

3.

A empresa e os processos produtivos.

3.1.

O mercado de vacinas

3.1.1.

Mercado nacional

Com uma população superior a 180.000.000 habitantes o mercado público de vacinas no Brasil é de aproximadamente 150.000.000 doses anuais. As aquisições são destinadas a suprir campanhas específicas e a programação de rotina nos postos de saúde. As aquisições são distribuídas por vinte e dois produtos como se constata na Tabela 3.1 (aquisições de vacina em 2005 para o PNI)

Destaca-se neste trabalho do PNI a campanha para erradicação da poliomielite, com uma campanha que busca imunizar a população na faixa etária até 5 anos. Esta campanha é composta de dois eventos anuais com a imunização de mais de 15.000.000 crianças. Esta política está em conformidade com a estratégia da organização mundial de saúde (OMS) para erradicação da poliomielite no mundo. Embora o Brasil não registre nenhum caso da enfermidade desde 1989, quando o último caso foi registrado na cidade de Souza na Paraíba, o grande fluxo de viajantes entre a África e o Brasil coloca em risco a introdução do vírus, pois ainda são detectados casos de poliomielite na África e na Ásia onde se concentram os esforços da Organização Mundial de Saúde para erradicar a doença.

Outro destaque é a campanha de vacinação contra a gripe, destinada à população com idade superior a 60 anos. Esta campanha é realizada anualmente no período que antecede o inverno, quando a população mais vulnerável ao ataque do vírus influenza é imunizada. O grande objetivo é prevenir as complicações respiratórias que atingem a população em decorrência da gripe e que em muitos casos necessita de internação para o tratamento. A cobertura desta campanha deveria ser estendida a toda a população em algumas regiões do país, porém o custo deste produto inviabiliza esta opção. Para esta campanha o governo destina 19.000.000 doses da vacina.

Na Figura 3.1 pode-se observar que as aquisições do PNI dos laboratórios nacionais representam 98.26% do total deste quantitativo, sendo Bio-Manguinhos responsável por 45% do total.

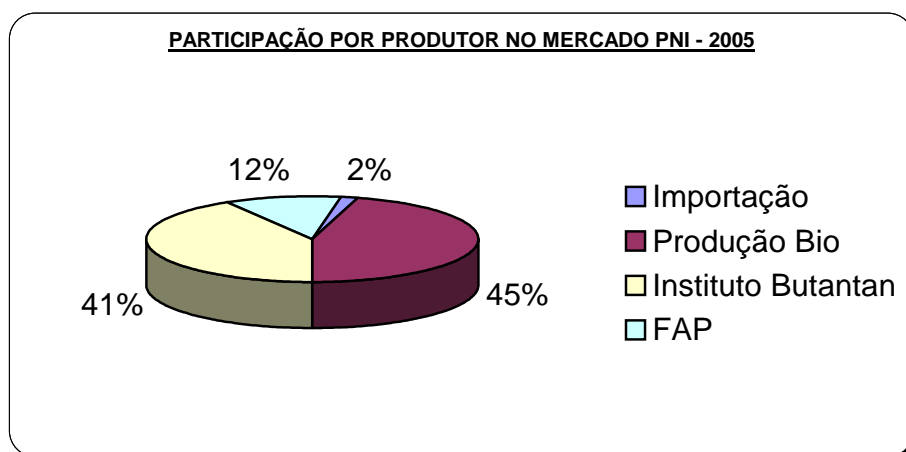


Figura 3.1 – Participação de Bio-Manguinhos no fornecimento ao PNI.

Os Anexos I e II apresentam respectivamente o calendário básico para aplicação de vacinas, e um quadro com a distribuição da população no Brasil. O Anexo III apresenta um histórico com o fornecimento de vacinas ao PNI.

O mercado privado de vacinas no Brasil é estimado em 180.000.000 doses anuais, com uma oferta de produtos não ofertados pelo PNI. Este mercado trabalha com produtos de última geração, ofertando produtos que o PNI não oferece a toda a população. Em virtude de restrições legais, Bio-Manguinhos não oferta produto para o mercado privado no Brasil.

Vacina	Aquisição PNI (doses)	Nacional	Importação	Instituto Butantan	FAP	Bio
BCG	19.000.000	19.000.000		2.000.000	17.000.000	
DTP+HIB	12.000.000	12.000.000				12.000.000
Dupla infantil DT	5.000	5.000		5.000		
Dupla adulto dt	15.000.000	15.000.000		15.000.000		
DTP	13.200.000	13.200.000		13.200.000		
DTP acelular	25.000		25.000			
Febre Tifóide	20.000		20.000			
Hepatite A	26.500		26.500			
Hepatite B	12.000.000	10.000.000	2.000.000			
Hib 01 dose	33.250	33.250				33.250
Hib 05 doses	1.750	1.750				1.750
Influenza	19.000.000	19.000.000		19.000.000		
Meningite A+C	50.000		50.000			
Meningo conjugada	38.300		38.300			
Pentavalente	2.000		2.000			
Pneumococos	170.000		170.000			
Pneumo conjugada	22.750		22.750			
Polio Inativa	11.000		11.000			
Polio Oral	35.000.000	35.000.000				35.000.000
Raiva Célula Diplóide	5.000		5.000			
Raiva em cultivo vero	1.800.000	1.800.000		1.800.000		
Triplíce Viral	20.000.000	20.000.000				20.000.000
Varicela	190.000		190.000			
	147.600.550	145.040.000	2.560.550	51.005.000	17.000.000	67.035.000

Tabela 3.1 – Aquisições de vacinas pelo PNI para o ano 2005.

3.1.2.

Mercado externo

Bio-Manguinhos fornece para o mercado externo desde o ano 2002, quando recebeu a certificação da Organização Mundial de Saúde para o fornecimento da vacina contra febre amarela. No final do ano de 2005, o produto brasileiro já terá imunizado excluindo o Brasil mais de 40.000.000 pessoas residentes em mais de 50 países.

O fornecimento é realizado via os fundos para aquisição de vacinas da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), e da UNICEF. Em ambos os processos, o fornecimento é decidido por licitação onde Bio-Manguinhos concorre com pelo menos dois outros fornecedores internacionais. Para os próximos anos, Bio-Manguinhos trabalha com a possibilidade de ampliar a oferta de produtos no mercado externo.

