UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Proposta de um modelo de implementação da liberação paramétrica
para produtos com esterilização terminal**

Thais Mitleton Borges Ramos

Ribeirão Preto
2014

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Proposta de um modelo de implementação da liberação paramétrica
para produtos com esterilização terminal**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientado(a): Thais Mitleton Borges Ramos

Orientador(a): Prof.(a). Dr(a)Vânia Passarini
Takahashi

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 04/08/2014. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2014

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ramos, Thais Mitleton Borges

Proposta de um modelo de implementação da liberação paramétrica para produtos com esterilização terminal. Ribeirão Preto, 2014.

165p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Takahashi, Vânia Passarini

1. Liberação Paramétrica. 2. Análise de Risco. 3. Indústrias farmacêuticas.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Thais Mitleton Borges Ramos

Proposta de um modelo de implementação da liberação paramétrica para produtos com esterilização terminal

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientador(a): Prof.(a). Dr(a)Vânia
Passarini Takahashi

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória
*À minha amada mãe, Miriam Mitleton, luz de minha vida, por todas as vezes que
você compreendeu sabiamente as palavras inquietas de me olhar....
te amo e obrigada por tudo....*

Agradeço:

A Clécio Takata, por ter sido um maravilhoso esposo e amigo e pela compreensão nos períodos de ausência durante a condução desta pesquisa.

A meu pai, Luis Adolfo, por ser meu exemplo de garra, determinação e superação.

À minha irmã, Tati, por ser eternamente amiga e conselheira em todos os momentos que não era capaz de enxergava minhas capacidades e meu verdadeiro eu.

A Ana Lucia Braga, terapeuta e amiga, que me incentivou para a realização deste trabalho e que me ajudou a ter inteligência emocional, para evoluir como pessoa e profissional.

À Professora Dra. Vânia Passarini Takahashi, amiga e orientadora, que acreditou em meu potencial, possibilitando o desenvolvimento desta pesquisa e meu crescimento profissional.

A Priscila Santarosa e João Elias, por confiarem em meu trabalho e possibilitarem a realização desta pesquisa.

À Empresa estudada que gentilmente forneceu informações valiosas para o desenvolvimento deste trabalho, que, por motivos éticos, tem seu nome mantido em sigilo.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, por propiciar o ambiente de minha formação e evolução profissional.

*"Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas que já têm a forma de
nossos corpos e esquecer os nossos caminhos que nos levam sempre aos mesmos
lugares.*

*É o tempo da travessia...
E, se não ousarmos fazê-la, teremos ficado para sempre à margem de nós mesmos."*
Fernando Pessoa

RESUMO

RAMOS, T. M. B. **Proposta de um modelo de implementação da liberação paramétrica para produtos com esterilização terminal**. 2014. 144f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

A Liberação Paramétrica (L.P) é definida como a liberação de produtos submetidos à esterilização terminal, por meio do cumprimento de parâmetros críticos do processo de esterilização, sem a necessidade da realização do teste de esterilidade. O conceito da L.P para produtos com esterilização terminal surgiu como uma alternativa à deficiência do teste de esterilidade, pois o teste apresenta limitações, não sendo capaz de garantir que todas as unidades do lote se encontram estéreis. A L.P é um assunto recente no Brasil e que se encontra em processo de regulamentação. Em 2012, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – (ANVISA) iniciou a discussão sobre o tema, dada a importância que este apresenta para país e, recentemente, no início do ano de 2014, foi publicada Consulta pública sobre o tema. Desse modo, ainda existem poucas informações sobre o cenário regulatório brasileiro da L.P e como esse conceito deve ser implementado pelas indústrias brasileiras, o que torna relevante a discussão sobre o tema. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo a proposição de um modelo conceitual para auxiliar a adoção da L.P para indústrias farmacêuticas na substituição ao teste de esterilidade terminal. Após a proposição do modelo, o trabalho busca ainda a aplicação deste em uma indústria de produtos com esterilização terminal, com intuito de avaliar o modelo e agregar novos conhecimentos sobre o conceito da L.P. A metodologia do trabalho que melhor se encaixa à proposta é a pesquisa exploratória, ou seja, pesquisa do tipo teórico-conceitual, como discussões conceituais e pesquisas bibliográficas sobre o tema. Esta pesquisa também é classificada como qualitativa, sem a pretensão de garantir a precisão dos dados, já que se trata da proposição e aplicação de um modelo de implementação da L.P. Por ter um caráter aplicado, a pesquisa também pretende avaliar o modelo proposto, segundo o método da pesquisa-ação em uma indústria de produtos com esterilização terminal, no qual o pesquisador interfere e participa da pesquisa. O trabalho desenvolvido conseguiu atingir resultados satisfatórios, mostrando que o modelo proposto traz benefícios à empresa que pretende utilizá-lo para realizar a adoção da LP, pois, através da aplicação do mesmo, a empresa pode se organizar melhor internamente para conduzir as atividades do projeto. O modelo também é vantajoso, pois trabalha com o conceito de equipes multidisciplinares. Isto favorece a integração entre os membros da organização, proporcionando a troca de conhecimento entre os profissionais e a criação de novos conhecimentos relacionados à LP. O modelo também permite que a empresa adquira melhor conhecimento sobre o processo de fabricação dos produtos estéreis no qual deseja adotar a LP. Pois, através da aplicação da ferramenta de análise de risco para LP, é possível visualizar os pontos críticos de controle para a LP, PCC para LP. E isto permite conhecer criticamente o processo e permite elaborar planos de ação para controlar os riscos existentes desses pontos, a fim de atenderem as exigências para a adoção da LP.

Palavras-chave: Liberação Paramétrica, Teste de esterilidade terminal, Análise de Risco

ABSTRACT

RAMOS, T. M. B. **Proposal of a model for implementation of parametric release for terminally sterilized products.** 2014. 144f. Master's Degree Dissertation. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Parametric Release (PR) is defined as the release of products subject to terminal sterilization through fulfillment of critical parameters of the sterilization process without the necessity of completing the terminal sterility test. The concept of PR for terminal sterilization products has emerged as an alternative to the sterility test because of its inability to guarantee that all units in the batch are sterile. PR is a new issue in Brazil, undergoing the regulatory process. In 2012, the Brazilian Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) started a debate on the topic given the importance it has for the country and recently, at the beginning of the year 2014 a public survey on the subject was published. Thus, there is little information on PR in the Brazilian regulatory scenario and how this concept should be implemented by Brazilian industries, which becomes relevant to the discussion on the topic. Thus, the present work aims at proposing a conceptual framework to help the adoption of PR as a substitute for the terminal sterility test for pharmaceutical industries. After submitting the model, the present work will also seek to employ this product in a company using terminal sterilization in order to assess the model and add new know-how regarding the concept of PR. The methodology that best suits the proposal is exploratory research, i.e., a theoretical/conceptual-type study, such as conceptual discussions and bibliographic exploration on the topic. This kind of research is also classified as qualitative, without any intent to ensure the accuracy of the data, since it is a proposition and an application of a model for implementation of PR. Due to its character, applied to research, it also aims to evaluate the proposed model using the method of action research in a company using terminal sterilization of products, where the researcher interferes and participates in the study. The work has achieved satisfactory results showing that the proposed model is beneficial to the company that may want to use it to adopt PR, because through the same application, the company can better organize itself internally to conduct project activities. The model is also advantageous because it works with the concept of multidisciplinary teams. This improves the integration between members of the organization providing the knowledge exchange among professionals and generation new knowledge related to PR. The model also allows the company to acquire better knowledge about the process of manufacture of sterile products for which it may want to adopt the PR. For, through the application of risk analysis for the PR tool, one can view the critical control points for PR, (CCPs). And this allows to view the process critically and develop action plans to control the risks relative to these points to meet the requirements for the adoption of PR.

Keywords: Parametric Release, sterility test terminal, Risk Analysis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Problema e Pergunta da Pesquisa	3
Figura 2 – Esquema da estrutura do trabalho	7
Figura 3 – Foto ilustrativa de um dispositivo de filtração por pressão positiva (Manifold) .	14
Figura 4 – Investimento e retorno econômico que envolve a Liberação Paramétrica	18
Figura 5 – Mapa da distribuição geográfica das indústrias produtoras de SPGVs e SPPVs no Brasil segundo a Associação Brasileira de Produtores de Soluções Parenterais (ABRASP) (Fonte: ABRASP 2013).....	22
Figura 6 – Mix de Soluções produzidas em 2012 para SPPVs.	24
Figura 7 – Mix de Soluções produzidas em 2012 para SPGVs.	24
Figura 8 - Ciclo “PDCA” ou ciclo de Deming.....	31
Figura 9 – Gerenciamento da Qualidade Total e Sistema da Garantia da Qualidade	33
Figura 10 – Relação entre Gerenciamento da Qualidade Total, Sistema da Garantia da Qualidade e Sistema da Garantia da Esterilidade.	35
Figura 11 – Suporte do TQM e Ferramentas para os Sistemas da Qualidade	46
Figura 12 – A Espiral do Conhecimento	58
Figura 13– Classificação metodológica da pesquisa	67
Figura 14 – Proposta do modelo conceitual para a implementação da L.P.	69
Figura 15 – Um meio de como uma empresa pode se organizar para passar para o novo cenário da LP.	70
Figura 16- Cenário atual.	70
Figura 17 - Modelo conceitual proposto no contexto do TQM.	72
Figura 18– 1º Fase “Visão da Alta Gerência” - Modelo conceitual proposto para implementação da LP.	73
Figura 19 – Passos da 1º fase e Competências da Alta Gerência	74
Figura 20– 2º Fase “Criação do Comitê” - Modelo conceitual proposto para implementação da LP.	78
Figura 21- Etapas para a construção da 2º Fase do modelo, Criação do Comitê de LP...	79
Figura 22 – 3º Fase “Requisitos para LP” - Modelo conceitual proposto para implementação da LP	83
Figura 23 – Árvore decisória para análise de risco para L.P.	86
Figura 24– Matriz de classe do risco.	89
Figura 25– Matriz de prioridade do risco.	91
Figura 26- Racional de análise dos requisitos da LP.....	93
Figura 27– 4º Fase “Submissão para a aprovação da L.P” - Modelo conceitual proposto para implementação da LP	96
Figura 28 - Organograma da empresa “Em estudo”	100
Figura 29 – Adequação do modelo conceitual proposto, com ênfase a mudança de paradigma.....	104
Figura 30 – Adequação do esquema das etapas para a construção da 2º Fase do modelo – Criação do comitê de LP..	105
Figura 31 – Resposta da questão 1 do questionário	108
Figura 32 – Resposta da questão 2 do questionário	108
Figura 33 – Resposta da questão 3 do questionário	109
Figura 34 - Resposta da questão 4 do questionário	109
Figura 35 - Resposta da questão 5 do questionário	110
Figura 36 - Resposta da questão 6 do questionário	111
Figura 37 - Resposta da questão 7 do questionário	112
Figura 38 - Resposta da questão 8 do questionário	112

Figura 39 - Resposta da questão 9 do questionário	113
Figura 40 - Resposta da questão 10 do questionário	114
Figura 41 - Resposta da questão 11 do questionário	115
Figura 42 – Fluxograma do processo na empresa “Em estudo”	116
Figura 43– Fluxograma inicial do processo de pesagem	119
Figura 44 – Fluxograma após análise pela reunião prévia do Comitê de LP	120
Figura 45 – Transposição dos passos para a planilha de Análise de risco	122
Figura 46 – Desdobramento dos cenários de cada passo durante a análise de risco.....	123
Figura 47– Número de passos e números de cenários	124
Figura 48 - PCC para LP para etapa de pesagem	124
Figura 49 – Classificação dos riscos para os PCC para LP da etapa Pesagem da empresa “Em estudo”	126
Figura 50– Índice percentual do número de PCC para LP / Números de cenários para cada etapa do processo de fabricação	127
Figura 51 – Divisão das reuniões previstas para serem desenvolvidas segundo o cronograma inicial de 2013 do estudo de pesquisa-ação.....	129
Figura 52 - Divisão das reuniões realizadas no ano de 2013	129
Figura 53- Proposta do modelo conceitual proposto para implementação da LP após revisão, considerando as limitações observadas durante a aplicabilidade.....	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo das Informações encontradas nas principais referências internacionais sobre o conceito da Liberação Paramétrica	11
Tabela 2 – Limitações Probabilísticas do teste de esterilidade terminal.....	16
Tabela 3 – Vantagens e Desvantagens da aplicação da L.P e teste de esterilidade terminal.....	19
Tabela 4 – Relação das empresas produtoras de soluções parenterais no Brasil	23
Tabela 5 – Especificações para cada tipo de água utilizada pela indústria farmacêutica .	40
Tabela 6 – Classificação da pesquisa em relação aos objetivos gerais	62
Tabela 7- Classificação da pesquisa em relação ao ponto de vista da natureza do problema.....	63
Tabela 8 - Classificação da pesquisa em relação utilização dos resultados	63
Tabela 9– Exemplo de Estrutura padrão para a 1º fase da ferramenta de Análise de Risco a ser utilizada na pesquisa	88
Tabela 10 – Ações corretivas de acordo com a classe do risco	90
Tabela 11– Exemplo de pontuação e gerenciamento da Análise de Risco para LP	91
Tabela 12– Cronograma de atividades do Comitê de LP	106
Tabela 13– Resumo dos resultados obtidos com a aplicação da Ferramenta de Análise de Risco nas etapas de fabricação.....	127
Tabela 14 – Cronograma real das atividades 2013/2014	128

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LP	Liberação Paramétrica
SPGVs	Soluções Parenterais de Grande Volume
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
SPPVs	Soluções Parenterais de Pequeno Volume
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos
GGIMP	Gerência-Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade
SUMED	Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos
SUINP	Superintendência de Inspeção Sanitária
EMA	European Medicines Agency
USP	United States Pharmacopeial
FDA	Food and Drug Administration
ABRASP	Associação Brasileira de Produtores de Soluções Parenterais
PAT	Process Analysis Technology
QbD	Quality by Design
SINDUSFARMA	Sindicato das indústrias farmacêuticas do estado de São Paulo

Sumário

RESUMO.....	I
ABSTRACT.....	II
LISTA DE TABELAS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	VI
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 CONTEXTO.....	1
1.2 PROBLEMA E PERGUNTA DA PESQUISA	2
1.3 OBJETIVOS	4
1.3.1 Objetivo Geral.....	4
1.3.2 Objetivos específicos.....	4
1.4 JUSTIFICATIVA	5
1.5 ESTRUTURA DO TRABALHO	7
2 REVISÃO TEÓRICA.....	9
2.1 A LIBERAÇÃO PARAMÉTRICA.....	9
2.1.1 Histórico da Liberação Paramétrica	10
2.2 TESTE DE ESTERILIDADE TERMINAL	13
2.2.1 Vantagens e desvantagens da Liberação Paramétrica (L.P) em relação ao Teste de Esterilidade Terminal.....	15
2.3 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE SOLUÇÕES PARENTERAIS.....	19
2.3.1 Contexto da Indústria Farmacêutica de Soluções Parenterais.....	20
2.3.2 A indústria no Brasil de SPGVs e SPPVs	22
2.3.3 Situação regulatória da Liberação Paramétrica no Brasil para os Produtos SPGVs25.....	27
2.3.4 A Consulta Pública nº 5, de 14 de fevereiro de 2014	27
2.4 GERENCIAMENTO DA QUALIDADE TOTAL, SISTEMA DA GARANTIA DA QUALIDADE, SISTEMA DA GARANTIA DA ESTERILIDADE E A LIBERAÇÃO PARAMÉTRICA.....	30
2.4.1 Gerenciamento da qualidade total (TQM) e a LP	30
2.4.2 Sistema de Garantia da Qualidade para SPGVs e SPPVs	32
2.4.3 Sistema de Garantia da Esterilidade.....	34
2.4.3.1 Elementos do Sistema da Qualidade da Esterilidade.....	35
2.5 FERRAMENTAS DO GERENCIAMENTO DA QUALIDADE TOTAL – ANÁLISE DE RISCO.....	46
2.5.1 Breve histórico da análise de risco para processos farmacêuticos	47
2.5.2 HACCP (Análise de perigos e pontos críticos de controle - <i>Hazerd Analysis Critical Control Points</i>	50
2.6 LIBERAÇÃO PARAMÉTRICA NO CONTEXTO DA INOVAÇÃO.....	53
2.6.1 LP e a Inovação.....	53
2.6.2 LP e a Mudança Organizacional	54
2.5 A L.P e QbD	59
3. METODOLOGIA.....	62
3.1 ESCOLHA METODOLÓGICA	65
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	68
4.1 PROPOSTA DO MODELO CONCEITUAL PARA IMPLEMENTAÇÃO DA L.P PARA PRODUTOS FARMACÊUTICOS COM ESTERILIZAÇÃO TERMINAL.....	68
4.1.1 Apresentação do cenário atual	70

4.1.2 Contexto do Gerenciamento da Qualidade Total - TQM	71
4.1.3 1º Fase – “Visão da Alta Gerência”	72
4.1.4 2º Fase – Criação do Comitê de L.P.	77
4.1.5 3º Fase – “Requisitos para LP”	81
4.1.5.2 Racional de análise dos requisitos da LP	92
4.1.6 4º Fase – Submissão para aprovação da L.P	94
4.1.6.1 Documentação do Sistema de Garantia da Esterilidade	97
4.1.6.2 Dossiê de LP	97
4.2 APLICAÇÃO DO MODELO CONCEITUAL PROPOSTO EM UM ESTUDO DE PESQUISA-AÇÃO	98
4.2.1 Descrição básica da empresa “Em estudo”	99
4.2.2 1º Fase do modelo conceitual proposto – “Visão da Alta Gerência”	101
4.2.3 2º Fase do modelo conceitual proposto – “Criação do Comitê de LP”	104
4.2.4 3º Fase do modelo conceitual proposto – “Requisitos para LP”	115
4.2.4.5 4º Fase do modelo conceitual proposto – “Submissão para aprovação da LP”	130
4.3 Considerações do modelo conceitual proposto	130
5 CONCLUSÕES	134
5.1 Referencial teórico	134
5.2 Proposição do modelo conceitual	135
5.3 Aplicação do modelo conceitual	136
5.4 Limitações da Pesquisa	137
6 REFERÊNCIAS	139
APÊNDICE A – MODELO DE DOCUMENTAÇÃO PARA O SISTEMA DA GARANTIA DA ESTERILIDADE	147
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO	152
APÊNDICE C – ANÁLISE DE RISCO	153
ANEXO A – CONSULTA PÚBLICA Nº 5	154

1 INTRODUÇÃO

Esta seção descreve o contexto no qual se insere o tema da pesquisa, com as apresentações do objetivo geral e específico. São apresentadas também as justificativas para pesquisa e o esquema geral da estruturada do trabalho.

1.1 CONTEXTO

Conforme Farmacopeia Brasileira, 5º edição (2010), p. 46, a Liberação Paramétrica (L.P) pode ser definida como a “liberação de produtos submetidos ao processo de esterilização terminal, através da análise do cumprimento dos parâmetros críticos do processo de esterilização, sem a necessidade de realizar o teste de esterilidade terminal do lote”.

Pela definição do FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010) e EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006) a L.P é um conceito no qual a liberação de produtos, ao final do processo de fabricação, ocorre sem a necessidade de testes específicos ao produto acabado. A liberação é baseada em evidências documentais e informações estruturadas que comprovam que todos os controles são realizados e atendem aos parâmetros de qualidade; o que resulta em produtos robustos e em conformidade com as especificações.

De acordo com o trabalho de diversos autores (CHEVAUER, 1985; ITURRALDE, 1999; LAYLOFF, 2002; ODLAUG et al, 1984; SOUTO, 2008; SOUZA, 2006), o conceito da L.P para produtos com esterilização terminal surgiu como alternativa à deficiência do teste de esterilidade, pois o teste apresenta limitações, não sendo capaz de garantir que todas as unidades do lote se encontram estéreis.

Conforme Iturralde (1999), o teste somente consegue recuperar um espectro limitado de microrganismos e, estatisticamente, não é possível detectar baixos níveis de contaminação, por mais que se aumente o espaço amostral.

Um teste de esterilidade terminal com resultado negativo não é garantia de que todas as amostras do lote encontram-se estéreis. O nível de segurança desse ensaio é baseado na extrapolação do resultado em função do plano de amostragem adotado, no entanto, isso irá depender primordialmente da qualidade do processo de fabricação (SOUZA, 2006).

Como forma de garantir maior segurança aos produtos farmacêuticos com esterilização terminal, a responsabilidade da esterilidade do produto assumiu uma visão global do processo, ou seja, a garantia de esterilidade deve ser monitorada e

controlada em todas as etapas, retirando do teste de esterilidade terminal a responsabilidade de confirmação da qualidade estéril do lote, e nesse contexto se baseia a L.P (ODLAUG et al, 1984).

No entanto, caso ocorra alguma falha de um parâmetro crítico do processo no sistema de L.P, o teste de esterilidade terminal não poderá ser realizado como medida de reavaliar a falha do processo para verificar a esterilidade do lote. Caso seja considerada crítica a falha, o lote deverá ser rejeitado, não havendo possibilidade de aprovação do mesmo somente com contraprovas de resultados obtidos por testes de esterilidade (SOUZA, 2006).

A aplicação da L.P, como forma de liberação de produtos com esterilização terminal, existe há mais de 25 anos, sendo aceita e praticada em países como Japão, Estados Unidos, Canadá e países da comunidade europeia (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; LAYLOFF, 2002).

No Brasil, a L.P é um assunto recente e encontra-se em processo de regulamentação. O início oficial da discussão do conceito da LP no Brasil ocorreu em 2010 com a abordagem do tema na Farmacopeia Brasileira, 5^o Edição (2010), e atualmente encontra-se em evidência, devido à publicação recente da Consulta pública nº 5, de 14 de fevereiro de 2014, que dispõe sobre uma possível aprovação e regulação a adoção da LP no Brasil. Assim, mesmo já havendo uma proposta regulamentar da LP, não existem muitas publicações e guias nacionais que orientem quais são os passos necessários que a indústria deve seguir para poder implementar a L.P, em substituição ao teste de esterilidade terminal (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

1.2 PROBLEMA E PERGUNTA DA PESQUISA

A abordagem feita na Farmacopeia Brasileira, 5^o Edição (2010), foi realizada de maneira sucinta, sem aprofundar como pode ser a implementação da L.P pelas empresas e como deve ser a fiscalização dessa atividade pelos órgãos regulatórios. Assim, para poder estudar este conceito, são utilizadas referências internacionais como, os guias do FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010) e EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012); no entanto, não existe um modelo a ser seguido para que seja implantada a L.P em substituição ao teste de esterilidade

terminal (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010).

Desse modo, a pesquisa traz como problema a ausência de um modelo de implementação da L.P para produtos com esterilização terminal, como também a falta de referências nacionais sobre o conceito, o que torna relevante o tema da pesquisa. Assim, este obstáculo faz surgir a seguinte pergunta da pesquisa:

Como implementar a L.P em substituição ao teste de esterilidade? Ou seja, como organizar e aplicar os requisitos da LP ao processo de fabricação de produtos farmacêuticos com esterilização terminal em substituição a liberação pelo teste de esterilidade terminal?

Figura 1 – Problema e Pergunta da Pesquisa

Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 1 representa, de maneira esquemática, a pergunta da presente pesquisa, demonstrando a ausência de um caminho estruturado para poder converter o cenário denominado de “Situação A” para o cenário denominado de “Situação B”. A “Situação A” refere-se à prática do Teste de esterilidade Terminal, já a “Situação B” refere-se ao cenário futuro das empresas com a prática da Liberação

Paramétrica. Um modelo conceitual poderá guiar e facilitar o processo de implementação da Liberação Paramétrica na empresa, pois a utilização do modelo poderá proporcionar maior conhecimento do processo; pode também elucidar os pontos críticos de controle dos processos que são relevantes para a LP. Além disso, o modelo poderá promover uma atuação mais próxima da Alta Gerência no processo de implementação da LP, fazendo que esta assuma um papel de facilitador, auxiliando as pendências e entraves que podem seguir no decorrer do desenvolvimento do projeto.

O modelo também trabalha com o conceito de equipes multidisciplinares, sendo relevante para promover a integração entre os membros envolvidos no projeto de implementação da LP, proporcionando a troca de conhecimento entre os profissionais e a criação de novos do conhecimento relacionados à LP.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Considerando o problema exposto, a pesquisa tem como objetivo propor um modelo conceitual para auxiliar a implementação da L.P para produtos com esterilização terminal para indústria farmacêutica brasileira, em substituição ao teste de esterilidade terminal, e, assim, dar suporte para o setor farmacêutico na discussão desse conceito.

1.3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desta pesquisa são:

- Realizar levantamento sobre o tema da LP (Revisão Teórica).
- Discutir os conceitos da LP inseridos na Gestão da Qualidade Total (TQM – Total Quality Manegment).
- Desenvolver o modelo conceitual para implementação da L.P para produtos farmacêuticos com esterilização terminal.
- Desenvolvimento de uma ferramenta de gestão do risco em processo, com base nas ferramentas da Gestão da Qualidade Total, para ser inserida no modelo proposto.

- Aplicar o modelo proposto em uma indústria farmacêutica de produtos com esterilização terminal de Soluções Parenterais, através de um estudo de pesquisa-ação.
- Discutir a aplicabilidade do modelo dentro do campo estudado.

1.4 JUSTIFICATIVA

É visto, atualmente, que o tema inovação encontra-se em destaque, principalmente quando relacionado ao mercado de produtos farmacêuticos.

Muito se fala acerca da inovação de medicamentos, no sentido da busca de novos princípios ativos ou novas formas de utilização. No entanto, o conceito inovação pode ir além das esferas de produtos, ou seja, pode-se aplicar a inovação em vários contextos da cadeia de produção de medicamentos (RABECHINI; PESSOA, 2005).

Inovação relaciona-se à ocorrência de novidades e mudanças, que podem ser ao produto, processos, formas de trabalho, tecnologias, negócios etc. (TAKAHASHI; TAKAHASHI, 2011). Assim, destacam-se também as inovações que podem ser geradas dentro do processo de produção de medicamentos e que podem acarretar grandes benefícios econômicos e de qualidade ao produto final.

Dessa maneira, pode-se dizer que o conceito de Liberação Paramétrica (LP) também é considerado uma inovação, no que se refere a um novo meio de se liberar o produto ao mercado.

Este trabalho aborda um tema, embora pouco discutido no Brasil, inovador e atual. A grande maioria das publicações nacionais referentes à LP são documentos de caráter legislativo e normativos, como a Farmacopeia Brasileira, 5^o Edição (2010), não havendo pesquisas acadêmicas sobre este conceito. Portanto, esta dissertação torna-se o primeiro trabalho acadêmico a abordar os conceitos da Liberação Paramétrica em indústrias farmacêuticas de medicamentos com esterilização terminal no Brasil.

Ademais, o trabalho também aborda conceitos da gestão e análise dos riscos na indústria farmacêutica. Segundo a RDC nº17, de 16 de abril de 2010, a análise de risco é um requisito importante para avaliação do processo fabricação de medicamentos, pois permite identificar os pontos críticos, controlando os riscos de

falhas do processo que podem prejudicar a qualidade o produto e a segurança do paciente (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Conforme Moretto e Calixto, 2011, a aplicação de ferramentas de risco em processos farmacêuticos nacionais encontra-se atrasada em relação a demais setores da indústria. Na indústria alimentícia, a utilização de ferramentas de análise de risco é exigida desde 1997, com a regulamentação *Codex Alimentarius* que prevê essa prática de gestão de risco (OMS/FAO, 1997).

A utilização de ferramentas de análise de risco se relaciona ao conceito da LP, pois a aplicação dessas ferramentas permite identificar as falhas do processo que podem prejudicar o sistema que garante a esterilidade ao produto final; além disso, a realização de análises de risco é apresentada pela Consulta pública nº 5, de 14 de fevereiro de 2014, como um requisito que a empresa deve atender para poder adotar a LP (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Assim, este trabalho também é justificado por enfatizar a importância da utilização dessas ferramentas no setor farmacêutico, além de desenvolver uma ferramenta de gestão de risco específica para auxiliar a implementação da LP.

Em 2012, o conceito da liberação Paramétrica passa a ser tema de pauta de reuniões da ANVISA, no intuito de levar a normatização e regulamentação da prática pelas indústrias farmacêuticas nacionais. Esse evento caracteriza-se como um marco na história da LP no Brasil, reforçando a importância do tema na atualidade. E, recentemente, no início do ano de 2014, foi publicada a consulta pública nº 5, de 14 de fevereiro do mesmo ano, que apresenta a proposta de regulamento técnico da LP, comprovando a significância do tema para o setor regulador, setor público e setor privado brasileiro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Diante do cenário regulatório e da relevância do tema para as indústrias farmacêuticas nacionais, a pesquisa pretende contribuir para comunidade em geral, no sentido de se caracterizar como uma referência nacional sobre o tema e propor um modelo conceitual para a implementação sobre a LP para produtos com esterilização terminal, permitindo que os produtos esterilizados terminalmente sejam liberados rapidamente ao mercado, além que haver um maior controle do processo de fabricação, pois a qualidade estéril do produto deverá ser atendida ao longo da cadeia de fabricação do produto.

1.5 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho foi estruturado em 5 seções conforme representado na Figura 2.

Figura 2 – Esquema da estrutura do trabalho
 Fonte: Elaborado pela autora.

A seção 1 (Introdução) contempla o contexto do tema a ser trabalhado, como também o problema e a pergunta da pesquisa, os objetivos e as justificativas para a realização desta pesquisa.

A seção 2 (Revisão Teórica) apresenta a fundamentação teórica sobre os conceitos relacionados ao tema que darão suporte à pesquisa, no intuito de atender aos objetivos propostos. Nesta seção, as áreas temáticas abordadas são:

- A Liberação Paramétrica,
- Teste de esterilidade Terminal,
- Indústria Farmacêutica de Soluções Parenterais,
- Gerenciamento da Qualidade Total, Sistema da Garantia da Qualidade, Sistema da Garantia da Esterilidade e a Liberação Paramétrica.
- Ferramentas do Gerenciamento da Qualidade total – Análise de Risco,
- Liberação Paramétrica no contexto da Inovação, QbD e PAT

A seção 3 (Metodologia) apresenta a metodologia detalhada com o enquadramento teórico da pesquisa. Nesta seção também é apresentada a estruturação do trabalho em campo para o estudo de pesquisa-ação, a fim de atender ao objetivo específico de aplicação do modelo proposto.

A seção 4 (Resultados e Discussões) apresenta os resultados obtidos na pesquisa juntamente com a discussão detalhada dos resultados.

Por fim, a seção 5 (Conclusões), encerra o trabalho, apresentando as conclusões e contribuições da pesquisa, como também as limitações e sugestões para futuros estudos.

2 REVISÃO TEÓRICA

Esta seção contempla a pesquisa bibliográfica realizada para a fundamentação teórica deste trabalho. Está subdividida em seis subseções que abordarão temas importantes que sustentam os resultados desta pesquisa.

2.1 A LIBERAÇÃO PARAMÉTRICA

A Liberação Paramétrica, em sua definição, é relativa a “parâmetros”, ou seja, consiste na liberação de produtos, com base na comprovação efetiva de que todos os parâmetros do processo foram atendidos, obtendo produtos dentro dos critérios de qualidade.

De acordo com os guias da EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006) e FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010), a Liberação Paramétrica é um sistema de liberação do produto, ao final do processo de fabricação, baseado em evidências documentais e informações estruturadas que comprovam que todos os controles foram realizados e atendem aos parâmetros de qualidade, o que resulta em produtos robustos e em conformidade com as especificações.

Nesse contexto, a forma de liberar parametricamente um produto ao mercado, pode ser considerada uma alternativa mais efetiva e segura, quando comparada à técnica de liberação através da execução de testes específicos do produto acabado ao final do processo de fabricação, pois os testes específicos podem apresentar limitações para garantir a qualidade do produto final, podendo até mesmo ser considerados desnecessários ao processo. De acordo com guia da EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006), Liberação Paramétrica pode resultar na eliminação de testes específicos do produto acabado ao final do processo.

Em muitos processos de fabricação, o conceito da Liberação Paramétrica pode ser aplicado; no entanto, produtos que possuem esterilização terminal são mais plausíveis de serem liberados parametricamente, pois o processo de fabricação desse tipo de produto contém controles e processos mais facilmente validáveis para comprovar a esterilidade do produto final; desse modo, o teste de esterilidade final do lote pode passar a não ser mais necessário ao fim do processo de fabricação (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006).

2.1.1 Histórico da Liberação Paramétrica

O conceito da Liberação Paramétrica (L.P) surgiu devido às limitações apresentadas pelo teste de esterilidade terminal. Em 1987, Shirtz (1987) já relatava que os resultados do teste de esterilidade eram vistos como uma simples probabilidade. A interpretação dos resultados geravam controvérsias entre as boas práticas de fabricação e as agências regulatórias.

De acordo com Sadowski (2012), a L.P teve início com produtos estéreis como utensílios hospitalares e materiais cirúrgicos que são submetidos a procedimento de esterilização, denominados em inglês de “*medical devices*” (informação verbal)¹. No Brasil, essa classe de produtos é denominada de produtos para saúde.

Sadowski (2012) afirma também que o primeiro pedido de submissão oficial para prática da L.P, para produtos farmacêuticos, nos Estados Unidos, ocorreu em 1981. No entanto, a aprovação somente ocorreu em 1985 e essa submissão inicial serviu como um modelo para outras requisições. Dois anos depois, em 1987, o FDA publica o primeiro guia com informações sobre boas práticas de fabricação, envolvendo o conceito da L.P - FDA Compliance Policy Guide 7132a.13, 1987. Atualmente, vários países aceitam a prática a L.P além dos Estados Unidos. No Japão e países da Europa, a L.P também é regulamentada e os países possuem referências oficiais para fiscalização desse sistema de liberação. A tabela 1, a seguir, resume informações sobre o conceito da L.P, presentes na Farmacopeia Americana, Japonesa e no Guia da agência Europeia EMA (FARMACOPEIA AMERICANA USP 36, 2012; FARMACOPEIA JAPONESA 16º Ed, 2011; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012).

¹ Informação fornecida por Sadowski, M. no 17º Encontro Técnico e 13º Encontro Empresarial da Associação Brasileira de Produtores de Soluções Parenterais – Brasília 30 de outubro de 2012.

Tabela 1 – Resumo das Informações encontradas nas principais referências internacionais sobre o conceito da Liberação Paramétrica

	Estados Unidos	União Europeia	Japão
Documento	Farmacopeia Americana UPS 36	Europe Medicine Agency EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1	Farmacopeia Japonesa 16ª Edição
Ano	1 de novembro de 2012	29 de março de 2012	24 de março de 2011
Definição de LP	Liberação paramétrica é definida como a liberação de lotes de produtos com esterilização terminal, baseada nas evidências dos parâmetros críticos do processo de esterilização, sem a necessidade de realizar o teste de esterilidade terminal. Para que seja possível a liberação paramétrica, o processo de esterilização deve ser bem conhecido, parâmetros do processo bem definidos e mesuráveis e o processo deve ser validado.	Libertação paramétrica é baseada na evidência de validação bem sucedida do processo de fabricação e revisão da documentação sobre monitoramento de processos durante a fabricação, sem a medição direta de atributos de qualidade. Ele pode ser usado como uma alternativa operacional para terminar o teste do produto para o medicamento, em certos casos, quando aprovada pela autoridade competente. Testes de esterilidade para medicamentos esterilizados terminalmente é um exemplo.	Liberação Paramétrica é um método que pode ser aplicado em casos onde o sistema de esterilização é muito bem definido e os pontos críticos de controle estão claramente especificados e o processo de esterilização deve estar validado com a utilização de um bioindicador apropriado. Processo de liberação baseado na avaliação dos relatórios da produção e nos parâmetros críticos de esterilização como: temperatura, umidade, pressão, tempo, baseado em um sistema validado, sem a necessidade de realizar o teste de esterilidade terminal.
Condição	Somente produtos submetidos à esterilização terminal	Somente produtos submetidos à esterilização terminal	Somente produtos submetidos à esterilização terminal
Tipos de esterilização	Esterilização por calor úmido, calor seco, radiação ionizante e óxido de etileno.	Esterilização por calor úmido, calor seco, radiação ionizante.	Esterilização por calor úmido, calor seco, radiação ionizante e de etileno.

Tabela 01 – (Continuação).

	Estados Unidos	União Europeia	Japão
Autorização para a Prática	Necessária autorização do FDA Provar racional científica para o processo de esterilização dos produtos e a validação do processo	Necessário pedir autorização agência regulatória. Autorização de mudança de registro. Não é comumente aceita a prática da LP para produtos novos, pois é necessário comprovar grande experiência no processo de fabricação.	Não descreve a questão regulatória para a prática da Liberação Paramétrica
Requisitos	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir um SAL (<i>sterility assurance level</i>) de 10^{-6} • Uso de indicador biológico • Determinar o número, tipo e resistência da biocarga do processo. • Ativo programa de monitoramento ambiental do processo • Robusto sistema de controle de mudanças. Qualquer mudança no sistema de esterilização pode ser significativa para o sistema de liberação paramétrica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrar pleno conhecimento do processo. • Demonstrar qualidade das matérias-primas • Análise de Risco/controlar os riscos • Monitoramento dos parâmetros críticos • Demonstrar Procedimentos de filtragem • Observação Histórica de GMP do processo • Qualificação da Água WFI • Monitoramento ambiental • Validação de limpeza e sanitização • Tempo de espera de bulk • Validação de esterilização (demonstrar reprodutibilidade) • Avaliação da Biocarga (número tipo, resistência) • Demonstrar a segregação de produtos estéreis de não estéreis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de esterilização validado • Programa de controle e monitoramento ambiental • Uso de Bioindicadores • Robusto sistema de controle de mudanças. • Determinação da biocarga do processo • Determinação dos pontos críticos do processo de esterilização • Histórico de F_0 do processo de esterilização • Demonstrar qualidade da água de resfriamento do processo de esterilização. • Definição do formato da carga e padronização

Fonte: Farmacopeia Americana UPS 36 Cap. <1222>, (2012), European Medicines Agency, 2012, Farmacopeia Japonesa 16º Edição Cap. G4 (2011)

Pode-se observar que existe um consenso entre as documentações oficiais, no que diz respeito à definição da L.P. É observado também que alguns requisitos são comuns entre os três documentos analisados como validação do processo, estudo da biocarga do processo, programa de monitoramento ambiental eficiente entre outros.

2.2 TESTE DE ESTERILIDADE TERMINAL

O teste de esterilidade é um método antigo. Sua publicação em compêndios oficiais data o ano de 1936 e 1937, com a publicação do método na Farmacopeia Americana e Farmacopeia Britânica. Os métodos publicados naquele período eram bastante simples, com o princípio básico de incubação direta do produto em meio de cultura, com incubação por 14 dias. Os resultados eram obtidos por meio o turvamento do meio, sendo um método basicamente qualitativo (BARRICHELO, 1997). Hoje, o método passou por diversas evoluções, havendo diferentes meios de culturas e formas de quantificação de colônias.

