formação de cristais, que posteriormente irá dificultar a secagem na fase primária no processo de liofilização, se torna aparente para os experimentos 1 e 2. Diferenciados pela temperatura de carregamento (+5°C e -47°C) e utilizando o mesmo ciclo de liofilização, verifica-se que a umidade residual da vacina carregada a -47°C ($UR_{\text{média}} = 0,74\%$) foi superior a da vacina carregada a +5°C ($UR_{\text{média}} = 0,51\%$).

No caso do experimento 3, a umidade residual média do lote comercial e experimental foram iguais o que demonstra que para a avaliação da umidade residual o ciclo de liofilização sugerido com menos 20h e utilizando um carregamento desta vacina a temperatura de -47°C foram bem sucedidas.

Porém, as modificações sugeridas para o ciclo de liofilização com 34h de duração resultaram em um produto com menor potência e numa maior perda de título. A provável causa para este resultado se encontra na alteração da temperatura de secagem secundária utilizada para o experimento 3 e/ou a modificação na taxa de aquecimento da passagem da fase primária para a secundária.

Observa-se também que quanto menor o ciclo de liofilização e a necessidade de ajustes para que a umidade residual se encontre dentro dos parâmetros exigidos, a vacina apresenta menor potencia e maior perda no teste de termoestabilidade acelerada.

Para todos os experimentos é importante mencionar as interferências externas que podem afetar os resultados como o liofilizador piloto não validado e o transporte dos frascos da área produtiva para outra área que podem levar principalmente a uma diminuição da potência do produto formulado.

O estudo de caso com base na Teoria das Restrições para a diminuição do tempo de processamento do produto no gargalo (liofilizador) após as modificações no ciclo de liofilização se apresenta com valor de aumento de capacidade produtiva de 25%, isto é, 3.200.000 doses a mais de vacina viral estudada nesta dissertação por mês considerando apenas dias úteis.

A gestão de gargalos produtivos e o fluxo de materiais orientado pela Teoria das Restrições, mesmo que esta utilize como premissa o ganho de capital como principal meta a ser atingida, pode ser aplicada em qualquer tipo de empresa. No nosso caso, a missão da empresa não objetiva o lucro, mas sim a contribuição para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira por meio de inovação, desenvolvimento tecnológico, serviços e produção de imunobiológicos.

Com baixo investimento a dissertação demonstra como uma gestão eficaz da produção pode facilitar o cumprimento da missão de uma empresa através da ampliação da capacidade produtiva dos produtos liofilizáveis.

O aumento da quantidade de pedidos, a rapidez e confiabilidade com que os pedidos podem ser atendidos, aliado a maior flexibilidade de produção e produtos de alta qualidade são parâmetros chave para um mercado cada vez mais competitivo e de agencias reguladoras mais rígidas.

Fica neste trabalho a sugestão de *scale-up* do ciclo estudado para a produção em larga escala e a utilização das técnicas para os demais produtos liofilizados que possam vir a ter um dos seus parâmetros de processo físicos, químicos e de embalagem primária modificados.

No âmbito da gestão, para a produção de vacinas liofilizadas a sugestão é de se procurar sempre trabalhar em campanhas de um certo produto para a produção de produtos liofilizados devido as seguintes vantagens:

- Maior conformidade com a garantia da qualidade, uma vez que a utilização com o mesmo produto minimiza o risco de contaminação cruzada;
- Diminuição do tempo de preparação de máquinas e ajuste de processos. Para cada troca de produto, o tempo para o preparo dos equipamentos e áreas pode ultrapassar a dez horas, o que obviamente diminui a produção;
- Diminuição de tempos mortos. O trabalho em campanha pode ser conduzido para outras partes da fábrica, diminuindo o tempo de preparação de máquina e tempos necessários para a troca de produtos;
- Possibilidade de formação de estoques mais rapidamente.

Porém, ao se trabalhar em campanha para este tipo de produção alguns cuidados devem ser tomados:

- A necessidade de entrega de diferentes produtos liofilizados ao mercado em uma única data deve ser evitada;
- As áreas de formulação devem poder alimentar continuamente as linhas de envasamento, e esta os liofilizadores em horários determinados. Quando este fluxo de processo não ocorre, há um deslocamento do gargalo o que pode comprometer a capacidade pretendida;
- A logística de fornecimento de insumos, matérias-primas e estoques deve estar adequada a produção por campanhas, de forma a não haver trocas de produtos em menor tempo do que o esperado;
- Um cuidado especial deve ser tomado com o estoque de produto final. Com o tempo de prateleira limitado (dois anos) para produtos liofilizados virais, um prazo de validade do produto perto da data de expiração pode causar recusa do cliente no recebimento de lotes, ocupação de área física e até mesmo descarte de lotes.