A Figura 3.2 relaciona a evolução do fornecimento de vacina para o mercado externo. O quantitativo de 28.000.000 doses é o limite a ser ofertado para o mercado externo, a partir da produção da linha certificada. Com a certificação da linha existente no CPFI será possível aumentar o quantitativo a ser ofertado no mercado externo.

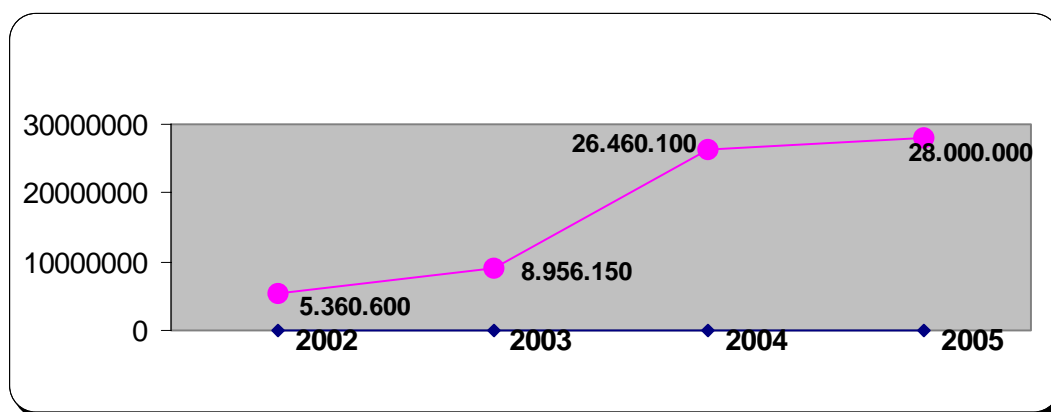


Figura 3.2 – Evolução da exportação da vacina de febre amarela.

A Tabela 3.2 relaciona os principais fornecedores de vacina no mercado mundial e seus produtos. Nesse mercado, identifica-se o laboratório Sanofi Pasteur e o Chirou como os concorrentes de Bio-Manguinhos no fornecimento da vacina contra febre amarela.

FABRICANTE	VACINA
1) Sanofi Pasteur	Catapora, caxumba, cólera, coqueluche, difteria, DT, dt, DTP +Hib, encefalite japonesa, febre amarela, febre tifóide, hepatite A, hepatite B, Hib, influenza, meningite A+C, pneumococcia, poliomielite, raiva, rubéola, sarampo, tríplice viral, TT, tuberculose, venenos, outras: bladder cancer
2) Glaxo Smithkline	Coqueluche, DTP acelular, DTP + Hep B, DTP + Hep + Hib, DTP acelular + Hep B recombinante + IPV, DTP + IPV, febre tifóide, hepatite A + febre tifóide, hepatite A e B, hepatite A inativada, hepatite B recombinante, Hib, influenza, meningite A e C, meningite ACYW-135, poliomielite oral, rubéola, sarampo, tríplice viral, varicela
3) Merck	Caxumba, hepatite A inativada, hepatite B recombinante, Hib, Hib + Hep B, pneumococcal polivalente, rubéola, sarampo, sarampo e caxumba, tríplice viral, varicela
4) Wyeth	Fator IX coagulação recombinante, Hib, pneumococos 7 – valente conjugada, fator antihemofílico
5) Chiron (Evans)	Caxumba, cólera, coqueluche, difteria, Hib, DTP, DTP + Hib, febre amarela, Hib, influenza, meningite A e C, meningite C, pneumococos, poliomielite inativada, poliomielite oral, raiva, rubéola, sarampo, dupla viral, tríplice viral, TBE, tétano
6) Acambis / Berna	Febre tifóide, hepatite B rec., sarampo e rubéola, TT, varíola (em conjunto c/ Baxter)
7) Baxter	Previsão 2005: encefalite japonesa, hep. A, influenza, Ross River e West Nile
8) Serum Institute India	BCG, DT, DTP, dt, hepatite B recombinante, rubéola, TT, dupla viral, sarampo, tríplice viral
9) Kaketsuken	Anti-rábica, caxumba, encefalite, hepatite A inativada, hepatite B recombinante, influenza H A, rubéola, toxóide tetânico
10) Biken	Coqueluche, DtaP, encefalite japonesa, influenza, sarampo

Tabela 3.2 – Principais fabricantes de vacina no mundo.

3.2.

A empresa

A Fundação Oswaldo Cruz completou o seu centenário no ano de 2003. Uma pequena Instituição criada para atender a uma demanda de produtos imunobiológicos transformou-se em uma sólida e respeitável organização de pesquisa, desenvolvimento e produção de bens e serviços em saúde pública, com reconhecimento internacional. Contando com mais de sete mil colaboradores, a Fundação cresceu e organizou-se em quatorze unidades concentradoras de atividades, cada uma delas focada para uma área específica.

Bio-Manguinhos é a unidade Técnica-Científica responsável pela produção de vacinas.

O seu portfólio é composto pelos seguintes produtos: vacina contra febre amarela, apresentações cinco (VFA) e cinquenta doses (VFB), vacina contra sarampo, apresentação cinco doses (VSB), vacina contra poliomielite, apresentação vinte e cinco doses (VPB), vacina contra *Hemofillus Influenza*, apresentações uma (VZC) e cinco doses (VZA), vacina contra sarampo, rubéola e caxumba, apresentação dez doses (VVA), vacina contra DTP e *Hemofillus Influenza*, apresentação cinco doses e a vacina contra Meningite AC, apresentação cinquenta doses. Com uma gestão direcionada ao atendimento das necessidades do Ministério da Saúde, produz aproximadamente 50% da demanda pública de vacinas e no ano de 2004 assumiu importante papel no fornecimento internacional da vacina contra febre amarela.

As vacinas contra febre amarela, sarampo e meningite são produzidas em ciclo completo nas instalações de Bio-Manguinhos, onde todas as etapas do processo são realizadas. A vacina contra *Hemofillus Influenza* está concluindo o seu processo de registro para produção em ciclo completo na unidade. A vacina contra DTP é envasada a partir de produto formulado pelo Instituto Butantan. As vacinas contra poliomielite, sarampo rubéola e caxumba e *Hemofillus Influenza* são fabricadas com concentrado vacinal importado de um laboratório europeu, sendo formulada e envasada nas instalações de Bio-Manguinhos.