Como forma de melhorar a eficiência do método, em 1957 surgiu o método de filtração por membranas (CHRISTIANSEN; KOSKI, 1983), pois o método de inoculação direta de produtos em meios de cultura necessita de grande número de amostras, já o método com emprego de membranas filtrantes é uma técnica mais sensível, necessitando de menor quantidade de meio de cultura e possibilita o melhor crescimento microbiológico, pois reduz a inibição do crescimento que pode causar os componentes da fórmula.

O método de filtração em membrana surgiu durante a segunda guerra mundial, para a análise de potabilidade da água utilizada pelos soldados. A vantagem da utilização desse método é que era possível analisar a água, mesmo se esta apresentava baixo grau de contaminação microbiológica, pois a utilização de membranas concentra os microorganismos em uma mesma superfície, possibilitando a eliminação de agentes inibidores de crescimento com a passagem de soluções de lavagem após a filtração das amostras (BARRICHELO, 1997).

Com o passar dos anos, as soluções de lavagem se tornaram mais efetivas na remoção de agentes inibidores de crescimento microbiano, tornando esse método ainda mais efetivo na promoção da reprodução e crescimento das colônias de microorganismos viáveis se presente nas amostras.

Em meados da década de 60 e 70, o FDA aprovou a utilização do método de filtração em membrana para produtos antibióticos e não antibióticos. Deste modo, visando a melhorar a eficácia do teste, reduzindo esses resultados falsos, foi desenvolvido o método de filtração a vácuo. Consiste na passagem de produto líquido ou solúveis que são submetidos por pressão positiva, sendo forçada a passagem através de um dispositivo contendo uma ou mais membranas filtrantes. Os poros reduzidos das membranas caracterizam uma barreira física para os microorganismos, possivelmente presentes na solução, os quais ficam retidos na membrana (BUGNO, 2001).

Após a filtração do produto, as membranas devem ser lavadas com solução de lavagem para remover os inibidores de crescimento, como comentado. E, posteriormente, a membrana deve ser incubada em meios de cultura para microorganismos aeróbicos e anaeróbicos (BUGNO, 2001).

A Figura 3 apresenta a foto ilustrativa de um dispositivo de filtração por pressão positiva para o método de filtração a vácuo.

Figura 3 – Foto ilustrativa de um dispositivo de filtração por pressão positiva (Manifold)

Fonte: SILVA, 2011.

No entanto, o teste em membrana filtrante é um método com extensa manipulação das amostras e da membrana, exigindo treinamento e técnicas adequadas para evitar a ocorrência de resultados falso-positivos.

Com o propósito de reduzir essas ocorrências de resultados falso-positivos, foram desenvolvidos, em 1973, os sistemas fechados para filtração. O Steritest® é um exemplo de sistema fechado, que se baseia na filtração de soluções diretamente

da embalagem primária do produto por pressão positiva; a solução de produto é filtrada através da membrana presente na unidade filtrante do dispositivo. A base da unidade filtrante, por onde a solução é filtrada, é preenchida com meio de cultura, selada e incubada. Desta forma, no Steritest[®] não ocorre manipulação da membrana e esta não é exposta ao ambiente, diminuindo os riscos de contaminação acidental e resultados falso-positivos (BUGNO, 2001).

2.2.1 Vantagens e desvantagens da Liberação Paramétrica (L.P) em relação ao Teste de Esterilidade Terminal

A vantagem da L.P, em relação ao teste de esterilidade terminal do lote, decorre do fato que o sistema de liberação através da L.P possui maior robustez para se garantir a qualidade estéril do produto que o teste de esterilidade (SOUZA, 2006 ; ITURRALDE, 1999). A segurança da condição estéril de um produto é mais bem sustentada pelas informações, controles e sistemas da qualidade do processo, do que por um resultado único, amostral, de um teste executado no final da cadeia produtiva (SOUZA, 2006). Além disso, existe grande possibilidade de um teste de esterilidade terminal apresentar resultados falso-negativos em virtude das limitações do teste, ou resultados falso-positivos decorrentes de falhas de manipulação do método.

De acordo com Iturralde (1999), as limitações do teste de esterilidade terminal estão baseadas em dois princípios: em relação ao procedimento de realização do ensaio e à questão probabilística do método.

No que diz respeito ao procedimento, é possível considerar que a recuperação dos espectros de microrganismos pelos meios de cultivo é limitada, tornando-se difícil a detecção de microrganismos quando presentes em baixas concentrações e estressados pelo processo de esterilização.

Além disso, os procedimentos para que o teste de esterilidade terminal tenha resultados satisfatórios são delicados, exigindo condições adequadas, destinadas a minimizar o risco de contaminação microbiana de forma acidental. O ambiente do teste deve ser qualificado e os técnicos responsáveis pelo método devem ser devidamente treinados, tendo elevado grau de proficiência em técnicas assépticas (RUSSELL, 2004).

Já em relação à questão probabilística do método é considerado que, estatisticamente, não é possível detectar níveis baixos de contaminação, mesmo

que se aumente o espaço amostral do teste. O nível de segurança desse ensaio é baseado na extrapolação do resultado em função do plano de amostragem adotado; no entanto, isto irá depender primordialmente da qualidade do processo de fabricação (ITURRALDE, 1999).

A deficiência do teste de esterilidade terminal pode ser demonstrada, em termos matemáticos, através de adoção de um determinado espaço amostral e a incidência de contaminação desse espaço (RUSSELL, 2004).

n é o número de amostras de produtos coletados, que representa o espaço amostral para o teste, p é a proporção de se encontrar amostras contaminadas e q é a proporção de se encontrar amostras não contaminadas. Então tem-se que:

$$p + q = 1$$

A partir disso, pode-se deduzir que a probabilidade de rejeição de uma amostra é:

$$\text{Probabilidade de rejeição} = 1 - (1 - p)^n$$

As implicações desta fórmula podem ser visualizadas na Tabela 2, que demonstra o seguinte cenário: tamanho amostral: 20 unidades e diferentes proporções de contaminação para o lote em porcentagem (0,1%, 1%, 5%, 10%, 20%, 50%).

Tabela 2 – Limitações Probabilísticas do teste de esterilidade terminal.

	Proporções de contaminação (%)					
	0,1	1	5	10	20	50
p	0,001	0,01	0,05	0,1	0,2	0,5
q	0,999	0,99	0,95	0,9	0,8	0,5
Probabilidade de encontrar 20 unidades estéreis consecutivas	0,98	0,82	0,36	0,12	0,012	<0,00001

Fonte: Adaptação Russell, 2004

Conforme é verificado na tabela 2, se um lote possui 1000 unidades e, destas 1000 unidades, 10 estejam contaminadas, a proporção de se encontrar amostras contaminadas é de 0,01, ou seja, $p=0,01$. Se for retirado desse lote 20 unidades, como amostras para realização do teste de esterilidade terminal, a probabilidade de todas estas 20 amostras apresentarem resultado satisfatório (sem crescimento de microrganismos) seria de 82%. Assim, mesmo se este lote apresentar 10 unidades não satisfatórias, a possibilidade de aprovação do lote, com uma amostragem de 20

unidades, seria de 82%, um índice muito alto diante de um risco de grande magnitude. Isto evidencia matematicamente a fragilidade do teste em garantir qualidade estéril para todas as unidades fabricadas (RUSSELL, 2004).

Assim, a L.P, além de trazer maior segurança para liberação dos produtos, pode apresentar vantagens em termos econômicos e práticos ao processo de fabricação. A não realização do teste de esterilidade terminal pode trazer economia, devido à redução dos gastos referentes à execução do teste com amostras, pessoal, material etc. Além disso, há também o ganho que diz respeito à maior rapidez com que o produto é liberado ao mercado. Sem o teste de esterilidade, o período de quarentena do produto se torna reduzido e, conseqüentemente, menos gastos são necessários para o armazenamento do produto (SOUZA, 2006).

No entanto, para se implementar a L.P, os controles do processo de fabricação devem ser efetivos e bem documentados, fornecendo evidências reais da qualidade estéril do produto final. Alcançar esse nível de controle pleno da produção pode ser um desafio significativo, dependendo do estágio de qualidade em que se encontram os processos de fabricação da empresa que pretende implementar de L.P. Um dos pontos desfavoráveis da L.P é que a redução dos gastos, com retirada do teste de esterilidade terminal do processo, somente é atingida a longo prazo, pois altos custos são necessários para alcançar um nível de qualidade de excelência do processo para a prática da L.P (SOUZA, 2006).

Sendo assim, devem ser avaliados os impactos econômicos como também operacionais para implementar um controle extenso ao processo de fabricação.

Deve-se realizar uma análise criteriosa para avaliar se os gastos de um monitoramento robusto compensam, em determinado momento, a redução dos gastos advinda da não mais necessidade de se realizar os testes de esterilidade final e do tempo de quarentena do produto acabado (informação verbal)². A Figura 4 tenta descrever o panorama sobre os estágios de qualidade necessários para se alcançar a prática Liberação Paramétrica e o retorno econômico resultante desta prática.

² Informação fornecida por Sadowski, M. no 17º Encontro Técnico e 13º Encontro Empresarial da Associação Brasileira de Produtores de Soluções Parenterais – Brasília 30 de outubro de 2012.

Figura 4 – Investimento e retorno econômico que envolve a Liberação Paramétrica
Fonte: Elaborado pela autora.

Os controles não se restringem só à maior amostragem de monitoramento no decorrer da produção de um lote; o controle efetivo que se refere à Liberação Paramétrica se estende a toda a cadeia produtiva e pós-produtiva, ou seja, tudo ao redor do processo de fabricação deve atender aos parâmetros de qualidade.

Fornecedores, matéria-prima, limpeza, utilidades, monitoramento ambiental entre outros, devem atender aos parâmetros de controle e também devem fornecer evidências documentadas que contribuam para a garantia de qualidade do produto final, no que diz respeito à sua esterilidade (SOUZA, 2006).

Nesse âmbito, devem ser levados em consideração todos os gastos necessários para se ter uma fábrica 100% validada, com equipamentos em perfeita operação, software validados, fluxo produtivo direcionado, treinamento efetivo e demais elementos da qualidade que irão garantir, em evidências documentais, que o produto se encontra estéril.

Assim sendo, o custo para que seja implementada a Liberação Paramétrica pode ser alto, dependendo do estágio de qualidade em que se encontra a empresa.

O sistema de liberação de um produto pelo teste de esterilidade terminal possui maior facilidade para tomada de decisão do que L.P frente a um desvio do processo. No sistema de liberação pelo teste de esterilidade, quando ocorre alguma falha do processo, gerando dúvidas da qualidade estéril do lote, é possível realizar

amostragens adicionais ao lote para realizar uma reanálise e decidir sobre a liberação do produto ao mercado, com base nessas análises adicionais (SOUZA, 2006).

No caso da L.P, caso ocorra algum desvio ao processo, cabe à empresa decidir sobre o destino da liberação do produto, sem poder realizar contraprovas adicionais com teste de esterilidade terminal, sendo mais difícil a tomada de decisão frente a uma falha do processo (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010).

A tabela 3 apresenta resumidamente os pontos de vantagem de desvantagem da Liberação Paramétrica e teste de esterilidade terminal.

Tabela 3 – Vantagens e Desvantagens da aplicação da L.P e teste de esterilidade terminal

Vantagens:	Desvantagens:
<ul style="list-style-type: none"> - Liberação do produto mais rápido. (Não é necessário 14 dias de quarentena) RDC nº 48, 2011. - Menor espaço para armazenamento dos produtos – devido não haver mais o período de quarentena prolongado. Menos gastos com almoxarifados - Redução de materiais e gastos para execução do Teste de esterilidade. - Maior controle do processo de esterilização 	<ul style="list-style-type: none"> - Falha de parâmetro crítico que caracteriza desvios e dúvidas quanto à qualidade estéril do lote pode levar à rejeição do mesmo, não havendo possibilidade de liberação com testes adicionais de esterilidade. - Uma vez aprovada e aplicada a liberação paramétrica, fica proibida a utilização do teste de esterilidade. Em caso de dúvidas, cabe à empresa reprovar ou não um lote, com base nas evidências documentais. - Alto custo para uma extensiva validação e série de elementos e parâmetros críticos de controle.

Fonte: Souza, (2006); Iturralde, (1999); Food and Drug Administration, 2010, European Medicines Agency (2012).

2.3 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

Exemplo de medicamentos estéreis com o processo de esterilização ao final da cadeia produtiva são as Soluções Parenterais de Grande e Pequeno Volume (SPGVs) e (SPPVs) respectivamente.

Como este trabalho aborda a aplicação do modelo proposto para a implementação da prática da LP, com estudo de pesquisa-ação em uma indústria da SPGVs, é relevante abordar o contexto da indústria nacional de soluções parenterais, a fim de visualizar o possível campo de aplicação do modelo proposto. Assim como também conhecer melhor essa classe de produtos, que são de extrema importância para a população, embora sejam considerados de pouco destaque no mercado e peso comercial, se comparados à gama de medicamentos existentes.

2.3.1 Contexto da Indústria Farmacêutica de Soluções Parenterais

Essa classe de medicamentos não apresenta o mesmo destaque frente à população, quando comparada aos demais medicamentos de prateleira encontrados em farmácias. No entanto, sua presença é marcante em qualquer estabelecimento de saúde habilitado para terapia endovenosa.

Os medicamentos SPGVs são considerados uma das classes de medicamentos de grande importância, sendo largamente utilizados no tratamento de diversas enfermidades dentro do ambiente hospitalar (SOUTO, 2008).

Pesquisas da década de 90, referentes a estudos acerca da esterilidade de soluções parenterais, mostram os altos índices de risco que esses medicamentos apresentavam à população, visto que, naquela época, os cuidados com a fabricação e manipulação desses produtos, eram pouco regulamentados e fiscalizados por agências nacionais (NOVO; AURICCHIO, 1994).

Em 1997, com a publicação da Portaria nº 500 pela SNVS (Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária), seguida das Resoluções RDC nº 134/2001 e a RDC nº 210/2003, as indústrias tiveram que se preocupar mais com os cuidados na produção desses medicamentos e fizeram grandes investimentos, no sentido de se enquadrarem a essas normas que estabeleciam as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Com isso, o parque industrial para a produção de SPGVs no Brasil passou por um processo de evolução, com adoção de controles e tecnologias mais avançadas para garantir qualidade do produto final (SOUTO, 2008).

Em 2003, com a publicação da resolução RDC 45/2003, outra modificação no cenário nacional da produção de SPGVs foi necessária. De acordo com a RDC nº 45/2003, todos os medicamentos SPGVs somente podem ser comercializados se atenderem às condições de sistema fechado. Foi estipulado na resolução o prazo de 60 meses para que as empresas, até então adaptadas ao modo de sistema aberto, se adequassem ao novo sistema de infusão.

De acordo com o item 3.23 e 3.24 da RDC 45, “Sistema Aberto” é considerado como o sistema de administração de soluções parenterais que permite o contato da solução com o meio ambiente, seja no momento da abertura do frasco, na adição de medicamentos ou na introdução de equipo para administração. Já no “Sistema Fechado”, a solução não pode apresentar contato com o meio ambiente durante o processo de preparo, bem como durante toda a administração do medicamento.

Em 2008, houve um marco na produção desses medicamentos. Isso contribuiu para uma redução significativa do número de casos de desvios de contaminação referentes à utilização desses medicamentos nos hospitais (ELIAS, 2010; GUIMARÃES, 2007).

O trabalho publicado por Guimarães (2007) demonstra, em níveis percentuais, a importância na adoção do sistema fechado na qualidade e segurança da utilização de SPGVs. Guimarães (2007) avaliou o impacto do sistema fechado na redução da infecção hospitalar em uma pesquisa com 1.127 pacientes no Hospital Santa Marcelina, São Paulo. O estudo foi desenvolvido entre março de 2004 e maio de 2005, no qual se acompanhou dois grupos de pacientes de UTI: na primeira fase, que durou cerca de seis meses, os pacientes mantiveram o uso de sistema aberto; na segunda fase, nos seis meses seguintes, os pacientes receberam apenas sistema fechado. Foi constatado, no final da pesquisa, que a adoção do sistema fechado reduziu em 55% a ocorrência de infecções da corrente sanguínea.

Segundo Elias (2010 p.40), *“A responsabilidade do fabricante somente termina quando o produto é infundido com sucesso no paciente”*. Assim, atendendo as exigências da resolução RDC nº45/2003, as indústrias de SPGVs não somente passaram a produzir em condições de sistema fechado, mas também passaram a assumir toda a responsabilidade da cadeia produtiva desses medicamentos no que abrange seu caminho até a utilização desses produtos nos hospitais.

Desse modo, a indústria tem obrigação de ser detentora de todo o conhecimento acerca desse produto e responsável pela manutenção de sua qualidade, mesmo que fora dos limites de fabricação. Partindo desse princípio, a implementação da prática da Liberação Paramétrica toma maiores proporções de responsabilidade, pois a indústria deve estar convicta da seguridade estéril do produto final, não podendo haver dúvidas do processo de fabricação e julgamentos incoerentes da forma de utilização do produto, pois ela também é responsável pela correta utilização do mesmo

Em 2010, é publicada a Resolução 17 de 16 de abril de 2010. Essa resolução é a norma vigente que regulamenta as BPF para medicamentos de uso humano no qual se incluem os SPGVs e SPPVs. De acordo com o artigo 611, Título IX, essa norma revoga a Portaria SVS/MS Nº 500, de 09 de outubro de 1997 e a Resolução RDC Nº 210, de 04 de agosto de 2003.

Face ao exposto, pode-se observar que a indústria de medicamentos SPGVs no Brasil, passou por significativos processos de melhorias resultantes de grandes

avanços nos últimos 15 anos e entende-se que o estágio de qualidade das indústrias nacionais de SPGVs pode estar compatível com a possibilidade da prática da Liberação Paramétrica.

2.3.2 A indústria no Brasil de SPGVs e SPPVs

O Brasil apresenta atualmente cerca de dezesseis empresas que possuem, como principal produto, soluções parenterais de grande e pequeno volume (ABRASP 2013).

A Figura 5 apresenta o mapa do Brasil com a distribuição das empresas que produzem SPGVs e SPPVs. Como se pode observar, a distribuição das empresas não é predominante no estado de São Paulo, que apresenta sete indústrias desse segmento. As demais indústrias encontram-se distribuídas nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro, Ceará, Goiás e Rio Grande do Sul.

Essas empresas são responsáveis pela produção de soluções parenterais de grande e pequeno volume para todo o território nacional, demonstrando a importância que representam no abastecimento do sistema de saúde brasileiro.

Outra característica relevante é que somente quatro, das dezesseis das indústrias de SPGVs e SPPVs apresentadas no mapa, são empresas de origem estrangeira. As demais indústrias são empresas nacionais de médio e grande porte.

Figura 5 – Mapa da distribuição geográfica das indústrias produtoras de SPGVs e SPPVs no Brasil segundo a Associação Brasileira de Produtores de Soluções Parenterais (ABRASP) (Fonte: ABRASP 2013)

A tabela 4 apresenta a relação das empresas (nome, localização, país de origem) que possuem como principal atividade a produção de Soluções Parenterais no Brasil.

Tabela 4 – Relação das empresas produtoras de soluções parenterais no Brasil

Empresa	Cidade	Estado	País Origem
Baxter Hospitalar LTDA.	São Paulo	São Paulo	Estados Unidos
Beker Produtos Fármaco Hospitalares LTDA	Embu	São Paulo	Brasil
Equiplex Indústria Farmacêutica LTDA.	Aparecida de Goiânia	Goiás	Brasil
Eurofarma laboratórios S.A	Ribeirão preto	São Paulo	Brasil
Farmace Indústria Químico-Farmacêutica LTDA	Barbalha	Ceará	Brasil
Farmarin Indústria e Comércio LTDA	Guarulhos	São Paulo	Brasil
Fresenius Kabi Brasil LTDA. (Unidade Aquiraz/CE)	Aquiraz	Ceará	Alemanha
Fresenius Kabi Brasil LTDA. (Unidade Barueri/SP)	Barueri	São Paulo	Alemanha
Halex Istar Indústria Farmacêutica LTDA.	Goiânia	Goiás	Brasil
Indústria Farmacêutica Basa LTDA	Caxias do Sul	Rio Grande do Sul	Brasil
Isofarma Indústria Farmacêutica LTDA	Eusébio	Ceará	Brasil
JP Indústria Farmacêutica S.A	Ribeirão Preto	São Paulo	Brasil
Laboratório Sanobiol LTDA.	Pouso Alegre	Minas Gerais	Brasil
Laboratórios B.Braun S.A.	São Gonçalo	Rio de Janeiro	Alemanha
Salbego Laboratório Farmacêutico LTDA.	Porto Alegre	Rio Grande do Sul	Brasil
Samtec Biotecnologia LTDA	Ribeirão Preto	São Paulo	Brasil

Fonte: ABRASP, 2013

Os dados de mercado mais recentes da produção de medicamentos da categoria das Soluções Parenterais de grande e pequeno volume foram publicados em 2013, tendo como base o ano de 2012. (ABRASP, 2013)

O levantamento também incluiu os produtos para irrigação. De acordo com o Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas (BRASIL, 2011a), as soluções para irrigação também são soluções estéreis, não utilizadas para fins parenterais, mas sim para irrigação da pele e mucosas. Por se tratar de um produto com esterilização terminal, também poderá adotar a Liberação Paramétrica no seu processo de fabricação.

Conforme o relatório da ABRASP (2013), o volume médio mensal no ano de 2012, para Soluções Parenterais de Pequeno Volume, foi de 43.766.696 litros. Dentre esse volume, os produtos fabricados foram: Água para Injeção, Cloreto de Sódio 0,9%, Glicose 50%, Cloreto de Sódio 20%, Cloreto de Potássio 19,1%, Cloreto de Potássio 10%, Glicose 25%, Sulfato de Magnésio 10%, Cloreto de Sódio 10%.

Figura 6 – Mix de Soluções produzidas em 2012 para SPPVs.
Fonte: ABRASP, 2013.

Como demonstra a Figura 6, a maior produção de SPPVs no ano de 2012 foi do produto Água para Injetáveis com a proporção de 52%. Em seguida, com 28%, destaca-se a produção de Cloreto de Sódio 0,9%.

As apresentações fabricadas para produtos SPPVs são encontradas com volume de 10 mL, 20mL e 5mL. No entanto, a apresentação de 10 mL se destaca no setor, detendo a produção de 93% das apresentações fabricadas de SPPVs.

Já para na produção de Soluções Parenterais de Grande Volume, o volume médio mensal, no ano de 2012, foi de 32.621.342 litros. Dentre esse volume, os produtos fabricados foram: Cloreto de Sódio 0,9%, Glicose 5%, Ringer com Lactato, Água para Injeção, Glicofisiológico, Metronidazol, Ringer, Manitol 20% e Glicose 10%(ABRASP, 2013).

Figura 7 – Mix de Soluções produzidas em 2012 para SPGVs.
Fonte: ABRASP, 2013

Como demonstra a Figura 7, a maior produção de SPGVs, no ano de 2012, foi para o produto Cloreto de Sódio 0,9% com a proporção de 71%. Em seguida, com 12%, destaca-se a produção de Glicose: 5%.

As apresentações fabricadas para produtos SPGVs são encontradas com volume de 500mL, 100mL, 250mL, 1000mL, 50mL. No entanto, a apresentação de 500 mL e 1000mL são as que mais são fabricadas, obtendo, juntas, um total de 71% das apresentações fabricadas de SPGVs (ABRASP 2013).

Embora a produção exija alta tecnologia e cuidados, os produtos SPPVs e SPGVs não apresentam alto valor agregado. Em 2012, os SPPVs apresentaram preço médio R\$0,081 unitário, incluindo impostos. Já os SPGVs apresentaram, em 2012, preço médio variando em torno de R\$ 1,22 e R\$ 1,31. Em relação ao número de unidades fabricadas, no ano de 2012, foram fabricados 525 milhões de unidades de SPPVs e 451 milhões de unidades de SPGVs (ABRASP 2013).

2.3.3 Situação regulatória da Liberação Paramétrica no Brasil para os Produtos SPGVs

Embora LP esteja descrita na Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição (2010), esse conceito e a adoção da prática da LP encontra-se em processo de regulamentação no Brasil. De acordo com Chevauer (1985), que descreve em seu trabalho o início da L.P no Canadá, a aprovação e adoção dessa prática foi um processo que exigiu revisão regulamentar extensa das normas canadenses. Segundo a norma canadense C. 01.065, o teste de esterilidade terminal era exigido como procedimento para liberação do produto ao mercado, sendo essa regulamentação um obstáculo para a L.P.

O cenário apresentado por Chevauer, no Canadá em 1985, representa bem a realidade atual do Brasil, referente ao início da aceitação da L.P, pois existem poucas publicações a respeito da L.P no Brasil. De acordo, com RDC nº 48, de 20 de setembro de 2011 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011), o teste de esterilidade terminal é uma exigência para a liberação do produto com esterilização terminal; dessa forma, para que a L.P seja regulamentada no Brasil, muito deverá ser discutido para que haja harmonização das regulamentações existentes.

Para RDC nº 48, o teste de esterilidade terminal do lote de produtos estéreis SPGVs (Soluções Parenterais de Grande Volume) é requisito para a liberação do produto ao mercado. Além disso, a resolução prevê um aumento no período de

quarentena para a liberação de produtos SPGV, de sete dias para quatorze dias. O aumento do período de quarentena se enquadra como uma forma de adequação ao teste de esterilidade terminal descrito no Capítulo Métodos Gerais/Métodos Biológicos, Ensaio Biológicos e Microbiológicos, da Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição (2010).

Com publicação da RDC nº 48, de 20 de setembro de 2011, as empresas fabricantes de SPGVs passaram a se organizar para atender o período de quarentena de 14 dias, referente ao teste de esterilidade, tendo um prazo de 18 meses para se adequarem a esse novo período, a partir da data da publicação da resolução (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011). Em março de 2013, o prazo para adequação foi encerrado e as empresas farmacêuticas fabricantes de SPGVs no Brasil passaram a atender o período de incubação de 14 dias para o teste de esterilidade terminal, aumentando o tempo de quarentena do produto.

O aumento do tempo de quarentena ocasiona um significativo impacto para as empresas desse segmento, tanto econômico quanto logístico, pois maiores serão os gastos para manter o produto estocado por um maior período e mais tempo será necessário para o produto chegar ao mercado.

De acordo com o artigo 311 da resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010), o teste de esterilidade terminal deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controle utilizadas para assegurar a esterilidade do produto. A qualidade estéril do produto é garantida pela validação do ciclo de esterilização, juntamente com as evidências documentais do lote que asseguram a qualidade do produto e dos registros de controle do processo. As evidências do lote e o controle total do processo são tão importantes quanto o singular teste de esterilidade, concordando com o conceito da L.P e opondo-se à imposição do teste exposto na RDC nº 48.

A Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição (2010), também aborda a L.P de maneira sucinta, sem aprofundar como pode ser a implementação do conceito pelas empresas e como deve ser a fiscalização dessa atividade pelos órgãos regulatórios.

Com o intuito de se iniciar uma estruturação regulamentar para a L.P no Brasil, foi publicada em DOU a Portaria nº 765, do dia 22 de maio de 2012 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012a). Segundo a portaria, a L.P para produtos com esterilização terminal passa a ser pauta de discussão de um grupo de trabalho instituído pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

De acordo com a portaria, o grupo de trabalho tem prazo de 180 dias para elaborar a proposta de regulamentação dos procedimentos para testes de controle de qualidade necessários à liberação.

Como é constatado, o processo de regulamentação da LP no Brasil deve envolver muitas discussões tanto por parte do setor regulador quanto pelo setor regulado que têm interesse na adoção da prática. A ANVISA publica em sua agenda regulatória 2012/2013, a possibilidade de definição de diretrizes para a Liberação Paramétrica para Soluções através das ações do grupo de trabalho.

No entanto, em 2013, não foi realizada a publicação das propostas de diretrizes para o tema, sendo adiada para agenda regulatória de 2013/2014. Em 14 de fevereiro de 2014, foi publicada a Consulta Pública nº 5, dispondo o texto inicial da futura norma que regulamentará a LP no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

2.3.4 A Consulta Pública nº 5, de 14 de fevereiro de 2014

Como resultado das atividades do Grupo de Trabalho instituído pela portaria nº 765 de dia 22 de maio de 2012 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012a), e, atendendo ao tema nº48 da agenda regulatória 2013/2014, a ANVISA publica, em 14 de fevereiro de 2014, a Consulta Pública nº 5 que dispõe sobre a adoção da liberação paramétrica, em substituição ao teste de esterilidade de produtos esterilizados terminalmente. Essa proposta encontra-se sobre responsabilidade da área de Gerência-Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade – GGIMP.

A publicação dessa consulta demonstra a importância do tema para a população, indústria e governo, sustentando a relevância deste trabalho.

Como a consulta pública somente foi publicada após a elaboração do modelo e aplicação em campo, com estudo de pesquisa-ação, as informações trazidas por esse documento não foram referenciadas de modo específico. No entanto, a Consulta Pública nº 5 foi baseada em documentos internacionais como recomendações do PIC/s (Pharmaceutical Inspection Convention) (PIC/S, 2007) e guia do FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010), mesmos documentos que sustentam o modelo conceitual proposto por esta pesquisa.

É relevante uma discussão detalhada dos tópicos dessa Consulta Pública.

O texto da Consulta Pública nº 5 encontra-se no ANEXO A desta dissertação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Um dos assuntos abordados na Consulta Pública é esclarecer como será o processo petição para aprovação da adoção da LP. Isso ocorre porque a adoção da LP, com substituição ao teste de esterilidade terminal, altera as formas de fabricação do produto, sendo necessário um pedido de pós-registro para ANVISA para cada produto para o se deseja adotar a LP (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

No entanto, antes de solicitar essa alteração pós-registro, a linha de produção que produz os produtos com esterilização terminal deve ser certificada quanto às BPFs. Uma empresa que deseja adotar a LP deve submeter à ANVISA um pedido de inspeção para avaliar se a empresa possui os requisitos para a adoção da LP.

Entretanto, as Gerências dentro da ANVISA, que administram os registros dos produtos e as Boas Práticas de Fabricação são gerências diferentes. O pedido de pós-registro para a adoção da LP deve ser solicitado para a Gerência Geral de Medicamentos – GGMED, que responde para a Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED). Já a solicitação de inspeção para avaliar os requisitos da LP da linha de produção, a fim de aprovar a prática da LP deve ser feita para a Gerência Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos e Produtos, Propaganda e Publicidade – GGIMP, que responde para a Superintendência de Inspeção Sanitária (SUINP).

O envolvimento das duas gerências nesse processo necessita de um trabalho em conjunto, que ainda não se encontra estruturado pela agência regulatória. Atualmente um pedido de aprovação pós-registro de um medicamento para GGMED é um processo longo que dura cerca de dois anos⁽³⁾; desse modo, é necessária certa agilidade nesse processo, quando os pedidos de pós-registro forem para a adoção da LP. Sugere-se, nesse processo, que, uma vez aprovada a prática da LP para linha de produção em uma determinada empresa, os pedidos de pós-registro para os produtos fabricados nessa linha tenham a aprovação imediata.

Esta sugestão encontra-se em discussão pelas entidades que representam as indústrias, no intuito de acelerar o processo de aprovação pós-registro, quando a alteração em questão envolver a adoção da LP.

³ Informação fornecida no 17º Encontro Técnico e 13º Encontro Empresarial da Associação Brasileira de Produtores de Soluções Parenterais – Brasília 30 de outubro de 2012.

Outra questão da CP nº 5, que se encontra em discussão, é a necessidade da presença de profissionais com alto nível de conhecimento, responsáveis pelo processo de Liberação Paramétrica na empresa. Segundo o artigo 25, seção II da CP nº 5, como requisito para a prática da LP, é necessária a presença de profissional de nível superior pós-graduado (*stricto sensu* ou *lato sensu*) em microbiologia e um engenheiro do sistema da garantia da esterilidade, com conhecimento em sistemas automatizados.

Segundo a Consulta Pública, a presença de pelo menos um profissional é imprescindível, sempre que requisitado, para resolver questões que envolvem os processos de esterilização e desvios que possam interferir no sistema de qualidade da empresa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

No entanto, as entidades que representam as indústrias farmacêuticas defendem que as responsabilidades dos desvios do processo não devem ficar restritas a somente esses dois profissionais. Um grupo multidisciplinar de profissionais de alto nível na organização deve ser responsável por esse processo e devem estar envolvidos nas questões que dizem respeito aos desvios de processo de esterilização e ocorrências de falhas no sistema de garantia da esterilidade.

Assim defende-se que a CP nº 5 deve abordar em seu texto a presença de um comitê de Liberação Paramétrica e que os profissionais citados na norma, o microbiologista e o engenheiro, sejam membros desse comitê e exerçam o papel que lhes cabe e suas responsabilidades individuais.

Outro ponto que sustenta essa argumentação é que, atualmente, o mercado brasileiro apresenta grande dificuldade de encontrar profissionais de alto nível que possam atender o perfil exigido pela norma. Assim, sugere-se que até que ocorra o desenvolvimento desses profissionais no mercado, o processo de liberação paramétrica deve ser desenvolvido pelos membros de alto desempenho que já existem dentro da organização e que esses tomem suas ações sempre através de um comitê de Liberação Paramétrica, o qual terá senioridade em suas discussões.

A Consulta Pública nº 5 também solicita, como pré-requisito para a adoção da LP, um histórico de dados com resultados dos testes para avaliação de pirogênios nas matérias-primas, materiais de embalagem, produto em processo e produto final (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Embora o teste de pirogênio seja importante para a fabricação dos produtos, a exigência, como pré-requisito, é posta em análise, uma vez que o propósito da Consulta Pública é a substituição do teste de esterilidade pela liberação paramétrica.

O teste de endotoxina, que avalia a presença de pirogênios, continuará a ser realizado. Ademais, alguns produtos, algumas matérias primas não apresentam especificações farmacopeias para teste de pirogênio e, também, esse teste não se aplica para alguns produtos em processo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Embora a Consulta Pública nº 5 seja o primeiro documento específico que trata com detalhes a implementação da Liberação Paramétrica no Brasil, a sua publicação não retira o ônus no trabalho desenvolvido nesta pesquisa, pois a Consulta Pública trata das exigências necessárias para a implementação da LP e o modelo conceitual proposto trata de como a indústria brasileira deve se organizar para poder assumir a prática da Liberação Paramétrica.

É sabido que a Argentina possui normas que aprovam a prática da LP, no entanto, mesmo já tendo a resolução vigente, nenhuma empresa argentina, até o momento, adota a LP. Desse modo, ter a aprovação da prática da LP, por parte da agência regulatória nacional, não basta para ter a adoção da LP, é necessário toda uma organização interna da empresa para que a implementação ocorra, e é isso que aborda o modelo conceitual proposto.

2.4 GERENCIAMENTO DA QUALIDADE TOTAL, SISTEMA DA GARANTIA DA QUALIDADE, SISTEMA DA GARANTIA DA ESTERILIDADE E A LIBERAÇÃO PARAMÉTRICA.

2.4.1 Gerenciamento da qualidade total (TQM) e a LP

Para a implementação da L.P, o teste de esterilidade terminal não pode ser simplesmente excluído do processo de fabricação, sem que a produção esteja devidamente estruturada por controles capazes de evidenciar a qualidade das etapas produtivas. O processo de fabricação e esterilização do produto deve atender a todos dos requisitos de qualidade, a fim que ser capaz de garantir a qualidade estéril do produto final, sem a execução do teste terminal de esterilidade (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010).

Para conseguir atingir essa condição de excelência na qualidade do processo, sendo possível a prática da LP, é necessário que o processo apresente um gerenciamento da qualidade efetivo (SOUZA, 2006).

Gerenciar a qualidade de um processo não é uma tarefa fácil. Existem na literatura várias teorias de gerenciamento da qualidade; dentre elas, uma que se destaca é o Gerenciamento da Qualidade Total (*Total Quality Management – TQM*), a qual já foi abordada por autores de renome, como Feigenbaum, Deming, Juran,

Ishikawa, Taguchi e Crosby, considerados popularmente como “gurus” da qualidade (CARPINETTI, 2010).

O TQM teve sua origem no Japão, como resultado a uma busca pela qualidade para produtos do setor automobilístico (CHENG, 1995). O início do TQM ocorreu com a criação japonesa dos círculos da qualidade (QCs – quality circles), cuja ideia era reunir os colaboradores da empresa em encontros semanais, para discutir formas de melhorar o ambiente de trabalho e a qualidade dos processos. Nos círculos de qualidade japoneses, os colaboradores eram estimulados a identificar os problemas, discutir sobre os mesmos e buscar soluções (RIBEIRO, 1994). Os resultados obtidos com estes “círculos de qualidade” foram tão satisfatórios que, segundo relatos de Williams, (1995) em 1980, esse modo de trabalho já estava presente em mais de 100 mil organizações japonesas.

O sucesso dos círculos de qualidade foram decorrentes devido aos resultados, não apenas da melhoria da qualidade do produto, mas também como técnica para desenvolver o espírito inovador e participativo dos colaboradores. Segundo W. Edwards Deming, considerado um dos autores das teorias da qualidade nos Estados Unidos, os colaboradores de uma organização são os únicos elementos, cuja posição torna possível a qualidade do processo da produção (CARPINETTI, 2010).

Decorrente dos conceitos de TQM, Deming propôs métodos e ferramentas para facilitar a melhoria da qualidade dos processos, sendo que um dos métodos mais conhecidos, e até hoje abordados, é o “Ciclo PDCA” do planejamento da qualidade (WILLIAMS, 1995). O Ciclo PDCA é considerado o método mais genérico de processos de melhoria contínua. Como é observado na Figura 8, o ciclo é composto por quatro etapas: Plan – Planejar, Do – Executar, Check – Verificar e Action – Agir (CARPINETTI, 2010).

Figura 8 - Ciclo “PDCA” ou ciclo de Deming. Fonte: Carpinetti (2010)

A primeira etapa envolve o planejamento sobre o processo que se quer melhorar, com a identificação das causas raízes, as metas que se quer atingir e os métodos para que se atinjam as metas propostas. A segunda etapa envolve a execução do que foi planejado, ou seja, pôr em prática o plano de ação para atingir a meta. A terceira etapa consiste em uma verificação do resultado do plano de ação aplicado, comparando o resultado alcançado com a meta planejada. Por fim, a quarta etapa, resulta na ação corretiva, caso o plano de ação não tenha atingido o esperado e, desse modo, deve ser realizado um novo planejamento (CARPINETTI, 2010).

Entretanto, para poder iniciar um processo de gerenciamento da qualidade total em uma empresa, é necessário que haja uma origem expressa, primeiramente pelos valores da alta administração (JURAN, 1990). Desse modo, somente com uma política de qualidade viabilizada pelos gestores é possível realizar o gerenciamento da qualidade em uma organização.

O TQM possui uma abordagem de gestão, na qual a qualidade se expande a todas as esferas dos processos de fabricação. O enfoque da qualidade não se limita somente ao produto, mas a quaisquer processos relacionados direta e indiretamente ao objetivo da empresa. Consequentemente, a qualidade final do produto ou serviço é resultante das atividades de planejamento e gerenciamento da qualidade de todas as etapas do processo (WILLIAMS, 1995).