Diante das vantagens e desvantagens, um posicionamento estratégico que envolva não somente a área de produção, mas também outros atores no fluxo de processo pode ser tomada mais assertivamente de acordo com a missão, valores

e objetivos de qualquer empresa que produza ou pretenda possuir produtos liofilizados em seu portfólio.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE BC. Febre amarela. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 403-8

ANTUNES, J., Sistemas de produção: conceitos e práticas para projeto e gestão da produção enxuta. Porto Alegre: Bookman, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS NBR 5758:2010 de 12/05/2010

BIO-MANGUINHOS, Disponível em: <<http://www.bio.fiocruz.br>> Acesso em: Fevereiro, 2009.

BIO-MANGUINHOS, Disponível em: <<http://www.bio.fiocruz.br>>. Acesso em fevereiro, 2012.

CORREA, H. L., CORRÊA, C. A., 2006, Administração de Produção e Operações - Manufatura e Serviços: Uma Abordagem Estratégica, Atlas, São Paulo, 2006.

COUTO, R. Um novo modelo de gestão para Bio-Manguinhos: uma necessidade para os enfrentamentos dos desafios atuais e futuros. UFRJ, Rio de Janeiro, 2008.

FERREIRA, K.V.;ROCHA K.C, CAPUTTO L.Z, Fonseca A.L.A, Fonseca F.L.A., Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação anti-amarela. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, v.36, n.1, p. 40-47, Jan./Abr. 2011.

FLEXA, R. G. C. Estratégia de Operações e Planejamento e Controle da Produção: um caso de reposicionamento na indústria de Polipropileno, UFRJ, Rio de Janeiro, 2005.

FRANKS, F., Freeze-Drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals, Bio Update Foundation, London, UK, 2007.

G.M. Wang and A.D.J. Haymet, Trehalose and other sugar solutions at low temperature; modulated differential scanning calorimetry (MDSC), J. Phys. Chem. B, 1998, 102, 5341–5347.

GOLDRATT, E.M. & COX, J.F. *A Meta*. Editora do IMAM, São Paulo, 1986.

GOLDRATT, E. M. & FOX, R. E. *A Corrida pela Vantagem Competitiva*. Editora Educator, São Paulo, 1989.

GOLDRATT, E. M. What is this thing called Theory of Constraints and how should it be implemented? New York: North Press, 1990..

Guia de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância Epidemiológica Normas e Manuais Técnicos, 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde; Fundação Nacional de Saúde; 2005.

GUERRA HL, SARDINHA TM, ROSA APAT, LIMA e COSTA MF. Efetividade da vacina antiamarílica 17D: uma avaliação epidemiológica em serviços de saúde. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health. 1997;2(2): 115-20.

HOMMA, A., Produção de Imunobiológicos no Brasil, Instituto de Química/Hemocentro – Unicamp. 2004.

HOMMA, A. M. MOREIRA, Novos desafios para capacitação tecnológica nacional de vacinas: inovação tecnológica autóctone e transferência de tecnologia. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 24(2):238-239, fev, 2008.

INSTITUTO BUTANTAN, Disponível em: <<http://www.butantan.gov.br>>, Acesso em: Fevereiro, 2009.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ, Disponível em: <<http://www.tecpar.br>>, Acesso em: Maio, 2012.

MAHONEY, M., 1997, *High Mix – Low Volume Manufacturing*. Hewlett- Packard, New Jersey.

Mínimos Requerimentos da OMS – WHO Requirements for Biological Substances, 1994.

Mínimos Requerimentos da OMS – WHO Requirements for Biological Substances, n.3

Ministério da Saúde. Febre Amarela. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em Março, 2012.

Ministério da Saúde, 2012, Resolução nº17 da Diretoria de Colegiado da Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 16/04/2010. Determina o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

PIKAL, M.J., S. SHAH, M.L. ROY and R. PUTMAN, The secondary drying stage of freeze-drying – drying kinetics as a function of temperature and chamber pressure, *Int. J. Pharm.*, 1990, 60, 203–217

PIKAL, M.J., M.L. ROY and S. SHAH, Mass and heat transfer in vial freeze drying of pharmaceuticals – role of the vial, *J. Pharm. Sci.*, 1984, 73, 1224–1237.

MONATH T.P. O desafio da Febre Amarela. In: Quadros CA. Vacinas. São Paulo: Roca; 2008. p. 67-76.

OETJEN, GEORG-WILHELM, 2008, Freeze-Drying, John Wiley & Sons, ISBN 9783527614097.