O crescimento da unidade é baseado em convênios com instituições de pesquisa, laboratórios nacionais e internacionais para o desenvolvimento e transferência de tecnologia. É expressivo o investimento em treinamento e formação do seu grupo de colaboradores, incluindo estágios em centros de referência em todo o mundo. Esta política constitui uma das bases para sustentar o crescimento da unidade.

A vacina é um produto preventivo de saúde, tem um mercado fortemente influenciado por demandas governamentais ou por agências de assistência humanitária. Como um produto de alta tecnologia, necessita de grande capital no processo de desenvolvimento, e sua demanda é fortemente influenciada pelo custo, pois tanto ações governamentais como as das agências de assistência internacional não dispõem de recursos para aquisição de produtos de alto valor, pois o volume demandado é muito grande.

A estratégia de Bio-Manguinhos é desenvolver projetos com a participação do Ministério da Saúde, onde os custos no investimento recebem financiamento parcial do governo. O resultado é gerar produtos com custo compatível com a disponibilidade orçamentária do Ministério da Saúde e de interesse para a política do Programa Nacional de Imunização (PNI).

3.3.

Processos Industriais.

Um sistema de produção deve abranger um conjunto de funções integradas que buscam atender a um planejamento e programação de produção. Através de um processo de transformação, a empresa precisa ser capaz de atender eficientemente a uma demanda do mercado para o seu portfólio. Para assegurar que sua operação ocorra dentro da eficiência e eficácia esperada, é necessário apurar e avaliar os resultados dos processos individualmente, porém esta avaliação isolada pode induzir a erros. A integração entre todas as funções que compõem o sistema de produção de uma empresa determina a sua capacidade de atender a demanda da sociedade.

A atividade de produção de vacinas envolve múltiplos processos, empregando um número muito grande de equipamentos e insumos. Muitos destes recursos são

utilizados em atividades de controle de qualidade ou preparo para a atividade principal. Os processos são estabelecidos e certificados, obedecendo a um procedimento operacional elaborado. É fundamental assegurar a repetitividade do processo produtivo e os resultados devem estar dentro de limites de aceitação definidos na especificação.

A produção de uma vacina deve obedecer a normas específicas de proteção ao produtor e de garantia de qualidade do produto. Como um produto injetável, é necessário manter a esterilidade para segurança do usuário, logo, todos os insumos que participam diretamente do produto, ou que durante o processo entram em contato com o mesmo, devem ser especificados e analisados antes do uso, para assegurar a sua qualidade. Em função dessa necessidade, o sistema de cadastro de materiais apresenta uma classificação que informa a necessidade ou não de avaliação do insumo.

No Brasil, a produção é regulamentada por norma da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a RDC 134 publicada no ano 2001. O produto oferecido ao consumidor é previamente analisado e testado para assegurar a especificação definida. Todos os processos produtivos e de controle de qualidade são registrados, dando origem a um dossiê de produção que é avaliado, para assegurar que todos os procedimentos estabelecidos sejam obedecidos e que nenhuma anormalidade ocorrida no processo altere a qualidade e segurança do produto.

A capacidade produtiva instalada permite atender a toda demanda nacional das vacinas contra febre amarela, sarampo, poliomielite, *Hemofillus Influenza*, DTP e tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba). Ainda assim, a unidade exporta mais de vinte milhões de doses da vacina contra febre amarela por ano.

Lopes (1997) reafirma a necessidade de garantia de qualidade de todos os insumos envolvidos com o processo de produção e controle de qualidade de vacinas, pois esses processos não admitem retrabalho. Toda a vacina necessita de registro junto ao Ministério da Saúde para ser comercializada. O registro envolve uma descrição minuciosa do fluxo de processo e das atividades de controle de qualidade. Ainda assim, é necessária a produção de três lotes do produto a ser registrado para demonstrar a estabilidade do processo e do produto, só assim é possível requerer o

registro do produto junto a ANVISA. Qualquer alteração no processo deverá ser comunicada, e dependendo da extensão, deverá ser repetido o ritual para registro.

O número de processos diferentes envolvidos na produção direta ou indireta estabelece um complexo sistema produtivo a ser gerenciado. Fatores ambientais como presença de partículas microscópicas, variações de temperatura, pressão e umidade do ar e o comportamento do operador são os maiores riscos potenciais para a produção. O processo produtivo de vacinas é composto de quatro fases: produção do concentrado vacinal, formulação da vacina, processamento final e controle de qualidade do produto e análise do processo produtivo.

3.3.1.

Produção do concentrado vacinal.

Este processo é caracterizado pela origem da vacina. Para as virais, o processo consiste na replicagem celular, a partir de uma cepa de referência. As vacinas produzidas nesta etapa em Bio-Manguinhos utilizam a tecnologia de cultivo viral diretamente em ovos embrionados de galinhas livres de organismos patogênicos. As vacinas bacterianas são produzidas por um processo de fermentação de insumos e conjugação de princípios ativos.

O concentrado vacinal só poderá ser disponibilizado para processamento final após a conclusão da análise qualitativa, pois esta envolve uma seqüência de teste físicos, químicos, biológicos e microbiológicos que acontecem simultaneamente e têm uma duração média de 45 dias. Assim como o processo de produção, o controle de qualidade obedece a testes estabelecidos em referências internacionais e, depois de estabelecidos, passam por um processo de demonstração de consistência e validação. Os resultados dos testes são apontados em protocolos que compõem o certificado de análise do produto. O concentrado vacinal produzido é armazenado em câmaras frias com temperatura adequada para a manutenção das características do produto. A guarda do produto deve obedecer a uma segregação de produtos aprovados e produtos em análise. A capacidade atual de produção de concentrado viral supera os 100 milhões de doses anuais.

A empresa adota a estratégia de estocar o concentrado vacinal, pois demanda menos capacidade de câmara fria e apresenta uma vida útil maior. O planejamento da produção do concentrado vacinal é feito para repor a baixa planejada no estoque. A produção acontece em laboratórios e equipe de colaboradores com dedicação exclusiva por produtos.

