

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

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

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, 5^o 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?

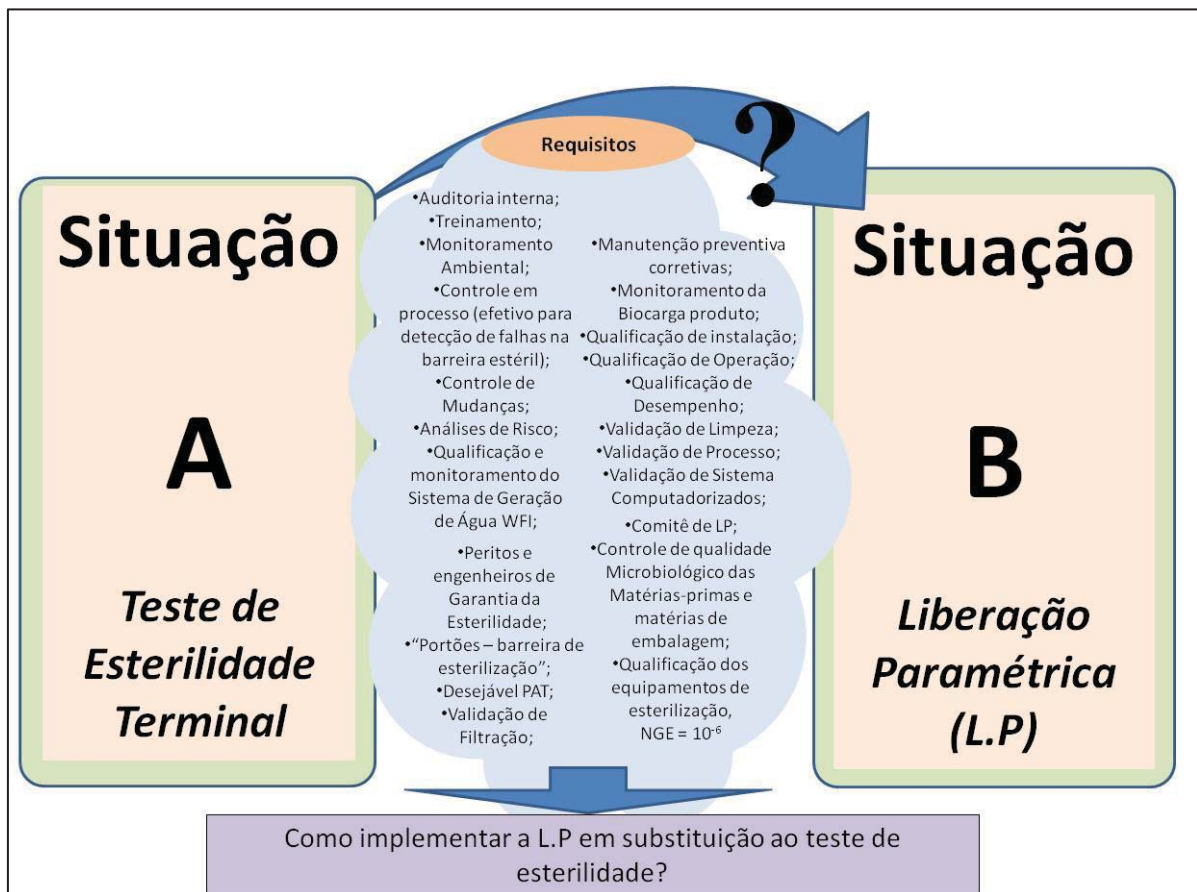


Figura 1 – Problema e Pergunta da Pesquisa
Fonte: Elaborado pela autora.

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.

