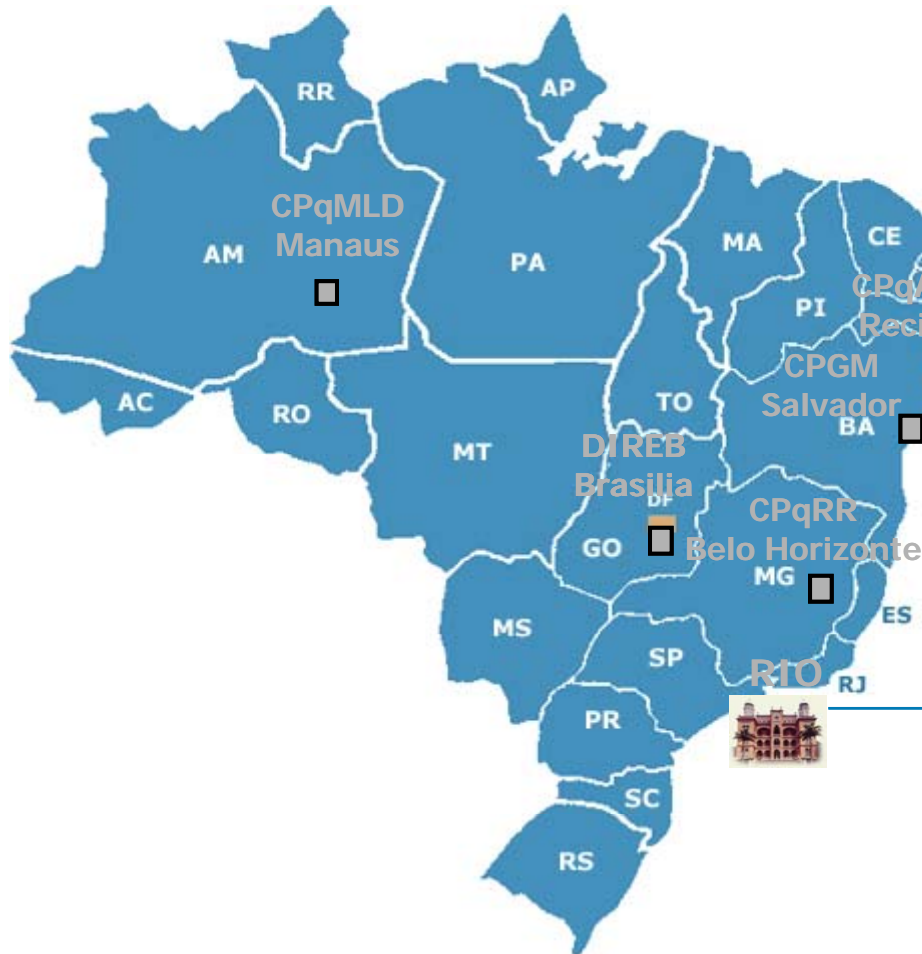


## Metrologia Aplicada a Produção de Imunobiológicos

Luiz Alberto Lima

# Fiocruz – Distribuição Geográfica



- **Presidência / Administração Geral**
- **Unidades Tecnológicas de Desenvolvimento e Produção**
  - Bio-Manguinhos
  - Far-Manguinhos
- **Unidades de Pesquisa Biomédica**
  - Instituto Oswaldo Cruz
  - Centro de Criação de Animais de Laboratório
    - Aggeu Magalhães (PE)
    - René Rachou (MG)
    - Leônidas and Maria Deane (AM)
    - Gonçalo Moniz (BA)
    - Instituto de Biologia Molecular (PR)
- **Pesquisa Clínica e Hospitalar de Atenção à Mulher/Criança**
  - Instituto Fernandes Figueira
  - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
- **Escolas Técnicas e de Pós-Graduação**
  - Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)
  - Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV)
- **Unidades de Documentação, Informação & História**
  - Centro de Informação Científica e Tecnológica
  - Casa de Oswaldo Cruz
- **Serviço Técnico Especializado**
  - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Fonte: Apresentação Dr. Paulo Buss

# Missão de Bio-Manguinhos

---



“Bio-Manguinhos tem como missão contribuir para a melhoria dos padrões da saúde pública brasileira, através da pesquisa tecnológica para desenvolvimento de produtos e produção de imunobiológicos, visando atender às demandas geradas pelo quadro epidemiológico do País e do mundo.”