3.3.2.

Formulação.

Ao concentrado vacinal são adicionados componentes que têm a função de estabilizar a vacina e diluir a concentração do vírus ou polissacarídeo na fração ideal para aplicação no ser humano. Esse processo recebe o nome de formulação e como produto resultado tem-se a vacina a granel.

O processo de formulação do lote de vacina inicia-se a partir de uma ordem de produção emitida pelo PCP. Este lote tem um tamanho padrão determinado pela capacidade do recurso utilizado no processo de liofilização ou pela duração do ciclo de envase. O produto envasado pode ter dois fluxos distintos: segue para a recravação, que é o fechamento do frasco com selo de alumínio, ou segue para o liofilizador, que é um equipamento para retirada de umidade à baixa temperatura, transformando o líquido em uma pastilha de pó.

A formulação é realizada em uma sala fechada com pressão, temperatura, umidade e presença de microrganismos controlada. Esta é de uso exclusivo por produto e tem classificação 10.000. Todo o trabalho é feito sob um fluxo laminar com classificação classe 100, onde o produto é misturado em um tanque de aço inox, fechado com acesso através de mangueiras com filtros absolutos. Este processo tem duração em média de uma hora. O tanque e todos os instrumentos envolvidos no processo passam por um processo de limpeza e esterilização e entram na sala através de uma autoclave de porta dupla, com uma porta para o ambiente externo, a sala, e a outra com abertura para a parte interna da sala. A vacina formulada deve seguir para a próxima etapa com o tanque lacrado e com a mangueira de conexão isolada do ambiente, com protetor adequado. A etapa seguinte pode acontecer em linha ou até

mesmo aguardar dias dentro do tanque até ser envasada. Este tempo varia de produto para produto, e quando não ocorre o processamento em linha, o tanque de inox contendo a vacina a granel, deve ser armazenado em câmara fria com temperatura adequada.

Os operadores responsáveis pelo processo recebem treinamento intensivo de boas práticas de produção, destacando o comportamento em uma sala classificada. O acesso à sala só é permitido a operadores certificados e liberados pela garantia de qualidade. O mesmo procedimento de análise do concentrado vacinal é realizado para o produto a granel. A diferença está na possibilidade de prosseguir o processo produtivo em paralelo com o controle de qualidade, porém o uso deste produto é condicionado à conclusão da avaliação qualitativa. O objetivo desta análise é identificar uma possível contaminação do produto e acompanhar variações na especificação ao longo do processo.

3.3.3.

O processamento final.

A vacina a granel é transferida para um frasco em borosilicato, na quantidade correspondente ao número de doses equivalentes à apresentação distribuída à população. O processamento final envolve atividades e recursos produtivos de uso compartilhado. Para melhor entender esta etapa do processo, o processamento final será apresentado em três etapas: envase, liofilização, e rotulagem e embalagem.

a - Envase.

A primeira etapa do processamento final é o envase da vacina, onde é feita a transferência da vacina a granel dos tanques de aço inox para os frascos de vidros. O setor de processamento final recebe um tanque de aço contendo um lote da vacina junto com o dossiê de produção do lote. Na ordem de produção consta a data planejada para processar o envase. O recurso a ser utilizado já foi definido no processo de desenvolvimento e registro da vacina, logo não existe flexibilidade para alterar o fluxo de produção. De posse de uma programação semanal de envases, é

solicitado ao almoxarifado uma quantidade de frascos, tampas de alumínio e rolhas correspondentes aos lotes a serem envasados.

A atividade inicia-se por volta das 7:00 horas, com o abastecimento de frascos na linha de produção. A envasadora inicia um processo em linha de lavagem e esterilização dos frascos, que são transferidos através de uma esteira dentro de um túnel aquecido a 300°C onde finaliza a esterilização e abastece a envasadora que opera dentro de uma sala classe 10000 sob um fluxo laminar.

Após os frascos receberem a vacina, eles seguem na esteira para receber o fechamento com uma rolha de borracha butílica. Para as vacinas líquidas este fechamento é total e os frascos são direcionados via esteira, para uma máquina fixadora de tampa de alumínio. As vacinas liofilizadas recebem um fechamento parcial e os frascos são transportados via bandejas para um equipamento chamado liofilizador. O tempo de duração de um envase é função do tamanho do lote, variando de 3 a 6 horas. Esse processo requer alguns cuidados com o preparo da sala, que deve ser limpa, e antes do início do processo deve acontecer um período mínimo de repouso de duas horas, para manter estável as condições de temperatura, pressão, umidade e presença de microrganismo.

b - Liofilização.

A vacina no estado líquido é um produto muito instável e, com o objetivo de contornar esta característica não desejada, um estabilizador é adicionado ao produto no processo de produção do concentrado vacinal ou na formulação. Porém, esta opção ainda é ineficiente para alguns produtos e, nesses casos, aplica-se uma técnica de retirada de umidade da vacina num ambiente à baixa temperatura (até -50°C), transformando a vacina líquida em uma pastilha de pó que é chamada de líófilo. A liofilização é um processo contínuo que acontece após a vacina a granel ser transferida para o frasco que será distribuído à população, este contendo a vacina líquida é parcialmente fechado com uma rolha de borracha e depois é conduzido através de uma bandeja até um liofilizador.

Este equipamento recebe uma programação de um ciclo de produção específico por produto, que obrigatoriamente passou por um processo de validação, assegurando a qualidade do líófilo. O ciclo de liofilização pode variar de 40 horas até

160 horas de trabalho contínuo, quando a vacina é resfriada à baixa temperatura e depois é submetida a um processo de vácuo para a retirada da umidade. O resultado deste processo é um frasco contendo uma pastilha de pó com a vacina e, portanto, apto a ser distribuído à população através do PNI, após a conclusão das etapas posteriores.

Logo após a conclusão do ciclo de liofilização, os frascos são fechados totalmente com as rolhas que receberam no processo de envase. Esse fechamento é feito dentro do liofilizador, com a compressão de cada bandeja contendo os frascos. Ao serem retirados do liofilizador, os frascos seguem imediatamente para uma máquina de aplicação de um selo de alumínio que lacra cada frasco individualmente. Os frascos com os líofilos são armazenados em câmara fria separados por lotes, com sua respectiva identificação até seguir para a rotulagem e embalagem.

c - Rotulagem e embalagem.