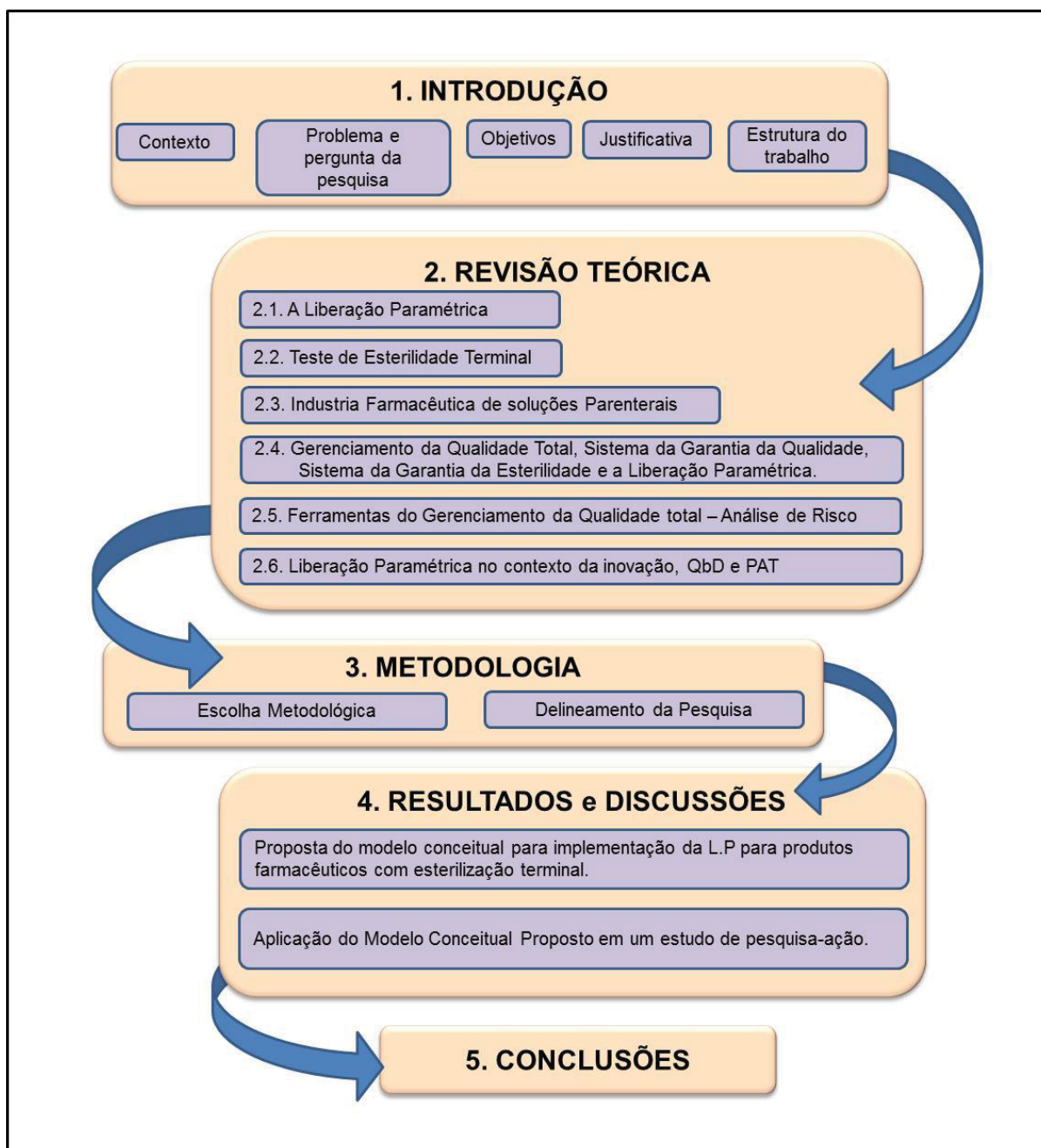


Figura 2 – Esquema da estrutura do trabalho

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.

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 adêquem 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, 15^o ed , Feb 2008

GIL, A. C. Como elaborar Projetos de Pesquisa. 3^o ed. São Paulo: Atlas; 1991.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5^o 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 the building components industry. International Journal of Productivity 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 Focus, 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 service 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 Design**, BioProcess International, may 2008.

NONAKA, I.; TAKEUCHI, H. **The Knowledge-Creating Company.** New York: Oxford University 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.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analytical, 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**. 5ª 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**. 3ª 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**. 4ª 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 Campus, 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, **Complexidade 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