O mesmo pensamento do TQM também se aplica a implementação da L.P, pois, para poder atingir a qualidade estéril do produto, sem a execução do teste de esterilidade terminal, todas as demais etapas do processo deverão assumir um padrão de qualidade de excelência.

2.4.2 Sistema de Garantia da Qualidade para SPGVs e SPPVs

Para que ocorra o gerenciamento da qualidade, e o conceito da qualidade total seja colocado em prática, é necessária a estruturação de Sistema de Garantia da Qualidade ou Sistema de Gestão da Qualidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Segundo a NBR ISO 9000:2000, o sistema de gestão da qualidade tem a função de dirigir e controlar uma organização, no que diz respeito à qualidade (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2000; MARANHÃO, 2001). É composto de um conjunto de regras escritas que organizam o funcionamento da

função qualidade na empresa, sendo compostos pelos elementos que compõem a qualidade.

Conforme a RDC nº17 de 16 de abril de 2010, título II Art 7º § II, a garantia da qualidade é o conjunto de ações sistemáticas para assegurar a confiança adequada que um produto (ou serviço) tem cumprindo os requisitos de qualidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Desse modo, do ponto de vista didático, o sistema de garantia da qualidade encontra-se inserido dentro da teoria da qualidade total. O TQM trata-se da teoria que sustenta a qualidade e o sistema da garantia é a forma prática para que a qualidade ocorra.

A Figura 9, a seguir, exemplifica essa abordagem, demonstrando também os elementos que compõem o sistema da garantia da qualidade. Como é observado, o Sistema da Garantia da Qualidade é composto por vários elementos que sustentam as BPF de uma empresa, como também são exigidos para atender a RDC nº17, de 16 abril de 2010 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Figura 9 – Gerenciamento da Qualidade Total e Sistema da Garantia da Qualidade.
Fonte: Elaborado pela autora.

2.4.3 Sistema de Garantia da Esterilidade

A discussão do conceito da Liberação Paramétrica traz a abordagem de uma nova terminologia já utilizada por normas e documentações internacionais. Essa terminologia trata-se do Sistema da Garantia da Esterilidade.

A esterilidade, de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição (2010), trata-se da ausência de microrganismos viáveis em um produto. Para obter esse padrão de qualidade, garantindo a ausência total de microrganismos, deter de um processo de esterilização terminal efetivo não é suficiente para poder garantir a esterilidade do produto. Assim, surge o conceito do sistema da garantia da esterilidade.

De acordo com a Consulta Pública nº 5, de 14 de fevereiro de 2014, Seção III Definições, Art. 5º § IV, o Sistema de Garantia de Esterilidade é:

“conjunto de medidas adotadas para garantir a esterilidade dos produtos esterilizados terminalmente, tais como desenvolvimento do produto, conhecimento e controle da condição microbiana dos materiais e auxiliares de processo, controle da contaminação no processo de fabricação, prevenção de misturas entre produtos esterilizados e não esterilizados, manutenção da integridade do produto e garantia do processo de esterilização” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014, p. 3).

Assim, pode-se dizer que o sistema o Sistema da Garantia da Esterilidade é composto por elementos do Sistema da Garantia da Qualidade somados com elementos da qualidade que sustentam a confiabilidade da etapa de esterilização.

Dessa forma, entende-se que o Sistema da Garantia da Qualidade comporta o Sistema da Garantida da Esterilidade para processos de fabricação de medicamentos que são submetidos à esterilização terminal.

A Figura 10 ilustra essa abordagem, demonstrando a relação dos elementos do Sistema da Garantia da Qualidade e do Sistema da Garantia da Esterilidade. Verifica-se que o Sistema da Garantia da Esterilidade é um subsistema da Garantia da Qualidade, com maior enfoque no gerenciamento da qualidade no processo de esterilização. Ademais, para que os sistemas funcionem de modo efetivo, estes devem ser norteados com base na teoria do Gerenciamento da Qualidade Total (TQM). Essa relação também é observada na Figura 10, na qual ambos os sistemas encontram-se inseridos no contexto do TQM.

Figura 10 – Relação entre Gerenciamento da Qualidade Total, Sistema da Garantia da Qualidade e Sistema da Garantia da Esterilidade.

Fonte: Elaborado pela autora.

2.4.3.1 Elementos do Sistema da Qualidade da Esterilidade

Como verificado no item anterior, vários são os elementos da garantia da esterilidade que devem estar presentes no processo de fabricação de medicamentos estéreis, para que este possa ser realizado de maneira robusta, segura e confiável. Esses elementos possuem função específica, contribuindo para qualidade estéril do produto final; desse modo, são também requisitos importantes para a adoção da Liberação Paramétrica.

Os elementos do Sistema da Garantia da Esterilidade, que também são comuns aos elementos do Sistema da Garantia da Qualidade, são brevemente detalhados a seguir:

- **Auditoria Interna:**

As auditorias são utilizadas para verificar se sistema de gerenciamento da qualidade da empresa encontra-se operando adequadamente e para identificar oportunidades de melhoria. A auditoria ajuda na identificação de problemas na organização, auxiliando na manutenção dos sistemas da qualidade (SIMON et al., 2014; MILLS, 1994).

A auditoria interna ou autoinspeção é realizada sob a responsabilidade da própria empresa. A vantagem desse tipo de auditoria é que os auditores e os auditados sentem-se mais à vontade para discutir internamente os resultados (MILLS, 1994).

Para a adoção da LP, o plano de auditoria interna deve ter enfoque nas questões de controle microbiológico da empresa, assim os auditores internos devem ser treinados a terem essa visão, a fim de conseguirem detectar possíveis não conformidades que abalem a manutenção do sistema de garantia da esterilidade.

- **Treinamentos:**

Preparar o recurso humano é um requisito inquestionável para a Liberação Paramétrica. A capacitação dos profissionais permite maior segurança para a implementação do sistema de LP. Treinamentos devem ser realizados para todos os operadores, a fim de informar os conceitos da Liberação Paramétrica e esclarecer qual o papel chave que eles representam nesse sistema (PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION – PIC/S, 2007).

- **Monitoramento Ambiental:**

O Monitoramento ambiental consiste na avaliação periódica da carga microbiana, no ambiente de salas e zonas limpas, a fim de avaliar a efetividade das práticas de limpeza e desinfecção, fornecendo informações suficientes para certificar que o ambiente esteja operando dentro do estado de controle adequado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O Monitoramento ambiental deve ser realizado durante a rotina de produção normal da fábrica, possibilitado coletar dados significativos do processo sem interferências. Deve ser avaliado o conteúdo microbiológico do ar ambiental, superfícies dos equipamentos, pisos, paredes das salas e vestimentas das pessoas que trabalham no local.

Para a LP, as informações fornecidas do monitoramento ambiental são de grande valia para poder assegurar uma baixa biocarga do processo e, conseqüentemente, ter melhor segurança da condição estéril do produto final.

- **Controle em processo (efetivo para detecção de falhas na barreira estéril)**

A barreira estéril dos medicamentos esterilizados terminalmente condiz com a integridade da embalagem primária do produto. A estanqueidade desse material de embalagem deve ser atendida a fim de impedir que a solução contida por esse material apresente riscos de perder sua qualidade estéril.

Assim, essa a embalagem constitui uma barreira entre o ambiente estéril e não estéril e a integridade desse material deve ser mantida até a utilização pelo paciente, garantindo segurança e qualidade do produto para o usuário. Para a adoção da LP, o sistema de controle em processo deve ser efetivo, assegurando que nenhuma unidade que apresente falhas no sistema de barreira estéril seja liberada para venda (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

- **Controle de mudanças:**

Alterações frequentes no processo de fabricação do produto podem ter impacto significativo no sistema LP. Desse modo, as mudanças devem ser gerenciadas e aprovadas, visando ao impacto que pode causar na qualidade estéril do produto (CHEVAUER, 1985; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

- **Análises de Risco:**

A análise de risco consiste na identificação dos possíveis eventos de falhas do processo que podem causar desvios da qualidade do processo/produto. É um processo qualitativo ou quantitativo do cruzamento de informações sobre a probabilidade de ocorrência e a severidade dos dados causados pelo evento de falha (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, 2006).

Segundo a Consulta Pública nº 5, de 14 de fevereiro de 2014, como diretriz geral para a adoção da LP, a empresa deve manter disponível análise de risco de todas as etapas com a avaliação das potenciais falhas do processo, equipamentos e erro humano (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

- **Qualificação e monitoramento do Sistema de Geração de Água WFI**

Segundo a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (2010), três tipos de água podem ser consideradas para uso farmacêutico como: água purificada (AP) ou

purification water (PW), água para injetáveis (API) ou *water for injection* (WFI) e água ultrapurificada (AUP) ou *ultrapure water* (UPW).

A Água Purificada (AP) é obtida partir do tratamento da água potável, que pode ser obtida de mananciais ou da rede de distribuição. A água potável deve atender à legislação específica de potabilidade, portaria nº 2914, de 12/12/2011, que dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade (BRASIL, 2011b).

O sistema de purificação da água potável para obtenção da água purificada pode utilizar diferentes tecnologias como deionizados, osmose reversa, ultrafiltração e/ou eletrofiltração. No entanto, o ideal é que o sistema utilize uma combinação dessas tecnologias, nas quais a água é submetida a uma sequência lógica de tratamento para obtenção da água purificada (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

A água purificada é empregada para produção de produtos farmacêuticos não estéreis como fórmulas magistrais e não parenterais. Também pode ser utilizada como insumo, durante o processo, na limpeza de utensílios e equipamentos de processos que não necessitem de água apirogênica.

No entanto, de acordo com RDC nº17, de 16 de abril de 2010, para a produção de produtos estéreis é exigida, como insumo, a utilização de água para injetáveis (API ou WFI – *water for injection*). A Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição (2010), descreve que água para injetáveis é um insumo para preparações de medicamentos de administração parenteral, sendo utilizado como veículo ou agente de diluição de substância de uso injetável (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

A Água WFI pode ser obtida por processo de destilação ou outro método de tecnologia igual ou superior. A água de alimentação do sistema deve ser de alta qualidade, a fim de otimizar a obtenção da água WFI.

O sistema de obtenção de água WFI deve ser qualificado, a fim de garantir a qualidade da água produzida pelo sistema.

O processo de qualificação do sistema de geração de água WFI envolve a qualificação de instalação dos componentes do sistema, qualificação de operação do sistema na obtenção de água WFI e qualificação de desempenho do sistema.

A qualificação de desempenho do sistema de água é composta de 3 fases, Fase 1, Fase 2 e Fase 3. A primeira fase compreende uma etapa que antecede a utilização da água pela indústria. Deve ser executada sempre no início da utilização

de um novo sistema ou quando ocorrem mudanças significativas no sistema. Essa fase consiste em uma avaliação contínua do sistema, com uma frequência diária a um mês, a fim de verificar se o sistema é robusto e adequado para produzir, armazenar e distribuir água WFI, de forma segura para produção. A fase 1 pode ter duração de 14 dias a um mês, dependendo do protocolo de estudo adotado pela empresa. A Fase 2 consiste, basicamente, em uma continuação das atividades da fase 1, seguindo a mesma frequência, plano de amostragem e período de estudo da fase 1. No entanto, nessa fase, a água já pode ser utilizada pela produção, estando liberada para a fabricação de produtos estéreis. Já a Fase 3 consiste na fase mais longa do estudo de qualificação de desempenho do sistema (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

Geralmente possui um período de um ano; no entanto, as análises podem ser realizadas com uma frequência reduzida. Esta fase tem o objetivo de monitorar o sistema e obter dados de tendência, que podem ser relevantes para o conhecimento e melhorias do sistema.

Segundo a RDC nº17, de 16 de abril de 2010, além de o sistema atender aos requisitos de qualificação, este deve ser continuamente avaliado, com a revisão periódica dos dados obtidos nos procedimentos de monitoramento. Essa avaliação periódica deve analisar todos os dados obtidos de maneira *online* (em linha) e *off line*. As análises *off-line* consistem em análises não realizadas diretamente na linha de circulação de água através de dispositivos automatizados; desse modo, a água deve ser coletada dos pontos de amostragem e analisada em bancada. O programa de monitoramento do sistema de geração água WFI deve ser capaz de avaliar criticamente todos os desvios e falhas do sistema (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

A água ultrapurificada (AUP) é requerida principalmente para ensaios laboratoriais, pois possui baixa concentração iônica, baixa carga microbiana e baixo nível de TOC. Estas características permitem menor interferência nos dados de análise, garantindo melhor precisão e exatidão e resultados analíticos mais precisos.

A tabela 5 mostra as especificações físico-químicas e microbiológicas, para cada tipo de água utilizada na indústria farmacêutica.

Tabela 5 – Especificações para cada tipo de água utilizada pela indústria farmacêutica

	Água purificada	Água para injetáveis	Água Ultrapurificada
Especificações Físico-químicas	<ul style="list-style-type: none"> • Condutividade de 0,1 a 1,3 us/cm a uma temperatura de 25,0°C; • TOC menor que 0,5 mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Atender as especificações físico-químicas da água purificada 	<ul style="list-style-type: none"> • Condutividade de 0,055 a 0,1 us/cm a 25°C, • TOC menor que 0,05mg/L,.
Microbiológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem total menor que 100 UFC/mL • Endotoxina menor que 0,25 UI/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem total menor que 10 UFC/100mL • Endotoxinas menor que 0,25 UI/mL. 	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem total menor que 1UFC/100mL • Endotoxinas menor que 0,03 UI/mL

Fonte: Farmacopeia brasileira 5ª Edição, 2010

- **Manutenções Preventivas e Corretivas**

Manutenções preventivas são ações adotadas em equipamentos e/ou sistemas, a fim de eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável, prevenindo o produto de falhas e desvios;

As manutenções corretivas são ações adotadas em equipamentos e/ou sistemas, quando já encontrada alguma não conformidade no processo, sendo necessária sua adequação, para que a não conformidade seja controlada.

Segundo a Consulta Pública nº 5, as manutenções preventivas e corretivas em equipamentos e sistemas que envolvem a garantia da esterilidade devem ser periodicamente revisadas e mudanças resultantes das manutenções, caso houver, devem ser avaliadas pela empresa, a fim de verificar o impacto ao Sistema da Garantia da Esterilidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

- **Monitoramento da Biocarga produto:**

A biocarga ou carga microbiana natural (bioburden) do produto é a estimativa do número de micro-organismos presentes no produto, antes de ser submetido à esterilização. O conhecimento da biocarga é um quesito de grande relevância para o controle do processo de esterilização e para realizar a LP (PENNA et al., 2007).

Conhecendo a biocarga, é possível avaliar se os parâmetros de esterilização estão adequados para a carga, como também determinar quais os parâmetros de esterilização são realmente seguros para a esterilização de um determinado produto. De acordo com Chevauer (1985), uma das primordiais razões para considerar a LP viável é a evidência de uma baixa biocarga da solução antes do processo de esterilização.

- **Qualificação de instalação**

Conforme a RDC nº17, de 16 abril de 2010 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010), a qualificação de instalação compreende o conjunto de testes para assegurar que as instalações de equipamentos e sistemas, utilizados s em processos produtivos e em sistemas computadorizadas, estão em conformidade, de acordo com as especificações estabelecidas no projeto.

Para que o Sistema da Garantia da Qualidade funcione de forma efetiva todos os equipamentos e sistemas devem estar qualificados quanto à sua instalação.

- **Qualificação de Operação**

A RDC nº17, de 16 de abril de 2010, também estabelece a definição de qualificação de operação, que compreende os testes executados sobre equipamentos e sistemas, para avaliar se estes operam de conforme o previsto para sua função, atendendo às faixas operacionais e especificações.

A operação de um sistema para o processo de adoção da LP deve ser efetiva, a fim de impedir que qualquer contaminação ocorra no processo de fabricação de um produto estéril (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

- **Qualificação de Desempenho**

A Qualificação de Desempenho consiste na avaliação da consistência e reprodutibilidade de equipamento e/ou sistema equipamento, através de testes específicos. De acordo com a RDC nº17, de 16 de abril de 2010, a qualificação de desempenho também pode ser chamada de validação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

No contexto da LP o desempenho de todos os sistemas e equipamentos envolvidos na produção deve ter resultados satisfatórios e deve haver um monitoramento desse desempenho, garantindo a conformidade para o Sistema da Garantia da Esterilidade.

- **Validação de Limpeza:**

A validação de limpeza e sanitização também são consideradas como um aspecto importante para LP. Para que uma empresa pratique a LP, deve ser mostrado para as autoridades como essa validação foi estruturada e quais agentes estão envolvidos na limpeza e sanitização (CHEVAUER, 1985).

- **Validação de Processo**

Evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

- **Validação de Sistema Computadorizados**

Validação de sistemas computadorizados é evidência documentada que atesta, com um alto grau de segurança, que uma análise de sistema computadorizado, controles e registros são realizados corretamente e que o processamento dos dados cumpre especificações pré-determinadas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

- **Peritos e engenheiros de Garantia da Esterilidade:**

De acordo com o PIC/S (PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION – PIC/S, 2007) e a Consulta Pública nº 5 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014), para a adoção da LP é necessária a presença de profissionais com alto nível de conhecimento dos processos de esterilização.

Exige-se a presença de um engenheiro do sistema da garantia da esterilidade capaz de analisar criticamente todas as particularidades que ocorrem nos processos automatizados dos equipamentos de esterilização. É também exigida a presença de um profissional de nível superior, especializado em microbiologia, para analisar a segurança estéril dos produtos fabricados. Esses profissionais devem estar prontamente disponíveis, quando solicitados, para analisar possíveis ocorrências e desvios do processo de esterilização.

- **Portões – barreira de esterilização**

Constitui um sistema de segregação de lotes durante do processo, garantindo total segregação dos lotes esterilizados e não esterilizados. O risco de mistura de lotes nessas condições deve ser minimizado a zero, para que haja segurança do sistema LP (CHEVAUER 1985; PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION – PIC/S, 2007).

No intuito de prevenir falhas desse processo, a Consulta Pública nº 5 solicita, como requisito do processo de esterilização, a utilização de indicadores químicos

nas cargas dos produtos que possam ser visivelmente verificados, indicando se a carga passou ou não pelo processo de esterilização (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

- **Desejável PAT (*Process Analytical Technology* ou Tecnologia Analítica de Processo)**

PAT é considerado sistemas inseridos ao longo do processo de fabricação de produtos, capaz de monitorar, analisar e controlar a fabricação, através de medidas de atributos (parâmetros) de qualidade dos materiais e processo em andamento, definidos como críticos, com o objetivo de garantir produto final qualidade (HOCK; CONSTANCE; WAH, 2012).

Um exemplo de PAT poderia ser o monitoramento em linha do número de partículas de uma área, classificada através de um contador de partículas, com funcionamento contínuo durante o processo. Embora não meça partículas viáveis, esse dispositivo é eficiente para monitorar a qualidade do sistema de HVAC (sistema de tratamento de abastecimento do ar limpo para salas classificadas) e, conseqüentemente, verificar a efetividade do monitoramento ambiental da área.

- **Validação de Filtração**

De acordo com o Art 344, da RDC nº17, de 16 de abril de 2010 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010), todas as soluções, especialmente as soluções parenterais de grande volume, devem ser submetidas à filtração para redução de biocarga, se possível imediatamente antes do seu processo de enchimento. Sabe-se que a validação de filtração é exigida para produtos esterilizados por filtração esterilizante; no entanto, a RDC 17, não especifica ao certo a necessidade da validação de filtração para produtos estéreis submetidos a processo de esterilização terminal. Com a publicação da Consulta Pública nº 5, essa exigência se tornou clara, pois, segundo a consulta, para prática da LP, é necessária a realização do estudo de validação de filtração.

Esse estudo compreende os seguintes testes (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014):

- Verificação da especificação do filtro;
- Teste de compatibilidade entre o produto e o filtro;
- Avaliação da condição microbiana inicial do filtro;
- Monitoramento da eficiência do filtro, durante o período de uso;

- Comprovação da prevenção de acúmulo de pirogênios nos casos em que o filtro é lavado, esterilizado e reutilizado;
- Método de teste de integridade dos filtros;
- Condição de armazenamento do filtro entre o teste de integridade e o próximo uso;
- Estágio do processo no qual o filtro é submetido ao teste de integridade;
- Procedimento adotado caso o filtro seja reprovado no teste;
- Condição microbiana do equipamento de teste, particularmente nas superfícies em contato com o lado limpo do filtro;
- Monitoramento microbiológico do produto após a filtração.

- **Comitê de LP:**

Um grupo de profissionais internos da empresa também deve ser organizado, com objetivo de formar o comitê interno de Liberação Paramétrica.

O comitê tem a função de julgar as ocorrências do processo, caso haja alguma divergência na produção do lote que possa gerar dúvidas quanto à qualidade estéril do produto. Com uma análise de risco estruturada e visando sempre à eficácia do produto e segurança do paciente, o comitê é quem decide quais passos devem ser tomados nessas situações de desvio, podendo ocorrer o descarte do lote ou a aprovação para liberação, sendo que tudo deve ser baseado em evidências concretas do processo e no gerenciamento do risco (SOUZA, 2006).

- **Controle de Qualidade Microbiológico das Matérias-Primas e Materiais de Embalagem:**

O controle microbiológico das matérias-primas e materiais de embalagem, que têm contato direto com produto, é de grande importância para a manutenção da biocarga do processo, sendo considerado um requisito importante, segundo a Consulta Pública nº 5, 2014 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Caso as matérias primas ou materiais de embalagem apresentem níveis microbiológicos fora das especificações e, não havendo pré-tratamento do material, essa carga microbiana pode ser repassada para a solução do produto, levando a um aumento da carga microbiana do produto pré-esterilização. Dependendo de como foi projetado o processo de esterilização, esse aumento da biocarga pré-esterilização pode afetar a efetividade da esterilização dos produtos.

- **Qualificação dos equipamentos de esterilização, NGE = 10^{-6} :**

Segundo a Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição (2010), indicador biológico ou bioindicador é uma preparação de microorganismos específicos que apresentam uma resistência específica para a ação do agente de esterilização. Geralmente bactérias formadoras de esporos são apropriadas para utilização das preparações dos bioindicadores. Estes organismos são mais resistentes que os microorganismos encontrados na carga microbiana natural da solução do produto (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2013). Se o processo de esterilização é capaz de garantir a ausência de microorganismos viáveis na preparação dos bioindicador, consequentemente é capaz de garantir esterilidade dos produtos submetidos a esse processo.

Segundo o guia do FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010), é aceita a prática da Liberação Paramétrica para produtos com esterilização terminal, quando o ciclo de esterilização encontra-se validado, alcançando uma redução microbiana de 10^{-6} , ou seja, o ciclo de esterilização deve ser capaz de esterilizar um bioindicador que apresente carga de 10^6 UFC (unidades formadoras de colônia). Essa capacidade de redução também é conhecida como índice de NSE (Nível de segurança de esterilização) ou NGE (Nível de Garantia da Esterilidade). Este nível também indica a probabilidade de não encontrar mais que um micro-organismo viável em 1×10^6 itens esterilizados do produto final.

Assim, para a prática da LP, é necessário um índice de NSE de 10^{-6} (PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION – PIC/S, 2007; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

O estudo de qualificação dos equipamentos deve avaliar as condições de distribuição e penetração do agente de esterilização. Este estudo também deve ser desafiado por meio da utilização de bioindicadores a serem posicionados no local mais crítico da carga.

O estudo de tempo necessário para a que um ciclo de esterilização seja efetivo deve levar em consideração o valor D do microorganismo utilizado como indicador biológico ou o valor D da biocarga conhecida do processo.

O valor D é o tempo, em minutos, necessário para reduzir a população microbiana em 90%, ou seja, um ciclo logaritmo. Por exemplo: se o valor D de um indicador biológico é 1,45 minutos, o tempo necessário para reduzir a zero uma população de 1×10^6 UFC seria de 8,7 minutos.

É importante considerar que esse Valor D é definido com base em uma temperatura e cepa conhecida e, geralmente, é definido pelo fabricante da cepa do indicador biológico (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2013).

2.5 FERRAMENTAS DO GERENCIAMENTO DA QUALIDADE TOTAL – ANÁLISE DE RISCO.

Esta seção descreve a importância da ferramenta de análise de risco para os processos farmacêuticos, servindo como instrumento de análise do sistema para a adoção da Liberação Paramétrica.

De acordo com as discussões realizadas sobre o Gerenciamento da Qualidade total, Sistema da Garantia da Qualidade e Sistema da Garantia da Esterilidade, pode-se dizer que o processo de implementação da L.P está inserido dentro de um contexto do Gerenciamento da Qualidade Total (TQM). Assim, o modelo conceitual de implementação da L.P é baseado nos conceitos do TQM, envolvendo métodos, ferramentas e técnicas que facilitam e proporcionam alcançar a qualidade total no âmbito da esterilidade do produto ao final do processo de fabricação.

A figura 11, a seguir, permite visualizar esquematicamente que o TQM, juntamente com as ferramentas de qualidade, proporcionam sustentabilidade para os Sistema de Garantia da Qualidade e Esterilidade, favorecendo a adoção da LP.

Figura 11 – Suporte do TQM e Ferramentas para os Sistemas da Qualidade
Fonte: Elaborado pela autora.

Existem várias ferramentas inseridas no conceito do TQM que podem ser utilizadas para controlar e melhorar o processo, tais como: os gráficos de controle do processo, gráficos de Pareto, diagramas de Ishikawa, histogramas etc. No entanto, ferramentas como as Análises de Risco podem ser utilizadas para alcançar a melhoria dos processos e para uma melhor análise crítica do mesmo (WILLIAMS, 1995).

Além disso, a análise dos riscos do processo é considerada um requisito para a prática da L.P. De acordo com a regulamentação argentina, (país que também aprova a prática da L.P) (ARGENTINA - Disposición nº 2819, 2004), fatores cruciais para a implementação da L.P são conhecer todos os detalhes do processo e conhecer seus pontos críticos. Hock, Constance e Wah, (2012) e Korczynski (2004) também afirmam que um dos requisitos primordiais para a prática da L.P é conhecer o processo e ter domínio total dos seus pontos críticos.

Os princípios de análise de risco são utilizados em várias áreas de negócios como finanças, seguros e em alguns segmentos industriais como o setor automobilístico e de alimentos. No entanto, a utilização dessas ferramentas na indústria farmacêutica é recente e limitada, embora haja um consenso evidente por parte das agências regulatórias e da indústria farmacêutica que a gestão do risco é um componente valioso para um sistema da qualidade eficaz (BOTET & KRAUKLIS, 2011).

2.5.1 Breve histórico da análise de risco para processos farmacêuticos

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) passaram a ter obrigatoriedade a partir dos anos 1960; no entanto, não havia uma descrição que indicasse a necessidade de avaliar os riscos do processo que envolviam a fabricação dos produtos.

Em 2001, o *Code of Federal Regulations Title 21*, que vem a ser a codificação das regras gerais do Governo dos Estados Unidos para o FDA, passam a abordar a análise de risco para processos de validação, ou seja, os estudos de validação deveriam desafiar os processos e equipamentos através de uma análise das potenciais falhas. No entanto, a real importância da avaliação do risco, como conceito de aplicação geral, era ofuscada por aparecer ligado às atividades de validação (SANDLE, 2012).

Em 2005, a Conferência Internacional de Harmonização (ICH - *Internacional Conference on Harmonization*), composta por EUA, Japão e União Europeia, e que

tem como objetivo a harmonização das regulamentações referentes aos produtos e processos farmacêuticos, publicou o guia ICH Q9 “*Quality Risk Management*”, sendo considerada uma publicação importante para a prática do gerenciamento de risco (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, 2006). Esse guia apresenta uma série de recomendações para elaboração de análises de risco para processos farmacêuticos (SANDLE, 2012).

De acordo com Botet e Krauklis, (2011), o gerenciamento do risco para a qualidade foi reconhecido nesse guia como uma ferramenta para capacitar os profissionais envolvidos no processo, fornecendo meios para o gerenciamento do conhecimento e planos de melhorias.

Várias ferramentas são apresentadas pelo guia ICH Q9 (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, 2006), no entanto, conforme argumenta Botet e Krauklis (2011), a definição da ferramenta a ser utilizada em uma análise de risco não se caracteriza como o elemento crucial em uma análise. O importante são os resultados obtidos da análise e a qualidade desses resultados está mais relacionada ao grau de conhecimento do processo e veracidade e domínio das informações. As ferramentas de análise dos riscos são instrumentos sistematizados para estudar melhor os fatos e informações conhecidas do processo. Se não houver conhecimento e domínio das informações, a análise de risco pode não ser efetiva, por mais sofisticada que seja a ferramenta utilizada.

Outra referência que também apresenta exemplos de aplicação de análises de risco em processos, é o guia GAMP® 5 (2008) (*Good Automated Manufacturing Practice*, versão 5). Esse guia apresenta, primordialmente, as diretrizes para análise de risco de sistemas computadorizados; entretanto, por estar fortemente baseado em conceitos do ICH Q9 e FDA, também pode ser utilizado como referência na aplicação de ferramentas de análise de risco em processos farmacêuticos (MARTIN; PEREZ, 2008).

Em 2010, com a publicação da RDC nº17, de 16 de abril de 2010, a análise de risco passou a ter maior atenção por parte dos profissionais do setor farmacêutico brasileiro. O artigo nº 474 da resolução descreve a análise de risco como um requisito importante para avaliação do processo fabricação de medicamentos e estabelece que a avaliação do risco seja mandatória para determinar o escopo e a extensão da avaliação do processo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

No intuito de facilitar a utilização dessas ferramentas na indústria farmacêutica no Brasil, em 2011 é publicado, com o auxílio do Sindusfarma (Sindicado da Indústria de Produtos Farmacêuticos de São Paulo) um compêndio titulado “Diretrizes para o Gerenciamento de Risco nos Processos da Indústria Farmacêutica” (MORETTO; CALIXTO, 2011). Esse livro apresenta exemplos práticos da aplicação dessas ferramentas em processos farmacêuticos.

As ferramentas para avaliação do risco também são chamadas de ferramentas específicas ou formais, pois foram elaboradas especificamente para ordenar e processar informações sobre determinado processo e assunto, havendo uma sistematização do processo de análise.

Segundo o guia ICH Q9 (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, 2006), as ferramentas específicas de análise de risco são:

- *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)* ou Modo de Análise de Efeitos (MAFE)
- *Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis (FMECA)* ou Modo de Falha, Efeitos e Análise de Criticidade (MFEAC)
- *Fault Tree Analysis (FTA)* ou Análise da Árvore de Falhas (AAF)
- *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)* ou Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC)
- *Hazard Operability Analysis (HAZOP)* ou Estudo de Perigos e Operabilidade (EPO)
- *Preliminary Hazard Analysis (PHA)* ou Análise Preliminar de Perigos (AAP)
- *Risk Ranking and Filtering (RRF)* ou Ranking de Riscos e Filtragem

Cada ferramenta possui suas particularidades para aplicação nos processos a serem analisados, não havendo uma ferramenta ideal, pois cada uma apresenta seus prós e contras durante o desenvolvimento da análise. É possível, no entanto, combinar ferramentas diversas, para realizar a análise dos dados de maneiras diferentes obtendo um melhor panorama.

Das ferramentas apresentadas anteriormente, será dado maior destaque a duas principais ferramentas de análise de risco, HACCP (*Hazard Analysis Critical Control Points*) e FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis*), pois ambas foram utilizadas no modelo conceitual proposto, de maneira conjunta, para a obtenção de uma análise de risco específica para adoção da LP.

Moretto e Calixto (2011) demonstram a possibilidade da utilização conjunta das ferramentas HACCP e FMEA como forma de tornar a técnica de análise de risco

mais consistente e complementar, enquadrando-se na aplicação para processos farmacêuticos.

2.5.2 HACCP (Análise de perigos e pontos críticos de controle - *Hazerd Analysis Critical Control Points*)

A ferramenta HACCP (Análise de perigos e pontos críticos de controle - *Hazerd Analysis Critical Control Points*), tem sua utilização bem difundida na indústria de alimentos. Este sistema foi utilizado, pela primeira vez, pela NASA (*National Aeronautics and Space Administration*), com o objetivo de desenvolver alimentos de alta qualidade para os astronautas (ATHAYDE, 1999).

Antes da aplicação do HACCP em um determinado processo, este deve estar operando em conformidade com os princípios de boas práticas de fabricação (BPF), sendo necessário o comprometimento da alta gerência para que o sistema HACCP seja implementado de maneira eficaz.

A implementação de uma equipe multidisciplinar e a descrição detalhada do processo no qual se deseja aplicar a ferramenta de HACCP são procedimentos necessários para iniciar a utilização da ferramenta. Essa descrição detalhada envolve a elaboração de diagrama de fluxos para elucidar todas as etapas que envolvem o processo podendo analisar quais perigos podem estar associados a cada etapa. O diagrama de fluxo deve ser construído pela equipe de HACCP, e deve cobrir todas as operações e decisões em um processo. Após elaboração dos diagramas de fluxos do processo, estes devem ser confirmados no local do processo. A equipe HACCP deve confirmar a operação descrita no diagrama de fluxo em todas as etapas do processo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

O método de HACCP é baseado em sete princípios básicos para serem seguidos: 1- Identificar os perigos potenciais; 2- Determinar os pontos críticos de controle (árvore decisória); 3- Estabelecer os limites críticos para as medidas preventivas associadas com cada ponto crítico; 4- Estabelecer uma rotina de monitoramento; 5- Estabelecer ações corretivas para ser implementadas; 6- Estabelecer um sistema de registros dos dados do processo; 7- Estabelecer um sistema de verificação de continuidade da análise HACCP (ATHAYDE, 1999; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

O segundo princípio do HACCP, que se baseia em um conjunto de perguntas (árvore decisória), facilita a abordagem lógica para analisar se a etapa do processo representa um ponto crítico ou não. Essa abordagem lógica, com utilização de um

conjunto de perguntas, também é utilizada na análise do processo para o modelo conceitual proposto de implementação da L.P.

2.5.3 FMEA (Análise dos modos de falhas e efeitos – *Failure mode and effects analysis*)

A ferramenta FMEA (Análise dos Modos de Falhas e Efeitos – *Failure mode and effects analysis*), bastante utilizada em indústrias automobilísticas, é uma técnica que pode ser utilizada para identificar mecanismos potenciais de alto risco de falha que um processo pode enfrentar, em conjunto com contramedidas para eliminar esse risco no futuro. Assim, essa ferramenta tem o propósito de antecipar os problemas, de forma que seja possível tomar ações para prevenir, reduzir ou eliminar os riscos relacionados ao processo (MUSTAFA; CHATTERJEE, 2000).

Entre as ferramentas utilizadas com maior frequência na indústria farmacêutica, destaca-se a Análise de Modo e Efeitos de Falhas – Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) (AHMED et al., 2008).

O FMEA é um método preventivo que se inicia com levantamento dos riscos do processo, através da técnica de “tempestade de ideias” (*brainstorming*) por uma equipe multidisciplinar que detenha amplo conhecimento do processo (MCCAIN, 2006).

Segundo o método clássico de FMEA, após determinados os riscos, estes são avaliados quanto ao seu efeito e causa. E, após esta avaliação, os riscos são classificados, por meio de uma escala numérica, quanto à sua severidade (S), probabilidade de ocorrência (O) e detecção (D) (SOUZA, 2012)

Segundo (CARPINETTI, 2010) a severidade de um risco deve ser avaliada de acordo com efeito de falha que o risco representa sobre o processo, produto e/ou cliente final. A ocorrência do risco deve ser relacionada de acordo com a probabilidade de que a causa da falha venha a ocorrer. E a detecção deve ser avaliada de acordo com a capacidade dos controles do processo “enxergarem” as falhas que o risco pode representar.

De acordo com Souza (2012), diferentes escalas numéricas podem ser encontradas na literatura para classificar os aspectos de severidade (S), ocorrências (O) e detecção (D) do risco, podendo ser mais detalhadas, apresentando até 10 níveis qualitativos, como também mais simples, com menos escalas de classificação. No entanto, a escolha da escala numérica não é algo fixo, podendo ser adaptada de acordo com a ferramenta que se quer trabalhar.

A multiplicação dos números atribuídos a cada aspecto do risco (SxOxD), fornecem um índice de prioridade do risco denominado de NPR (Número de Prioridade de Risco) e, através desse número, é possível avaliar a importância que este apresenta no processo e sua prioridade de controle. (OLDENHOF et al., 2011).

No entanto, esse método clássico de pontuação do FMEA é criticado por alguns autores, pois todos os aspectos de classificação ganham pesos iguais e, segundo esses autores, a severidade deveria ser avaliada com maior critério quanto ao impacto que representa ao processo (FRANCESCHINI; GALETTO, 2001).

Abordagens alternativas ao FMEA vêm tomando destaque (SOUZA, 2012), assumindo uma melhor aplicabilidade em processos farmacêuticos.

Conforme as orientações do ICH Q9 (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, 2006), risco pode ser classificado de acordo com sua severidade e probabilidade de ocorrência, sem analisar, nesse primeiro momento, o aspecto da detecção do modo de falha que esse risco representa. Para Palady (1997), essa abordagem caracteriza um modo mais eficiente para a resolução dos problemas, pois é atribuído ao risco duas avaliações: a **Classe do Risco** e a **Prioridade do Risco**.

A combinação da probabilidade da ocorrência do evento de falha e da severidade que o evento representa ao processo e/ou produto (OxS) resulta na classificação da **Classe do Risco** (SANDLE, 2012; INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, 2006).

Assim, para analisar um risco e obter a sua classe deve-se atribuir aos parâmetros de sua severidade e probabilidade de ocorrência uma nota, podendo esta ser qualitativa ou quantitativa. Segundo o guia GAMP[®] 5 (2008), que detalha a aplicação da análise de risco para validação de sistemas computadorizados, a pontuação pode ser realizada com uma abordagem qualitativa com a atribuição de níveis como alto, médio e baixo para os aspectos de severidade, ocorrência e detecção.

No entanto, além de avaliar a **Classe do Risco** para cada etapa do processo, é necessário analisar a prioridade que o risco representa para a segurança do processo e a qualidade do produto. Segundo o guia GAMP[®] 5 (2008), para determinar a **Prioridade do Risco**, o parâmetro de detecção do risco deve ser levado em consideração, ou seja, é necessário avaliar se, uma vez ocorrido o evento de falha, o efeito por ele causado apresenta uma detecção baixa, média ou alta.

De acordo com o ICH Q9 (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, 2006), conhecer a **Prioridade do Risco** de cada etapa favorece a identificação de quais etapas são as mais críticas, podendo se estabelecer um planejamento do gerenciamento dos riscos, focando primeiramente nos riscos de maior prioridade seguidos dos de menor prioridade.

Correlacionando o processo de implementação da L.P no âmbito do TQM e, tomando como base as ferramentas de análise de risco do processo apresentadas, é proposto um modelo com base nos conceitos, técnicas e ferramentas da qualidade, que conduzem, em etapas sequenciais, os passos para alcançar o cenário proposto pela L.P.