A conclusão do processamento final consiste em embalar a vacina. Os frascos contendo a vacina liofilizada, a vacina líquida ou o diluente para a vacina liofilizada recebem rótulos com a identificação do produto, número de lote, data de fabricação e validade do produto, entre outras informações. Cada lote é processado individualmente, e a linha de embalagem deve estar totalmente livre de qualquer outro produto no início, durante e após concluir a rotulagem e embalagem de um lote. Esta recomendação tem o objetivo de evitar a mistura de um frasco ou rótulo de um lote com outro distinto. O processo inicia-se com a preparação do protocolo de rotulagem e embalagem, que inclui a aplicação de uma rotina de verificação da linha embalagem, dos rótulos e cartuchos, logo depois os frascos são transportados até uma mesa acumuladora na entrada da linha de rotulagem. Após receber a aplicação do rótulo, o frasco é transferido para um blister de pvc, que é previamente formado a partir de uma lâmina. O blister com o frasco segue em uma esteira até receber um fechamento com um filme de alumínio, para depois ser acondicionado na quantidade de cinco blisters em um cartucho junto com uma bula. Cada cartucho contém cinco blisters com dez frascos cada um, totalizando 50 frascos por cartucho.

Os cartuchos são acondicionados em caixa de papelão na quantidade de vinte cartuchos por caixa e depois são transferidos para o almoxarifado de produtos acabados, porém permanecem em área segregada para produtos em quarentena até a conclusão do controle de qualidade e emissão do certificado de liberação do produto.

3.3.4.

Controle de qualidade.

A atividade de controle de qualidade está presente em todo o processo de produção de uma vacina. Os testes são estabelecidos a partir de referências internacionais e após a implantação são validados, assegurando que os resultados representam a análise feita. O departamento de qualidade é dividido em três grandes laboratórios: controle físico-químico, controle microbiológico e laboratório de experimentação animal e controle biológico.

As atividades de controle de qualidade dividem-se em três grupos: controle de matéria-prima e utilidades, controle de processo e análise de subprodutos e produto final.

a- Controle de matéria-prima e utilidades.

A matéria-prima cadastrada em Bio-Manguinhos recebe uma classificação que indica a necessidade de passar por uma análise antes do uso pela produção. Os itens que entram diretamente na composição da vacina ou de seus subprodutos, ou aqueles que durante o processo produtivo entram em contato com a vacina passam por uma análise obrigatória que pode envolver testes físico-químicos, biológicos e microbiológicos.

Ao receber um insumo com o controle obrigatório, o almoxarifado o encaminha para a área de quarentena e imediatamente elabora uma requisição de análise de matéria-prima. Um colaborador do controle retira uma amostra do material a ser analisado e encaminha para os laboratórios responsáveis pelos testes. Após a conclusão da análise, um boletim é emitido com o *status* do item, liberando para o

uso. Neste momento o item é transferido para o local de guarda definitiva. Outra importante colaboração é a análise da qualidade da água utilizada pela produção, que deve obedecer a uma especificação para receber a qualificação da água para produção de injetáveis. Esta análise é diária e o sistema de produção dessa água passa por um processo de validação.

b- Controle de processo.

Toda operação de envase é acompanhada pelo grupo de controle de processo, que é o responsável pelo controle do volume de produto que é envasado em cada frasco. Durante todo o processo são retiradas amostras e realizada medição do volume contida em cada amostra, comparando-as com os parâmetros de controle.

O grupo de controle de processo também responde pela retirada de amostras dos subprodutos e produtos finais para posterior análise pelos laboratórios responsáveis.

c- Análise do produto final.

A conclusão do processo de produção de cada produto ou subproduto é a análise qualitativa do mesmo. As amostras retiradas são encaminhadas aos três laboratórios que realizam uma bateria de testes com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do produto. Após a conclusão dos testes é emitido um certificado de análise do produto, confirmando que os resultados estão dentro dos parâmetros estabelecidos na especificação do produto. Esse certificado é anexado aos protocolos de produção, formando o dossiê de produção do lote, que deve ser avaliado pela garantia de qualidade que emitirá a aprovação do lote.

As Figuras 3.3 e 3.4 representam respectivamente os fluxogramas simplificados para a produção de um lote de vacina liofilizada e um lote de vacina líquida. O diferencial entre os dois processos é a atividade de liofilização, que resumidamente define-se como a retirada da umidade da vacina e transformação do produto em uma pastilha de pó, conservando toda a característica ativa da vacina.

Uma restrição do processo produtivo importante diferencia a vacina líquida da vacina liofilizada, a conservação do produto a granel. A vacina líquida a granel pode ser conservada por um período de até seis meses, logo com esta característica o processo de envase pode aguardar dias após a formulação do produto. Para as vacinas liofilizadas o intervalo entre a formulação e o envase não ultrapassa cinco dias e para alguns produtos o intervalo máximo é de vinte quatro horas. O tempo médio de atravessamento de uma vacina a partir da formulação é de trinta e cinco dias.