# Demanda Nacional de Vacinas

(Ano 2008: Vacinas de Bio- Manguinhos)



## **DTP\*+Hib:**

7.000.000 doses

## **Hib:**

50.000 doses

## **OPV:**

40.000.000 doses

## **Tríplice Viral:**

36.000.000 doses

## **Febre Amarela:**

26.000.000 doses

## **Rotavirus\*\*:**

8.000.000 doses

## **Meningite Polissacarídica A e C:**

100.000 doses

\* Parceria com o Instituto Butantan

\*\*Parceria com GSK



**Bio-Manguinhos**



# Bio em números

- o Instituto respondeu por 47% das vacinas produzidas no Brasil e adquiridas pelo PNI. Produz as vacinas contra a febre amarela e contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) 100% brasileiras.
- É líder nas exportações nacionais de vacinas humanas;
- Desde 2001, com a pré-qualificação da vacina contra febre amarela pela Organização Mundial de Saúde (OMS), atua no mercado público internacional e já forneceu a vacina para mais de 60 países.
- Em 2006, recebeu o Prêmio Qualidade Rio (Categoria Prata), sendo o primeiro instituto vinculado ao Ministério da Saúde e a primeira unidade técnica da Fiocruz a conquistar este certificado, que é concedido a organizações estaduais públicas e privadas que se destacam pela excelência no modelo de gestão.
- Em 2005, conquistou a 2ª colocação no Prêmio Finep de Inovação Tecnológica na categoria Instituição de Pesquisa da Região Sudeste.
- Em 2005, foi classificado como instituição de Nível 3 (de um total de cinco) no Programa Nacional de Gestão Pública e Desburocratização.
- É unidade técnico-científica da Fiocruz, instituição que recebeu o prêmio de Melhor Instituição de Saúde Pública do Mundo, concedido pela World Federation of Public Health Associations, em 2006.



# O que é um Imunobiológico ?

---

**Vacinas** são preparações destinadas a induzir uma resposta imunológica no animal (inclusive o homem) visando a proteção contra determinada doença. Estas preparações podem conter apenas moléculas, microorganismos mortos , ou vivos atenuados.

**Reativos para Diagnóstico:** São insumos ou conjuntos de insumos usados na detecção de antígenos\* ou anticorpos visando obter um diagnóstico laboratorial para uma doença.

**Biofármacos** são obtidos pelo emprego industrial de microorganismos ou células modificadas geneticamente para a produção de determinadas proteínas de aplicação terapêutica. Esta tecnologia permite reproduzir proteínas idênticas às naturais e também elaborar outras totalmente novas, com maior atividade biológica, maior vida média ou menos efeitos colaterais, por exemplo.

# Centro Tecnológico de Vacinas



**CPAV – Centro de Produção de Antígenos Virais**, com 11,000 m<sup>2</sup> para a produção de Sarampo, Rubéola e Coqueluche.

**CPFI – Centro de Processamento Final**

**CPAB – Centro de Produção de Antígenos Bacterianos**, with 2,400 m<sup>2</sup> para a produção de *Haemophilus influenzae* b.

# CIPBR

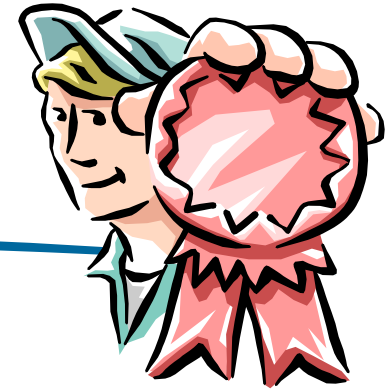
Centro para  
Prototipos,  
Reagentes para  
Diagnóstico e  
Biofármacos,  
com 7,800 m<sup>2</sup>.





# Validação

---



Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

RDC 210, ANVISA

**É regulamentação**

# O que validar ?

Tudo que influencie na qualidade final do produto.

Utilidades

Salas Limpas e Ambientes

Equipamentos

Processos

Métodos

Softwares

Análise de Risco



## Por que Validar e Calibrar?

---

- Aperfeiçoar os conhecimentos dos processos produtivos e desta forma assegurar que os processos encontram-se sob controle.
- Diminuir os riscos de desvio de qualidade.
- Diminuir os riscos da não conformidade aos requisitos estabelecidos.
- Diminuir a quantidade de testes de controle de qualidade nas etapas de controle em processo e no produto terminado.

Para garantir que todas as etapas de produção sejam confiáveis e atendam aos critérios de qualidade definidos pela organização e aos critérios estabelecidos pelas BPF.