2.6 LIBERAÇÃO PARAMÉTRICA NO CONTEXTO DA INOVAÇÃO

2.6.1 LP e a Inovação

É visto, atualmente, que o tema inovação encontra-se em destaque, principalmente quando relacionado ao mercado de produtos farmacêuticos. Muito se fala sobre a inovação de medicamentos, no sentido da busca de novos princípios ativos ou novas formas de utilização. No entanto, segundo Takahashi e Takahashi, 2011, a inovação pode ser relativa ao objeto da organização (o produto), ou relacionada ao modo que a empresa se organiza para produzir, liberar e atender o cliente (o processo).

Rabechini e Pessoa (2005), também comentam que o conceito da inovação vai além das esferas dos produtos, ou seja, pode-se aplicar a inovação em vários contextos da cadeia de produção de medicamentos. Dessa maneira, destacam-se também as inovações, que podem ser geradas dentro do processo de produção de medicamentos, e que podem acarretar grandes benefícios econômicos e de qualidade ao produto final.

A inovação se refere a alguma novidade ou mudança; desse modo, podemos dizer que, dependendo da mudança realizada, tem-se um tipo de inovação. As inovações podem ser classificadas como: inovação incremental, inovação radical e inovação disruptivas.

A inovação radical possui uma nova base tecnológica, que sustenta a mudança criada, proporcionando um desempenho superior para o cliente, transformando o modo de pensar e alterando as soluções já existentes no mercado.

A inovação radical é vista como uma grande novidade pelo mercado (TAKAHASHI; TAKAHASHI, 2006).

A inovação incremental trata-se de mudanças para melhorar produtos e processos já existentes. Inclui a modificação, aperfeiçoamento, simplificação, consolidação e melhoria de produtos, processos, serviços e atividades de produção e distribuição já desenvolvidas pela empresa. Assim, não apresentam alto grau de novidade para o usuário final.

As inovações disruptivas podem surpreender o mercado. São eventos raros, fruto de investigações científicas, geralmente associadas um alto nível de tecnologia. Essa inovação cria algo que a maioria das pessoas não acreditava ser possível, satisfazendo as necessidades dos clientes até então desconhecidas (TAKAHASHI; TAKAHASHI, 2006).

Considerando o contexto da Liberação Paramétrica, pode-se dizer que o conceito de Liberação Paramétrica também é considerado uma inovação, no que se refere a um novo meio de garantir a esterilidade do produto final e liberar este ao mercado. A Liberação Paramétrica pode ser considerada uma forma de inovação incremental, pois se refere à mudança em um processo já existente com a aplicação e/ou combinação de tecnologias de produção para sustentar a qualidade estéril do produto final (RABECHINI E PESSOA, 2005).

2.6.2 LP e a Mudança Organizacional

Como dito anteriormente, a LP pode ser considerada uma inovação no processo de liberação de produtos esterilizados terminalmente. A LP também pode ser vista como um processo de mudança relacionada a formas de operação do processo. No entanto, além de alterar o processo de liberação dos produtos, a LP pode gerar um fenômeno de mudança organizacional relacionada ao fator humano que se encontra envolvido nesse processo.

O processo de mudança gera um fenômeno de resistência. Isto ocorre, pois o homem, em sua essência, considera a mudança um conflito, retirando-o de uma situação confortável, sendo obrigado a encarar uma nova situação que o desloca de seu estado de equilíbrio profissional e pessoal. Muitas vezes, isto é ocasionado por uma simples insegurança a enfrentar novas situações (FRANCO; FERREIRA, 2007; JUNIOR; MATEUS; SOUTO, 2008).

A mudança é vista como algo ruim e muitos colaboradores não conseguem visualizar as novas oportunidades de melhoria que essas mudanças podem trazer para suas carreiras (YONAMINE, 2006).

Por mais que a empresa se planeje para a execução de uma mudança, esta resistividade pode impedir o sucesso de um projeto. Sem o apoio e envolvimento do fator humano de toda organização, o sucesso pode não ser atingido. Assim, o fator humano é fundamental para o sucesso de qualquer mudança organizacional (JUNIOR, MATEUS SOUTO, 2008).

O projeto de implementação da LP deve levar em consideração esse aspecto da resistividade, sendo necessário trabalhar o fator humano da empresa, no intuito de promover uma mudança de paradigmas na organização e facilitar os caminhos para a adoção da LP.

As estratégias para mudança organizacional bem sucedida relacionam-se basicamente à redução da resistência ao projeto, criada pelo fator humano (YONAMINE, 2006).

De acordo com Junior, Mateus e Souto (2008), seis pontos devem ser trabalhados para se minimizar a resistividade de uma mudança: Trabalho com equipes, Mudança da cultura organizacional, Comunicação, Modelagem de competências, Educação, Gestão do conhecimento.

O Trabalho com equipes aumenta a confiança e sinceridade entre os membros desse grupo (PEREIRA, 2010). Isto permite maior transparência nas discussões e redução de conflitos de ego. A equipe tem função de auxiliar a gerência do projeto, a fim de criar um grupo de profissionais comprometidos e de alto desempenho.

A empresa, como uma entidade formada de valores, missões e objetivos, apresenta sua cultura específica, formada através das influências dos colaboradores, fornecedores, clientes e a sociedade na qual está inserida. A cultura organizacional da empresa pode ser abalada com mudanças de alto impacto, podendo gerar um impacto negativo ao clima organizacional (PEREIRA, 2010).

Dessa forma, todo projeto de mudança deve prospectar se haverá impacto à cultura organizacional e como esta será alterada. Geralmente essa avaliação envolve o departamento de recursos humanos, que tem o papel de minimizar impactos do processo de transformação da cultura organizacional para que esta obtenha o sucesso desejado (JUNIOR; MATEUS; SOUTO, 2008).

A comunicação é requisito fundamental para gerenciar um processo de mudança em uma organização. A comunicação, para ser efetiva, deve ser clara, precisa, transparente para todos da organização. Uma falha nesse processo de comunicação pode gerar desgastes desnecessários para a equipe e abalar todo o projeto que envolve a mudança.

Para que a comunicação seja efetiva, deve-se avaliar o público-alvo e a linguagem a ser utilizada. Uma boa comunicação leva a uma redução da resistência à mudança, pois o colaborador pode compreender melhor o processo da mudança e ter maior aceitação.

A modelagem das competências consiste em definir qual perfil de colaborador é melhor para determinada atividade. Oferece um método para identificar as habilidades que as pessoas devem possuir para ajudar a empresa a enfrentar os seus desafios e garantir o sucesso da organização (LUCIA e LEPSINGER, 1999)

É difícil a aceitação a uma mudança que se desconhece e com a qual não se tem envolvimento; assim, para poder facilitar o processo de aceitação da mudança, a organização deve assumir papel de educador e transformador nos indivíduos. Educar os colaboradores significa ir além de um simples treinamento para esclarecer o processo de mudança; educar significa fazer com que os colaboradores tenham capacidade de analisar criticamente a situação, verificar os pontos críticos da mudança e os benefícios que esta pode trazer e, a partir disso, serem capazes de tirar suas próprias conclusões sobre a mudança que ocorrerá (JUNIOR; MATEUS; SOUTO, 2008).

O conhecimento é o capital intelectual de uma organização sendo um dos bens mais valiosos em um projeto que envolve mudanças em uma organização. Esse capital deve ser mantido, preservado, armazenado e transferido para todos os segmentos da empresa, para minimizar a resistência que um processo de mudança pode causar.

No entanto, segundo Nonaka e Takeuchi (1995), o processo de transferências de conhecimento dentro de uma organização envolve uma teoria mais aprofundada, abordando os tipos de conhecimento: conhecimento tácito e explícito.

Assim, como a gestão do conhecimento é a base vital para a manutenção do negócio de uma organização, esse conceito será detalhado no item a seguir.

2.6.2.1 A gestão do conhecimento

Conhecer o processo, ter domínio e controles das etapas críticas são frutos de um bom conhecimento do processo e estes requisitos são imprescindíveis para a adoção da LP.

Como requisito da LP é necessária uma análise de risco bem estruturada, que consiga mapear o processo de fabricação, possibilitando levar à tona todas as fragilidades do sistema de garantia da esterilidade. No entanto, conforme comentado no item 2.5.1, se não houver conhecimento e domínio das informações, a análise de risco pode não ser efetiva, por mais sofisticada que seja a ferramenta utilizada. Assim, antes de tudo, deter o conhecimento pleno do processo é requisito primordial para prática da LP.

Segundo as definições de Nonaka e Takeuchi (1995), o conhecimento pode se distinguir em dois tipos: o conhecimento explícito e o conhecimento tácito.

O conhecimento explícito é o conhecimento formal e sistemático, que se encontra documentado e pode ser facilmente transmitido para todos da organização. O conhecimento tácito é o conhecimento pessoal, obtido por *insights* sobre o processo, sendo altamente pessoal e difícil de ser comunicado e passado para outros. O elemento técnico do conhecimento tácito são as habilidades, destrezas sobre o processo, ou seja, o *know-how* (TAKAHASHI; TAKAHASHI, 2006).

Toda organização possui esses dois tipos de conhecimento, pois o conhecimento é criado pelas pessoas e transferido para os demais da organização. Esse processo de transferência do conhecimento pode apresentar falhas, trazendo prejuízo a empresa.

Ou seja, a empresa pode ter um bom gerenciamento de informações, com uma sistemática que garanta procedimentos revisados, vigentes e de acordo com as práticas operacionais, possuindo uma boa gestão do conhecimento explícito. No entanto, podem existir conhecimentos que ficam detidos nas entrelinhas operacionais do processo, de domínio restrito aos colaboradores específicos, ou seja, o conhecimento tácito não é externalizado. Assim, essas informações não são passadas para todos da empresa, sendo um obstáculo ao processo de transferência do conhecimento.

Nonaka e Takeuchi (1995) apresentam os quatro modos de conversão do conhecimento dentro de uma organização, criando o conceito da espiral do conhecimento (Figura 12).

Figura 12 – A Espiral do Conhecimento

Fonte: Adaptação de Nonaka e Takeuchi, 1995

Os quatro modos de conversão do conhecimento são: Socialização, Externalização, Combinação e Internalização.

A Socialização é a conversão do conhecimento tácito para o tácito, ou seja, é o compartilhamento de conhecimentos pessoais adquiridos do processo para outros colaboradores presentes no mesmo espaço de interação, a transferência é realizada através de modo observacional, sem uso de linguagem e registros.

A Externalização é a conversão do conhecimento tácito para o conhecimento explícito. Trata-se do processo de descobrimento do conhecimento tácito com uso de dialogo e reflexão coletiva entre o detentor do conhecimento tácito e os demais da organização. É o processo de sistematização do conhecimento em uma via que seja de fácil acesso e alcance a todos da empresa.

A Combinação é a conversão do conhecimento explícito em conhecimento explícito. É a transferência de informações na forma documental de informações já existentes e de conhecimento de todos. A combinação é alavancada pelas redes de trabalho e auxiliada pela tecnologia da informação.

A Internalização é a conversão do conhecimento explícito em tácito. Esse modo de conversão é benéfico, no sentido de levar o conhecimento para consciência dos colaboradores, fazendo com que possam sentir o realismo e a essência do conhecimento explícito, incorporando, assim, a informação no seu dia a dia. O aprendizado dos valores da organização pode ser um exemplo do processo de internalização.

Estes modos de conversão são descritos, a fim de demonstrar a importância da gestão do conhecimento para a Liberação Paramétrica. Por se tratar de uma forma de liberação de produtos estéreis, baseada na documentação dos processos de fabricação, todas as informações que envolvem esse processo devem ser externalizadas, a fim que todos possam ser detentores das particularidades do processo, garantindo maior qualidade estéril ao produto final.

Sendo a LP um conhecimento relacionado à melhoria e redesenho de uma forma de processo de produção e já existente, com mudanças a fim de se garantir a qualidade estéril do produto final, é possível considerar que a Liberação Paramétrica possui uma relação aos conceitos do *Quality by Design* (QbD), ou seja, a qualidade pelo desenho do processo.

2.5 A L.P e QbD

O *Quality by Design* ou qualidade pelo projeto ou desenho é uma abordagem sistemática para o desenvolvimento de produtos e processos que começa com o delineamento dos objetivos, previamente definidos, e enfatizando o conhecimento e a gestão de riscos para obtenção de um produto com qualidade (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, 2009).

Esse conceito é uma das bases para o desenvolvimento de produtos, pois demonstra como deve ser planejamento e controle dos parâmetros que sustentam a qualidade do processo, para se ter um produto ideal no final da cadeia de produção.

Os conceitos do QbD foram bem abordados pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH) com a elaboração do guia para a orientação sobre desenvolvimento de produtos farmacêuticos, guia Q8 (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, 2009). As informações desse guia foram aprovadas, pela primeira vez, em 2005 e sua revisão final ocorreu em 2009. Nesse mesmo ano, o FDA adotou as diretrizes do guia e, posteriormente, Europa e Japão também passaram a seguir o Q8, mostrando, assim, sua relevância no desenvolvimento de produtos.

Os componentes que sustentam a teoria do QbD são: total conhecimento do processo, gerenciamento de risco desse processo e manutenção dos sistemas de qualidade. Isso pode gerar uma série de benefícios de negócios para a empresa: planejamento mais preciso, que permite uma maior cadeia de suprimentos; redução do custo de mercadorias; gestão eficaz do conhecimento, tornando-se mais fácil a resolução de problemas; geração de maior capacidade inovadora. Em outras

palavras, QbD pode ajudar a transformar o processo, tornando-se mais conhecido por todos da empresa e mais versátil e flexível (SOMMA & SIGNORE, 2008).

Os princípios do *Quality by Design* são aplicados principalmente no desenvolvimento de processos ainda não iniciados, de forma prospectiva. Ou seja, deve-se projetar a qualidade desejada para o produto final e, assim, desenvolver o processo de fabricação norteado por esse projeto de qualidade. Embora seja aplicado primordialmente de maneira prospectiva, os princípios no *Quality by Design* podem ser adaptados para aplicação de forma concorrente em processos já existentes, com a visão de redesenhar o processo e estabelecer pontos de melhoria nos quais a qualidade desejada seja obtida ao final da cadeia de produção (HOCK; CONSTANCE; WAH, 2012).

Para o *Quality by Design*, a qualidade do produto desejada deve ser construída ao longo do processo de produção, sem haver necessariamente uma etapa final que seja totalmente responsável por obter essa qualidade.

Por exemplo, se o objetivo é obter um produto com frascos lisos, sem rebarbas, deve-se projetar um sistema de produção que garanta essas características desde o início da fabricação. Ou seja, a matéria prima deve ser de qualidade, a fim de que evite a formação de rebarbas; as máquinas devem ter dispositivos que impossibilitem a formação dessa falha nos frascos, o sistema de revisão deve ser capaz de detectar todos os produtos com falhas. Adaptar uma etapa, no final da cadeia de produção, para remover as rebarbas formadas ao longo do processo, não atende aos conceitos do *Quality by Design* (HOCK; CONSTANCE; WAH, 2012).

O processo deve ser desenhado, a fim de atender a todas as especificações exigidas para a garantia da esterilidade das etapas de fabricação. Dessa forma, o conceito de Liberação Paramétrica se relaciona aos princípios do “*Quality by Design*”. De acordo com Bryan S. Riley e Xuhong (2011) Liberação Paramétrica é um exemplo de “*Quality by Design*” utilizado para a produção de produtos com esterilização terminal, pois a qualidade desejada (esterilidade do produto final) deve ser projetada desde o início da cadeia de produção. Todas as etapas do processo devem ser desenhadas a fim de obter um produto pré-esterilização, com baixa carga microbiana, garantindo a qualidade estéril desejada ao final da produção, sem a necessidade de testes adicionais ao término da produção.

A não necessidade de testes adicionais, ao término da produção, é sustentada pelo princípio que, em processos desenhados pelo *Quality by Design*, o

atendimento à qualidade desejada deve ser realizado ao longo do processo, através de um monitoramento online (inserido na linha de fabricação) ou at line (anexo à linha de fabricação) dos parâmetros de qualidade definidos para o produto. Para isso, devem existir dispositivos capazes de medir esses parâmetros, fornecendo continuamente dados para a qualidade do produto em linha. A adoção desse monitoramento online somente é possível com a utilização de tecnologias inseridas no processo denominadas de *Process Analytical Technology* (PAT) ou Tecnologia Analítica de Processo (NEWAY, 2008). O conceito de PAT foi apresentado anteriormente, sendo um elemento desejável para o Sistema da Garantia da Esterilidade. PAT é um sistema para projetar, analisar e controlar a fabricação através de medidas durante o processamento, avaliando a qualidade e desempenho crítico dos parâmetros.

3. METODOLOGIA

Esta seção descreve os métodos de pesquisa, definindo o tipo de método para este trabalho. Além disso, também são apresentadas as técnicas utilizadas para a coleta de dados e estudo em campo.

Segundo Gil (1991), uma pesquisa é um procedimento racional e sistemático para responder às questões que são propostas e é desenvolvida mediante os concursos dos conhecimentos que são disponíveis e o uso de procedimentos científicos e métodos criteriosos.

A pesquisa pode assumir diversas abordagens, podendo ser classificada em diferentes tipos. A classificação pode ser realizada quanto aos objetivos gerais da pesquisa, natureza do problema da pesquisa, utilização dos resultados da pesquisa, procedimentos de pesquisa relacionados a estudos organizacionais (BRYMAN, 1989; GODOY, 1995; YIN, 1994; BALSINI, 2007).

De acordo com Silva e Menezes (2005), sob o ponto de vista dos objetivos gerais, as pesquisas sociais podem ser classificadas em três tipos: pesquisa exploratória, pesquisa descritiva e pesquisa explicativa (Tabela 6).

Tabela 6 – Classificação da pesquisa em relação aos objetivos gerais

	Pesquisa exploratória	Pesquisa descritiva	Pesquisa explicativa
Classificação em relação aos objetivos gerais	- Objetiva tornar explícito um problema ou construir hipóteses sobre o mesmo.	- Esclarece as relações entre variáveis e descrição de características, envolvendo o uso de técnicas de coleta de dados.	- Tem como objetivo identificar fatores que acarretam na ocorrência de fenômenos e explicar a razão das coisas.
	- Envolvem pesquisas bibliográficas, estudos de caso e pesquisa-ação.	- Tem o objetivo de definir melhor o problema de pesquisa, gerando novas formas de pensar sobre o assunto, descrevendo comportamentos ou definindo fatos e variáveis.	- Tenta explicar as razões dos fatos através de uma análise de relações de causa e efeito.
	- Visa a comprovar a existência de um determinado fenômeno e torná-lo mais explícito.	- Busca transformar hipóteses em variáveis de estudo e estabelecer relações existentes entre elas.	- Objetiva encontrar os fatores que contribuem para que um determinado fenômeno ocorra, sendo o tipo de pesquisa que se aprofunda no conhecimento.
	- Adequada em situações nas quais o tema escolhido é pouco explorado, o que torna difícil a formulação de hipóteses precisas sobre o tema.		

Fonte: GIL, 1999; RICHARDSON, 2010, SILVA; MENEZES, 2005,

Em relação ao ponto de vista da natureza do problema, a pesquisa pode ser classificada como quantitativa ou qualitativa (BRYMAN, 1989; SILVA; MENEZES, 2005) (Tabela 7).

Tabela 7- Classificação da pesquisa em relação ao ponto de vista da natureza do problema

	Pesquisa Quantitativa	Pesquisa Qualitativa
Ponto de vista da natureza do problema	<ul style="list-style-type: none"> - Considera o que pode ser quantificado e requer o uso de técnicas estatísticas. - Hipóteses geradas na pesquisa são convertidas em dados variáveis, possíveis de serem mensurados, tendo uma relação de causa e efeito para demonstrar o grau de dependência. - Dados analisados por inferência estatística são capazes de demonstrar os resultados da hipótese trabalhada. 	<ul style="list-style-type: none"> - A pesquisa qualitativa considera uma relação entre o mundo real e o sujeito. - Não requer o uso de técnicas estatísticas e coloca o pesquisador como elemento chave, já que este tende a analisar indutivamente os resultados. - Este tipo de pesquisa ressalta a captação de interpretações dos indivíduos em estudo, tendo foco nas perspectivas em relação a um determinado fenômeno. - Os resultados são produto da interpretação do fenômeno analisado constado pelo pesquisador.

Fonte: BRYMAN, 1989; SILVA; MENEZES, 2005.

Segundo Richardson (2010), o método qualitativo se difere do método quantitativo por não ter como base do processo de análise um instrumental estatístico, não pretendendo numerar unidades ou categorias homogêneas, visto que, muitas vezes, possui elevado nível de complexidade, tornando-se praticamente impossível de apresentar os dados com exatidão, o que poderia comprometer os objetivos que se deseja atingir.

No âmbito da utilização dos resultados, as pesquisas podem ser classificadas como “puras” ou “aplicadas” (GIL, 1999) (Tabela 8).

Tabela 8 - Classificação da pesquisa em relação utilização dos resultados

	Pesquisa Puras	Pesquisa Aplicadas
Utilização dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> - As pesquisas “puras” são decorrentes do desejo de conhecer para própria satisfação de conhecer. - São criadas hipóteses e gerados conhecimentos sem uma finalidade de aplicação ao cotidiano prático. 	<ul style="list-style-type: none"> - As pesquisas “aplicadas” são decorrentes do desejo de conhecer a aplicação de um fenômeno ou situação, conhecendo o processo de maneira eficaz. - Avaliar modificações do fenômeno ou situação através da aplicação.

Fonte: GIL, 1999

Embora sejam conceitos diferentes, segundo Gil (1999), é errado considerar essas duas classificações, pesquisa pura e aplicada, como mutuamente exclusivas. Uma pesquisa “pura” pode gerar conhecimento pronto para ser aplicado na prática, e uma pesquisa “aplicada” possivelmente conduzirá à agregação de novos conceitos científicos.

As pesquisas também podem ser classificadas segundo os procedimentos e métodos que utilizam para obtenção dos resultados, podendo ser: pesquisa de *survey* ou avaliação, estudo de caso, pesquisa-ação, pesquisa experimental.

A pesquisa de *survey* ou avaliação é realizada através da coleta de dados quantificáveis através a aplicação de entrevistas ou questionários, sobre um determinado conteúdo de variáveis. A coleta dos dados se restringe a um instante de tempo, dificultando a observação dos efeitos advindos das correlações medidas em outro cenário futuro.

O estudo de caso tem sua característica de examinar um fenômeno em seu ambiente natural, aplicando a coleta de dados pela observação do fenômeno de uma ou mais entidades, sem haver um controle sobre o evento ou participação do pesquisador (POZZEBON; FREITAS, 1998). Tenta extrair, no ambiente observado, resultados que confirmem a hipótese ou crie perspectivas para isso. É um procedimento de pesquisa utilizado em situações onde a questão da pesquisa é do tipo “por quê” ou “como”. Segundo Yin, 1994, o estudo de caso limita a possibilidade dos resultados obtidos com a pesquisa serem generalizados; entanto, isso não limita a capacidade do método na contribuição em termos de uma proposição teórica.

A pesquisa-ação é caracterizada pela interação do pesquisador e o elemento de pesquisa. O pesquisador, além de realizar a pesquisa aplicada, participa da implementação de um sistema e, simultaneamente realiza certa intervenção técnica. A pesquisa-ação apresenta tanto o propósito em auxiliar uma reflexão e formulação de uma ação como enriquecer ou testar referenciais teóricos ou modelos relevantes ao fenômeno em estudo (TALAMO, 2012). A pesquisa-ação é um tipo de pesquisa no campo organizacional que tem uma base empírica, tendo objetivo de resolver um problema coletivo, com um trabalho ativo de um grupo, de modo cooperativo (FERNANDES et al, 2012; TALAMO, 2012). Segundo Coughlan e Cognlan (2002), a pesquisa-ação é realizada em ação, sendo interativa e não se caracteriza como uma pesquisa sobre a ação, ou seja, é uma pesquisa cooperativa, holística, que lida diretamente com alguma mudança (ENGEL, 2000).

A pesquisa experimental geralmente está associada a situações nas quais as variáveis estão relacionadas a certo controle, contribuindo para a verificação dos resultados. Nesse tipo de pesquisa, o pesquisador cria um protocolo capaz de controlar uma ou mais variáveis e o resultado geralmente provém de uma análise quantitativa da influência das variáveis em controle pelo efeito observado. A

experimentação pode ser utilizada para testar hipóteses e oferecer respostas a problemas específicos, podendo ser feita em laboratório.

Segundo Yin (1994), a metodologia de escolha de uma pesquisa também deve envolver a seleção de instrumentos que se caracterizam como os meios e formas de poder coletar os dados da pesquisa. Yin (1994) sugere como instrumentos: análise de dados (pesquisa bibliográfica); entrevistas, questionários, observação.

De acordo com Gil (1999), a pesquisa bibliográfica permite obter informações relevantes relacionadas ao tema em estudo, permitindo a construção e melhor definição do quadro conceitual do trabalho e do objetivo proposto.

A observação pode ser realizada de duas formas: de modo direto ou participante. A observação direta caracteriza-se como a observação realizada sobre comportamentos e condições mais relevantes, na qual o pesquisador observa o cenário em estudo, sem relacionar com o ambiente analisado. A observação participante caracteriza-se como a observação realizada sobre a condição na qual o observador está inserido no ambiente analisado, ou seja, observa o cenário se relacionando com o ambiente.

3.1 ESCOLHA METODOLÓGICA

A escolha metodológica de uma pesquisa pode ser construída com a abordagem de um ou mais métodos, podendo assumir diversas classificações. Segundo Terence e Filho (2006), a escolha do método de pesquisa pode ser uma seleção de abordagens complementares para reduzir as subjetividades e aproximar o pesquisador do objetivo do estudo. A escolha dos métodos deve ser justificada em conformidade com os propósitos da pesquisa.

Retomando o problema de pesquisa exposto no item 1.2, e de acordo com a contextualização deste problema, este trabalho apresenta como pergunta da pesquisa a seguinte questão:

Como implementar a L.P em substituição ao teste de esterilidade? Ou seja, como organizar e aplicar os requisitos da LP ao processo de fabricação de produtos farmacêuticos com esterilização terminal?

De acordo com o problema e pergunta desta pesquisa, e com as possibilidades de metodologias abordadas anteriormente, esta pesquisa é classificada da seguinte maneira:

No âmbito dos objetivos gerais, esta pesquisa é classificada como exploratória. Segundo Richardson (2010), a natureza exploratória é adequada para estudos onde se pretende obter melhor compreensão do tema. Como a Liberação Paramétrica é um conceito pouco explorado no país, esta definição é adequada, no sentido de tornar o tema mais explícito e elaborar hipóteses sobre a forma de aplicação deste conceito como bem comum à população.

No âmbito da natureza do problema, esta pesquisa possui predominante caráter qualitativo, pois aborda a compreensão do contexto do problema da pesquisa, sem a pretensão de garantir a precisão dos dados. A definição qualitativa é adequada, pois o trabalho pretende melhor entendimento do tema da Liberação Paramétrica, tendo como objetivo principal a proposição de um modelo conceitual para implementação da LP.

No entanto, a pesquisa também tem características quantitativas em determinadas situações que envolvem a análise de resultados obtidos por aplicação de questionários e resultados obtidos de ferramentas específicas, utilizadas pela pesquisa, como, por exemplo, ferramentas de análise de risco.

No âmbito da utilização dos resultados a pesquisa, caracteriza-se como uma pesquisa “pura”, gerando conhecimento sobre o contexto do fenômeno em estudo. E, a fim de corroborar com a definição de Gil (1991), em um segundo momento, a pesquisa também assume um caráter aplicado, pois, segundo os objetivos, pretende-se também aplicar o modelo proposto em um estudo em campo, em uma indústria de produtos farmacêuticos com esterilização terminal.

Para pesquisa em campo buscou-se uma forma de procedimento mais adequada para a situação da empresa e pesquisador. Segundo os procedimentos e métodos utilizados para a condução da pesquisa o mais adequado para o trabalho foi o estudo de pesquisa-ação. A pesquisa-ação é assertiva no intuito de poder aplicar um novo conhecimento, no caso Liberação Paramétrica, juntamente com uma rede de cooperação entre o pesquisador e o ambiente de estudo. Essa forma de procedimento é adequada, pois se pretende aplicar novos modelos, como é o caso do presente trabalho (COUGHLAN; COGNLAN, 2002).

Como é possível observar na figura 13, a pesquisa se caracteriza como um estudo qualitativo exploratório, predominantemente qualitativo, assumindo, de

acordo com o âmbito de conhecimento, tanto um caráter “puro” quanto “aplicado”, com o desenvolvimento de um estudo em campo com o método de pesquisa-ação.

Figura 13– Classificação metodológica da pesquisa

Fonte: Elaborado pela autora.

Esta abordagem é a mais adequada ao objetivo de se construir um modelo conceitual para a implantação da L.P, devido à sua flexibilidade e versatilidade. Segundo Cooper e Schindeler, (2003), a maioria das definições de modelos na literatura concorda que modelos representam fenômenos através do uso de analogias. Os autores definem que os modelos são como uma representação de sistemas construídos para estudar algum aspecto do sistema ou o sistema como um todo, sendo que existem três principais funções da criação de modelos que são a descrição, a explicação e a simulação.

Os modelos podem ser propostos no intuito de descreverem o comportamento de elementos, em um sistema no qual a teoria é inadequada ou não existe (função descritiva); podem ser explicativos, estendendo a aplicação de teorias bem desenvolvidas ou melhorando o entendimento dos principais conceitos (função explicativa); e podem tentar simular um fenômeno, esclarecendo as relações estruturais de conceitos e tentar revelar as relações entre eles (função de simulação) (COOPER; SCHINDELER, 2003).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados da pesquisa, de acordo com a metodologia proposta, visando a atender os objetivos apresentados no item 1.3.

4.1 PROPOSTA DO MODELO CONCEITUAL PARA IMPLEMENTAÇÃO DA L.P PARA PRODUTOS FARMACÊUTICOS COM ESTERILIZAÇÃO TERMINAL.

O modelo conceitual será apresentado através de figuras ilustrativas para melhor representação gráfica das ideias e conceitos abordados no modelo.

O modelo conceitual proposto foi estruturado em quatro fases sequenciais:

1º Fase “Visão da Alta Gerência”, 2º Fase “Criação do Comitê de LP”, 3º Fase Requisitos para LP e 4º Fase Submissão para aprovação da LP. A explicação do desenvolvimento do modelo será realizada no decorrer da descrição de cada fase apresentada.

As fases que estão contidas no modelo abrangem conceitos administrativos gerais e, principalmente, conceitos técnicos de qualidade na fabricação de medicamentos com processo de esterilização terminal. Essa integração de conceitos administrativos e técnicos garante à pesquisa sua multidisciplinaridade, o que traz ônus ao modelo proposto.

A Figura 14 representa, de maneira esquemática, as quatro fases do modelo proposto.

Figura 14 – Proposta do modelo conceitual para a implementação da L.P. Fonte: Elaborado pela autora

Como é possível observar na figura 15, o modelo conceitual consiste em um meio de como uma empresa pode se organizar para passar para o novo cenário B, “Liberação Paramétrica”, em substituição ao cenário atual, “Teste de Esterilidade Terminal” A.

Figura 15 – Um meio de como uma empresa pode se organizar para passar para o novo cenário da LP. Fonte: Elaborado pela autora

4.1.1 Apresentação do cenário atual

Figura 16- Cenário atual. Fonte: Elaborado pela autora

A Figura 16, do modelo proposto, exemplifica o cenário atual do processo de fabricação de produtos com esterilização terminal.

Este processo é composto de cinco etapas principais, nas quais se obtém o produto estéril, a partir da matéria prima inicial. As etapas principais são: Pesagem, Preparação, Envase, Esterilização e Embalagem Secundária.

Nesse cenário, após a obtenção dos produtos, estes são submetidos ao teste de esterilidade terminal e devem aguardar um período de 14 dias para que sejam realizadas as análises e liberação do lote fabricado.

A qualidade desse processo de fabricação é monitorada pelos controles de produção existentes em cada etapa, como os controles de materiais de insumo, controles microbiológicos da água WFI utilizada, monitoramento ambiental das áreas, qualificações e validação realizadas nos equipamentos e processos de fabricação e demais monitoramentos dos sistemas que mantêm as áreas produtivas conformes para fabricação.

No entanto, nesse cenário, o teste de esterilidade terminal adquire maior relevância, pois, a partir do resultado desse teste, garantia estéril é atribuída ao produto. Embora todos os controles de processo sejam importantes para assegurar e garantir a esterilidade do produto, o resultado do teste de esterilidade terminal tem maior peso para determinar a liberação ou não liberação do lote, fazendo com que os demais controles presentes durante a cadeia de produção sejam analisados em um segundo plano, na liberação do produto (BARRICHELLO, 1997).

4.1.2 Contexto do Gerenciamento da Qualidade Total - TQM

Para atingir esse novo cenário com a adoção da Liberação Paramétrica, é necessário que o Sistema de Garantia da Qualidade da empresa esteja inserido na teoria do TQM. Pois somente é possível a prática da LP, adotando os conceitos essenciais da qualidade total, em que a qualidade deve ser atendida em todas as fases de produção.

Assim, a Figura 17 mostra o gerenciamento da qualidade total como plano de fundo para a construção das fases do modelo proposto. Ou seja, o TQM é a teoria que sustenta a construção do modelo, servindo de base para as 4 fases que serão apresentadas a seguir.

Figura 17 - Modelo conceitual proposto no contexto do TQM.
Fonte: Elaborado pela autora

4.1.3 1º Fase – “Visão da Alta Gerência”

A 1º fase, “Visão da Alta Gerência”, demonstra que o processo de implementação da L.P. deve ser iniciado através do interesse dos cargos gerenciais da organização.

Essa primeira fase foi estabelecida para o modelo, pois, como dito anteriormente, para que ocorra a adoção da LP, é imprescindível a existência de um Gerenciamento da Qualidade Total, para favorecer que haja atendimento aos requisitos da LP. E a existência de uma política da qualidade com bases na teoria do TQM somente é obtida pela diligência dos altos cargos da empresa. A figura 18 mostra a posição da 1º fase no desenho esquemático do modelo conceitual proposto.

Figura 18– 1º Fase “Visão da Alta Gerência” - Modelo conceitual proposto para implementação da LP. Fonte: Elaborado pela autora.

O comprometimento oficial da Alta Gerência evidencia à empresa a importância do projeto e, posteriormente, as funções são delegadas às demais esferas da empresa, para que o projeto se realize de fato.

Entretanto, esse projeto de adoção da LP exigirá da Alta Gerência um empenho, a fim de que a gestão da implementação da LP possa ser realizada, com o mínimo de falhas e dentro do prazo estipulado pela organização.

A implementação da LP deve ser tratada pela alta gerência como um novo projeto a ser administrado pela organização, assim, com a finalidade de auxiliar esse processo de gestão, é apresentada, na figura 19, os passos principais a serem desenvolvidos, como também as competências que são relevantes para que a Alta Gerência inicie o processo de implementação da Liberação Paramétrica.

Figura 19 – Passos da 1ª fase e Competências da Alta Gerência
Fonte: Elaborado pela autora.

Esses passos foram estruturados através dos fundamentos de gestão de organizações e gerenciamento de qualidade (MOTTA, 2004). Também foi considerada a experiência da vivência profissional do pesquisador para a construção do processo demonstrado na figura 19.

Primeiramente, os gestores de alto nível devem ter conhecimento sobre o tema, a fim de **visualizar** o cenário da empresa com a aplicação do novo modo de liberação. Esses profissionais, por estarem em altos cargos, devem possuir essa competência de visão, compreendendo as necessidades da empresa, para cumprir os requisitos da LP e os desafios que irão surgir com o projeto.

A adoção da Liberação Paramétrica é opcional pela empresa, segundo o capítulo II, Seção I, Art6º, da Consulta Pública nº 5, de 14 de fevereiro de 2014 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Assim, a empresa não tem obrigatoriedade de assumir essa prática, mesmo após homologada a legislação que regulamente a LP no país.

A adoção da LP é uma vantagem em relação à prática do teste de esterilidade terminal. No entanto, dependendo da situação do Sistema da Garantia da Qualidade e Esterilidade, muitos investimentos podem ser necessários a fim de atender às exigências do projeto implementação da LP, e isso depende da Alta Gerência de **analisar criticamente** a situação, verificando as necessidades frente às vantagens de se iniciar o projeto da LP na organização.

Estando em anuência a realização da adoção da LP, a Alta Gerência deverá incentivar a implementação do projeto, dando condições para que a mesma tenha início. Para isso, é necessário que a Alta Gerência tenha competência de **motivar** os profissionais envolvidos nesse projeto, estimulando o interesse e ressaltando a importância de sua concretização.

Segundo Cheng (1995), a alta gerência assume papel essencial no contexto do TQM, pois a qualidade deve ser conquistada inicialmente pela Alta Gerência, sendo, posteriormente, desdobrada para os demais setores da organização.

Desse modo, a alta gerência deve repassar para os demais setores as políticas de qualidade e viabilizar as condições e recursos necessários para os projetos de qualidade, demonstrando a competência de **liderança** nesse processo.

Além de trabalhar internamente a organização, a Alta Gerência deve consultar o mercado, estando atenta às informações dos órgãos reguladores. Embora a LP esteja sob processo de regulamentação, os Órgãos Regulatórios podem fornecer informações relevantes para a aprovação da prática da LP. A troca de informações com as agências competentes também se destaca como uma das atividades da Alta Gerência, demonstrando a competência de **comunicação** fundamental nesse processo de implementação da LP.

Como comentado no item 2.6.3, situações de mudança geram resistência e conflitos; assim, a Alta Gerência deve apoiar a mudança de paradigmas na organização, fazendo com que colaboradores passem a analisar criticamente os resultados dos controles das etapas do processo como resultados que sustentem a garantia de esterilidade do lote.

A Alta Gerência deve estimular uma nova forma de visualizar o processo com a prática da LP, fazendo com que os colaboradores tenham consciência do papel fundamental que exercem nesse novo sistema. Dessa forma, qualquer evento crítico que represente um risco à manutenção da esterilidade do lote deve ser prontamente

notificado para iniciar as devidas tratativas. Os colaboradores devem ter o entendimento que, com a LP, a esterilidade deve ser assegurada durante o processo de fabricação.

Assim, considerando o modelo proposto, a Alta Gerência é responsável por apoiar o processo de implementação do sistema, demonstrando a competência de agente **facilitador** desse processo. Deve ser responsável por reduzir as resistências causadas pelo processo de mudança. É responsável por gerar integração multidisciplinar dos departamentos envolvidos direta e indiretamente na qualidade do produto.

Essa integração entre os departamentos para a implementação da L.P gera esforços e desgastes, o que pode prejudicar as atividades de rotina de determinados colaboradores.

A alta gerência é responsável por estar consciente desse processo de integração e viabilizar condições como: tempo, espaço adequado, financiamentos para a execução dos projetos de melhoria, melhor fluxo de informação e reestruturação das metas de trabalho. A condição viabilizada pela alta gerência favorece o trabalho para que cada departamento tenha suporte para se empenhar no projeto de implementação da L.P e para que esta integração ocorra com menor impacto, sendo possível que as próximas fases do modelo sejam realizadas.