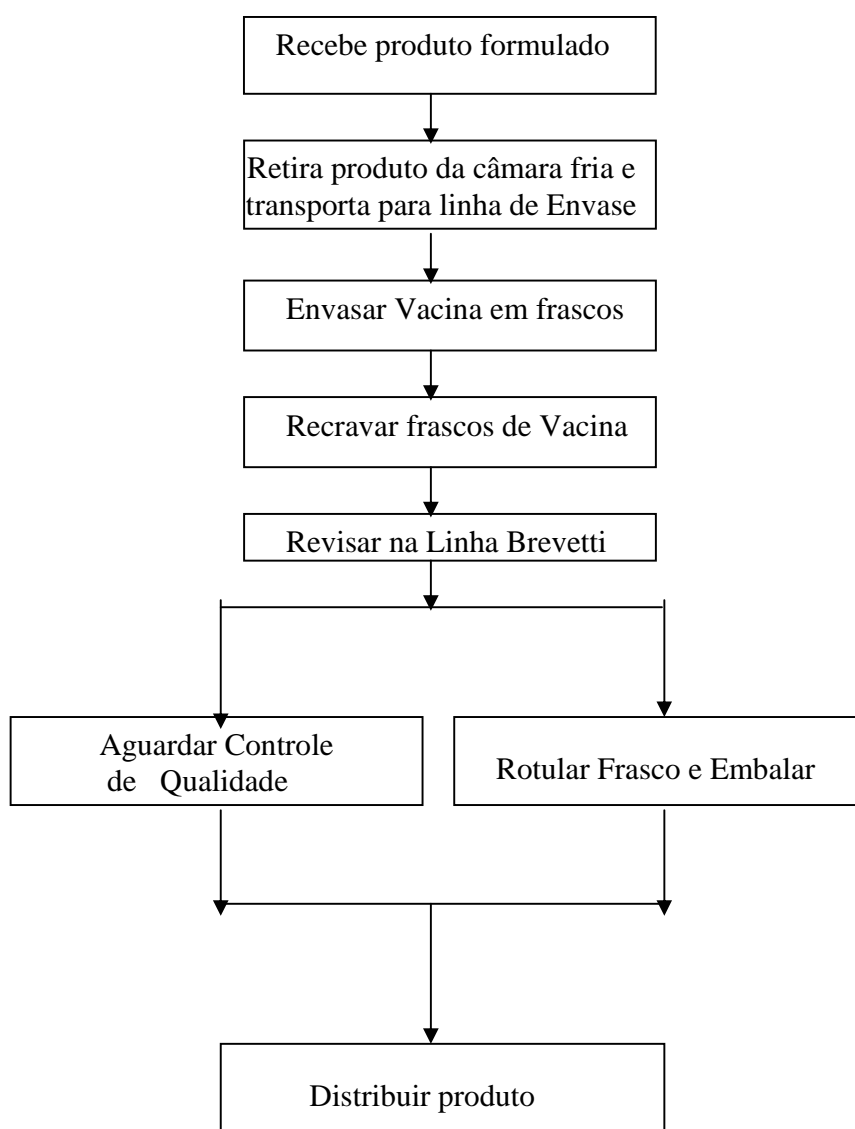


Figura 3.3- Fluxograma básico do processamento final de um lote de vacina líquida.

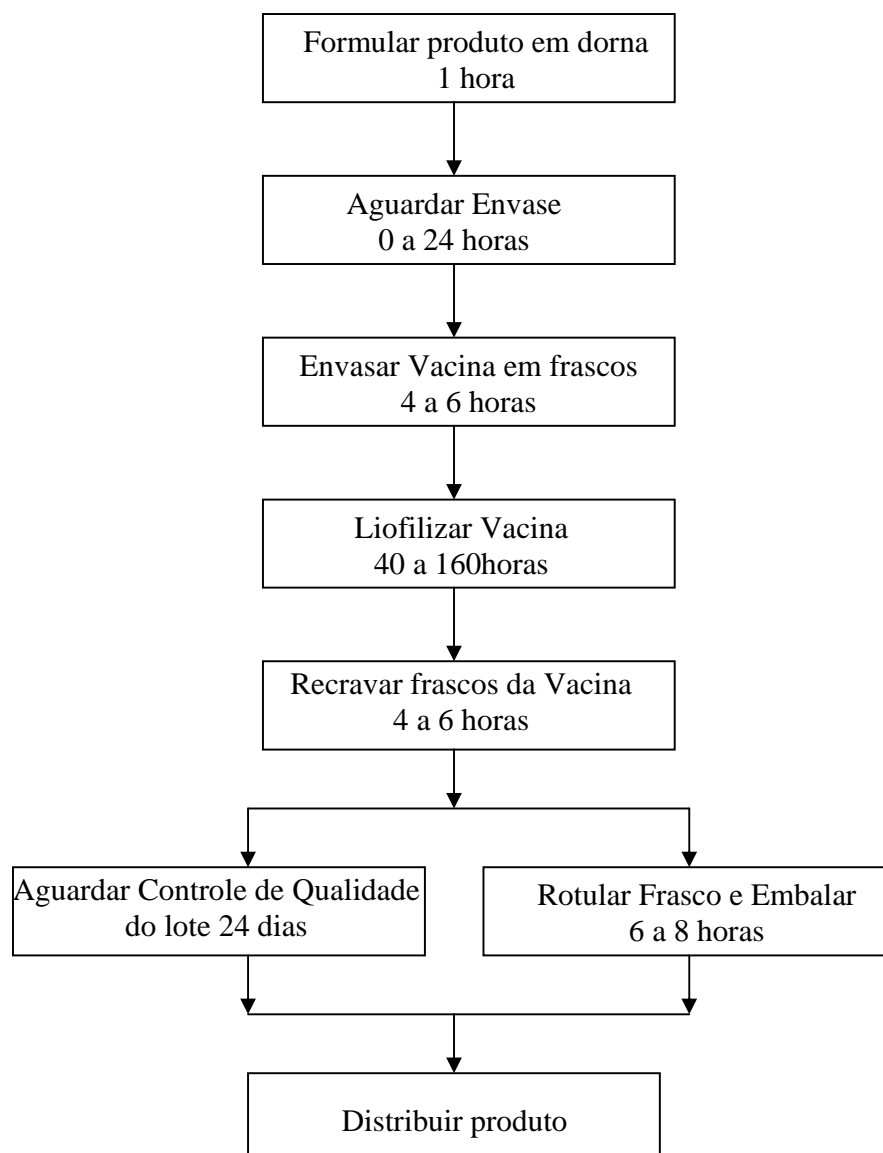


Figura 3.4- Fluxograma básico do processamento final de um lote de vacina liofilizada.

3.4.

Recursos de produção.

Bio-Manguinhos mantém seus equipamentos atualizados com um expressivo investimento na aquisição de novas máquinas e instrumentos de apoio. Esse processo

assegura e reafirma os objetivos de oferecer condições ideais para o desenvolvimento de uma política de qualidade e o compromisso de fornecer à população produtos seguros e eficazes. Todos os principais equipamentos de produção são validáveis e se enquadrando nas recomendações da RDC 134 (2001). A grande variedade de equipamentos e fabricantes torna complexo o programa de manutenção preventiva, e aumenta a necessidade de um número maior de peças sobressalentes, uma vez que muitas delas dependem do processo de importação. Eventos de manutenção não previstos têm forte impacto na execução do planejamento da produção e, dependendo da extensão do evento, podem comprometer o atendimento das necessidades do cliente.