# 1a Etapa: Classificação do instrumento quanto a sua relevância.

---

Instrumento críticos ao produto;  
Instrumento críticos ao processo ou segurança;  
Instrumento não-críticos.



The **GAMP® Good Practice Guide: Calibration Management**



# Definições

---

## **Crítico ao Produto:**

Classificação aplicável quando a falha no instrumento pode afetar diretamente a qualidade do produto;

Para instrumentos críticos ao produto **de autoclaves e unidades SIP, por possuírem uma exatidão mais apurada, faz-se necessária** a frequência de calibração anual durante as atividades de validação ou revalidação, com realização de ajustes de software e hardware.

Ex: registrador de temperatura de autoclaves e unidades SIP.

The **GAMP® Good Practice Guide: Calibration Management**

## Definições

---

**Crítico ao Processo:** Classificação aplicável quando a falha no instrumento pode afetar o desempenho do processo, porém sem afetar a qualidade do produto;

Para instrumentos críticos ao processo **de autoclaves e unidades SIP, por possuírem uma exatidão mais apurada, faz-se necessária** a frequência de calibração anual durante as atividades de validação ou revalidação.

The **GAMP® Good Practice Guide: Calibration Management**

# Definições

---

**Crítico a Segurança:** Classificação aplicável quando a falha no instrumento pode afetar a segurança operacional ou das instalações.

Ex: Válvulas de Segurança de Autoclaves

Todos os instrumentos críticos a segurança serão calibrados anualmente.

The **GAMP® Good Practice Guide: Calibration Management**

# Definições

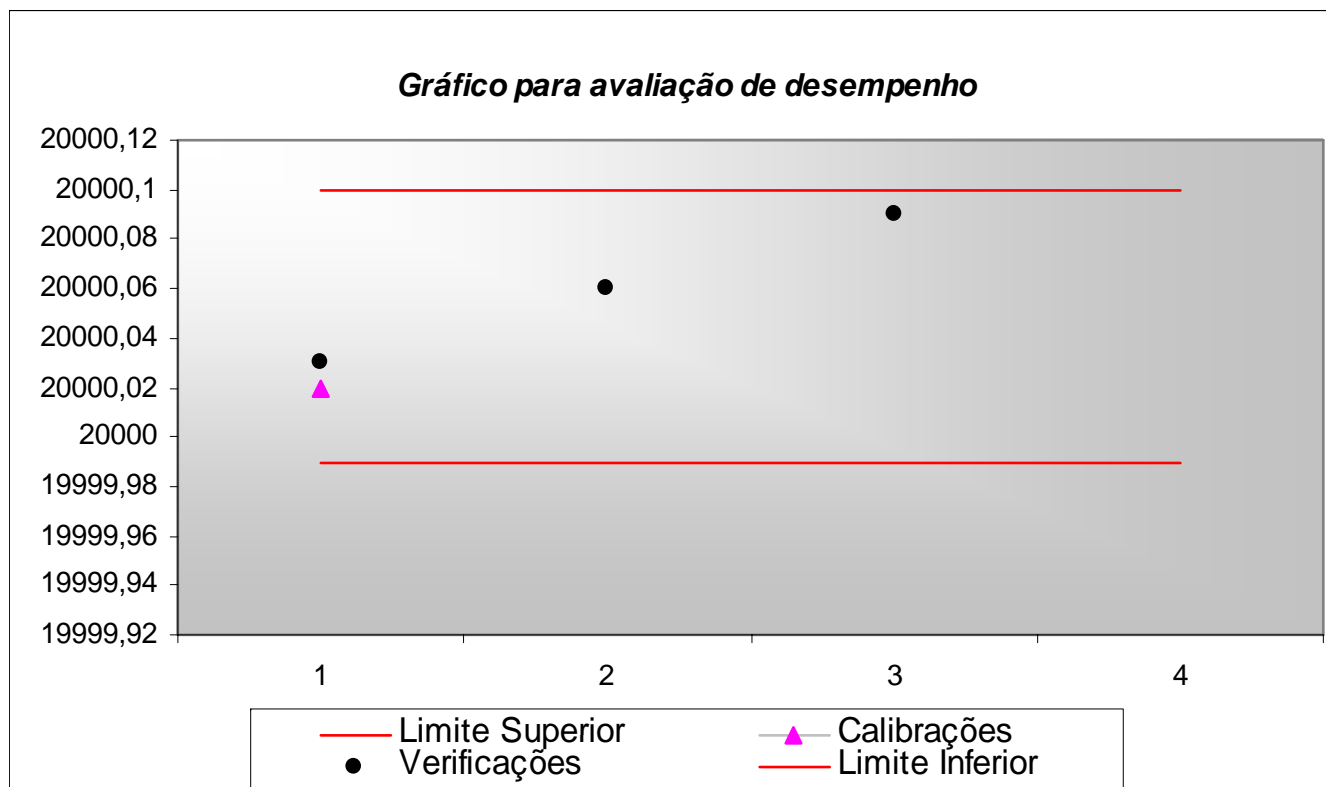
---

Não-Crítico: Instrumentos que não se enquadram nas categorias acima, portanto não afetam a qualidade do produto, nem o desempenho do processo.