Com a integração entre os departamentos, é possível a formação de uma equipe multidisciplinar que tenha a capacidade de trabalhar com os requisitos técnicos da L.P. Uma das ações da alta gerência para o processo de implantação da L.P, de acordo com o modelo proposto, é viabilizar a instituição de uma equipe para conduzir esse projeto na empresa.

Para a criação da equipe, a Alta Gerência deverá instituir formalmente esse grupo na organização. Para isso, é relevante a definição de um líder para gerenciar a equipe e as atividades do projeto. Esse colaborador deve ser um profissional com amplo domínio sobre o processo de fabricação dos produtos e ter grande conhecimento sobre o tema de LP e gerenciamento de projetos, para que possa ter capacidade de gerenciar as atividades do grupo e coordenar o projeto e reuniões.

Além disso, deve ter boa capacidade de comunicação para poder transferir esse conhecimento para o grupo, pois todos os integrantes devem ter conhecimento claro do que é a L.P e de sua responsabilidade no processo de implementação. Devido a L.P ser um conceito novo no Brasil, poucos profissionais na organização podem deter do conhecimento sobre ela; assim, a empresa pode buscar esse

conhecimento com a contratação de um consultor para poder auxiliar a gestão do projeto, juntamente com o líder, ou investir na formação desse profissional por meio de especializações.

4.1.4 2º Fase – Criação do Comitê de L.P

De acordo com Junior, Mateus e Souto (2008), o fator humano é fundamental para o sucesso de qualquer projeto. A criação de equipes e o desenvolvimento das mesmas como atuantes do contexto no processo de mudança faz com que as resistências sejam minimizadas, facilitando a incorporação da mudança ao cotidiano da empresa. Assim, a 2º Fase do modelo foi desenvolvida no intuito de trabalhar com esse conceito de equipe no processo de implementação da LP.

O exemplo de equipe a ser construída nesse projeto caracteriza-se com a criação do comitê de L.P viabilizado pela Alta Gerência, como comentado anteriormente.

Umas das atividades do comitê de L.P, assim como é também da Alta Gerência, é promover a mudança de paradigmas dentro da organização, no intuito de reduzir as resistências à aplicação do sistema de L.P. O comitê deve promover conhecimento e treinamentos a todos os colaboradores da empresa, para esclarecer o que é esse conceito e como sua implementação trará benefícios à organização.

A criação do comitê, além de ser um dos elementos iniciadores do processo de implementação da L.P na organização, também poderá ser considerado como um dos requisitos para a adoção da L.P, segundo a Consulta Pública nº5 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Sendo assim, iniciar o processo de implementação da L.P pela criação de um comitê é vantajoso, no intuito de que o mesmo comitê iniciador do processo de implementação também poderá ser o comitê envolvido no processo de decisão, caso ocorra desvios no processo, quando a L.P já estiver em prática na empresa. Assim, o comitê, por ter participado do processo de implementação da L.P e ter trabalhado de maneira aprofundada com os seus requisitos técnicos, poderá estar com maturidade e segurança para a tomada de decisões.

A Figura 20 evidencia a posição da 2º fase do modelo conceitual proposto. É possível visualizar que o Comitê de LP encontra-se inserido dentro do quadro dos requisitos para a Liberação Paramétrica.

Anteriormente, durante o desenvolvimento da pesquisa, o comitê de LP não era considerado pelo modelo proposto um requisito para a LP. No entanto, após

aplicação em campo do modelo e com a publicação da Consulta Pública nº 5 , foi necessária a adequação do modelo com a consideração do Comitê como um dos requisitos para a adoção da LP, pois se observou, durante os estudos de campo, que a existência de uma equipe nesse processo é primordial para a implementação do sistema de Liberação Paramétrica. Além disso, as discussões promovidas pelo SINDUSFARMA, no período de 60 dias após a publicação da Consulta Pública nº 5, realizadas pelos representantes de empresas farmacêuticas e vivenciadas pela pesquisadora, confirmaram a relevância da criação do comitê de LP nesse processo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Figura 20– 2º Fase “Criação do Comitê” - Modelo conceitual proposto para implementação da LP. Fonte: Elaborado pela autora

Para o desenvolvimento dessa fase do modelo proposto, foi elaborada uma sequência de etapas que poderão servir como orientação na criação do comitê de LP. A figura 21 demonstra, de forma esquemática, essa sequência para a construção da 2ª Fase do modelo.

Figura 21- Etapas para a construção da 2ª Fase do modelo, Criação do Comitê de LP
Fonte: Elaborado pela autora.

O responsável pela formação dessa equipe é o líder designado pela Alta Gerência.

O comitê de L.P deve ter um caráter multidisciplinar com a integração dos departamentos da empresa envolvidos direta e indiretamente na qualidade do produto. Esta característica deve ser adotada na formação da equipe, pois grupos multidisciplinares produzem discussões críticas e melhoram a qualidade do sistema no qual estão envolvidos, realizando transferências de informações entres os membros, promovendo a criação de novos conhecimentos (FONG, 2003).

O líder do projeto deverá convocar os integrantes do comitê, a fim de atender essa multidisciplinaridade do grupo a ser formado; assim, os integrantes do comitê devem ser de departamentos como: Garantia da Qualidade, Controle de Qualidade, Produção, Manutenção, Engenharia, Almoxarifado e Expedição.

O comitê pode ser formado por mais de uma pessoa de cada departamento, pois, caso haja ausência de um membro, pode-se convocar suplentes para a participação das reuniões. No entanto, para poder viabilizar as discussões e trabalhos do grupo, é desejável que o comitê não tenha um grande número de integrantes.

O comitê deve ser composto por colaboradores que possuam competências técnicas relacionadas à sua área de atuação. Devem deter também conhecimento do processo global da empresa, independente do cargo ou função que executam no departamento; é desejável que os membros do comitê tenham um histórico de trabalho na organização, por terem mais conhecimento dela. No entanto, isto não é uma obrigatoriedade, pois novos profissionais podem ter uma visão diferenciada do processo, conseguindo visualizar problemas comuns de rotina que poderiam passar despercebidos por profissionais acostumados com o processo.

Além disso, os integrantes do comitê devem possuir competências para analisar criticamente os pontos fortes e fracos do processo, tendo capacidade de identificar as falhas e propor melhorias.

De acordo com a proposta da Consulta Pública para Liberação Paramétrica e, em conformidade com a norma internacional PIC/S, 2007, deve haver, na empresa, profissionais com capacitação específica como: engenheiro especialista no sistema da garantia da esterilidade e profissional de nível superior pós-graduado em microbiologia. Assim, em atendimento a essa proposição da Consulta Pública nº5, é sugerido que esses profissionais sejam também membros do Comitê de LP. A presença deles na composição do comitê consiste em uma adaptação do modelo. Inicialmente, durante a construção do mesmo, não foi considerada a presença desses profissionais. No entanto, após a participação dos grupos de discussão da Consulta Pública, foi possível verificar que essa exigência atende a uma regulamentação internacional (PIC/S 2007) no qual se baseia o texto da Consulta Pública. Desse modo, é provável que esta exigência permaneça após a aprovação oficial da norma no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014; PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION – PIC/S, 2007).

Após definidos os integrantes, deve ser realizada a instituição em caráter formal para a organização do comitê de LP, devendo haver documento de registre essa atividade. Esta formalização poderá servir como evidência a ser apresentada para órgãos reguladores, em um pedido de concessão da LP na organização.

Para que o Comitê inicie suas atividades no processo de implementação da LP, deve ser montada uma agenda de reuniões e atividades que deve ser seguida. As reuniões devem ser periódicas, pelo menos uma vez por mês, e deve haver registro de presença de todos os integrantes como também ata sobre o que foi discutido e trabalhado em cada reunião.

Por se tratar de um novo conceito, cabe ao líder do comitê de LP iniciar um processo de nivelamento das informações entre os membros do comitê, a fim de que todos possam ter domínio dos conhecimentos sobre Liberação Paramétrica, compreendendo os benefícios que esse conceito trará à empresa e os desafios que o comitê terá que superar para poder trabalhar com a LP. Assim, o líder terá que avaliar o nível de conhecimento dos membros do comitê em relação à situação da empresa, frente aos requisitos da LP.

Para a realização dessa atividade, o líder pode realizar uma pesquisa de *survey*, com aplicação de questionários para cada membro do comitê com perguntas tanto específicas como gerais sobre os conceitos da liberação paramétrica e da situação do Sistema de Garantia de esterilidade da empresa (FREITAS, 2000).

O objetivo dessas informações é proporcionar ao líder a visualização da capacidade técnica do grupo no qual irá trabalhar, podendo detectar possíveis dúvidas sobre os conceitos de um ou mais membros da equipe. Dessa forma, o líder pode trabalhar com treinamentos específicos, a fim de que todo o grupo “fale a mesma língua”, ou seja, detenha de um bom nível de conhecimento para poder realizar as atividades do Comitê de LP.

Desse modo, é proposto um exemplo de questionário a ser aplicado ao comitê de LP, para que o líder possa ter conhecimento do grupo. O questionário encontra-se no APÊNDICE B desta dissertação.

Uniformizar os conceitos entre os membros do grupo faz com que as discussões sejam realizadas de forma mais favorável e a transferência de informações entre os profissionais gera aprendizados, conhecimento e maturidade da equipe.

Após a formação dessa equipe, constituída em caráter formal, os próximos passos do modelo proposto concentram-se nas atividades relacionadas aos requisitos fundamentais para a adoção da LP.

Esses requisitos devem ser revistos pelo comitê, de forma estruturada e crítica. Desse modo, a seguir, será apresentada a 3ª fase do modelo que demonstra como conduzir uma análise crítica sobre os requisitos para a LP.

4.1.5 3ª Fase – “Requisitos para LP”

De todas as fases do modelo, esta é a fase que exige maior dedicação, pois é a fase na qual serão desenvolvidas as avaliações sobre os requisitos da L.P.

A definição dos requisitos para a LP, apresentados no modelo proposto, foi fundamentada inicialmente de acordo com as informações contidas nas normas internacionais sobre a LP (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION – PIC/S, 2007). Posteriormente, com a publicação da Consulta Pública nº5, foi realizada a revisão desses requisitos e foi possível observar que esses são elementos que compõem o Sistema da Garantia da Esterilidade. Esses requisitos foram abordados no item 2.4.3 desta dissertação.

A Figura 22 apresenta os requisitos da LP inseridos no modelo conceitual proposto.

É possível verificar, na figura, que existe uma relação entre a 2º Fase “Criação do Comitê” e a 3º Fase “Requisitos para LP”, demonstrada pela seta laranja de duplo sentido. Esta relação consiste em um sincronismo entre essas fases. Isso ocorre, pois as informações providas durante a condução das atividades da 3º fase podem gerar maior integração do comitê LP, proporcionando desenvolvimento da 2º fase do modelo, por poder proporcionar a criação de equipes mais seguras e maduras.

Figura 22 – 3ª Fase “Requisitos para LP” - Modelo conceitual proposto para implementação da LP
 Fonte: Elaborado pela autora.

Além disso, é essencial que esses requisitos sejam analisados de maneira estruturada, através do conhecimento aprofundado do processo no qual será adotada a LP. Para isso, é relevante a análise do processo com a aplicação de ferramentas de análise de risco.

A análise de risco, além de ser um requisito exigido para a prática da LP, também servirá como ferramenta de qualidade para que o comitê de L.P consiga identificar os pontos críticos do processo, classificar os riscos e propor, de maneira estruturada, planos de melhoria que devem ser trabalhados para a implementação da L.P. A figura 22 ilustra esse conceito, destacando a palavra “Análise de Risco” e indicando que esta análise será utilizada como ferramenta no processo de implementação.

Como discutido no item 2.5, as ferramentas presentes na literatura podem ser utilizadas nesse processo e podem ser realizadas adaptações nas ferramentas, a fim de atender o objetivo do que se pretende analisar (MORETTO; CALIXTO, 2011).

Assim, visando a analisar o processo no âmbito da L.P, foi desenvolvida nesta pesquisa uma ferramenta de análise de risco específica para avaliar o processo, com ênfase nos conceitos de LP. A ferramenta de análise de risco para a Liberação Paramétrica será apresentada a seguir.

4.1.5.1 Ferramenta de Análise de Risco para a Liberação Paramétrica.

Com base nas referências apresentadas sobre análise de risco no item 2.5, será apresentada uma ferramenta específica para ser aplicada a processos farmacêuticos, de forma a avaliar os pontos críticos do processo em relação ao conceito da L.P.

Esta ferramenta foi desenvolvida com base nos conceitos de HACCP e FMEA e conhecimentos da vivência profissional desta pesquisadora, sendo denominada de *Ferramenta de Análise de Risco para a Liberação Paramétrica*.

A ferramenta apresenta duas fases de análise. A primeira fase tem como foco responder se a etapa do processo possui riscos que podem ser relevantes à L.P e a segunda fase se destina à classificação dos riscos encontrados em cada etapa do processo. Dessa forma, a ferramenta destina-se a avaliar os riscos do processo e gerenciá-los para uma melhor implementação da L.P.

A) Primeira Fase da ferramenta: Definição dos pontos críticos de controle de processo para L.P (PCC L.P)

A análise de risco para a L.P inicia com a aplicação de um conjunto perguntas para cada passo do processo. Em analogia à ferramenta de análise de risco HACCP, que também utiliza um conjunto de perguntas como análise e denomina estas perguntas como Árvore Decisória, a ferramenta apresentada também utilizará esta terminologia (MORETTO; CALIXTO, 2011).

Perguntas da Árvore Decisória da ferramenta apresentada:

- Evento de falha: O que pode ocorrer de errado?
- Efeito no pior caso: O que a falha pode causar ao processo/produto.
- Causa do Evento (O que pode ter ocorrido para a falha ocorrer?).
- Efeito do pior caso é relevante para L.P? (Caracteriza-se como um risco à contaminação microbiológica do produto)

Com as perguntas, é possível definir quais etapas do processo apresentam riscos que podem impactar a L.P, ou seja, riscos envolvidos na contaminação microbiológica do produto e na ineficácia do processo de esterilização, sendo considerados Pontos Críticos de Controle (PCC) para a L.P.

A ferramenta não visa a elucidar e classificar os riscos de todos os pontos críticos do processo, mas somente daqueles que apresentam riscos que podem pôr em dúvida a qualidade estéril do produto final, como uma possível contaminação microbiológica ou uma falha no processo de esterilização, corroborando com o conceito da L.P.

A seguir, a Figura 23 apresenta a Árvore Decisória, com as perguntas a ser realizadas para cada etapa do processo de fabricação de produtos farmacêuticos com esterilização terminal.

Figura 23 – Árvore decisória para análise de risco para L.P.
Fonte: Elaborado pela autora

Cada etapa do processo deve ser submetida ao questionamento da árvore decisória, no intuito de se esgotar todas as possibilidades de falhas que podem existir em determinada etapa.

Para ilustrar a aplicação da ferramenta de análise de risco para L.P, foi tomada, como exemplo, a análise de dois passos do processo de pesagem de produtos farmacêuticos com esterilização terminal (Tabela 9).

Na **primeira coluna**, “item”, é realizado a numeração dos passos do processo. No exemplo exposto, não se encontra a análise completa do processo de pesagem como forma de simplificar a explicação.

Na **segunda coluna**, “etapa do processo”, se descreve a atividade a ser realizada naquele passo.

Na **terceira coluna** “Evento de Falha” se aplica a primeira pergunta da Árvore Decisória, a qual leva ao questionamento do que pode ocorrer de errado naquele passo do processo. “O que pode ocorrer de errado?”. Nessa fase da análise devem-se levantar todos os casos possíveis de eventos em que falhas que podem surgir.

Na **quarta coluna**, “Efeito do pior caso”, se aplica a segunda pergunta da Árvore decisória, na qual é avaliado qual o dano que o evento de falha pode causar ao processo.

Na **quinta coluna**, “Causa do Evento”, aplica-se a terceira pergunta da análise, que propõe a avaliação das possíveis causas do processo para que o evento de falha ocorra.

A **sexta coluna**, “Efeito do pior caso é relevante a L.P?” apresenta quarta pergunta da árvore decisória, sendo esta a questão central da análise, que é avaliar se o risco é ou não relevante ao sistema de L.P. As respostas aplicadas nestas análises se resumem em avaliar se o efeito do pior caso pode pôr em dúvida a qualidade estéril do produto final (resposta SIM) ou se não se caracteriza um evento com risco à qualidade estéril do produto (resposta NÃO). Desse modo, é possível determinar quais etapas do processo caracterizam serem pontos críticos de controle (PCC) para a prática da L.P, sendo exposta esta resposta na **sétima coluna** da tabela.

Como os processos farmacêuticos apresentam várias particularidades relevantes, na **oitava coluna**, “observações”, devem ser descritas estas particularidades do processo, como forma de facilitar a análise e registrar informações importantes.

Depois de realizada a primeira fase da análise de risco, com a aplicação das perguntas ao processo, a ferramenta se foca na segunda fase de análise, que tem como objetivo a classificação da criticidade dos riscos, com a utilização dos princípios da ferramenta FMEA, para assim avaliar quais as etapas do processo são as mais críticas para a L.P.

Tabela 9– Exemplo de Estrutura padrão para a 1ª fase da ferramenta de Análise de Risco a ser utilizada na pesquisa

Passos	Etapas do Processo	Evento de falha (O que pode ocorrer de errado? RISCO).	Efeito no pior caso (O que a falha pode causar? PERIGO).	Causa do Evento (O que pode ter ocorrido para a falha ocorrer?).	Efeito do pior caso é relevante a L.P?	É PCC para L.P	Observação
1	Fechar os sacos plásticos de MP pesadas e identificar com a 1ª etiqueta impressa.	Não fechar os sacos corretamente	Possibilidade de contaminação microbiológica ao transportar o saco parcialmente aberto	Falha do operador ao fechar o saco	SIM	SIM	Os sacos não são fechados com lacre
2	Remover a embalagem externa do saco e anexar etiqueta colorida com a identificação da MP	Anexar etiqueta errada ao saco de mp.	Possibilidade de mistura de matérias primas	Falha do operador	NÃO	NÃO	Operador treinado

Fonte: Elaborado pela autora

B) Segunda Fase da ferramenta: Criticidade dos Riscos

A segunda fase da ferramenta de análise de risco poderá ser somente aplicada para as etapas consideradas pontos críticos de controle para a L.P.

A segunda fase da ferramenta se baseia na classificação do risco, de acordo com os conceitos da ferramenta de análise de risco FMEA, a fim de obter a classe do risco e prioridade que o risco apresenta para o sistema de L.P.

Será utilizada uma abordagem alternativa do FMEA para a ferramenta, de acordo com os conceitos do ICH Q9 (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, 2006; GAMP® 5, 2008; STONEBURNER; GOGUEN; FERINGA, 2002).

Para a ferramenta de análise de risco para L.P, a severidade deve ser entendida de acordo com eventos que possam gerar dúvidas em relação à esterilidade do produto final como: a possibilidade de contaminação microbiológica, ou falhas no processo de esterilização terminal, sendo assim crítico ao sistema de L.P.

São atribuídas as seguintes definições:

- **Baixa severidade:** existe possibilidade baixa de contaminação e esta pode ser reduzida por eventos posteriores. Custo ou perda baixos; baixo impacto sobre o processo de esterilização.
- **Média severidade:** existe uma maior possibilidade de contaminação que pode ser reduzida por eventos posteriores. Perda ou custo moderados; médio impacto sobre o processo de esterilização.
- **Alta severidade:** existe grande possibilidade de contaminação, e eventos posteriores não podem reduzi-la. Alto custo e perda; Alto impacto sobre o processo de esterilização.

Em relação à ocorrência, esta pode ser definida conforme a probabilidade do evento de falha ocorrer, causando a contaminação microbiológica ao produto.

- **Baixa ocorrência:** O evento de falha raramente ocorre; quase impossível. Os controles previnem falha ou pelo menos impedem, de modo significativo, sua vulnerabilidade.
- **Media ocorrência:** O evento de falha pode ocorrer de maneira esporádica; o evento é possível, mas já existem controles que podem impedir a vulnerabilidade.
- **Alta ocorrência:** existe grande probabilidade do evento de falha ocorrer;

Controles para prevenir a vulnerabilidade são ineficientes.

Combinando os parâmetros atribuídos para severidade e ocorrência, obtém a matriz de **Classe do Risco**:

		Ocorrência			Classe do risco
		Baixo	Médio	Alto	
Severidade	Alto	2	1	1	
	Médio	3	2	1	
	Baixo	3	3	2	
		Classe do risco			

Figura 24– Matriz de classe do risco.

Fonte: GAMP® 5 risk assessment method. (GAMP® 5, 2008)

Como pode ser observado na Figura 24, a matriz de risco apresenta três classes: Classe de Risco 1, na qual o risco apresenta maior magnitude. Classe do Risco 2, onde o risco representa uma magnitude intermediária. Classe do Risco 3, na qual o risco apresenta menor magnitude ao processo/produto.

Segundo Stoneburner, Goguen e Feringa, (2002), de acordo com a Classe do Risco, ações corretivas são necessárias, conforme exposto na tabela 10:

Tabela 10 – Ações corretivas de acordo com a classe do risco

Classe do risco	Descrição das ações necessárias
1	Existe forte necessidade de medidas corretivas. O sistema existente pode ou não continuar a funcionar. Um plano de ação deve ser posto em prática, o mais rápido possível, para reduzir o risco para classe 2.
2	Ações corretivas são necessárias, devendo ser incorporadas dentro de um plano de desenvolvimento a ser executado dentro de um período de tempo razoável.
3	O comitê de L.P deverá discutir se o risco necessita de ação corretiva ou decidir aceitar o risco.

Fonte: Stoneburner, Goguen e Feringa, (2002) adaptado pela autora.

No entanto, para se ter um melhor gerenciamento dos riscos, é necessário conhecer a prioridade dos mesmos, sendo possível realizar um melhor planejamento.

Como mostra o guia GAMP[®] 5 (2008), a **Prioridade do Risco** pode ser dada pela combinação da classe do risco com o nível de detectabilidade que o efeito de pior caso apresenta.

Para a ferramenta, a detectabilidade pode ser classificada também de maneira qualitativa, assumindo níveis baixo, médio e alto.

De acordo com Carpinetti, (2010), a detectabilidade de uma falha deve ser analisada de acordo com os controles atuais do processo.

- **Baixa detecção:** Os controles do processo provavelmente não vão detectar a falha; chance muito pequena de detectar.
- **Média detecção:** Os controles do processo devem detectar, mas isso não é uma certeza.
- **Alta detecção:** Os controles tem boa chance de detectar; quase certamente vão detectar.

A matriz de prioridade do risco, obtida pela combinação da classe do risco com a detectabilidade, assume os seguintes resultados, expostos na Figura 25.

		Detectabilidade			
		Alta	Média	Baixa	
Classe do risco	1	Média	Alta	Alta	Prioridade do Risco
	2	Baixa	Média	Alta	
	3	Baixa	Baixa	Média	
		Prioridade do Risco			

Figura 25– Matriz de prioridade do risco.

Fonte : GAMP® 5 risk assessment method. (GAMP® 5, 2008).

De acordo com a classificação de prioridade do risco, os riscos classificados com alta prioridade devem ter maior atenção, visto que estes podem estar representando falhas mais críticas ao processo e exigem maior urgência para gerenciar o risco. Segundo Sandle (2012), a dúvida sobre a contaminação microbiológica de um produto estéril é o pior evento de falha que pode ocorrer.

Após exposto os conceitos da segunda fase da ferramenta, dando sequência à análise de classificação da prioridade do risco, a tabela 11, a seguir, mostra o exemplo de aplicação da segunda fase da ferramenta, dando continuidade à análise exposta na tabela 9.

Tabela 11– Exemplo de pontuação e gerenciamento da Análise de Risco para LP

Pontuação do Risco					Gerenciamento do Risco
Severidade	Probabilidade de ocorrência	Classe do risco	Detectabilidade	Prioridade do Risco	Ações para o controle e verificação do risco
Baixa	Baixa	3	Baixa	Média	Assumir o risco

Fonte: Elaborado pela autora.

Na primeira coluna, “Severidade”, foi atribuída ao evento de falha a classificação Baixa. Esta classificação foi atribuída, pois, de acordo com a observação do processo, o evento de falha “não fechar os sacos corretamente” apresenta baixa possibilidade de causar uma contaminação da matéria-prima, pois os procedimentos de pesagem são realizados em salas classificadas, que apresentam baixo índice de partículas viáveis, e procedimentos posteriores a essa etapa podem auxiliar na redução da carga microbiana.

Na segunda coluna, “Probabilidade de ocorrência”, foi atribuída ao evento de falha a classificação “baixa”. Esta classificação foi atribuída, pois, de acordo com a

observação do processo, o evento de falha, “não fechar os sacos corretamente”, raramente ocorre e os operadores que executam essa função são operadores treinados e reorientados periodicamente quanto às condutas para as boas práticas de fabricação.

Com a combinação da severidade e ocorrência, o risco avaliado apresenta classe nº3, ou seja, o risco apresenta menor magnitude ao processo/produto.

Posteriormente, atribuiu-se a detectabilidade do evento de falha como baixa, pois, caso haja uma contaminação microbiológica nessa etapa, a detecção desse desvio é difícil, visto que não há procedimentos de análises microbiológicas nessa etapa da pesagem.

A combinação da classe 3 do risco com o nível baixo de detectabilidade resulta em uma prioridade de risco média ao evento. Assim, entende-se que o evento de falha de não fechar corretamente os sacos de pesagem, exposto no exemplo de aplicação da ferramenta, é considerado um risco de prioridade média à L.P. Como exemplo de gerenciamento do risco, foi apresentada a possibilidade de assumir o risco dessa etapa analisada.

Este exemplo foi o resultado hipotético da análise de uma etapa de pesagem de um processo de fabricação de produtos farmacêuticos com esterilização terminal. No entanto, a aplicação da ferramenta de análise de risco, em todas as fases dos processos de fabricação de produtos com esterilização terminal, poderá trazer informações mais valiosas sobre quais etapas do processo são as mais críticas para a prática da L.P, como, também, poder entender melhor quais são as fragilidades do processo, sendo possível um melhor gerenciamento dos riscos que podem impactar no sistema L.P.

4.1.5.2 Racional de análise dos requisitos da LP

Após a conclusão da análise de risco, o comitê deve realizar uma análise individual dos requisitos da LP.

Essa análise caracteriza-se também como uma atividade do comitê de LP, para a condução do projeto de implementação da LP na organização.

Durante a construção do modelo, jogou-se necessária a presença de uma nova etapa, que avaliasse os requisitos de LP de maneira individual, pois a ferramenta de análise de risco analisa o processo como um todo; assim, limitações específicas de cada requisito podem não ser analisadas. Essa nova etapa é denominada de Racional de análise dos requisitos da LP.

Cada requisito da LP deve ser analisado de forma unitária pelo comitê, seguindo o racional descrito na figura 26.

O objetivo desse racional é fazer com que todos os membros do Comitê analisem como cada requisito da LP encontra-se dentro da organização, sendo possível compreender o nível de atendimento de cada requisito pela empresa.

Figura 26- Racional de análise dos requisitos da LP.

Fonte: Elaborado pela autora

A Figura 26 apresenta o fluxograma de decisão composto por três perguntas com resposta “sim” e “não”.

A primeira pergunta, “*Este requisito é atendido pela empresa?*”, tem o objetivo avaliar que se o requisito está contemplado no Sistema de Garantia da Qualidade e Sistema de Garantia da Esterilidade. Obtendo uma resposta negativa para esta

primeira pergunta, a empresa deve elaborar um plano para inserir e atender este requisito no sistema de qualidade na empresa.

A segunda pergunta, *“Este requisito encontra-se adequado a fim de assegurar e/ou fornecer informações sobre a qualidade do produto final produzido pela empresa?”* tem o objetivo de avaliar se o requisito está sendo efetivo, a fim de assegurar a qualidade do produto final. Pode haver casos em que o requisito, embora seja atendido pela empresa, encontra-se sendo executado com falhas; assim, o requisito não está sendo efetivo para garantir a qualidade do produto.

Assim, caso a resposta seja “não”, deve identificar quais são os pontos falhos na execução desse requisito. Para isso, deve ser revista a análise de risco, reavaliando as etapas do processo que envolve a presença desse requisito como medida de controle. O propósito desta atividade é criar planos de melhorias para que esses requisitos atuem de maneira efetiva.

A terceira pergunta, *“As evidências deste requisito encontram-se documentadas em documentos oficiais?”* tem o objetivo avaliar se as ações realizadas por esses elementos do Sistema da Garantia da Qualidade e Esterilidade estão sendo documentadas de forma eficiente e clara, criando, assim, evidências oficiais que provam que os requisitos estão sendo atendidos e que estão de acordo com as especificações pré-estabelecidas.

Para a LP, quanto maior o número de documentos que comprovem que os requisitos de qualidade estão sendo seguidos, e evidenciados de maneira clara e coerente, maior será a facilidade demonstrar que o processo de fabricação encontra-se apto para a adoção da Liberação Paramétrica.

4.1.6 4º Fase – Submissão para aprovação da L.P

A 4º Fase do modelo conceitual proposto consiste na elaboração da parte documental do processo de implementação da LP em uma organização. Esta fase pretende demonstrar como deve ser estruturada a documentação para um possível pedido de submissão à ANVISA, para a aprovação da LP na empresa. Essa documentação é composta pelos documentos do Sistema de Garantia da Esterilidade e no Dossiê de LP.

A Figura 27 apresenta o modelo conceitual com localização da 4º Fase na ilustração do modelo.

É possível verificar que esta é a ultima fase do modelo. Posteriormente a esta fase, o próximo passo consiste já no Novo Cenário com a adoção da Liberação

Paramétrica. No entanto, como é possível verificar, a seta que conduz a esse novo cenário, a partir da 4^o fase encontra-se translúcida e pontilhada no esquema. Esta descrição gráfica foi realizada, no intuito de demonstrar que este processo ainda não se encontra bem definido. Ainda não se encontra totalmente definido como a ANVISA irá proceder para a aprovação da LP e como deverá ser a estrutura da documentação a ser enviada para a ANVISA, para petição de alteração pós-registro do produto. Possivelmente esta questão será esclarecida com a publicação da resolução oficial que regulamenta a LP no Brasil.

Figura 27– 43ª Fase “Submissão para a aprovação da L.P.” - Modelo conceitual proposto para implementação da LP
 Fonte: Elaborado pela autora

4.1.6.1 Documentação do Sistema de Garantia da Esterilidade

Como já discutido no item 2.4.3, para adoção da LP é necessário que a organização apresente um Sistema da Garantia da Esterilidade, que comprove que todas as etapas relacionadas, direta e indiretamente, à esterilidade do produto final são atendidas.

Para que seja comprovada a existência desse sistema na organização, é relevante a presença de uma documentação oficial consistente, que contenha o status de cada elemento que compõem esse sistema.

No intuito de auxiliar a construção dessa documentação pela empresa, é sugerido pela pesquisa um modelo de documentação para servir como exemplo e atender essa exigência. O modelo de documentação encontra-se no APÊNDICE A desta dissertação.

Como observado no apêndice, este documento deve ser um número de revisão e deve ser revisto anualmente, ou seja, deve ser considerado um documento “vivo”, sendo adequado de acordo com o status dos elementos que compõem o sistema.

De modo geral, este documento consiste em um compilado com as informações principais sobre os controles que monitoram e garantem um produto estéril ao final do processo de fabricação.

4.1.6.2 Dossiê de LP

Ter uma documentação robusta sobre o Sistema da Garantia da esterilidade não é suficiente para empresa submeter um pedido de aprovação da LP para um determinado produto.

Para poder realizar um pedido de alteração pós-registro para um determinado produto, a fim de que seja adotada a LP, deve ser submetido à ANVISA um dossiê solicitando essa alteração. No entanto, ainda não está definido como deverá ser estruturado esse dossiê e como este deverá ser submetido à ANVISA.

Para que seja possível realizar essa submissão, o modelo conceitual propõe que o comitê, juntamente com o departamento de Assuntos Regulatórios da empresa, elabore um documento denominado “Dossiê de LP”.

Sugere-se que esse documento contenha todas as informações do sistema da Garantia da Esterilidade; por isso é relevante que o Comitê de LP elabore primeiramente o documento de SGE de forma robusta, para que, posteriormente, seja mais fácil a elaboração dos dossiês de LP por produto, para assim iniciar o processo de peticionamento da aprovação da LP para agências competentes.

Assim, além das informações sobre o Sistema da Garantia da Esterilidade, é sugerido que o Dossiê de LP contenha informações como:

- Certificado de Boas Práticas de Fabricação, que aprova a prática da LP na organização;
- Descrição do processo de fabricação do produto específico;
- Listagem dos parâmetros adotados para prática da LP e a justificativa das especificações estabelecidas para cada parâmetro para o produto específico;
- Controle em processo para o produto específico;
- Dados históricos do produto, com informações dos resultados microbiológicos relacionados à manutenção da qualidade estéril.

Os dados históricos poderão ser obtidos com as informações dispostas no Relatório de Revisão Periódica do Produto

Revisão Periódica do Produto é uma ferramenta da qualidade obrigatória para as empresas farmacêuticas brasileiras e que tem o objetivo verificar a consistência do processo de produção existente, através da análise de tendência dos dados obtidos durante a fabricação dos lotes do produto. Tem a função de determinar as necessidades de realização de mudanças no processo de produção, identificando melhorias (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012b).

O dossiê de L.P consiste em um documento oficial, com registros históricos do processo, assim como provas documentais que irão atestar que a empresa se encontra capaz de realizar a L.P.

4.2 APLICAÇÃO DO MODELO CONCEITUAL PROPOSTO EM UM ESTUDO DE PESQUISA-AÇÃO

Conforme previsto nos objetivos deste trabalho, o modelo conceitual proposto foi aplicado em uma indústria farmacêutica de soluções parenterais de grande volume, seguindo a teoria de método de estudo pesquisa-ação.

Como já mencionado no item 3 (Metodologia), o nome da empresa e os dados principais serão mantidos em sigilo. No entanto, a não totalidade da apresentação das informações não compromete a apresentação dos resultados da aplicação do modelo. A empresa será denominada na pesquisa como empresa “Em estudo”.

4.2.1 Descrição básica da empresa “Em estudo”

A empresa “Em estudo” é fabricante de Soluções Parenterais de Grande Volume, estando localizada no estado de São Paulo, sendo uma das empresas listadas na tabela 4 do item 2.3.2.

É uma empresa de médio/grande porte, sendo uma unidade subsidiária de uma multinacional com matriz localizada na cidade de São Paulo. Apresenta uma estrutura de qualidade sólida e laboratório interno para realização das análises dos produtos e amostras de controle do processo.

Todos os produtos fabricados pela empresa “Em estudo” são estéreis e são esterilizados pelo processo de esterilização terminal de calor úmido, sendo realizado em autoclaves produtivas de alta escala.

A empresa possui portfólio de fabricação de produtos tanto na apresentação de frasco como bolsa em vários volumes, sendo que a maior apresentação de SPGVs é de 1000mL e a menor apresentação é de 100mL.

A confecção das embalagens primárias (Bolsas e Frascos) ocorre na própria empresa através de máquinas de grande porte que dão forma às matérias-primas poliméricas.

A empresa é formada por vários departamentos, a saber:

- Departamento de Produção;
- Departamento de Engenharia e Manutenção;
- Departamento de Garantia da Qualidade;
- Departamento de Controle de Qualidade;
- Departamento de Controle e Planejamento Produção;
- Departamento de Logística (Almoxarifado e Expedição);
- Departamento de Recursos Humanos;
- Departamento de Compras e Insumos;
- Departamento de Segurança do Trabalho.

A relação existente pelos departamentos, pode ser verificada no organograma a seguir (Figura 28):

Figura 28 - Organograma da empresa "Em estudo"

Fonte: Elaborado pela autora

Como se pode observar, a empresa em estudo possui uma diretoria própria para o Departamento da Qualidade e Produção. Essa característica da empresa favorece a aplicação do estudo em campo, pois permite maior proximidade da Alta Gerência, facilitando o desenvolvimento do modelo conceitual proposto na empresa.

Os departamentos de PCP, Segurança do trabalho, Compras e Fiscal, respondem diretamente à matriz da empresa e os cargos de supervisão desses departamentos se encontram na matriz. Os departamentos de RH e Logística, também respondem à matriz, no entanto, existe cargo de supervisão na unidade da empresa "Em estudo".

Como comentado no item 3 desta pesquisa, o estudo de aplicação do modelo é realizado através do método de pesquisa-ação. Assim, a pesquisa caracteriza-se como o estudo no qual o pesquisador participa ativamente do processo de pesquisa, não somente observando o cenário no qual pretende trabalhar. O pesquisador, além de realizar uma pesquisa empírica, participa da implementação de um sistema, ou seja, existe uma interação do pesquisador e o elemento de pesquisa (FERNANDES et al, 2012).

Através do conhecimento prévio da empresa "Em estudo" pelo pesquisador, foi possível verificar que a empresa representa um campo propício para a aplicação do modelo conceitual proposto, pois a Alta Gerência encontra-se acessível para discussões, sendo possível iniciar as fases para aplicação do modelo.

A seguir, será apresentado o desenvolvimento da pesquisa-ação, descrevendo como foi realizado o processo de desenvolvimento e aplicação de cada fase do modelo.

4.2.2 1º Fase do modelo conceitual proposto – “Visão da Alta Gerência”

Para o desenvolvimento da 1º fase do modelo, foram realizadas primeiramente reuniões entre o pesquisador e a Alta Gerência da empresa. Nessas reuniões, foram discutidos conceitos básicos da LP, no qual o pesquisador repassou seus conhecimentos sobre o assunto, adquiridos durante a construção do referencial teórico desta pesquisa.

Nessas reuniões, foi possível observar que a Alta Gerência possui grande interesse sobre o tema e já dispunha de conhecimento prévio sobre a LP, entendendo que esse sistema de liberação poderá trazer grandes benefícios para a empresa. Desse modo, foi possível observar que a Alta Gerência atende à competência de visão, conforme descrito anteriormente no item 4.1.3.

No entanto, embora a Alta Gerência tivesse interesse sobre o assunto, não se entendia como poderia ocorrer o processo de implementação da LP na empresa. Assim sendo, foi apresentado à Alta Gerência o modelo conceitual proposto, desenvolvido pelo pesquisador.

O pesquisador explicou o modelo e ressaltou que a aplicação do mesmo exigia empenho de toda a organização, por ser um projeto multidisciplinar. No entanto, a Alta Gerência foi capaz de analisar as vantagens que o projeto traria à empresa, frente às necessidades e desafios de sua implantação. Desse modo, a Alta Gerência foi capaz de realizar uma análise crítica da situação da empresa e da viabilidade de implementação do projeto proposto pelo modelo, evidenciando a competência de análise crítica também comentada no item 4.1.3.

Foi possível observar também que a Alta Gerência se mostrou motivada para a realização do desenvolvimento da empresa, sendo fundamental para a eficiência da aplicação do modelo em campo, pois essa motivação evidencia que a empresa quer que o projeto se concretize.