Porém, o principal recurso produtivo de Bio-Manguinhos é o seu grupo de colaboradores, formado por um quadro de 700 funcionários aproximadamente, com um nível de formação bem abrangente. O grupo trabalha direcionado pela missão da empresa em atender à demanda pública de vacinas de uso humano, oferecendo um produto seguro e eficaz. Todos os funcionários recebem treinamento em boas práticas de fabricação (BPF), e só assumem uma tarefa após receber um treinamento operacional. O treinamento específico de operação é aplicado pelo supervisor responsável pela atividade. Seguindo o procedimento operacional de produção estabelecido, o aprendiz primeiro observa como executar a tarefa para depois executá-la, sendo observado e orientado pelo supervisor. Após a avaliação e a aprovação do novo operador, o supervisor registra na ficha funcional do aprendiz a capacitação para executar a tarefa treinada.

3.4.1.

Linhas de produção X capacidade.

A produção de Bio-Manguinhos está distribuída em quatro prédios onde se localizam quatro laboratórios e dois centros de envasamento, liofilização, e um setor de rotulagem e embalagem.

O Centro de Processamento Final de Imunobiológicos (CPFI) responde pelo envasamento e liofilização das seguintes vacinas: vacina contra sarampo, vacina

contra febre amarela (para o mercado interno), vacina de Hib, vacina de DTP, vacina tríplice viral e diluentes para vacina liofilizada.

O Centro dispõe de uma linha de envase para frascos B+S acoplada a três liofilizadores com uma capacidade anual de até 67.000.000 doses de vacina liofilizada, dependendo do mix de produção. A Figura 3.5 mostra o fluxo de uma vacina liofilizada pelos os recursos disponíveis no CPFIL.

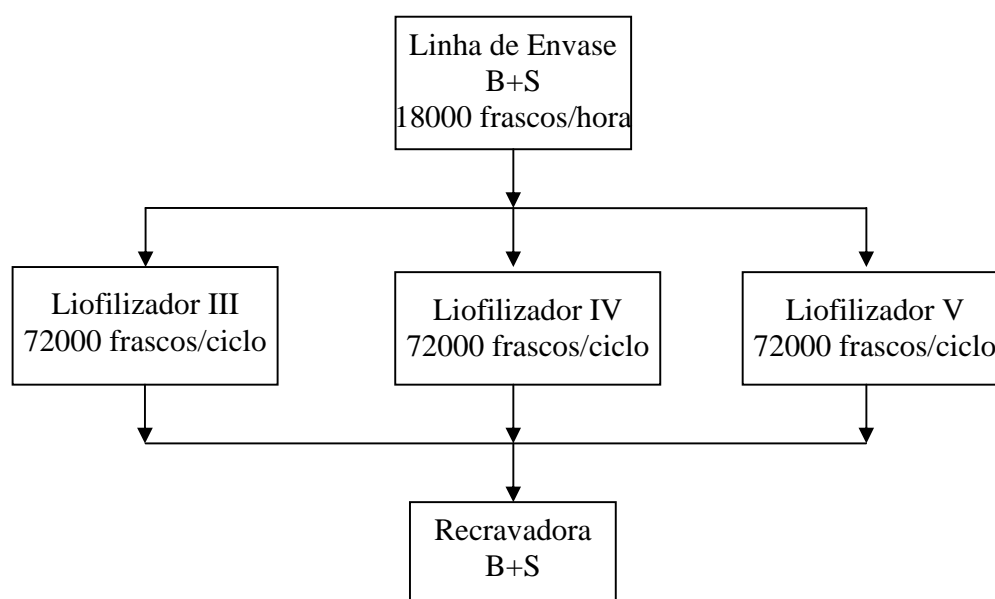


Figura 3.5- Grupo de recursos para envase de vacina liofilizada no CPFIL.

Para a produção de vacina líquida existe uma linha de envase para frascos Bosch, com capacidade de 60.000.000 doses por ano. A Figura 3.6 relaciona o fluxo da vacina líquida pelos recursos disponíveis no CPFIL.

Complementam a capacidade de envasamento duas linhas destinadas ao envase de diluentes para vacina liofilizada em ampolas. A capacidade destas linhas totaliza 108.000.000 doses por ano. A Figura 3.7 relaciona os recursos disponíveis para a produção de diluentes.

No CPFIL são realizadas a rotulagem e embalagem de todas as vacinas produzidas em Bio-Manguinhos. Para processar toda a produção de Bio-Manguinhos existem os seguintes equipamentos: uma linha de rotulagem e encartuchadeira Bosch,

uma rotuladeira B+S, uma linha de encartuchar Fabrima e uma codificadora de rótulos Dominó. A capacidade de processamento do setor é superior a 200.000.000 doses por ano.

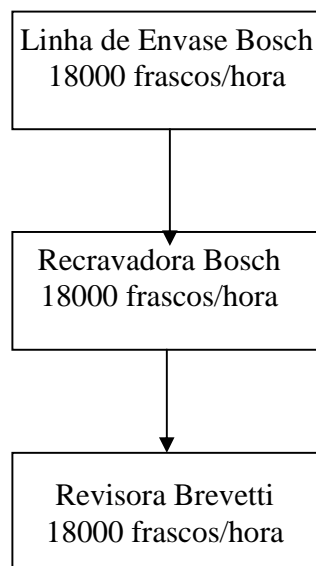


Figura 3.6- Grupo de recursos para envase de vacina líquida no CPFI.