PEETERMANS, J., 1996 Factors affecting the stability of viral vaccines. Dev. Biol. Stand. 87, 97-101. 70.

PINHEIRO F.P, GOMES ML, OLIVA O.P. Immune response to yellow fever vaccine. In: Organização Pan-Americana da Saúde. Symposium on yellow fever. Belém: OPAS; 1980.

Portal da Saúde – Disponível em:

http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=21483. Acesso em Julho 2012.

Portal G1 - Disponível em: <http://oglobo.globo.com/saude/europa-vive-epidemia-de-sarampo-em-varios-paises-3370775> - acesso em 23maio 2012

PRADO, C. A. S., 2000. Sincronização da Produção: uma proposta de trajetória de implantação para a indústria têxtil. Tese MSc., Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil.

Procedimento Interno 0183 (2010) de Bio-Manguinhos.

Procedimento Interno 0186 (2012) de Bio-Manguinhos.

REY, L., MAY, J. C., 1990, Freeze drying / Lyophilization of pharmaceutical and biological products, Taylor and Francis Group, New York, USA.

REY, L., 1977, Grimpes into fundamental aspects of freeze-drying, Taylor and Francis Group, New York, USA.

Revista Manguinhos, Ed Maio 2005, paginas 24 a 27, Disponível em <http://www.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?tpl=home>, Acesso em Fevereiro, 2009

RNCOS – Industry Research Solutions, Disponível em: <<http://www.rncos.com>>, Acesso em setembro, 2008.

SHON, M., MATHER, L., The importance of controlling nucleation temperature during the freeze step. Introduction of ControlLyo™ Nucleation On-Demand Technology on the New FTS/SP Scientific™ LyoStar™3 Freeze Dryer, SP Scientific, 2011, Warminster, USA.

SOARES, P.F., LACERDA, D., FIILIPPO, T., *et al.*, 2006, “Aplicação do Processo de Pensamento da Teoria das Restrições para melhoria em Processos de Negócios”. **XXVI ENEGEP**, Brasil (Out).

SOUZA, ALMIR ANTONIO CUNHA DE. Aplicação da metodologia Tambor – Pulmão – Corda (TPC) com supermercado na gestão de manufatura de eletrodos de grafite das unidades de Candeias e Monterrey da Graftech International Ltd. / 2005.

SOUZA, F.B., 2005, “Do OPT à Teoria das Restrições: avanços e mitos”, **Revista Produção**, v.15, n.2 (Mai-Ago).

STEIN, R. Re-engineering the manufacturing system: applying the theory of constraints. New Yorke: Marcel Dekker, 1997.

TEMPORÃO, J.G., 2002, **O Complexo Industrial da Saúde: público e privado na produção e consumo de vacinas no Brasil**. Tese de D.Sc., Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

TEMPORÃO, J.G., GADELHA, C.A.G., 2007, “A estruturação do mercado de vacinas no Brasil e a consolidação do segmento público”. In: AZEVEDO, N., GADELHA, C.A.G., PONTE, C.F., *et al*, ***Inovação em Saúde – dilemas e desafios de uma instituição pública***, capítulo 8, Rio de Janeiro, Brasil, Fiocruz.

SRIKANTH, M. L. AND UMBLE, M. M., 1997, Synchronous Management: Profit-Based Manufacturing for the 21st Century, vols. I and II. Guilford: The Spectrum Publishing Company.

UNICEF, Disponível em: <http://www.unicef.org/brazil/pt/overview_9539.htm>, Acesso em Janeiro, 2009.

VANESSA TELES, da Agência Saúde – Ascom/MS, disponível em www.saude.gov.br Acesso em Março, 2012.

VASCONCELOS P.F.C. Febre Amarela. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(2): 275-93.

VASCONCELOS P.F.C. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. Rev Bras Epidemiol. 2002;5(3):244-58.

Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 1999.

World Health Organization - disponível em: <http://www.who.int/wer>, 2011, 86, 365–376, Weekly epidemiological Record Acesso em Maio, 2012.

World Health Organization - Disponível em: <http://www.who.int/wer>, 2011, 86, 365–376, Weekly epidemiological record Acesso em Abril, 2012.

World Health Organization - Disponível em:

<http://www.who.int/immunization/givs/en/index.html> . Acesso em Abril, 2012.

World Health Organization - Disponível em:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>, 2011, Acesso em Maio de 2012.

World Health Statistics 2012- Disponível em: <http://www.who.int/research/en/>
Acesso em Maio, 2012.

WHO Tech. Rep. Ser. 1998, 872

WHO Tech. Rep. Ser. 1976, 594