Outro ponto discutido nessas reuniões foi a necessidade da empresa realizar um maior contato com a ANVISA, no que diz respeito à regulamentação da prática da LP no país. Quando foram realizadas essas reuniões, ainda não havia nenhuma informação sobre a publicação de uma Consulta Pública que dispunha sobre a prática da LP no Brasil. Assim, naquele momento, para a empresa, o fato de já haver um capítulo na Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição (2010), favorável à LP, sugeria que os órgãos regulatórios se mobilizassem, a fim de elaborar uma regulamentação para LP, e as empresas deveriam realizar uma troca de informações com a agência, no sentido de influenciar a elaboração dessa norma. Além disso, foi possível

observar que a Alta Gerência empenhou-se para poder se manter atualizada, com informações sobre o tema, e patrocinou a participação da empresa em eventos nos quais a LP era pauta de discussão.

Para dar continuidade às atividades da pesquisa em campo, o pesquisador, juntamente com a Alta Gerência, propôs a realização de uma reunião, para a qual foram convidados vários integrantes de cada departamento da empresa. O objetivo dessa reunião foi introduzir o conceito da Liberação Paramétrica e iniciar o processo de mudança de paradigma na organização, frente ao novo sistema de liberação e apresentar o modelo proposto.

Nessa reunião, a Alta Gerência se mostrou capaz de liderar esse processo, exercendo uma comunicação clara e enfática com todos dos membros presentes na reunião. Foi observada a capacidade da “Alta Gerência” liderar esse processo e comunicar adequadamente, a fim de transmitir a importância desse projeto para a organização.

O saldo da reunião foi positivo, pois houve um consenso geral sobre os benefícios que o modelo poderia trazer a empresa “Em estudo”. Com o modelo, a empresa pode conhecer melhor o processo de fabricação dos produtos, visualizar os pontos críticos do processo e onde há falhas que não atenderiam a adoção da LP. Assim, o grupo presente na reunião verificou que muitos planos de melhoria deveriam ser desenvolvidos, para conseguir atingir o cenário de qualidade exigido para a LP.

Dando continuidade às atividades, o pesquisador e a Alta Gerência iniciaram o processo de viabilizar, na organização, a constituição de um comitê de LP, assim como descrito no modelo conceitual.

A reunião realizada com os integrantes dos diversos departamentos da empresa foi benéfica, pois foi possível realizar um mapeamento dos possíveis membros dos departamentos que poderiam ser convocados para o Comitê de LP e houve um incentivo e grande interesse da Alta Gerência em organizar esse grupo e oficializá-lo dentro da organização. Isso demonstra também mais uma competência da Alta Gerência que cumpriu bem o papel de agente facilitador do processo.

Seguindo as etapas da fase do modelo, é necessária a definição de um líder para coordenar as atividades do Comitê de LP. Considerando que o pesquisador é membro da organização e, como não havia outros profissionais com domínio sobre o tema, em comum acordo com a Alta Gerência, o pesquisador assumiu a coordenação do comitê de LP e passou a conduzir as atividades do Comitê juntamente com a Alta Gerência, passando a ser denominado de pesquisador/líder.

Tal escolha não traz prejuízo ao modelo proposto, pois o processo de pesquisa-ação ocorre dessa forma onde a relação entre o pesquisador e o campo de pesquisa é benéfica para ambos (FERNANDES et al, 2012).

Considerando os passos e competências descritos anteriormente na figura 19, para esta 1ª fase do modelo, pode-se considerar que o desenvolvimento da 1ª Fase foi satisfatório, pois a Alta Gerência apresentou as competências necessárias para iniciar o processo de implementação na empresa. Ademais, a ação da Alta Gerência foi decisiva para a sequência da próxima fase do modelo criação do comitê de LP.

No entanto, durante a aplicação dessa fase, foi possível verificar uma limitação do modelo proposto. Segundo a descrição conceitual do modelo, a Alta Gerência deve apoiar a mudança de paradigmas na organização, fazendo com que colaboradores passem a analisar criticamente os resultados dos controles das etapas do processo como resultados que sustentem a garantia de esterilidade do lote.

No entanto, a atividade de propiciar uma mudança de paradigma organizacional frente ao novo sistema de liberação foi um ponto não muito bem trabalhado pela Alta Gerência da empresa “Em estudo”. A questão da mudança de paradigma da organização deveria ocorrer em todos os níveis da empresa. No entanto, foi observado que essa atividade de mudança de paradigma ficou restrita a níveis mais superiores da organização. Isso foi possível identificar, pois, ao conversar com pessoas de níveis inferiores da organização, ligadas diretamente a atividades operacionais, muitas destas não sabiam o significado do termo Liberação Paramétrica.

Isso demonstra uma necessidade de adequação do modelo. É necessário que o modelo ressalte as ações da Alta Gerência voltadas à mudança de paradigma para todos os níveis da organização. Ou seja, a Alta Gerência deveria promover ações, como treinamentos, workshops, mesas redondas, divulgando o tema da LP para todos da empresa.

Assim, revendo essa limitação, o esquema do modelo proposto poderia ser revisado. A figura 29, a seguir, representa essa adequação do modelo, dando destaque à mudança de paradigma. Nota-se que, anteriormente, esse quesito nem era ressaltado no modelo conceitual proposto.

Figura 29 – Adequação do modelo conceitual proposto, com ênfase a mudança de paradigma. Fonte: Elaborado pela autora

No entanto, embora apresente essa limitação, o modelo não deixa de ser eficiente quanto ao principal quesito que é auxiliar a implementação da LP, pois o modelo progride para as demais fases. Assim, essa limitação é considerada de menor relevância frente ao objetivo do modelo.

Para dar sequência à aplicação em campo do modelo, a seguir será apresentado o desenvolvimento da 2ª fase do modelo “Criação do Comitê de LP”.

4.2.3 2ª Fase do modelo conceitual proposto – “Criação do Comitê de LP”

Com base na reunião realizada pela Alta Gerência, conforme comentado no item anterior, foi possível verificar quais profissionais poderiam compor o comitê de LP.

Embora a empresa tenha vários departamentos, para a composição do comitê foi definida a participação de membros dos seguintes departamentos: Produção, Garantia da Qualidade, Controle de Qualidade, Logística e Engenharia e Manutenção. Ficou definido que os demais departamentos (RH, Compras/Fiscal,

PCP, e Segurança do Trabalho), poderiam ser convocados, caso fossem necessárias discussões de assuntos específicos. Isso foi realizado, para poder formar um grupo diretamente relacionado com as atividades fabris que envolvem os conceitos de LP e, também, para não haver a formação de um grupo com grande número de pessoas que pudesse atrapalhar as discussões.

Segundo o modelo proposto, a convocação dos membros para o comitê de LP é realizada pelo líder; no entanto, na aplicação prática do modelo, essa ação foi realizada pela Alta Gerência. Isto ocorreu, pois foi visualizado pelo pesquisador/líder que a convocação dos membros para a primeira reunião do comitê traria maior credibilidade ao projeto e os membros do comitê poderiam se sentir mais responsáveis para assumir suas posições dentro da equipe.

Foi possível verificar a necessidade de adequação do modelo. Assim, o esquema das etapas para a construção da 2ª Fase do modelo, descrita no item 4.1.4 poderia ser adequada da seguinte forma (Figura 30):

Figura 30 – Adequação do esquema das etapas para a construção da 2ª Fase do modelo – Criação do comitê de LP. Fonte: Elaborado pela autora.

Dos departamentos escolhidos, foi convocada uma pessoa para ser membro oficial do comitê, dando, assim, o caráter multidisciplinar do grupo. Foi também

solicitada a cada membro oficial, a escolha de um suplente para poder substituí-lo, caso não seja possível o comparecimento em algumas das reuniões do Comitê.

Durante o desenvolvimento das 2ª fase do modelo, não havida sido publicada a Consulta Pública nº5, que propõe a presença de um engenheiro especialista no sistema de garantia da esterilidade e, também, do profissional especialista em microbiologia para poder participar do processo de adoção da LP. Deste modo, não foi realizada a convocação de membros para assumir essas posições na equipe (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

O pesquisador/líder do comitê, embora seja um integrante do departamento da Garantia da Qualidade, não foi considerado o membro representante desse departamento no comitê de LP. Para esse departamento foi convocado outro membro. Isso é positivo visto que as opiniões do pesquisador/líder são importantes, mas devem manter parcialidade nas discussões do comitê. O pesquisador/líder deve gerenciar as atividades, pois o posicionamento sobre o departamento a que pertence dentro da organização pode inibir a exposição de opiniões relevantes de outros departamentos.

O comitê assumiu, assim, um número de oito participantes, contando, além da participação de um membro de cada departamento, a presença da diretoria de qualidade e diretoria de produção e do pesquisador/líder do comitê.

Anteriormente à realização da 1ª reunião do comitê de LP, foi definido, pela Alta Gerência e pelo pesquisador/líder do comitê, um cronograma anual das reuniões para o desenvolvimento das atividades da equipe, atendendo ao ano de 2013, ano no qual se realizou o estudo de pesquisa-ação. A seguir, a tabela 12 apresenta esse cronograma:

Tabela 12– Cronograma de atividades do Comitê de LP

Cronograma		
Mês	Data provável para realização da reunião	Atividade
fev/13	27/02/2013	Apresentação do cronograma de atividades Apresentação da Ferramenta de análise de risco para LP Aplicação do questionário
mar/13	28/03/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de pesagem
abr/13	25/04/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Preparação
mai/13	24/05/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Envase
jun/13	27/06/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Esterilização
jul/13	26/07/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Embalagem
ago/13	30/08/2013	Aplicação do Racional de análise dos requisitos da LP
set/13	27/09/2013	Aplicação do Racional de análise dos requisitos da LP
out/13	25/10/2013	Aplicação do Racional de análise dos requisitos da LP
nov/13	22/11/2013	Discussão - Submissão a Anvisa para a aprovação da LP
dez/13	20/12/2013	Apresentação dos resultados gerais - Reunião de fechamento

Depois de realizada a definição dos membros, foi realizada a 1º reunião (27/02) do comitê, da qual participaram todos os membros convocados, demonstrando interesse pelo projeto a ser desenvolvido. Nessa reunião, foi realizada a instituição formal do Comitê. Essa ação foi oficializada com registro em ata e assinatura de todos os membros em lista de presença.

Nessa reunião, foi apresentado o cronograma das reuniões periódicas do comitê, tendo uma frequência mensal (Tabela 12). Foi estabelecido que as reuniões durassem cerca de duas horas e as reuniões eram previstas para ocorrer em auditório. No entanto, através de um pedido do próprio grupo, foi solicitado que as reuniões ocorressem na sala de reunião da empresa em mesa redonda, pois essa forma de disposição dos membros viabiliza as discussões, facilitando o contato visual entre os membros, favorecendo a integração de todos os participantes.

No intuito de conhecer o grupo que estava sendo formado, foi aplicado aos membros do comitê de LP o questionário proposto nesta dissertação, descrito no APÊNDICE B. A aplicação desse questionário permitiu que o pesquisador/líder adquirisse informações sobre o nível de conhecimento dos membros do comitê, frente aos requisitos e conceitos da Liberação Paramétrica, em relação à situação da empresa.

4.2.3.1 Aplicação do Questionário na empresa “Em estudo”.

O Questionário foi aplicado aos membros do comitê e a demais integrantes dos departamentos chave do processo de fabricação dos produtos. No total preencheram o questionário, 10 participantes: 4 Área Técnica (Garantia e Controle da Qualidade); 3 da área da Produção; 2 da Manutenção; 1 da área de Logística.

A seguir, segue o resultado a aplicação do questionário:

Cada item da questão se refere a um requisito para a prática da LP e a pontuação de cada questão deve seguir uma escala de 0 a 5, sendo que 0 (zero) é considerado níveis ruins de pontuação (Muito Baixo, Muito Ruim, Não atende, Não acredito, Não Considero) e 5 (cinco) é considerado os melhores níveis de pontuação (Muito Alto, Muito Bom, Atende, Acredito e Considero Muito).

0	1	2	3	4	5
Muito Baixo, Muito Ruim, Não atende, Não acredito, Não Considero					Muito Alto, Muito Bom, Atende, Acredito e Considero Muito

Questão 1 – “*Você considera que o processo de esterilização atende um nível de segurança de esterilidade de 10^{-6} . Ou seja, consiga reduzir a carga microbiana do produto com uma segurança de 10^{-6} UFC/mL*”.

Figura 31 – Resposta da questão 1 do questionário

Para que seja aplicado o sistema de LP o processo de esterilização deve atender a um nível de segurança de esterilização de 10^{-6} UFC/mL (USP 36, Farmacopéia Brasileira, 5ª Ed, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010).

O objetivo da aplicação dessa pergunta ao comitê é avaliar se todos têm o conhecimento desse requisito e saber de acordo com a opinião dos participantes, se este requisito é atendido no processo de fabricação específico da empresa.

De acordo com o gráfico, pode-se verificar que a maioria dos participantes tem uma opinião positiva em relação ao nível de segurança de esterilização, ou seja, a maioria dos participantes considera que o processo de esterilização interno à empresa é capaz de ter uma segurança de 10^{-6} UFC/mL.

Questão 2 – “*Você acredita que a biocarga do processo encontra-se adequada para a prática da LP?*”.

Figura 32 – Resposta da questão 2 do questionário

Para que seja aplicado o sistema de Liberação Paramétrica, é necessário que os microorganismos que possam estar presentes no processo na etapa pré-esterilização estejam em uma baixa carga, evidenciando um controle microbiológico robusto de todo processo.

De acordo com a figura 32, pode-se observar que a maioria dos participantes considera que seja baixa a carga presente no processo pré-esterilização; isso releva que os participantes estão bem informados quanto à qualidade da carga microbiológica dos produtos.

A Qualificação de Desempenho das autoclaves é um requisito imprescindível para a prática da Liberação Paramétrica. Caso haja dúvidas sobre o desempenho desse equipamento, o sistema de LP pode ser significativamente abalado.

Como é possível observar, a maioria dos participantes considera as autoclaves do processo bem qualificadas.

A análise de risco é uma ferramenta primordial para a tomada de decisões importantes dentro de uma organização. Para prática da LP, a empresa deve ter uma ferramenta de análise de risco bem implementada.

De acordo a Figura 34, foi possível verificar que a maioria dos participantes é favorável à análise de risco, sendo um fator positivo para a prática da ferramenta de análise apresentada pelo modelo conceitual.

Esta questão pretende avaliar o consenso dos participantes, segundo a opinião sobre o sistema de documentação da empresa. Como a LP é um sistema de liberação de produtos estéreis baseados nas evidências documentais do processo, qualquer falha nesse sistema de documentação pode abalar a prática da liberação paramétrica.

De acordo a Figura 35, é possível verificar que existe certa dispersão dos resultados entre respostas de pontuação 2 a 5, o que evidencia que a opinião sobre a qualidade o sistema de documentação não seja unânime. No entanto, a maioria dos participantes considera que o sistema de documentação tenha pontuação 4, ou seja, encontra-se em um bom nível de qualidade, mas que pode ser melhorado.

Questão 6 – “*Você considera que os processos de fabricação encontram-se adequados para serem validados corretamente?*”.

Figura 36 - Resposta da questão 6 do questionário

O requisito validação é imprescindível à prática da LP. Somente com um sistema validado é possível que a liberação de um produto seja baseada nas evidências documentais do processo.

Os processos devem funcionar de maneira adequada (com reprodutibilidade, eficiência, e robustez) para que sejam validados corretamente.

É possível verificar que metade dos participantes deram pontuação 4 para esta questão, considerando que os processos de fabricação encontram-se adequados para serem validados corretamente. No entanto, as respostas dos demais participantes foram variadas com pontuações de 1, 3, e 5. Isso mostra que não há uma unanimidade de conceitos entre todos os participantes, alguns acreditam que o processo não se encontra bom para ser validado, destoando das respostas dos demais componentes.

Essa resposta mostra que devem ser trabalhadas informações do processo entre todos do grupo, pois talvez existam informações tácitas entre os membros que deveriam ser explícitas para todos os integrantes do comitê.

Questão 7 – “Você considera que os colaboradores da empresa encontram-se preparados para trabalhar com novos conceitos que envolvem a Liberação Paramétrica?”

Figura 37 - Resposta da questão 7 do questionário

A implementação de um sistema de LP envolve a mudança de paradigmas da organização. O departamento de Recursos Humanos da empresa deve ter maturidade para poder lidar com esse processo.

De acordo com as respostas do questionário, vê-se que nenhum participante atribuiu nota 5 a esse requisito, sendo que as notas ficaram aleatórias entre 1 a 4. Isto demonstra que o grupo, a que foi submetido o questionário, apresenta certa insegurança em afirmar, com certeza, que os colaboradores da empresa encontram-se preparados para trabalhar com os novos conceitos da LP. Esse resultado também sugere a importância do projeto de implementação da LP se focar na mudança de paradigmas, com a divulgação dos conhecimentos da Liberação Paramétrica para todas as esferas da organização, principalmente nos níveis mais operacionais da fábrica.

Questão 8 – “Você acredita que o fluxo produtivo do processo é seguro a ponto de não haver risco de mistura de produtos não esterilizados com os esterilizados?”

Figura 38 - Resposta da questão 8 do questionário

O conceito de “portões de isolamento” ou também chamado de “barreiras” do processo é um conceito bem difundido para que a prática da LP seja realizada. Para realizar a LP não pode haver dúvidas no processo de segregação de produtos estéreis e não estéreis.

De acordo com as respostas dos participantes, pode-se ver que há um consenso favorável a esse requisito, ou seja, a maioria dos participantes acredita que o fluxo produtivo é seguro não havendo risco de uma mistura de produtos estéreis com os não estéreis.

Para um sistema LP bem implementado, prevenir falhas do processo é essencial. A Manutenção deve estar preparada e atuante em um adequado programa de manutenção preventiva dos equipamentos e áreas envolvidos no processo, principalmente dos equipamentos da área de esterilização.

Como pode ser observado no gráfico, as respostas variam entre 2 a 4, mostrando que os participantes que responderam o questionário consideram que o sistema de engenharia encontra-se bom, mas existe a possibilidade de melhorar esse índice.

Questão 10 – “Você considera que os resultados do monitoramento ambiental do processo sejam satisfatórios para a prática da LP?”

Figura 40 - Resposta da questão 10 do questionário

Para a prática da Liberação Paramétrica, o ambiente deve ser bem monitorado quanto à carga de microorganismos presente. Somente com um bom sistema de monitoramento ambiental pode ser estruturado um Sistema de LP.

De acordo com o gráfico, é possível verificar que existe certa dispersão dos resultados, o que evidencia que a opinião sobre a qualidade do sistema de documentação não seja unânime. No entanto, a maioria dos participantes considera que os resultados quanto ao monitoramento ambiental da empresa sejam satisfatórios, apresentando pontuação 4, ou seja, encontra-se em um bom nível de qualidade.

Questão 11 – “Quanto você considera benéficas as atividades deste comitê para a implantação do sistema de Liberação Paramétrica na empresa?”

Figura 41 - Resposta da questão 11 do questionário

Para a implantação do sistema de Liberação Paramétrica, um dos requisitos de suma importância são a criação de um comitê bem estruturado e com conhecimento técnico e senioridade para tomada de decisões críticas em casos de ocorrências com o processo e produto.

De acordo com os resultados do questionário, vê-se que todos os participantes do comitê são favoráveis à constituição do Comitê de Liberação Paramétrica.

A atuação dos membros do comitê, com maturidade e comprometimento, leva o Comitê de LP à senioridade nas decisões e coesão do grupo para tomada de decisões críticas.

Após a aplicação do questionário, iniciou-se o trabalho do comitê de LP com a avaliação do processo, por meio da ferramenta de análise de risco para a LP, caracterizando o início da terceira fase do modelo conceitual - Requisitos para LP.

4.2.4 3º Fase do modelo conceitual proposto – “Requisitos para LP”

Esta fase da pesquisa, basicamente se desenvolveu com as atividades propostas no item 4.1.5 desta dissertação, com a ferramenta de Análise de Risco para LP e Racional de análise dos requisitos técnicos da LP.

O fluxograma de processo, a seguir, demonstra as etapas de fabricação da empresa “Em estudo” (Figura 42).

Figura 42 – Fluxograma do processo na empresa “Em estudo”.
Fonte: Elaborado pela autora

Como é possível verificar, o processo de fabricação dos produtos estéreis SPGVs da empresa são realizados em 5 etapas principais que são: Pesagem, Preparo, Envase de Frasco e Bolsa, Esterilização e Embalagem Secundária. Há também duas etapas auxiliares nesse processo que estão relacionadas às etapas de envase. Essas etapas são: Montagem de tampas e injetoras e são etapas envolvidas no processo de formação da embalagem primária na empresa.

Segundo o cronograma inicial (tabela 12), foi proposta a aplicação da ferramenta de análise de risco para as etapas principais do processo (Pesagem, Preparo, Envase, Esterilização e Embalagem). Não foi prevista a realização da análise de risco para as etapas de Montagem de tampas e injetoras. No entanto, no decorrer das discussões do grupo, durante a apresentação do cronograma, foi ressaltado que a aplicação da análise de risco para essas duas etapas auxiliares também era importante, na intenção de poder ter conhecimento do processo e poder visualizar potenciais pontos críticos. Assim, essas duas análises de risco foram inseridas no cronograma de atividades do comitê.

A primeira análise de risco desenvolvida pelo comitê de LP foi à análise de risco da etapa de pesagem. A construção dessa análise, com base na ferramenta descrita no item 4.1.5.1, foi um processo longo e foi necessária mais de uma reunião para se concluir essa atividade. Isto possivelmente ocorreu em virtude dos membros no comitê terem pouca familiaridade pela ferramenta, e também devido ao processo

de análise de risco ser, em sua essência, um processo com discussões prolongadas, exigindo reflexões críticas dos participantes.

No intuito de agilizar esse processo, a fim de realizar a análise de risco para todas as etapas de fabricação, foi realizado pelo pesquisador/líder do comitê uma nova atividade que consistia na realização de reuniões prévias às reuniões oficiais do comitê de LP.

A reunião prévia era realizada pelo pesquisador/líder do comitê de LP, juntamente com os colaboradores que trabalham nas etapas do processo de fabricação. Nessa reunião prévia, era iniciado o processo de aplicação da ferramenta de análise de risco, conforme descrito no modelo proposto e, dessa forma, já era possível adiantar a planilha de análise da ferramenta e, assim, dar continuidade ao processo de análise durante a reunião oficial do comitê de LP.

Essa forma de trabalho foi benéfica, pois otimizou o tempo da reunião oficial do comitê de LP e também envolveu a participação de colaboradores da fábrica não membros do comitê, independente do nível de hierarquia na organização..

Foi possível observar que os colaboradores da organização, convidados a participar desse processo, se mostraram engajados nas questões de qualidade da empresa e com conhecimento precioso dos processos de fabricação, muitas vezes não valorizados pela organização.

Essa atividade também permitiu verificar que algumas informações de grande importância ficam restritas ao conhecimento de alguns colaboradores ou grupo pequeno de colaboradores, não sendo oficializada e repassada para os demais níveis da organização, caracterizando a presença marcante de vários nichos de conhecimentos tácitos na empresa “Em estudo”.

A visualização desse contexto permite à empresa “Em estudo” verificar que possui uma falha no gerenciamento do conhecimento e fluxo de informações. Assim sendo, um projeto de melhoria para viabilizar a transformação do conhecimento tácito em explícito poderia trazer grandes benefícios a essa empresa. Ou seja, é necessário que ocorra o processo de externalização, segundo a teoria da espiral do conhecimento de Nonaka e Takeuchi.

No total, foram desenvolvidas as análises de risco com a utilização da ferramenta proposta nesta pesquisa, para as 5 etapas principais do processo de fabricação da empresa (Pesagem, Preparo, Envase Bolsa, Envase Frasco, Esterilização, Embalagem Secundária) e para as 2 etapas auxiliares do processo (Montagem de Tampas e Injetoras).

Assim, no final deste trabalho foram obtidas 8 planilhas de análise de risco.

Essas planilhas contêm informações confidenciais da empresa, pois detalham minuciosamente os passos dos processos de fabricação trabalhados. Por tal razão, a publicação dessas planilhas não poderá ser realizada por esta dissertação, em atendimento à política de sigilo da empresa.

No entanto, para não prejudicar a relevância desta pesquisa, a seguir será apresentado o desenvolvimento da análise de risco da etapa de pesagem da empresa “Em estudo”, com a ferramenta proposta pelo modelo. A forma de condução das atividades para as demais etapas do processo foram as mesmas realizadas para a etapa Pesagem.

Foi escolhida a etapa de Pesagem para a representação dos resultados por se tratar da primeira etapa do processo de fabricação dos produtos e por ter sido a primeira etapa trabalhada pelo comitê de LP.

4.2.4.1 Fluxograma da etapa de pesagem de produção.

Na reunião prévia do comitê de LP, antes de se aplicar a ferramenta de análise de risco no processo de pesagem, foram analisados os fluxogramas de processo dos passos da etapa de pesagem existente na empresa, a fim de avaliar se as sequências atendiam o que realmente acontecia nessa etapa de fabricação.

Foi verificado que o fluxograma com os passos do processo de pesagem se encontra desatualizado, necessitando melhorias com a inclusão de novos passos e adequações. Isso também foi verificado para as demais etapas do processo (Preparo, Envase bolsa e frasco, Injetoras, Montagem de tampas, Esterilização, Embalagem secundária).

Para exemplo, segue o fluxograma inicial da etapa de pesagem (Figura 43). As informações contidas em cada passo do fluxograma de pesagem, não foram divulgadas, para atender à política de sigilo da empresa, sendo substituídas pela numeração de passos da etapa. Como é possível observar, o fluxograma inicial de pesagem apresenta dez passos.

Figura 43– Fluxograma inicial do processo de pesagem

Fonte: Elaborado pela autora

Após a análise do fluxograma inicial de pesagem pelo comitê de LP, foi desenvolvido um novo fluxograma, com adequações significativas na descrição dos passos e atividades. Essa ação é benéfica, pois um fluxograma de processo bem elaborado é uma ferramenta importante para orientar colaboradores como também documento a ser requisitado durante auditorias na empresa.

O Fluxograma revisado encontra-se a seguir (Figura 44). Como se pode observar, foram incluídos novos passos e sequências de passos paralelos ao processo que foram considerados relevantes para a fabricação dos produtos.

Figura 44 – Fluxograma após análise pela reunião prévia do Comitê de LP
Fonte: Elaborado pela autora

Observando o fluxograma, após a análise do comitê de LP, pode-se verificar que passos importantes do processo foram elucidados, como, por exemplo, o desdobramento de rotas diferentes na sequência dos passos para matérias-primas não-paletizadas e paletizadas pelo fornecedor. Adicionalmente observa-se a maior descrição de passos. O fluxograma inicial era composto de dez passos para a etapa de pesagem; já o fluxograma após análise apresentou vinte e um passos.

Esta atividade de revisão dos fluxogramas do processo foi prevista para ser executada para todos os fluxogramas das etapas de produção da empresa “Em estudo”.

4.2.4.2 Aplicação da Ferramenta de Análise de Risco para a etapa de Pesagem.

Após a revisão do fluxograma, com a adequação dos passos do processo de pesagem, foi aplicada a ferramenta de análise de risco, proposta no modelo conceitual descrito neste trabalho.

O APÊNDICE C desta dissertação demonstra a aplicação da ferramenta de análise de risco da etapa de processo Pesagem.

No entanto, cabe ressaltar que todas as etapas de fabricação (Preparo, Envase bolsa e frasco, Injetoras, Montagem de tampas, Esterilização, Embalagem secundária) também foram submetidas à mesma forma de avaliação com a ferramenta de Análise de Risco para Liberação Paramétrica proposta pelo modelo.

Para poder realizar esta apresentação da planilha de análise de risco da etapa de pesagem no local onde se descreve os dados da empresa confidenciais será descrito “#####”; no entanto, isto não traz prejuízo à demonstração de aplicação da ferramenta.

O preenchimento inicial da planilha de análise de risco foi realizado transpondo todos os passos do fluxograma revisado pelo comitê de LP para a coluna “Etapas do processo”, conforme descrito no item 4.1.5.1 e demonstrado pela figura 45.

Figura 45 – Transposição dos passos para a planilha de Análise de risco
Fonte: Elaborado pela autora

Após o preenchimento de todos os passos do processo na planilha de análise de risco, iniciou-se a primeira fase da ferramenta, “*Definição dos pontos críticos de controle de processo para L.P (PCC L.P)*”, com a aplicação da sequência de perguntas da Árvore Decisória, a fim de obter quais os passos do processo eram pontos críticos de controle para a Liberação Paramétrica.

Durante a aplicação das perguntas da Árvore Decisória, alguns passos do processo foram desdobrados em mais de um cenário. Isso ocorre, pois, com a aplicação das perguntas, pode haver passos que apresentem mais de um tipo de evento de falha ou mais de um efeito de falha sobre o processo ou produto.

O importante dessa atividade é explorar todas as possibilidades de falhas que podem ocorrer no processo, desdobrando cada passo em o maior número de cenários possíveis.

A figura 46, a seguir, demonstra esse desdobramento dos cenários de cada passo durante a análise de risco. Como é possível verificar, os passos 1 a 4 apresentam somente um cenário de evento de falha. Já o passo 5 apresenta 3 desdobramentos de cenários de eventos de falhas.

Item	Etapa do Processo	Evento de falha (O que pode ocorrer de errado?) Cenários	Efeito no pior caso (O que a falha pode causar ?)	Causa do Evento (O que pode ter ocorrido para a falha ocorrer ?)
1	Inspeção da matéria-Prima	Conferencia incorreta	Recebimento de mp com avaria possibilidade de mp contaminada	Falha do operador
2	Inspeção do Controle de Qualidade	Não realizar a inspeção correta do CQ	Receber material fora da especificação	Falha operacional do Analista
3	Transferir os sacos da matéria-prima (classe 1) para paletes	Rasgar o saco durante a transferencia	Perda do material	Falha do operador
4	Abrir todos os sacos secundários da matéria-prima (classe 1) (Embalagem externa) para análise individual pelo CQ. Embalagem 1ªria não é violada.	Cortar o saco 1ºario junto com a embalagem externa	Possibilidade de contaminação	Falha do operador
5	(Matéria-prima classe 2) Abrir todos os sacos sob fluxo laminar para análise de identificação da amostra. Abertura da embalagem 1ªria 2º aria. Embalagem 1ªria é violada.	Utilização de instrumento contaminado na amostragem da mp	Possibilidade de contaminação	Falha do processo de esterilização do equipamento de coleta
		Abrir a matéria prima e não fechar corretamente com fita adesiva	Possibilidade de contaminação	Falha do processo
		Fluxo laminar não qualificado	Contaminação microbiológica	Falta de programação da qualificação

Figura 46 – Desdobramento dos cenários de cada passo durante a análise de risco.
Fonte: Elaborado pela autora.

Para os vinte e um passos da etapa de pesagem foram abertos trinta e um cenários, como ilustrado na Figura 47:

Figura 47– Número de passos e números de cenários
Fonte: Elaborado pela autora.

Conforme é possível visualizar na Figura 48, dos trinta e um cenários abertos, quinze (48%) foram considerados eventos críticos para a LP, sendo considerados PPC para LP, e dezesseis (52%) não foram eventos relacionados críticos para a Liberação Paramétrica.

Figura 48- PCC para LP para etapa de pesagem
Fonte: Elaborado pela autora

Embora seja a primeira etapa de uma sequência de etapas industriais, esses índices demonstram que a etapa de pesagem pode ser considerada uma etapa de importância no processo de implementação da Liberação Paramétrica, por estar relacionada à manutenção dos níveis de biocarga do produto pré-esterilização. Uma matéria-prima com baixos níveis microbiológicos e um processo de pesagem com controles rígidos a fim de evitar uma contaminação, resultará em um produto final com baixa carga microbiana.

Após a aplicação da primeira fase da ferramenta de análise de risco e definição dos PCC para LP, inicia-se a segunda fase da ferramenta “*Criticidade dos*

Riscos”, conforme descrito no item 4.1.5.1. Essa fase da ferramenta pretende realizar a pontuação de todos os PCC para LP, definidos na primeira fase, estabelecendo, assim, a classe do risco e a prioridade de cada risco, com o intuito de verificar quais passos devem ser melhorados para a implementação da LP e qual o grau de impacto para o sistema de LP.

Como é possível verificar na Figura 49, a seguir, dos quinze pontos críticos de controle definidos para a etapa de pesagem com a aplicação da ferramenta de análise de risco, um foi classificado com Classe do risco 3, doze foram classificados com classe do risco 2 e dois foram classificados com classe de risco 1.

O PCC para LP com classe de risco 3 apresenta um risco de baixo impacto ao sistema de LP; assim cabe ao comitê discutir se aceitam o risco ou determinam um plano de ação para mitigar o risco. Com a ferramenta foi possível classificar a prioridade desse risco, sendo baixa, ou seja, o risco apresenta alta detectabilidade, sendo fácil de ser detectado pelos controles existentes no processo e, assim sendo, não apresentam alta prioridade para o gerenciamento dos riscos.

Os doze PCC para LP, classificados como classe de risco 2, apresentam um risco mediano ao sistema LP. As ações corretivas são necessárias, devendo ser incorporadas dentro de um plano de melhoria. Desses doze PCC para LP levantados, cinco apresentam prioridade de risco baixa, ou seja, o risco apresenta alta detectabilidade, podendo ser barrados pelos controles do processo; dois apresentaram prioridade de risco média, ou seja, a possibilidade de detectar o evento de falha no processo é mediana, assumindo uma maior prioridade; cinco apresentaram prioridade de risco alta, ou seja, são de difícil detecção pelos controles do processo, sendo de grande prioridade no gerenciamento dos riscos.

Os dois PCC para LP, classificados com classe de risco 1, são considerados de grande impacto para o sistema LP, ou seja, são críticos ao processo, existindo fortes necessidades de medidas corretivas. Ambos os PCC para LP encontrados apresentam prioridade de risco alta, ou seja, são dificilmente detectados e, por isso, devem receber prioridade no sistema de gerenciamentos dos riscos.

Figura 49 – Classificação dos riscos para os PCC para LP da etapa Pesagem da empresa “Em estudo”.

Fonte: Elaborado pela autora

Após a aplicação da primeira e segunda fase da ferramenta de análise de risco na etapa de processo Pesagem da empresa “Em estudo”, o comitê de LP discutiu quais possíveis planos de ação para cada risco levantado, levando em consideração a criticidade de cada risco pontuada com a segunda fase da ferramenta. Nessa atividade, o grupo pôde discutir sobre a eficiência dos controles já existentes no processo e propor melhorias para poder baixar o risco a um nível aceitável ou assumir o risco existente. Para cada plano de ação gerado foram determinados prazos e definição de responsabilidades no objetivo de gerenciar melhor o andamento das ações de melhoria.

4.2.4.3 Resultados da aplicação da ferramenta de análise de risco para as demais etapas do processo.

A ferramenta de análise de risco para LP proposta neste trabalho foi aplicada para as demais etapas do processo da mesma forma como descrito para o processo de pesagem.

A tabela 13 apresenta o resumo dos resultados obtidos com a aplicação da ferramenta em todas as etapas do processo de fabricação, na qual é possível verificar o número de passos de cada etapa de fabricação, o número de cenários abertos e o número de PCC para LP encontrados.

Tabela 13– Resumo dos resultados obtidos com a aplicação da Ferramenta de Análise de Risco nas etapas de fabricação.

	Pesagem	Preparo	Formação de embalagem primária	Envase	Esterilização	Embalagem Final
Nº passos	21	22	21	27	21	25
Nº de cenários abertos	31	37	24	51	34	28
PCC para LP	15	16	2	22	13	2

A Figura 50 demonstra o índice percentual obtido pela relação entre o número de PCC para LP e número de cenários abertos para cada etapa do processo. Como é possível verificar, as etapas de pesagem, preparo, envase e esterilização apresentam maiores índices em relação às etapas de formação de embalagem primária e embalagem. Isso pode ocorrer, pois, talvez, as etapas de Formação de Embalagem Primária e Embalagem Final apresentem poucos riscos de contaminação microbiológica da solução do produto durante o processo. Já as demais etapas envolvem maiores números de passos que podem ser susceptíveis à contaminação microbiana, ou que envolvem a perda de controles no processo de esterilização do produto final, nesse caso referindo-se à etapa do processo de fabricação Esterilização.

Figura 50– Índice percentual do número de PCC para LP / Números de cenários para cada etapa do processo de fabricação

Fonte: Elaborado pela autora

Em resumo, foi possível observar que a ferramenta foi bem aceita pelo grupo formado pelo comitê de LP e todos os membros se apresentaram engajados e interessados pela ferramenta e pela atividade de análise de risco que estava sendo executada.

Adicionalmente, a ferramenta de análise de risco se mostrou eficiente em analisar o processo como um todo, não se restringindo à análise de pontos críticos somente relacionados a LP. Com a ferramenta, foi possível levantar pontos do processo que, embora não estivessem relacionados com risco microbiológicos do processo, apresentavam grande importância e criticidade e, dessa forma, o risco desses pontos também foram gerenciados e propostos planos de melhorias.

4.2.4.4 Racional de análise dos requisitos da LP.

Em virtude de alguns processos de desenvolvimento das análises de riscos se estenderem por mais de uma reunião do comitê e devido a inclusão de mais duas análises de risco (Montagem de Tampas e Injetoras), não previstas inicialmente, foi possível observar um atraso das atividades descritas no cronograma inicial do comitê de LP.

Assim, a tabela abaixo apresenta o cronograma real das atividades:

Tabela 14 – Cronograma real das atividades 2013/2014

Cronograma		
Mês	Data provável para realização da reunião	Atividade
fev/13	27/02/2013	Apresentação do cronograma de atividades
		Apresentação da Ferramenta de análise de risco para LP
		Aplicação do questionário
mar/13	28/03/2013	Não Houve reunião
abr/13	29/04/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de pesagem
mai/13	24/05/2013	Continuação da Análise de risco da etapa de pesagem
jun/13	20/06/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Preparação
jul/13	31/07/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Injetora
ago/13	05/09/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Montagem de Tampas
set/13	10/09/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Envase
out/13	17/10/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Esterilização
nov/13	01/11/2013	Desenvolvimento da Análise de risco da etapa de Embalagem
dez/13	27/12/2013	Apresentação dos resultados gerais - Reunião de fechamento
Jan/14	-----	Férias coletivas
Fev/14	14/02/2014	Publicação da Consulta Pública – Estudos do texto da Consulta Pública
Mar/14	-----	Estudos do texto da Consulta Pública nº5 de 14/02/14
Abr/14	-----	Estudos do texto da Consulta Pública nº5 de 14/02/14

Fonte: Elaborado pela autora.

As atividades que consistiam no desenvolvimento do racional de análise dos requisitos da L.P não foram desenvolvidas durante o período do estudo de pesquisa-ação. Esta foi uma das limitações da aplicação em campo do modelo proposto, pois não se previu inicialmente que as atividades de análise de risco demandariam mais tempo do que o planejado.