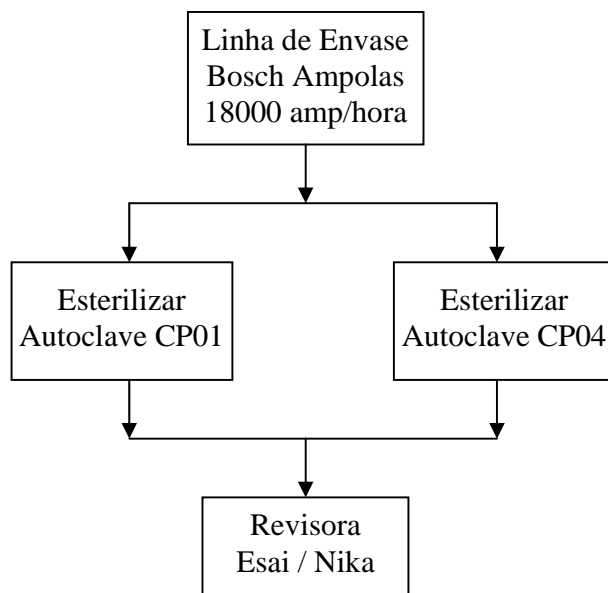


Figura 3.7- Grupo de recursos para envase de diluente no CPFI.

O laboratório de liofilização (Lalio) é o centro de envase e liofilização da vacina de febre amarela destinada ao mercado externo, pois apenas este centro passou por auditoria e recebeu a certificação da OMS. Formado por uma linha de envase acoplada a dois liofilizadores, cada um com a capacidade de processar 42.000 frascos de vacina por ciclo de liofilização, o laboratório tem capacidade de produção de 32.000.000 doses anuais. A vacina é envasada a partir de produto formulado no Laboratório de Febre Amarela (Lafam) e depois de liofilizada é transferida para o CPFÍ onde será rotulada e embalada. A Figura 3.8 relaciona o grupo de recursos disponível no Lalio.

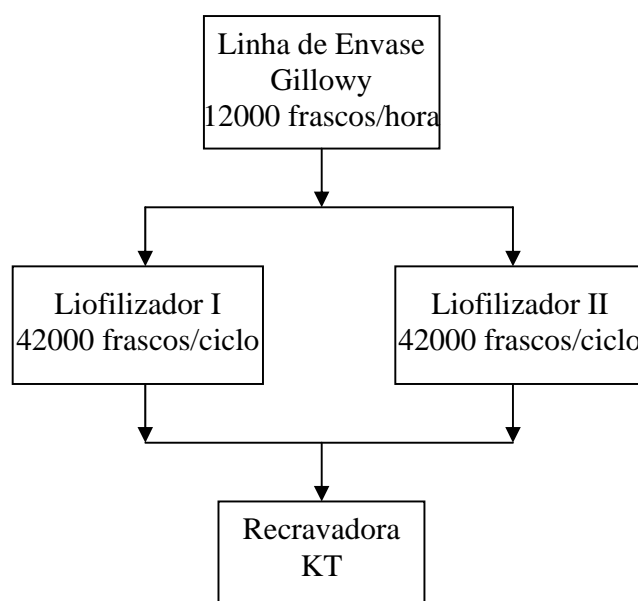


Figura 3.8- Grupo de recursos destinado ao envase da vacina liofilizada contra febre amarela destinada ao mercado externo.

O Laboratório de produção de febre amarela (Lafam) produz e estoca o concentrado vacinal da vacina de febre amarela e também formula a vacina para ser envasada tanto no CPFÍ quanto no Lalio. O produto é formulado em garrafão de vidro e transferido logo após para a respectiva área de envase, onde deverá ser envasada em

até 24 horas após a formulação. No caso do envase ocorrer com intervalo superior a duas horas, o produto deve ser armazenado em câmara fria com temperatura adequada.

O laboratório tem a capacidade de produzir 50.000.000 de doses de vacina por ano e mantém um estoque estratégico do concentrado vacinal. Os seus principais recursos produtivos são as autoclaves, utilizadas na esterilização e descontaminação de ferramentas e insumos de processo, os fornos, estufas, centrífugas e freezer.

O laboratório de produção da vacina contra poliomielite (Lapol) formula a vacina contra poliomielite a partir de concentrado vacinal importado e posteriormente envasa esta vacina em bisnagas plásticas contendo 25 doses. Após este processamento, as bisnagas segregadas por lote, são encaminhadas para o CPFÍ onde são embaladas em cartuchos de papelão contendo 50 unidades. A capacidade anual é de 60.000.000 doses anuais. Os principais recursos são uma envasadora para bisnaga Coutoplas e um autoclave.

O laboratório de produção da vacina contra sarampo (LASAM) é o responsável pela produção do concentrado vacinal da vacina contra sarampo e pela formulação da vacina para posterior envase no CPFÍ. Com o desenvolvimento do processo de transferência de tecnologia para produção da vacina tríplice viral (Caxumba, Rubéola e Sarampo), hoje o laboratório está assumindo a formulação deste produto a partir de concentrado vacinal importado. A capacidade de produção de concentrado vacinal é de 20.000.000 doses e a capacidade de formulação é de 40.000.000 doses.

O centro de processamento bacteriano (CPBAC) é responsável pela fabricação do concentrado vacinal da vacina contra hemophilus influenza e meningite. O grupo de recursos que compõe este centro é formado por modernos fermentadores, autoclaves, centrífugas e freezer. A capacidade de produção é de 30.000.000 doses.

A Tabela 3.3 relaciona os principais recursos com os produtos com fluxo nestes. O objetivo desta relação é visualizar recursos com a potencialidade de se tornar um gargalo de produção. Outra contribuição deste quadro é a sinalização dos recursos com o indicativo de baixa utilização que poderá ser mais utilizado no desenvolvimento de novos produtos ou na revisão dos existentes.

Processo	Produto	VFA	VFA	TVV	VFB	VZF	VZH	VZD	VPB	DFA	VZC	DZC	DVA
	Recurso	Exp.	Nac.										
Envase	Linha B+S												
	Linha Bosch frasco												
	Linha Bosch ampola												
	Linha Marzochi												
	Gillovy												
	Coutoplas												
Liofilização	Liofilizador 1												
	Liofilizador 2												
	Liofilizador 3												
	Liofilizador 4												
	Liofilizador 5												
Revisão	Linha Brevetti												
	Linha Esai												
Recravação	Linha B+S												
	Linha Bosch												
	Linha KT												
Rotular	Linha B+S												
	Linha Bosch												
Embalar	Linha Bosch												
	Linha Fabrima												

Tabela 3.3- Modelo de programação cruzada: recursos X produtos.