Como se pode observar na Figura 51, estava previsto, no cronograma inicial do estudo, que a aplicação do racional dos requisitos da LP seria aplicado em 3 reuniões do comitê, que correspondiam à utilização de 27% do tempo programado no estudo de pesquisa-ação.

Figura 51 – Divisão das reuniões previstas para serem desenvolvidas segundo o cronograma inicial de 2013 do estudo de pesquisa-ação.

Fonte: Elaborado pela autora.

No entanto, segundo a figura 52, verifica-se que as maiorias das reuniões foram destinadas à atividade de desenvolvimento das análises de risco das etapas do processo de fabricação. 80% do tempo atividades do comitê, no ano de 2013, se restringiram às atividades da análise de risco.

Figura 52 - Divisão das reuniões realizadas no ano de 2013

Fonte: Elaborado pela autora.

4.2.4.5 4º Fase do modelo conceitual proposto – “Submissão para aprovação da L.P”

Uma das reuniões do comitê de LP consistia na realização de uma discussão sobre o processo de submissão do pedido para aprovação da L.P à ANVISA; no entanto, devido ao atraso no cronograma de atividades do comitê, esse quesito também não foi desenvolvido no estudo de pesquisa-ação.

No entanto, como descrito no item 4.1.6, por não haver uma regulamentação definida para a Liberação Paramétrica no país, ainda não está definido como a ANVISA irá proceder para a aprovação da LP e como deverá ser a estrutura da documentação a ser enviada à ANVISA para petição de alteração pós-registro do produto. Possivelmente essa questão será esclarecida com a publicação da resolução oficial que regulamenta a LP no Brasil.

Assim, esta atividade no estudo de pesquisa-ação somente será prevista para próximas etapas deste trabalho.

4.3 Considerações do modelo conceitual proposto

Como se pode observar, com a discussão tratada anteriormente, o estudo de pesquisa-ação com a aplicação do modelo ainda se encontra em desenvolvimento na empresa. No início do ano de 2014 estava prevista a retomada das atividades do comitê, dando continuidade à aplicação das fases do modelo até então não trabalhadas. No entanto, como observado na tabela 14, as atividades do ano de 2014, até o momento, destinaram-se ao estudo do texto da Consulta Pública nº5, para poder submeter à ANVISA contribuições para adequações do texto que virá a ser, futuramente, uma regulamentação da LP no Brasil.

Assim, sugere-se que um período de dois anos seja um tempo adequado para a aplicação total do modelo proposto.

No entanto, embora ainda não tenha sido aplicado todo o modelo, os resultados obtidos puderam demonstrar que a empresa “Em estudo” ainda necessita de algumas adequações para, de fato, ser praticada a LP, pois foi possível verificar que o processo de fabricação apresenta vários pontos críticos que necessitam de adequação para atender os requisitos da LP. Os pontos críticos encontrados e os planos de ação adotados para redução dos riscos não serão abordados para atender à política de sigilo da empresa, pois, para abordá-los, é necessária a descrição detalhada do processo de fabricação.

No entanto, pôde-se observar durante o estudo de pesquisa-ação que a empresa apresenta uma estrutura robusta do Sistema de Garantia da Qualidade e Esterilidade e está em processo de melhoria contínua para atender todos os requisitos da LP. Dessa forma, mesmo não tendo sido aplicado totalmente, o modelo conceitual proposto auxiliou a empresa “Em estudo” a ter condições para pedir, futuramente, a aprovação à ANVISA, quando houver a oficialização da legislação que regulamente a adoção da LP no Brasil.

Assim, foi possível observar, que o modelo traz vantagem à empresa a fim de facilitar o processo de implementação da LP.

Esses benefícios se caracterizam pelo fato que, através da aplicação do modelo conceitual, a empresa pode se organizar melhor, internamente, para conduzir as atividades de adoção da LP. Além disso, o modelo proporciona uma atuação mais próxima da Alta Gerência nesse processo de implementação da LP fazendo que esta assuma um papel de facilitador, atuando no sentido de auxiliar as pendências e entraves que podem seguir no decorrer do desenvolvimento do projeto.

O modelo também é vantajoso, pois trabalha com o conceito de equipes multidisciplinares. Isto favorece a integração entre os membros da organização, proporcionando a troca de conhecimento entre os profissionais e a criação de novos conhecimentos relacionados à LP. Ademais, foi observado, na aplicação em campo, do modelo no estudo pesquisa-ação que este permite o processo de externalização do conhecimento, segundo a espiral do conhecimento.

O modelo também permite que a empresa adquira melhor conhecimento sobre o processo de fabricação dos produtos estéreis, para os quais deseja adotar a LP. Através da aplicação da ferramenta de análise de risco para LP, é possível visualizar os pontos críticos de controle para a LP, PCC para LP. E isto permite conhecer criticamente o processo e permite elaborar planos de ação para controlar os riscos existentes desses pontos, a fim de atenderem às exigências para a adoção da LP.

No entanto, o modelo também apresenta limitações que foram observadas durante a aplicação do estudo de pesquisa-ação. Essas limitações caracterizam-se pelo não desenvolvimento de atividades que pudessem permitir uma melhor comunicação a todos os níveis da organização sobre os conceitos da LP, proporcionando a mudança de paradigmas na organização.

Como comentado no item 4.2.3, a Alta Gerência não trabalhou este quesito de maneira eficaz, sendo necessária a revisão do modelo para poder ressaltar esse

questo, conforme mostrado anteriormente na figura 29. Além disso, o comitê de LP também deveria participar desse processo de mudança de paradigmas, juntamente com a Alta Gerência, proporcionando a todos os funcionários da organização um canal de comunicação sobre o novo processo de liberação dos produtos que a empresa pretende adotar.

Além disso, foi observado que o período programado para o desenvolvimento do estudo em campo também não foi suficiente, de acordo com o proposto no estudo de pesquisa-ação.

Isso também evidencia uma limitação do modelo que deveria ser projetado para que tivesse uma maior duração na aplicação em campo. Essa limitação do modelo possivelmente ocorreu devido à falta de familiaridade dos membros do comitê com a ferramenta de análise de risco para LP que foi trabalhada pelo modelo. Assim, observa-se que, para realizar uma melhor aplicação do modelo proposto, é sugestivo realizar, anteriormente, um treinamento para os membros do comitê de LP, no qual se trate exclusivamente como utilizar a ferramenta de análise de risco. Isto poderá proporcionar maior familiaridade com a ferramenta de análise de risco e, conseqüentemente, maior ganho de tempo durante a execução das atividades do comitê de LP.

Assim, considerado as limitações do modelo conceitual, é possível propor algumas adequações na representação gráfica do modelo, para reduzir as limitações observadas no estudo de pesquisa-ação (Figura 53).

Figura 53- Proposta do modelo conceitual proposto para implementação da LP após revisão, considerando as limitações observadas durante a aplicabilidade. Fonte: Elaborado pela autora

5 CONCLUSÕES

5.1 Referencial teórico

A Liberação Paramétrica (L.P) é definida como a liberação de produtos submetidos à esterilização terminal, por meio do cumprimento de parâmetros críticos do processo de esterilização, sem a necessidade da realização do teste de esterilidade.

Embora seja um tema bastante conhecido e aceito em países como Japão, Canadá, EUA e países da Europa, a L.P é um tema recente no Brasil (EMEA, 2001; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; LAYLOFF, 2002). Como foi possível ver no trabalho, a LP encontra-se em processo de regulamentação e a publicação da Consulta Pública nº 5, em 14 de fevereiro de 2014 representou um marco regulatório no caminho da aprovação da adoção da LP por parte da agência reguladora brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

No entanto, por ser um assunto recente, não existem muitas publicações e guias nacionais que orientem quais são os passos necessários que a indústria deve seguir para poder implementar a L.P, em substituição ao teste de esterilidade terminal.

Assim sendo, o trabalho apresentou a proposição de um modelo conceitual para auxiliar a implementação da L.P para produtos com esterilização terminal para indústria farmacêutica, atendendo o objetivo desta pesquisa.

Para o desenvolvimento da pesquisa e proposição do modelo conceitual, foi realizado um levantamento bibliográfico com os principais temas que o sustentam.

Nesse levantamento, foram identificadas as vantagens e desvantagens da LP, em relação ao teste de esterilidade final, como também foi realizado um mapeamento dos dados de mercado da classe de medicamentos de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGVs) e Soluções Parenterais de Pequeno Volume (SPPVs), que se caracterizam como umas das classes de medicamentos que poderão se beneficiar com a adoção da LP. Também foi discutida a situação regulatória da Liberação Paramétrica no Brasil, com a argumentação de alguns pontos relevantes da Consulta Pública nº 5 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

O levantamento teórico da pesquisa também procurou discutir assuntos relacionados à gestão de qualidade, na qual se baseia o modelo conceitual proposto., Foram abordados os conceitos dos Gerenciamento da Qualidade Total (TQM), Sistema da Garantia da Qualidade e Sistemas da Garantia da Esterilidade.

Considerando que o modelo conceitual proposto pela pesquisa faz uso de ferramentas de análise de risco, foi apresentada também no levantamento teórico uma pesquisa sobre os conceitos das ferramentas de análise de riscos consagradas na literatura (FMEA e HACCP), para que, assim, pudesse haver embasamento teórico para o desenvolvimento da ferramenta específica para LP, conforme apresentado por esta pesquisa.

Por fim, a revisão teórica abordou temas como inovação, *Quality by Design*, e conceitos de mudança organizacional, todos relacionados ao conceito de LP e relevantes para o embasamento teórico do modelo proposto.

5.2 Proposição do modelo conceitual

Visualizando esse contexto, o trabalho propôs o desenvolvimento de um modelo conceitual, no intuito de auxiliar as indústrias farmacêuticas na adoção da LP e responder o problema de pesquisa, caracterizado pela falta de orientações para a implementação da L.P.

O modelo proposto foi embasado nos conceitos do gerenciamento da qualidade total (TQM) e apresentado em quatro fases. 1º Fase – “Visão da Alta Gerência”, 2º Fase - Criação do Comitê de L.P, 3º Fase “Requisitos para L.P” e 4º - “Submissão para aprovação da L.P”.

As fases do modelo abrangem conceitos administrativos gerais e, principalmente, conceitos técnicos de qualidade na fabricação de medicamentos com processo de esterilização terminal. Essa integração de conceitos administrativos e técnicos garante à pesquisa sua multidisciplinaridade, o que traz ônus ao modelo proposto.

Além de abordar a aplicabilidade da LP, o modelo proposto também apresenta a aplicação de ferramentas de análise de riscos em processos farmacêuticos, sendo este um assunto atual e de extrema relevância no contexto do setor. Para isso, foi desenvolvida uma ferramenta de análise de risco inserida na 3º fase do modelo conceitual. A ferramenta de análise de risco visa a avaliar e

classificar os possíveis riscos do processo, sendo possível uma melhor definição dos passos para o gerenciamento de risco e implementação da L.P. O desenvolvimento dessa ferramenta atende ao quarto item dos objetivos específicos do trabalho.

A proposição do modelo conceitual atendeu às expectativas desta pesquisa, pois esse modelo caracteriza uma ferramenta que auxilia o setor industrial farmacêutico brasileiro. Ilustra a forma de organização e as abordagens administrativas que envolvem esse processo.

Desse modo, pode-se dizer que a posição do modelo foi satisfatória, atendendo o terceiro item dos objetivos específicos da pesquisa.

5.3 Aplicação do modelo conceitual

O modelo proposto nesta pesquisa foi aplicado em campo, por um estudo de pesquisa-ação, e, através da aplicação deste modelo, foram observadas as seguintes conclusões:

A primeira fase do modelo “Visão da Alta Gerência” é realmente decisiva para que se consiga dar andamento ao projeto ao logo do período proposto. Sem o apoio da Alta Gerência, o processo de condução do projeto se torna difícil e perde sua credibilidade. Foi possível observar que os profissionais da Alta Gerência se empenharam no decorrer do período da pesquisa, e isto fez que fosse possível seguir para as próximas fases do modelo.

A segunda fase do modelo, “Criação do Comitê de LP”, foi concluída de forma satisfatória. No início das reuniões do grupo, os membros se apresentavam inibidos para as discussões; no entanto, posteriormente, os membros passaram a ficar familiarizados com o processo e isso permitiu maior desenvolvimento das atividades.

A terceira fase do modelo, “Requisitos da LP”, foi a etapa de maior duração durante o período de pesquisa em campo. No entanto, essa etapa foi extensa, devido à aplicação da ferramenta de análise de risco para avaliar o processo quanto às fragilidades para a adoção da LP. Embora não tenha se realizado o racional de análise dos requisitos da LP, apresentado na terceira fase do modelo, a aplicação da ferramenta de análise de risco no processo trouxe informações de grande relevância para a empresa, sendo este um resultado positivo da pesquisa desenvolvida em campo.

Com a ferramenta de análise de risco, os membros do comitê tiveram maior facilidade de conduzir o raciocínio crítico sobre o processo. Assim, conforme exposto nos resultados da pesquisa, a ferramenta foi efetiva para o seu propósito.

A quarta fase do modelo “Submissão para aprovação da LP” encontra-se em processo de estruturação pela empresa, visto que ainda não há no Brasil uma norma que oficialize a adoção da LP.

De modo geral, com os resultados obtidos da aplicação do modelo conceitual pode-se dizer que a empresa “Em estudo” encontra-se no caminho correto para a adequação de seu processo, a fim de levar à adoção da LP.

Com a ferramenta de análise de risco, foi possível verificar a necessidade de adequação de alguns pontos do processo; no entanto, estes não representam grande impacto ao sistema da garantia da esterilidade.

Através da análise observacional da aplicação do modelo em campo, pode-se dizer que o modelo proposto é adequado para ser utilizado como orientação ao processo de implementação da LP pelas indústrias farmacêuticas nacionais.

5.4 Limitações da Pesquisa

No estudo da pesquisa-ação foi possível observar que o modelo apresentou limitações, necessitando de adequações para que proporcione uma melhor forma de auxiliar o processo de adoção da LP.

O modelo não proporcionou uma mudança de paradigma eficaz em todos os níveis da organização, pois, como comentado no decorrer do desenvolvimento da pesquisa, os níveis operacionais tiveram pouco contato com o conceito de LP, restringindo-se mais a cargos superiores da organização.

Além disso, o papel do comitê nesse processo de mudança de paradigmas também não foi bem realizado. A aplicação em campo do modelo não apresentou atividades do comitê que pudessem realizar esta função.

Assim, foi sugerida, na pesquisa, a realização de treinamentos, eventos, workshops, sobre o tema de LP, para que todos os níveis da organização tivessem conhecimento sobre a aplicação do modelo e sobre os conceitos da LP.

Outra limitação da pesquisa foi o período para o desenvolvimento das atividades de todas as fases do modelo. As atividades previstas acabaram ultrapassando o período programado e, dessa forma, houve um atraso do cronograma, conforme já comentado anteriormente no item 4.3.

A publicação da Consulta Pública nº 5, que dispõe sobre os conceitos da LP, , posterior à data de início da pesquisa, caracterizou também uma limitação, pois como o modelo conceitual e a aplicação em campo do modelo já havia sido realizada, quando foi publicada a consulta, não foi possível aproveitar os conhecimentos e informações relevantes desse importante documento, no entanto, algumas considerações foram realizadas na pesquisa com base nessa consulta, sendo possível a adequação do trabalho com conceitos bem atuais.

O estudo de pesquisa-ação também pode ser considerado limitado quanto às informações obtidas, pois este estudo ocorreu em somente uma empresa. A pesquisa-ação em demais empresas, com outros contextos, poderia trazer novos conhecimentos sobre a aplicabilidade do modelo.

5.5 Considerações Futuras da Pesquisa

De acordo com o trabalho desenvolvido, é possível considerar que uma revalidação do modelo conceitual proposto em outro cenário empresarial poderá proporcionar maior segurança da efetividade desse modelo, como também conhecer melhor as limitações do processo de implementação. Assim, esta atividade pode ser desenvolvida em próximas etapas de execução desta pesquisa.

Além disso, como comentado nos resultados, não foi realizada a atividade com o Racional de análise dos requisitos da LP, devido à limitação do tempo durante o estudo de pesquisa-ação; assim esta atividade também pode ser realizada em etapas posteriores deste trabalho.

Outra consideração importante, a ser trabalhada futuramente, consiste na avaliação do modelo, após ser publicada uma resolução oficial que aprove a adoção da LP no país. Assim, esta limitação também consiste em uma atividade a ser revista em etapas futuras da pesquisa.

6 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº17, de 16 abril de 2010.** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União nº 73, abril, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº 48, de 20 de setembro de 2011.** Concede prazo para que as empresas fabricantes de Solução Parenterais de Grande Volume se adéquem às disposições da Farmacopeia Brasileira quanto ao novo período de quarentena para a realização do Teste de Esterilidade. Diário Oficial da União nº 183. Seção 1, p. 690. Set. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria nº 765, de 21 de maio de 2012.** Institui o grupo de trabalho no âmbito da ANVISA com o objetivo de elaborar proposta de regulamento sobre Liberação Paramétrica de Produtos com Esterilização Terminal. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 2. p. 33 22 de maio de 2012a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia sobre Revisão Periódica de Produtos.** Gerencia de Inspeção e Certificação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos GIMED/GGIMP. Brasília, DF, junho 2012b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico.** Brasília, DF, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta Pública nº 05, de 14 de fevereiro de 2014.** Dispõe sobre a adoção da liberação paramétrica em substituição ao teste de esterilidade de produtos esterilizados terminalmente Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 de fevereiro de 2014.

ABRASP. Associação de Produtores de Soluções Parenterais de Grande Volume. **Relatório Histórico do Levantamento de Dados de Mercado SPGV / SPPV/IRRIG.** São Paulo, 2013. disponível em:
<http://www.abrasp.org.br/fotos/Historicolevantamento_dadosmercado.pdf>
Acesso em: 12 Abr. 2014.

AHMED, R. et al. **PDA's Risk Management Task Force. PDA survey of quality risk management practices in the pharmaceutical, devices, & biotechnology industries.** PDA Journal of Pharmaceutical Science and technology, v.62, p.1-21, 2008.

ARGENTINA. **Disposición 2819/2004, mayo de 2004.** Apruébanse los lineamientos generales de buenas prácticas de fabricación para elaboradores, importadores/exportadores de medicamentos. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnología Médica, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 9000: Sistemas de gestão da qualidade: fundamentos e vocabulário.** Rio de Janeiro, 2000.

ATHAYDE A. **Sistemas GMP e HACCP garantem produção de alimentos inócuos.** Rev. Engenharia de Alimentos, v 23, n 5, p 13-17, jan-fev 1999.

BALLESTERO - ALVAREZ, M.E. (Coord.). Administração da qualidade e produtividade: abordagens do processo administrativo. São Paulo: Atlas, 2001.

BALSINI, C. P. V. **Estratégias de pesquisa em estudos organizacionais: vínculos paradigmáticos e questões práticas.** 2007. Dissertação de mestrado em Administração. Programa de mestrado acadêmico em Administração e Turismo. Universidade do Vale do Itajaí. Biguaçu, 2007.

BARRICHELLO, A. **Teste de Esterilidade e a Liberação Paramétrica.** Revista Farmacêutica Bioquímica. Universidade de São Paulo, v. 33, supl.1 .p. 33-39, 1997

BRASIL. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos.** 1ª Edição / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.914 de 12 de dezembro de 2011b** Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

BOTET, J; KRAUKLIS, V,. **Origem e desenvolvimento de gerenciamento do risco para qualidade de indústria farmacêutica.** Fármacos e Medicamentos, n. 68, p. 32-48, out/Nov/dez, 2011.

BRYMAN, A. **Research method and organization studies.** London. 1989.

BUGNO, A. **Esterilidade: Validação de Metodologia e Propostas de Otimização de Resultados.** Dissertação para obtenção do grau de Mestre. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. São Paulo 2001.

CARPINETTI, L. C. R. **Gestão da Qualidade:** Conceitos e Técnicas. 1º ed, São Paulo, Atlas. 2010.

CHEVAUER, F. Process Parametric Release - The Canadian Regulatory View. PDA Journal of Pharmaceutical Science and technology, Ottawa, v. 39, n. 5, p. 190-193, Sep-Oct 1985.

CHENG, L. C. et al., **QFD Planejamento da Qualidade.** Belo Horizonte, UFMG, Escola de engenharia, 1995.

CRISTIANSEN. G. G.; KOSKI, T. A. **A comparison of a disposable membrane filtration system with a direr inoculation system for the sterility of veterinary biological.** Jornal of biological Standardization. Ames. V. 11. N. 2. P. 83-89, 1993.

COOPER, D. R.; SCHINDLER, P. S. **Métodos de pesquisa em administração.** Tradução Luciana de Oliveira da Rocha. 7ª Ed. Porto Alegre. Bookman, 2003

COUGHLAN, P; COCHLAN, D. **Aciton Research for Operation management, International**. Journal of Opetarion & Production management, v. 22, n. 2, p. 220-240, 2002

ELIAS J.L. **Projetos e Instalações Farmacêuticas - Soluções Parenterais de Grandes Volumes**. Revista Fármacos e Medicamentos n 64 p.32-40, out/nov/dez 2010

European Medicines Agency. **Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)**. London, 2012. 10 p. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/04/WC500125401.pdf>

European Medicines Agency. **Guideline on Parametric Realease**, London, 2006. 7 p. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004334.pdf>

ENGEL, G I. **Pesquisa-ação**. Rev. Educar, Curitiba, n. 16, p. 181-191. Editora UFPR, 2000.

FARMACOPEIA AMERICANA USP 36 – NF 31. United States Pharmacopeial Convention. Rockville. 2012.

FARMACOPEIA BRASILEIRA 5º EDIÇÃO. Volume 1. Brasília 2010.

FARMACOPEIA EUROPEIA 7º EDIÇÃO. 01. London, 2013.

FARMACOPEIA JAPONESA 16º EDIÇÃO, Tokyo, 2011.

FERNANDES, et.al., Proposta de um modelo para atingir a manufatura responsiva na industria de calçados: implantação e avaliação por meio de uma pesquisa-ação. Rev. Gestão de Produção, São Carlos, v. 19, n. 3, p. 509-529, 2012.

FREITAS H. et al., **O método de pesquisa survey**. Revista de Admistração São Paulo v. 35, n. 3 p. 105-112, jul-set. 2000.

FRANCO M. J. B., FERREIRA T. S, C., **Um estudo de caso sobre as organizações que aprendem**. Comportamento Organizacional e Gestão, v. 13, n. 2, p. 169-189, 2007.

FRANCESCHINI, F.; GALETTO, M. **New approach for evaluation of risk priorities of failure modes in FMEA**. International Journal of Production Research. V. 29, n.13, p. 2991-3002, 2001

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for industry: submission of documentation in applications for parametric release of human and veterinary drug products terminally sterilized by moist heat processes**. Rockville, US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research 2010.

FONG, P. S. W. **Knowledge creation in multidisciplinary project teams: an empirical.** International Journal of Project Management. v. 21, p. 479-486, March 2003.

GAMP® 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Section 5 – Quality Risk Management, 15º ed , Feb 2008

GIL, A. C. Como elaborar Projetos de Pesquisa. 3º ed. São Paulo: Atlas; 1991.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5º ed. São Paulo: Atlas; 1999.

GODOY, A. S. **A pesquisa qualitativa e sua utilização em administração de empresas.** Revista de Administração de empresas, v 35, n. 4, p. 65-71, 1995.

GUIMARÃES, T. **Artigo Médico – Soro e Infecção.** Folha de Londrina. Paraná, 10 dez. 2007.

HOCK, S. C.; CONSTANCE, N. X. R.; WAH, C. L., Forms Parenteral Products to PAT for Other Pharmaceutical Dosage Toward Higher QA: From Parametric Release of Sterile. PDA Journal of Pharmaceutical Science and technology. v. 66, n. 4, p. 371-391, Jul-Aug, 2012.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH), Q9: **Quality Risk Management**, Jun, 2006.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). **Pharmaceutical Development Q8 (R2).** Step 4, August, 2009.

ITURRALDE, J. P., **Fabricación de productos estériles.** Indústria Farmacêutica, Centro de Estudios Superiores de la Industria Farmacéutica CESIF Madrid, p. 59-60, mar-abr, 1999.

JUNIOR, E. D.; MATEUS, J; SOUTO, S., **Mudança Organizacional: Técnicas empregadas para minimizar impactos e gerar comprometimento.** Revista cadernos de administração. v. 1, n. 2, Jul – Dez 2008.

JURAN, J. M., **Planejando para a Qualidade.** Tradução: João Mário Csillag, Cláudio Csillag. São Paulo. Pioneira. 1990

KARVINEN, K.; BENNETT, D. Enhancing performance through the introduction of customer orientation into de building components industry. International Journal of productivty and performance Management, v 55, n.5, p. 400-422, 2006

KORCZYNSKI, M. S., **Concurrent Validation, and Parametric Release Programs in The Integration of Process Analytical Technologies, Aseptic Processing.** PDA Journal of Pharmaceutical Science and technology. v. 58, n. 4, p. 181-191, jul-aug 2004.

LAYLOFF, T. **Parametric Release In Lieu of Drug End-Product Testing: Can We Get There From Here?** Regulatory Foccus, p. 14-17, may-june 2002.

LUCIA, A. D. LEPSINGER, R. **The art and science of competency models**. San Francisco: Jossey-Bass, 1999.

MARANHÃO, M. ISO Série 9000: manual de implementação versão 2000. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2001.

MARTIN, K. C.; PEREZ, A. R., **GAMP® 5 Quality Risk Management Approach. Pharmaceutical Engineering**, v. 28, n. 3, p. 1-7, may-jun 2008.

MILLS, C.A. **A auditoria da qualidade: uma ferramenta para a avaliação constante e sistemática da manutenção da qualidade**. São Paulo: Makron Books, 1994.

MCCAIN, C., **Using FMEA in a sevice setting**. **Quality Progress**, v. 39, p.24-29, 2006.

MORETTO, L. D.; CALIXTO, J, **Diretrizes para o Gerenciamento de Riscos nos Processos da Indústria Farmacêutica**. V. 13. São Paulo, Sindusfarma, 2011.

MOTTA, P. R., **Gestão contemporânea e a ciência e a arte de ser dirigente**. Rio de Janeiro, 256 p. 21 cm. Record, 2004.

MUSTAFA, Y. R.; CHATTERJEE, S., **Six Sigma beyond manufacturing: a concept for robust management**, **Quality Management Journal** , v. 7, n. 3, p. 63-78, 2000.

NEWAY, J. O., **Process Excellence – Five Critical Elements of Quality By Desing**, BioProcess International, may 2008.

NONAKA, I.; TAKEUCHI, H. **The Knowledge-Creating Company**. New York: Oxford Universaty Press, 1995.

NOVO, O. F.; AURICCHIO, M. T. **Controle de Esterilidade de Soluções Parenterais de Grande Volume Utilizadas na Rede Hospitalar da Cidade de São Paulo**. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. São Paulo. v. 54, n. 2, p. 97-101, 1994.

ODLAUG T. E. et al., **Sterility Assurance for Terminally Sterilized Products without End-Product Sterility Testing**. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and technology**. v. 38, n. 4, p. 141-147, Jul-Aug, 1984.

OLDENHOF, M.T. et al., **Consistency of FMEA used in validation of analytical procedures**. **Jornal of Pharmaceutical and Biomedical Analitycal**, v. 54, n. 3, p. 592-595, 2011.

OMS/FAO. Organização Mundial da Saúde. **Codex Alimentarius Código Internacional Recomendado de Práticas – Princípios Gerais de Higiene dos Alimentos: Sistema de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP) e Guia para sua Aplicação CAC/GL 18 -1997**

PALADY, P. **FMEA: Análise dos Modos de falha e Efeitos**. 5º edição. São Paulo, IMAM, 1997.

PENNA, T. C. V, et al., **Liberação Paramétrica de Produto Farmacêutico por meio da Letalidade Acumulada (Valor F) Associado à Letalidade do indicador Biológico – Parte 1 – Definições e Conceitos**. n. 48, ano VIII, p. 22-32, set-out, 2007

PEREIRA, L. S. **Aprendizagem organizacional e mudança: um estudo exploratório-descritivo em organizações comunitárias Ada zona sul de São Paulo**. Dissertação de mestrado do programa de pós-graduação em administração e contabilidade da Universidade de São Paulo. Universidade de São Paulo 2010.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION – PIC/S, **Guidance on Parametric Release, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme**. PI 005-3. Set, 2007.

POZZEBON, M.; FREITAS, H. M. R., **Pela Aplicabilidade - com um maior Rigor Científico dos Estudos de Caso em Sistemas de Informação**. Revista de Administração Contemporânea RAC, v. 2, n. 2, maio-ago, 1998.

RABECHINI R J R e PESSOA S P M. - **Um modelo estruturado de competências e maturidade em gerenciamento de projetos**. Revista Produção, v. 15, n. 1, p. 034-043, Jan./Abr. 2005.

RIBEIRO, H. **5S Housekeeping – Um roteiro para uma implantação bem sucedida**. 5ªEd. Salvador, Casa da Qualidade, 1994.

RICHARDSON, R. J., **Pesquisa social: métodos e técnicas**. 3º ed. São Paulo: Atlas, 2010.

RILEY B.S., Xuhong L. **Quality by Design and Process Analytical Technology for Sterile Products - Where Are We Now?** - AAPS Pharm Sci Tech, v. 12, n. 1, março 2011.

RUSSELL, H.; . **Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization**. Edited by Adam P. Fraise, Peter A.Lambert, Jean-Yves Maillard. 4th ed, 2004.

SANDLE, T., **Application of Quality Risk Management To Set Viable Environmental Monitoring Frequencies in Biotechnology Processing and Support Areas**. PDA Journal of Pharmaceutical Science and technology. v. 66, n. 6, p. 560-579, nov-dez, 2012.

SHIRTZ J.T., **Sterility testing**. Pharmaceutical Engineering, Tampa. v. 7, n. 6, p. 35-37, 1987.

SILVA, E. L.; MENEZES, E. M., **Metodologia da Pesquisa e Elaboração de Dissertação**. 4º Edição. Florianópolis, UFSC, 2005.

SILVA, M. R. **Métodos microbiológicos alternativos na indústria farmacêutica: aspectos regulatórios, validação e aplicação**. Monografia (especialização) -

Universidade de Ribeirão Preto, UNAERP, Gestão industrial farmacêutica. Ribeirão Preto, 2011.

SIMON A, et al., **An empirical analysis of the integration of internal and external management system audits**. Journal of Cleaner Production, V.66, n.1, p. 499-506 March, 2014.

SOMMA, R; SIGNORE, A. A. **Embracing Quality by Design**. Applying QbD concepts can help CMOs create value, CONTRACT PHARMA, October, 2008

SOUTO, C. R., **Avaliação dos Medicamentos Injetáveis encaminhados ao INCQS no período de janeiro de 2000 a junho de 2006 pelas vigilâncias sanitárias municipais, estaduais e ANVISA**. 2008, Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008.

SOUZA F.M.C.V. **Crítérios para aplicação da Liberação Paramétrica em soluções parenterais de grande volume com esterilização terminal**. 2006, Dissertação (Especialização em Tecnologia e Engenharia Farmacêutica). Instituto Racine, São Paulo, 2006.

SOUZA R. V. B. **Aplicação do método FMEA para priorização de ações de melhoria em fluxos de processo**. 2012, Dissertação (Mestrado em Engenharia da Produção). Escola de Engenharia de São Carlos, da Universidade de São Paulo (EESC-USP), São Carlos, 2012.

STONEBURNER, G.; GOGUEN, A.; FERINGA, A. **Risk Management Guide for Information Technology Systems** - Recommendations of the National Institute of Standards and Technology National Institute of Standards and Technology – US Department of commerce. Special Publication 800-30. NIST, 2002.

TAKAHASHI, S; TAKAHASHI, V. P. (Org) **Estratégias de Inovação: Oportunidades e Competências**. Barueri, Editora Manole, 2011.

TAKAHASHI, S. TAKAHASHI, V P. (Org). **Gestão de Inovação de Produtos**. Editora Campos, 2006.

TALAMO, J R; CARVALHO M M. **Cooperação com empresas de base tecnológica: pesquisa-ação no setor elétrico**. Rev. Gestão de Produção, São Carlos, v. 19, n. 2, p. 433-444, 2012.

TERENCE, A. C. F; FILHO, E. E. **Abordagem quantitativa, qualitativa, e a utilização da pesquisa-ação nos estudos organizacionais**. In XXVI Encontro nacional de Engenharia de Produção, Anais eletrônicos Fortaleza, CE, 2006.

WILLIAMS R. L. **Como implementar a Qualidade Total na Sua Empresa**. Tradução: Joselita Vieira Wasniewski. Rio de Janeiro, Editora Campus, 1995.

WOOD, T. Jr. (Coordenador). **Mudança organizacional: aprofundando temas atuais em administração de empresas**. São Paulo: Atlas, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals**. Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations - Annex 7 - WHO Technical Report Series, n. 908, 2003.

YIN, R. K. **Case study research: design and methods**. London, Sage publications. 1994.

YONAMINE, R K, **Compexidade e diversidade de saberes na transformação organizacional: a percepção de profissionais diretamente envolvidos com projetos bem sucedidos**. Dissertação de mestrado do programa de pós-graduação em Psicologia. Área de concentração: Psicologia Social – instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2006

APÊNDICE A – Modelo de Documentação para o Sistema da Garantia da Esterilidade

Sistema de Garantia da Esterilidade	SGE_Rev. 01
	Documentação Mestre	Pag xx/xx

Elaboração do documento:

Nome: _____ Assinatura _____
 Data: ____/____/____

Revisão do documento:

Nome: _____ Assinatura _____
 Data: ____/____/____

Aprovação do documento:

Nome: _____ Assinatura _____
 Data: ____/____/____

Nota1: Pode haver mais de um profissional para a revisão e aprovação do documento.

Nota2: O documento do Sistema de Garantia da Esterilidade deverá ser revisado anualmente em entendimento Consulta pública nº 5 de 14 de fevereiro de 2014.

Nota3: a presença dos anexos na estrutura da documentação favorece a revisão do documento caso haja necessidade de atualizar determinadas informações no decorrer do ano. Assim os anexos podem não seguir o mesmo numero de revisão do documento mestre.

1. Objetivos

Esta documentação tem objetivo de demonstrar que a empresa “xxxxxxx” localizada em xxxxxxxx, possui um Sistema de Garantia da Esterilidade e que os elementos que compõe este sistema encontram-se em conformidade de acordo com as legislações específicas.

2. Responsabilidades:

A seguir são apresentados dos colaboradores com conhecimentos técnicos específicos para o Sistema de Garantia da Esterilidade em atendimento a regulamentação que dispõe a adoção da Liberação Paramétrica a empresa.

Engenheiro do sistema da garantia da esterilidade:

_____ *Nome* _____ n.º CREA: _____

Profissional microbiologia:

_____ *Nome* _____ n.º da habilitação profissional no conselho da classe

3. Descrição dos elementos do Sistema de Garantia da Esterilidade

3.1. Auditoria interna:

Comentar o status da auditoria interna na empresa, como é estruturado, quem realiza, qual a frequência.

Descrever as referências/legislações/normas no qual é baseado este programa de auditoria.

Anexo I – Demonstrar no Anexo I evidências da última auditoria interna realizada na empresa e descrever pontos críticos observados nesta auditoria e os planos de ação para melhorar estes pontos.

3.2. Treinamentos:

Comentar como são realizados os treinamentos de BPF na empresa e se existe tópicos neste treinamento que reforce o conceito de Garantia da Esterilidade ao longo do processo.

Anexo II - Listar os POPs principais que estão relacionados com a garantia da esterilidade e anexar cópia dos registros de treinamento.

Sugestão de POPs: Monitoramento ambiental, Monitoramento do Tratamento de Água WFI, Paramentação asséptica, Higiene e assepsia para entrada nas áreas limpas, Limpeza e Sanitização de equipamentos, Limpeza e Sanitização externa de áreas classificadas, Monitoramento do Sistema HVAC, Operação e Monitoramento dos equipamentos de esterilização terminal, etc.

Cabe a empresa listar quais são dos POPs críticos relacionados ao Sistema de Garantia da Esterilidade que devem compor esta lista.

3.3. Monitoramento Ambiental

Comentar como são realizados os estudos de monitoramento ambiental na empresa.

Referenciar norma e legislação que a empresa segue para atender os requisitos do monitoramento ambiental

ANEXO III – Descrever o número de controle da documentação que reporta os resultados do estudo de monitoramento ambiental

Anexar evidência da realização deste estudo.

3.4. Controle em processo (efetivo para detecção de falhas na barreira estéril)

Listas Não conformidades abertas com desvios relacionados a falha na barreira estéril do produto final.

ANEXO IV – Listar os números de controle de cada não conformidade e comentar tratativas para cada desvio

3.5. Controle de mudanças

Listar os controles de mudanças que tiveram impacto ao Sistema de Garantia da Esterilidade e consequentemente ao sistema de liberação Paramétrica.

ANEXO V –

Listar os números de controle de cada documento de CM e comentar como os impactos foram administrados para ocorrerem sem prejuízo a qualidade do produto final.

3.6. Análises de Risco

Demonstrar que a empresa possui um procedimento operacional padrão com uma ferramenta de análise de risco definida para a execução de análises críticas do processo.

ANEXO VI – Anexar como evidências as análises de risco realizadas para cada etapa do processo exigidas para a adoção da LP.

3.7 Qualificação e monitoramento do Sistema de Geração de Água WFI

Descrever de maneira resumida o processo de obtenção de água WFI,

Referenciar norma e legislação que a empresa segue para atender os requisitos de água WFI

ANEXO VII – Anexar evidência que o sistema encontra-se qualificado e monitorado periodicamente. Referenciar número de protocolo e relatórios dos documentos de qualificação e monitoramento.

3.8. Manutenções Preventivas e Corretivas

Descrever o plano de manutenção preventiva da empresa

ANEXO VIII – anexar evidências que comprovem a existência deste plano e que este é seguido e encontra-se vigente.

3.9 Monitoramento da Biocarga produto

Descrever processo de coleta de amostras, especificações e referências adotada para os testes de monitoramento da biocarga do produto.

ANEXO IX – Descrever número de controle da documentação do relatório de monitoramento da biocarga vigente do ano em questão.

Anexar evidência dos resultados da biocarga e a conformidade com o esperado.

3.10 Qualificação de instalação

Descrever o processo de qualificação de instalação dos equipamentos e sistemas da empresa.

ANEXO X – Listar os equipamentos e sistema qualificáveis quanto a instalação descrevendo número de protocolo data de aprovação do protocolo e data de aprovação do relatório dos testes que qualificação.

3.11. Qualificação de Operação

Descrever o processo de qualificação de operação dos equipamentos e sistemas da empresa.

ANEXO XI – Listar os equipamentos e sistema qualificáveis quanto a operação descrevendo numero de protocolo data de aprovação do protocolo e data de aprovação do relatório dos testes que qualificação.

3.11 Qualificação de Desempenho

Descrever o processo de qualificação de desempenho dos equipamentos e sistemas da empresa.

ANEXO XII – Listar os equipamentos e sistema qualificáveis quanto ao desempenho descrevendo numero de protocolo data de aprovação do protocolo e data de aprovação do relatório dos testes que qualificação.

3.12 Validação de Limpeza

Descrever o processo de validação de limpeza dos equipamentos e linhas de produção.

ANEXO XIII – Listar os protocolos de validação de limpeza descrevendo numero de protocolo data de aprovação do protocolo e data de aprovação do relatório dos testes que validação.

3.13 Validação de Processo

Descrever a lista de produtos fabricados pela empresa e o processo de validação de dos produtos em suas respectivas rotas de fabricação.

ANEXO XIV – Listar os protocolos de validação de processo por produto descrevendo numero de protocolo data de aprovação do protocolo e data de aprovação do relatório dos testes que validação

3.14 Validação de Sistema Computadorizados

Descrever lista de inventário dos equipamentos susceptíveis a validação de sistemas computadorizados. Descrever resumidamente como se processo os estudos

ANEXO XV – Listar os protocolos de validação de Sistema Computadorizados já desenvolvidos pela empresa, descrevendo numero de protocolo data de aprovação do protocolo e data de aprovação do relatório dos testes que validação.

3.16 Peritos e engenheiros de Garantia da Esterilidade:

Descrever os nomes dos membros que são considerados peritos e engenheiros do Sistema de Garantia da Esterilidade.

ANEXO XVI – Anexar folha de assinatura, com nome, assinatura, visto e data no qual oficializa a presença destes profissionais na empresa.

3.17 Portões – barreira de esterilização

Descrever como a empresa controle este sistema de barreira entre os setores pré-esterilização e pós-esterilização da empresa.

ANEXO XVII – Anexar fotos deste sistema que evidencia a presença de um sistema eficaz que evite a mistura de amostras nestes setores.

3.18 Desejável PAT (Process Analytical Technology ou Tecnologia Analítica de Processo)

Listar todos os sistemas de controle em linha (online e at line) que o processo de fabricação produto possa ter em todas suas etapas.

ANEXO XVIII – Descrever cada sistema PAT, comentar como funciona, anexar foto, e demonstrar evidencia de resultados.

3.19 Validação de Filtração

Descrever o processo de validação de filtração dos conjuntos presentes nas linhas de fabricação.

ANEXO XIX – Listar os protocolos de validação de filtração descrevendo numero de protocolo data de aprovação do protocolo e data de aprovação do relatório dos testes que validação.

3.20 Comitê de LP

Descrever resumidamente as atividades do comitê de LP.

ANEXO XX – Listar os nomes dos membros presentes no comitê vigente a empresa. Anexar folha de assinatura, com nome, assinatura, visto e data no qual oficializa a presença destes profissionais na empresa.

3.21 Controle de Qualidade Microbiológico das Matérias-Primas e Materiais de Embalagem

Descrever como correr este processo de controle de qualidade Microbiológico das Matérias-Primas e Materiais de Embalagem.

ANEXO XXI – Anexar evidencia que prova a realização destes controles pela empresa.

3.22. Qualificação dos equipamentos de esterilização, NGE = 10^{-6} :

Descrever o processo de qualificação de desempenho dos equipamentos de esterilização.

ANEXO XII – Listar os equipamentos e sistema qualificáveis quanto ao desempenho descrevendo numero de protocolo data de aprovação do protocolo e data de aprovação do relatório dos testes que qualificação.

Apresentar evidencia que o processo de qualificação atende a 6 reduções logarítmicas. (Laudo da concentração do bioindicador).

APÊNDICE B – Questionário

Questionário

Objetivo

O Objetivo deste questionário é conhecer melhor as opiniões da Equipe (Comitê de LP). Cada item se refere a um requisito para a prática da LP. Você deverá marcar com (X) as respostas das questões, em uma escala de 0 a 5, sendo que:

Nota: Caso desconheça o significado de algum requisito deixar a resposta em branco.

		0	1	2	3	4	5
1	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não considero, 5 - considero muito) Você considera que o processo de esterilização atende um nível de segurança de 10^6 . Ou seja, consiga reduzir a carga microbiana do produto com uma segurança de 10^6 UFC/mL.						
2	Em uma escala de 0 a 5 (0 – Não acredito, 5 acredito muito). Você acredita que a biocarga do processo encontra-se adequada para a prática da LP.						
3	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não acredito, 5 -acredito muito) Você acredita que as autoclaves estão bem qualificadas quanto ao seu desempenho.						
4	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não considero, 5 - considero muito) Quanto você considera importante a prática da Análise de Risco na empresa para a tomada de decisões e gerenciamento.						
5	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não acredito, 5 - acredito muito) Você acredita que a empresa possua um sistema de documentação robusto e seguro.						
6	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não considero, 5 - considero muito) Você considera que os processos de fabricação encontram-se adequados para serem validados corretamente?						
7	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não considero, 5 - considero muito) Você considera que os colaboradores da empresa encontram-se preparados para trabalhar com novos conceitos que envolvem a Liberação Paramétrica.						
8	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não acredito, 5 - acredito muito) Você acredita que o fluxo produtivo do processo é seguro, a ponto de não haver risco de mistura de produtos não esterilizados com os esterilizados.						
9	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não considero, 5 - considero muito) Você considera que a empresa possua um adequado sistema de manutenção, a fim de prevenir as falhas do processo.						
10	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não considero, 5 - considero muito) Você considera que os resultados do monitoramento ambiental do processo sejam satisfatórios para a prática da LP						
11	Em uma escala de 0 a 5 (0 – não considero, 5 - considero muito) Quanto você considera benéficas as atividades deste comitê para a implantação do sistema de Liberação Paramétrica na empresa						

APÊNDICE C – Análise de Risco

Modelo de Análise de Risco Para Liberação Paramétrica																
Processo: Pesagem																
Arvore decisória								Pontuação do Risco					Gerenciamento do Risco			
Passos	Etapas do Processo	Evento de falha (O que pode ocorrer de errado?)	Efeito no pior caso (O que a falha pode causar ?)	Causa do Evento (O que pode ter ocorrido para a falha ocorrer ?)	Efeito do pior caso é relevante a LP.	É PCC para L.P	Observação	Severidad e	Probabilidade de ocorrência	Classe do risco (Automático)	Detectabil idade	Prioridade do Risco	Existem medidas de controle de preventivo para não ocorrência do risco?	Melhorias para baixar o risco	Prazo	Responsáveis
1	Inspeção da matéria-Prima	Conferência incorreta	Recebimento de mp com avaria possibilidade de mp contaminada	Falha do operador	Sim	Sim	#####	Alta	Baixa	2	Alta	BAIXA	Existe um histórico das análises dos insumos. Fornecedores qualificados.	Verificar como é o processo de Análise de CQ para as matérias-primas ativas e atualizar a análise de Risco	#####	#####
2	Inspeção do Controle de Qualidade	Não realizar a inspeção correta do CQ	Receber material fora da especificação	Falha operacional do Analista	Não	Não	Não é realizada teste microbiológico da mp recebida no skip lote. Todos os analistas são treinados para realizar a análise. Caso haja dúvidas nas análises é realizado reteste									
3	Transferir os sacos da matéria-prima (classe 1) para paletes	Rasgar o saco durante a transferência	Perda do material	Falha do operador	Não	Não	O material é descartado. Movimentação é importante para realizar a inspeção visual									
4	Abrir todos os sacos secundários da matéria-prima (classe 1) (Embalagem externa) para análise individual pelo CQ. Embalagem 1ªria não é violada.	Cortar o saco 1ºario junto com a embalagem externa	Possibilidade de contaminação	Falha do operador	Sim	Sim	Operador treinado	Alta	Baixa	2	Alta	BAIXA	Operador é treinado e existe o fechamento da embalagem	NA	NA	NA
5	(Matéria-prima classe 2) Abrir todos os sacos sob fluxo laminar para análise de identificação da amostra. Abertura da embalagem 1ªria e 2ºaria. Embalagem 1ªria é violada.	Utilização de instrumento contaminado na amostragem da mp	Possibilidade de contaminação	Falha do processo de esterilização do equipamento de coleta	Sim	Sim	Material esterilizado em estufa qualificada anualmente.	Alta	Baixa	2	Baixa	ALTA	Qualificação da estufa de esterilização. Todas os instrumentos são identificados e embalados	NA	NA	NA
		Abrir a matéria prima e não fechar corretamente com fita adesiva	Possibilidade de contaminação	Falha do processo	Sim	Sim	Material é armazenado no estoque	Alta	Baixa	2	Baixa	ALTA	Não	Elaboração de projeto para minimizar o risco	####	#####
		Fluxo laminar não qualificado	Contaminação microbiológica	Falta de programação da qualificação	Sim	Sim	Cronograma	Alta	Baixa	2	Alta	BAIXA	Equipe de Qua/Val é altamente capacitada para que esta falha seja evitada	NA	NA	NA

Árvore decisória								Pontuação do Risco					Gerenciamento do Risco			
Passos	Etapas do Processo	Evento de falha (O que pode ocorrer de errado?)	Efeito no pior caso (O que a falha pode causar ?)	Causa do Evento (O que pode ter ocorrido para a falha ocorrer ?)	Efeito do pior caso é relevante a LP.	É PCC para L.P	Observação	Severidade	Probabilidade de ocorrência	Classe do risco (Automático)	Detectabilidade	Prioridade do Risco	Existem medidas de controle de preventivo para não ocorrência do risco?	Melhorias para baixar o risco	Prazo	Responsáveis
6	Transferir os sacos do palet de madeira para palet de plástico	Rasgar o saco durante a transferência	Perda do material	Falha do operador	Não	Não	O material é descartado.									
7	Armazenamento da matéria-prima no Almoarifado ##### Com palet com stretch film . Aguardando ordem para ser enviado ao estoque intermediário.	Falta do stretch film envolvendo os palet	Redução da segurança de armazenamento do produto. Risco de umidade e poeira	Falha do procedimento	Sim	Sim	Operador treinado	Média	Baixa	3	Alta	BAIXA	Todos os paletes são inspecionados e não é permitido pela GQ a ausência de stretch film dos paletes	NA	NA	NA
8	Receber a Matéria-Prima na área de estoque intermediário	incidência do sol sob mp	Degradação da mp	Problema estrutural	Não	Não	Vidros amplos na área permitem alta incidência de sol	Média	Baixa	3	Alta	BAIXA	Não	Avaliar viabilidade para colocação de insulfilm ou bloqueio de luz nos vidro da área de recebimento intermediário	#####	#####
9	Conferir a Matéria-Prima recebida quanto ao número de lote e quantidades informadas na OP.	Não verificação dos nº de lote e quantidades	Troca de lotes de mp Perda de reastreabilidade	Falha do operador a conferir o lote	Não	Não	Existe o procedimento de haver um espaço físico entre os lotes no almoxarifado intermediário									
10	Verificar estado geral das embalagens e documentação de lote (Ordem de Produção). Remover a embalagem externa. Limpeza da embalagem externa com álcool 70%.	Não realizar a limpeza externa dos sacos	Contaminação do produto caso a embalagem externa esteja contaminada	Falha do operador em não executar a limpeza	Sim	Sim	Operador treinado	Alta	Baixa	2	Baixa	ALTA	Check list duplo de pesagem	NA	NA	NA
		Álcool contaminado	Contaminação do produto.	contaminação do álcool. Fornecedor não qualificado	Sim	Sim	ocorrência já aconteceu na empresa	Alta	Baixa	2	Baixa	ALTA	Produção interna do produto. análises do produto realizadas internamente	Caso haja compra de álcool tem que seguir procedimento para compra de fornecedores qualificados	###	###

Árvore decisória								Pontuação do Risco					Gerenciamento do Risco			
Passos	Etapas do Processo	Evento de falha (O que pode ocorrer de errado?)	Efeito no pior caso (O que a falha pode causar ?)	Causa do Evento (O que pode ter ocorrido para a falha ocorrer ?)	Efeito do pior caso é relevante a LP.	É PCC para L.P	Observação	Severidade	Probabilidade de ocorrência	Classe do risco (Automático)	Detectabilidade	Prioridade do Risco	Existem medidas de controle de preventivo para não ocorrência do risco?	Melhorias para baixar o risco	Prazo	Responsáveis
11	Anexar etiqueta colorida com a identificação da MP	Não identificação do material	mistura de mp	Falha do operador	Não	Não	Operador treinado									
12	Transferir os sacos de MP para sala de pesagem devidamente identificada com MP e número de lote.	Transferir mp errada para sala de pesagem	pesar matéria-prima em local indevido	Falha do operador	Não	Não	Operador treinado									
		Identificar sala de pesagem com mp e número de lote	Não cumprimento do Procedimento	Falha do operador	Não	Não	Operador treinado									
13	Limpar o fluxo laminar de pesagem	Não realizar a limpeza do fluxo laminar antes da pesagem	Fluxo laminar sujo. Possibilidade de contaminação da MP	Falha do operador	Sim	Sim	Operador treinado	Alta	Média	1	Baixa	ALTA	Existe a frequência diária da área de pesagem	Revisar POP de limpeza das sala/cabine e avaliar se o logbook pode ser fonte de rastreabilidade da realização da limpeza na frequência prevista	###	###
		Fluxo laminar não qualificado	Risco de contaminação do produto	Falha da programação de qualificação	Sim	Sim	É montado um cronograma anual para atender todas as qualificações da fábrica. Qualificação dos fluxos é realizada semestralmente. Monitoramento ambiental.	Alta	Baixa	2	Alta	BAIXA	Equipe de Qua/Val é altamente capacitada para que esta falha seja evitada	NA	NA	NA

Árvore decisória								Pontuação do Risco					Gerenciamento do Risco			
Passos	Etapa do Processo	Evento de falha (O que pode ocorrer de errado?)	Efeito no pior caso (O que a falha pode causar ?)	Causa do Evento (O que pode ter ocorrido para a falha ocorrer ?)	Efeito do pior caso é relevante a LP.	É PCC para L.P	Observação	Severidad e	Probabilidade de ocorrência	Classe do risco (Automático)	Detectabil idade	Prioridade do Risco	Existem medidas de controle de preventivo para não ocorrência do risco?	Melhorias para baixar o risco	Prazo	Responsáveis
14	Transferência de 100% matéria-prima dos sacos do fornecedor para os sacos plásticos da pesagem.	Saco de transferência contaminado	Contaminação micro da mp	Sacos contaminados do fornecedor	Sim	Sim	O fornecedor destes sacos são qualificados? Há algum controle?	Alta	Média	1	Baixa	ALTA	É realizada a transferência dos sacos de matéria prima para sacos plásticos devido a matéria prima vir "empedrada", sendo necessária esta transferência para haver quebra dos blocos dos insumos	Avaliar como esses sacos são armazenados no almoxarifado. Padronizar uma área limpa para o armazenamento dos sacos. Verificar necessidade de qualificação de fornecedor dos sacos de pesagem e análise de CQ	###	###
15	Tarar a Balança com sacos vazios	Não realizar a tara corretamente	Pesagem incorreta, fora da especificação	Falha do operador	Não	Não	Operador treinado									
				Balança descalibrada	Não	Não	Balanças são calibradas semestralmente por empresa terceirizada. É realizada verificação diária da balança.									
16	Proceder de acordo com POP ##### pesando a quantidade de MP conforme o tamanho do lote a produzir. Emitindo 2 vias de etiqueta pesagem.	Pesagem incorreta de matéria prima	Produto fora da especificação	Falha do operador	Não	Não	Operador treinado									
				Balança descalibrada	Não	Não	Balanças são calibradas semestralmente por empresa terceirizada									
17	Emitindo 2 vias de etiqueta pesagem	Não emissão de 2 etiquetas de pesagem	Não seguir procedimento conforme POP	Falha do sistema de impressão	Não	Não	Sistema VSC Qualificado									
		Etiquetas com falhas de impressão	Reprova do documento. Perda de rastreabilidade.													

ANEXO A – Consulta Pública nº 5**CONSULTA PÚBLICA No- 5, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2014****DOU 18/02/2014**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso V, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, no art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 06 de fevereiro de 2014, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Regulamento Técnico que dispõe sobre a adoção da liberação paramétrica em substituição ao teste de esterilidade de produtos esterilizados terminalmente, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço:

http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=14348

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu "resultado", inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade - GGIMP, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Núcleo de Assessoramento em Assuntos Internacionais (Naint), SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília- DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o

assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.145662/2012-00

Assunto: Proposta de Regulamento Técnico sobre Liberação

Paramétrica de produtos com esterilização terminal

Agenda Regulatória 2013-2014: Tema nº 48

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência-Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade - GGIMP

Relator: Jaime Cesar de Moura Oliveira

RESOLUÇÃO RDC N.º XX, DE XX DE XX DE 201X

Dispõe sobre a adoção da liberação paramétrica em substituição ao teste de esterilidade de produtos esterilizados terminalmente

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de

2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º

9.782, de 1999, no art. 35 do Decreto n.º 3.029, de 16 de abril de 2009, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em XX de XXXXX de 201X, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Sessão I Objetivo

Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de definir os requisitos para concessão e cancelamento da adoção da liberação paramétrica em substituição ao teste de esterilidade junto à ANVISA.

Seção II Abrangência

Art. 2º Esta Resolução é aplicável a empresas que possuam um sistema da qualidade robusto e capaz e que pretendam adotar a liberação paramétrica.

Art. 3º Os requisitos descritos nesta Resolução são aplicáveis somente à liberação paramétrica em substituição à realização de teste de esterilidade lote a lote de produtos esterilizados terminalmente.

§ 1º Esta Resolução se aplica aos produtos esterilizados terminalmente pelos métodos de calor e radiação ionizante.

§ 2º Não estão abrangidos por esta Resolução os produtos médicos e de diagnóstico de uso *in vitro*.

§ 3º A liberação paramétrica não deve ser adotada para liberação de lotes submetidos a estudos de estabilidade e estudos de equivalência farmacêutica.

Art. 4º O teste de esterilidade realizado no produto final é uma das últimas medidas de controle utilizadas para assegurar a sua esterilidade, e a decisão de substituí-lo pela liberação paramétrica deve ser tomada somente se embasada em avaliação criteriosa e após deferimento do pedido pela Anvisa.

Seção III Definições

Art. 5º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - carga microbiana (biocarga) pré-esterilização: estimativa do número de micro-organismos presentes no produto antes de ser submetido à esterilização;

II - liberação paramétrica: sistema de liberação que oferece a garantia de que determinado produto esterilizado terminalmente possui a qualidade pretendida, com base em informações acumuladas durante o processo de fabricação e no cumprimento de requisitos específicos de Boas Práticas de Fabricação;

III - produtos esterilizados terminalmente: produtos submetidos a métodos de esterilização preconizados em farmacopeias reconhecidas (calor e radiação ionizante) em, no mínimo, suas embalagens primárias;

IV - sistema de garantia da esterilidade: conjunto de medidas adotadas para garantir a esterilidade dos produtos esterilizados terminalmente, tais como desenvolvimento do produto, conhecimento e controle da condição microbiana dos materiais e auxiliares de processo, controle da contaminação no processo de fabricação, prevenção de misturas entre produtos esterilizados e não esterilizados, manutenção da integridade do produto e garantia do processo de esterilização;

V - teste de esterilidade: teste aplicado a produtos declarados como estéreis pelo fabricante, sendo adequado para revelar a presença de bactérias e fungos; e

VI - embalagem primária: materiais de embalagem que conferem barreira estéril, protegendo o produto contra possível recontaminação após esterilização.

VII - validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados;

VII - Especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade;

CAPÍTULO II DOS REQUISITOS PARA ADOÇÃO DA LIBERAÇÃO PARAMÉTRICA

Sessão I Requisitos Gerais

Art. 6º A adoção da liberação paramétrica pelo fabricante é opcional e deve ser previamente aprovada pela Anvisa.

Art. 7º A fabricação dos produtos submetidos à liberação paramétrica deve utilizar um sistema de garantia da esterilidade que atenda aos requisitos estabelecidos nesta Resolução.

Art. 8º A concessão, indeferimento ou cancelamento da adoção da liberação paramétrica tem como parâmetros a regularidade de cada produto junto à Anvisa e o histórico de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação pela empresa.

Art. 9º A adoção da liberação paramétrica é permitida somente quando utilizados equipamentos que comprovem que a esterilidade tenha sido atingida.

Parágrafo único. Os equipamentos de esterilização por calor devem prover registros gráficos dos parâmetros físicos dos ciclos de esterilização.

Art. 10. Para a adoção da liberação paramétrica, são necessários dados históricos do produto que comprovem o correto processamento dos lotes e a garantia de que o processo desenhado e validado assegura que o produto seja estéril.

Parágrafo único. Quando um produto novo possuir características semelhantes a outros produtos já fabricados pela empresa, os dados históricos existentes podem ser considerados relevantes, desde que a correspondência destas características seja comprovada tecnicamente.

Art. 11. Para a adoção da liberação paramétrica, deve ser comprovado o cumprimento dos seguintes requisitos:

I - garantia da integridade da embalagem do produto em todas as condições relevantes;

II - capacidade de o agente de esterilização atingir todas as partes relevantes do produto;

III - sistema de obtenção, distribuição e armazenamento da água para uso farmacêutico deve ser validado e apropriado, de forma a impedir a contaminação microbiana e a formação de endotoxinas; e

IV - se utilizada água para injetáveis (API), esta deve ser obtida por processo equivalente ou superior à destilação e distribuída por meio de anel de circulação com aquecimento.

Art. 12. Anualmente, a empresa deve realizar a revisão do sistema de garantia de esterilidade do produto.

Parágrafo único. Esta revisão de que trata o *caput* deve determinar se o sistema de garantia de esterilidade é capaz e robusto, ou seja, se a esterilidade do produto pode ser assegurada.

Art. 13. Permitida a adoção da liberação paramétrica, a decisão para aprovação ou rejeição de um lote, quanto ao critério de esterilidade, deve ser baseada exclusivamente nos parâmetros previamente aprovados para liberação paramétrica.

Parágrafo único. O lote que não cumprir as especificações definidas para a liberação paramétrica não pode ser aprovado mediante resultado satisfatório de teste de esterilidade.

Seção II

Peticionamento junto à Anvisa

Art. 14. A empresa que pretenda adotar a liberação paramétrica deve incluir solicitação específica para este fim no peticionamento do Certificado de Boas Práticas de Fabricação.

Art. 15. Para cada produto, devem ser submetidos à área competente para fins da avaliação da concessão da adoção da liberação paramétrica, os seguintes documentos:

I – protocolo ou Certificado de Boas Práticas de Fabricação contendo solicitação específica para fins de liberação paramétrica das empresas envolvidas no processo de fabricação;

II - relatório de produção, contendo minimamente:

a) descrição do processo de esterilização, incluindo o tipo de ciclo, carga padrão, especificação para os parâmetros do ciclo (tais como tempo, temperatura, pressão e valor de F_0) e indicadores químicos;

b) identificação dos parâmetros críticos de processo essenciais para liberação do produto, incluindo os limites mínimos e máximos estabelecidos e empregados nos estudos de validação;

c) justificativa técnica para a escolha dos parâmetros especificados para o produto e para o processo;

d) controles em processo; e

e) comprovação dos intervalos de tempo entre as etapas relevantes do processo de produção e a esterilização, sendo que estes intervalos devem ser definidos de forma a minimizar a geração de pirogênios e o aumento da carga microbiana;

III - relatório de controle da qualidade, contendo os resultados históricos obtidos anteriormente à adoção da liberação paramétrica:

a) dos testes de biocarga de matérias-primas e materiais de embalagem primária;

b) dos testes de pirogênios de matérias-primas e materiais de embalagem primária,

c) dos testes de esterilidade relacionados ao produto; e

d) dos testes de pirogênios relacionados ao produto;

IV - relatórios de validação dos testes de biocarga, de pirogênios e de esterilidade utilizados anteriormente à adoção da liberação paramétrica; e

V – relatório que demonstre como é feita a liberação paramétrica e a forma de interpretação dos resultados.

Art.16.A adoção da liberação paramétrica somente será concedida para o produto, cujas empresas envolvidas no seu processo de fabricação possuam Certificados de Boas Práticas de Fabricação vigentes específicos para fins de liberação paramétrica.

Parágrafo único. O Certificado de Boas Práticas de Fabricação de que trata o *caput* é requisito para todas as empresas que executem etapas do processo de fabricação que impactem na garantia da esterilidade do produto.

Seção III

Da Adoção da Liberação Paramétrica

Art. 17. A segurança para a adoção da liberação paramétrica como parte

do sistema de qualidade depende do cumprimento integral das Boas Práticas de Fabricação vigentes.

§1º As Boas Práticas de Fabricação de medicamentos estão dispostas na RDC 17 de 16 de abril de 2010 e em suas eventuais atualizações.

§2º O regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos foi instituído pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº. 249, de 13 de setembro de 2005 e em suas eventuais atualizações.

Art. 18. O histórico de desvios e os resultados insatisfatórios de testes de esterilidade em outros produtos que utilizem sistema de garantia de esterilidade igual ou similar devem ser considerados.

Art. 19. Se algum fato implicar a redução da confiabilidade da liberação paramétrica para uma determinada empresa, seja ele resultante de inspeção sanitária, recebimento de reclamação ou desvio de qualidade comprovado, será instaurado processo administrativo para apurar a irregularidade, podendo ensejar o cancelamento da concessão da adoção da liberação paramétrica, sem prejuízo das demais medidas administrativas cabíveis.

Art. 20. Todas as alterações ou inclusões, mesmo as que não são passíveis de peticionamento junto à ANVISA, que possam impactar na composição, no processo produtivo ou no sistema de garantia da esterilidade implicarão o cancelamento da concessão para adoção da liberação paramétrica.

§ 1º Nos casos descritos no *caput*, a empresa deverá informar imediatamente às áreas competentes.

§ 2º Somente será admitida nova concessão para adoção da liberação paramétrica após comprovação do cumprimento integral desta Resolução.

CAPÍTULO III

DO SISTEMA DE GARANTIA DA ESTERILIDADE E DAS CONDIÇÕES PARA LIBERAÇÃO PARAMÉTRICA

Seção I Diretrizes Gerais

Art. 21. A empresa deve manter disponível documento contendo descrição clara do sistema de garantia da esterilidade.

Parágrafo único. O documento de que trata o *caput* deve conter:

- a) análise de risco de todas as etapas do processo produtivo, incluindo as potenciais falhas de equipamentos, de procedimentos e humanas;
- b) descrição das características do processo produtivo, dos procedimentos e dos treinamentos que mitiguem os riscos a níveis aceitáveis; e
- c) evidências de que todas as possíveis falhas críticas são identificáveis na rotina de produção.

Art. 22. O programa de autoinspeção deve incluir todas as áreas relacionadas ao sistema de garantia da esterilidade e dispor de auditores qualificados.

Art. 23. O desenvolvimento e a validação do processo de fabricação devem assegurar a manutenção da integridade do produto em todas as condições relevantes.

Parágrafo único. Os métodos para avaliação da integridade utilizados para controle em processo e para liberação de produto acabado devem assegurar que as

unidades que apresentem falhas no sistema de barreira estéril não sejam liberadas para venda.

Art. 24. No sistema de controle de mudanças deve estar prevista a necessidade de revisão do sistema de garantia da esterilidade pelo engenheiro do sistema da garantia da esterilidade e pelo profissional de nível superior pós-graduado em microbiologia, uma vez que pequenas mudanças não aparentes para outros revisores podem impactar no sistema de garantia da esterilidade.

Seção II Pessoal

Art. 25. Um profissional de nível superior pós-graduado (*stricto sensu* ou *lato sensu*) em microbiologia e um engenheiro do sistema da garantia da esterilidade com conhecimento em sistemas automatizados devem estar presentes e acompanhar os processos de produção e de esterilização.

§1º O engenheiro e o profissional de nível superior pós-graduado em microbiologia devem possuir pelo menos 2 (dois) anos de experiência em sistemas de garantia da esterilidade.

§2º A experiência comprovada de, no mínimo, 5 (cinco) anos em garantia da esterilidade pode substituir a exigência de pós-graduação.

§3º A presença de apenas um dos dois profissionais pode ser suficiente, desde que o outro esteja prontamente disponível sempre que requisitado.

Art. 26. Todos os envolvidos nas atividades relacionadas com o sistema de garantia da esterilidade devem compreender claramente as suas responsabilidades individuais e receber treinamentos periódicos e contínuos.

Parágrafo único. Todos os treinamentos devem ser documentados e estar disponíveis para fiscalização.

Art. 27. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser tão extensas a ponto de apresentar riscos à garantia da esterilidade do produto.

Seção III

Controle da Carga Microbiana antes da Esterilização

Art. 28. Devem existir controles lote a lote durante o processo produtivo, que demonstrem que as biocargas de matérias-primas, de materiais de embalagem, de produtos pré-esterilização e de produtos para esterilização final estejam em conformidade com suas especificações.

Art. 29. A amostragem para determinação de carga microbiana pré-esterilização deve ser representativa, devendo ser dada atenção especial às partes do lote pré-esterilização que representem maior risco de contaminação.

§ 1º As amostras devem ser coletadas no início e no fim do processo de acondicionamento na embalagem primária, e após qualquer interrupção significativa do trabalho.

§ 2º Na amostragem devem ser considerados também:

I - a condição de armazenagem das amostras antes do teste de biocarga; e

II - o tempo do início do teste de biocarga em relação ao início do processo de esterilização.

Art. 30. A adequabilidade do método de teste de biocarga deve incluir a avaliação do crescimento de micro-organismos que representem desafio ao agente de esterilização.

Art. 31. A carga microbiana de todos os componentes da embalagem primária deve ser controlada e obedecer a limites baseados em especificações elaboradas de acordo com racional microbiológico tecnicamente justificável.

Art. 32. Devem existir controles microbiológicos das partes do sistema de envase ou acondicionamento primário que entrem em contato com o produto, que devem incluir:

- I - gases;
- II - solventes;
- III - fluidos lubrificantes;
- IV - tubulações, soldas e junções sanitárias; e
- V - estrutura interna de válvulas.

Parágrafo único. Os resultados devem ser registrados e devem ser elaborados relatórios de análise de tendências, que devem incluir a identificação dos micro-organismos encontrados, quando aplicável.

Art. 33. Deve ser elaborado, no mínimo anualmente, relatório da revisão dos elementos que frequentemente estão associados à perda do controle da carga microbiana, tais como:

- I – instalações e utilidades;
- II – procedimentos de limpeza;
- III – sanitização;
- IV – monitoramento microbiológico do produto; V – manutenções preventivas e corretivas;
- VI – controle de mudanças e validações;
- VII – erros de operadores e descumprimento de procedimentos;
- VIII – monitoramento ambiental; e
- IX – alterações de fabricantes ou fornecedores de matérias primas, materiais de embalagem, utilidades e outros.

Art. 34. Nos processos produtivos que envolvam etapa de filtração para redução de carga microbiana, deve ser elaborado estudo que contemple as avaliações dos seguintes itens:

- I – a especificação do filtro;
- II – a compatibilidade entre o produto e o filtro; III – a condição microbiana inicial do filtro;
- IV – o período de uso;
- V – a comprovação da prevenção de acúmulo de pirogênios nos casos em que o filtro é lavado, esterilizado e reutilizado;
- VI – o método de teste de integridade dos filtros;
- VII – a condição de armazenamento do filtro entre o teste de integridade e o próximo uso; VIII – o estágio do processo no qual o filtro é submetido ao teste de

integridade;

IX – o procedimento adotado caso o filtro seja reprovado no teste;

X – a condição microbiana do equipamento de teste, particularmente nas superfícies em contato com o lado limpo do filtro; e

XI – o monitoramento microbiológico do produto após a filtração.

Art. 35. Os resultados do controle ambiental da área de envase e do controle da carga microbiana do produto nos estágios anteriores à filtração devem ser avaliados e considerados como parte do sistema de garantia de esterilidade para fins de liberação do lote.

Art. 36. As áreas, as matérias-primas e os produtos intermediários devem ser monitorados regularmente para a detecção de micro-organismos resistentes ao processo de esterilização.

§ 1º A frequência de monitoramento deve estar formalmente descrita e ser fundamentada em dados históricos.

§ 2º Os resultados do monitoramento de que trata o *caput* devem ser registrados, avaliados e considerados para fins de liberação do lote.

Art. 37. Os critérios de aceitação para os monitoramentos devem ser estabelecidos com base em evidências tecnicamente justificadas.

Parágrafo único. As ações a serem adotadas em casos de excursões dos limites devem ser previamente estabelecidas em procedimentos operacionais padrão.

Seção IV Processo de Esterilização

Art. 38. Somente são considerados para fins de liberação paramétrica os processos de esterilização terminal que possuam nível de garantia de esterilidade (NGE) de 10⁻⁶ ou maior.

Art. 39. Todos os processos de esterilização devem ser validados, considerando as diferentes cargas.

Art. 40. Antes da adoção de qualquer processo de esterilização, a sua eficácia e sua adequabilidade devem ser comprovadas por meio de testes físicos (inclusive testes de distribuição e penetração de calor) e pelo uso de indicadores biológicos, no sentido de que sejam atingidas as condições de esterilização desejadas em todos os pontos de cada tipo de carga a ser processada.

§ 2º Os resultados devem demonstrar que o nível de garantia de esterilidade é atingido em toda a carga.

Art. 41. A disposição das cargas nos estudos de validação deve ser precisamente definida e refletir as cargas processadas na rotina.

Art. 42. Os estudos de validação devem demonstrar que a distribuição do agente de esterilização é homogênea ou segue um padrão esperado dentro da câmara, e que a penetração do agente de esterilização atinge todas as partes do produto.

Art. 43. Os seguintes aspectos devem ser considerados para a manutenção do estado de validação dos processos de esterilização:

I - o equipamento de esterilização deve ser mantido dentro das mesmas condições de operação (mecânica, elétrica e de *software*) utilizadas durante a validação;

II - as mudanças devem ter sido introduzidas de acordo com o sistema de controle de mudanças;

III - o controle de mudanças deve ser aprovado pelo engenheiro e o profissional de nível superior pós-graduado em microbiologia do sistema de garantia da esterilidade;

IV - as manutenções não programadas devem seguir o mesmo padrão de revisão e aprovação das manutenções programadas;

V - programas de manutenção preventiva devem ser documentados e realizados nas datas programadas;

VI - diariamente, antes do início dos processos de esterilização, deve-se confirmar que os testes de verificação iniciais do equipamento de esterilização e das utilidades foram realizados com sucesso;

VII - durante as operações, as utilidades, tais como água, gases, ar comprimido e vapor, devem permanecer de acordo com as condições previamente validadas;

VIII - os dispositivos de medição críticos, tais como os de temperatura e de doses de radiação, devem ser suficientes para confirmar que o ciclo validado é o mesmo aplicado na rotina, e devem ser independentes dos dispositivos de medição de controle do equipamento;

IX - durante as operações, os sensores utilizados devem ser suficientes para mapear a câmara ou o produto e devem estar devidamente calibrados e nas posições definidas durante os estudos de validação; e X - os padrões utilizados na calibração dos instrumentos de medida devem ter precisão definida e serem rastreáveis a padrões oficiais.

Art. 44. Deve ser realizado o monitoramento de rotina do equipamento de esterilização para demonstrar que as condições validadas são atingidas em cada ciclo.

Art. 45. Devem ser conhecidos e documentados cada etapa do ciclo de esterilização, os possíveis modos de falha, os seus efeitos, a forma de detecção e as ações a serem adotadas.

Art. 46. Os limites de tolerância utilizados para aprovar os ciclos de esterilização na rotina devem ser derivados de dados gerados durante a validação inicial.

Art. 47. A fase de resfriamento dos ciclos térmicos não deve oferecer risco de recontaminação do produto.

Seção V

Segregação dos Produtos

Art. 48. Os produtos que ainda não foram expostos ao processo de esterilização devem ser rigorosamente segregados dos esterilizados.

Art. 49. Deve existir um sistema para impedir a passagem de produtos não esterilizados para as etapas subsequentes do processo, a fim de prevenir a mistura dos

produtos esterilizados com os não esterilizados.

Parágrafo único. As seguintes medidas devem ser adotadas para prevenir as misturas:

I - barreiras físicas, barreiras técnicas ou sistemas eletrônicos validados, amparados por plano de contingência;

II - critérios para reconciliação e rastreabilidade de todas as amostras retiradas do lote, especialmente aquelas retiradas antes da etapa de esterilização, a fim de evitar que sejam inadvertidamente reincorporadas ao lote; e

III - verificações ao final do ciclo de esterilização, antes de descarregar o esterilizador, para confirmar se o processo validado foi executado.

Seção VI

Liberação pelo Processo de Garantia da Esterilidade

Art. 50. O sistema de identificação das cargas de esterilização, como, por exemplo, indicadores químicos de exposição ao calor, deve fornecer evidências documentais de que cada transportador de produto, tais como carrinhos e bandejas, tenha sido submetido ao processo de esterilização.

Art. 51. Devem existir evidências documentadas de que os indicadores de esterilização utilizados assegurem que o ciclo de esterilização foi completado.

Parágrafo único. Devem ser utilizados indicadores que demonstrem que os parâmetros críticos de processo estejam em conformidade com os utilizados na validação para cada carga e ciclo de esterilização.

Art. 52. Deve ser confirmado que o ciclo de esterilização utilizado para liberar o produto foi iniciado dentro das restrições de tempo necessárias para controle da carga microbiana.

Art. 53. Os registros do ciclo de esterilização devem cumprir as especificações e serem avaliados pelos responsáveis da produção e do sistema de garantia da esterilidade.

Art. 54. Os produtos somente devem ser liberados se os parâmetros do ciclo de esterilização estiverem dentro dos critérios de aceitação definidos durante a validação e de acordo com procedimentos previamente estabelecidos.

Art. 55. Os sistemas informatizados utilizados na liberação de produtos devem ser previamente validados.

Art. 56. Para a liberação de cada lote de produto, a empresa deve verificar e atender, no mínimo, aos seguintes itens:

I – Certificado de BPF vigente e específico para a adoção de liberação paramétrica;

II – condições da integridade do sistema de barreira estéril do produto e sua conformidade com as especificações;

III – atendimento a todos os critérios de aceitação para a carga microbiana do produto pré-esterilização;

IV – os indicadores microbiológicos, quando utilizados, devem indicar que o processo de esterilização foi efetivo;

V – testes de integridade de filtros satisfatórios, se aplicável;

VI - verificação da realização das manutenções preventivas do equipamento de esterilização;

VII – ausência de intervenções não planejadas e mudanças que não foram revisadas e aprovadas pelo engenheiro e o profissional de nível superior pós-graduado em microbiologia;

VIII – verificação da calibração de todos os instrumentos;

IX – qualificação do equipamento de esterilização para a carga processada; e

X – reconciliações do número de unidades:

- a) produzidas;
- b) entregues para esterilização;
- c) alocadas no equipamento de esterilização;
- d) removidas após execução do ciclo de esterilização;
- e) entregues para etapa subsequente à esterilização; e
- f) consideradas para liberação.

CAPÍTULO IV DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 57. A inobservância ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, na forma da Lei n ° 6.437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.

Art. 58. Esta Resolução entra em vigor na data