The **GAMP® Good Practice Guide: Calibration Management**



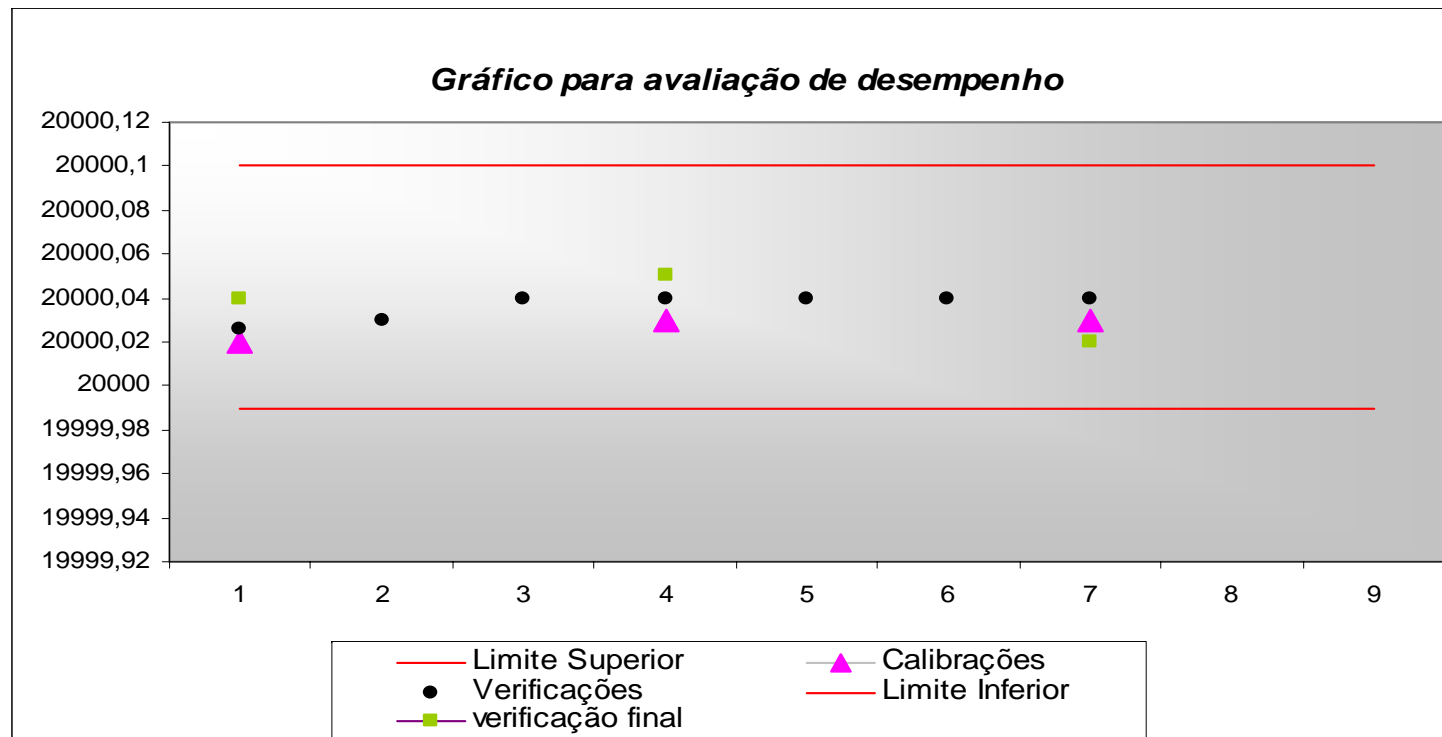
## Sistema tendencioso a ficar fora de controle:



## Exemplo típico de intervalo de calibração mal estipulado:



## Exemplo de comportamento ideal:



## Responsabilidade

---

Ao utilizarmos um instrumento não-conforme,  
corremos o risco de aprovarmos um produto não-conforme  
e  
reprovarmos um produto conforme.

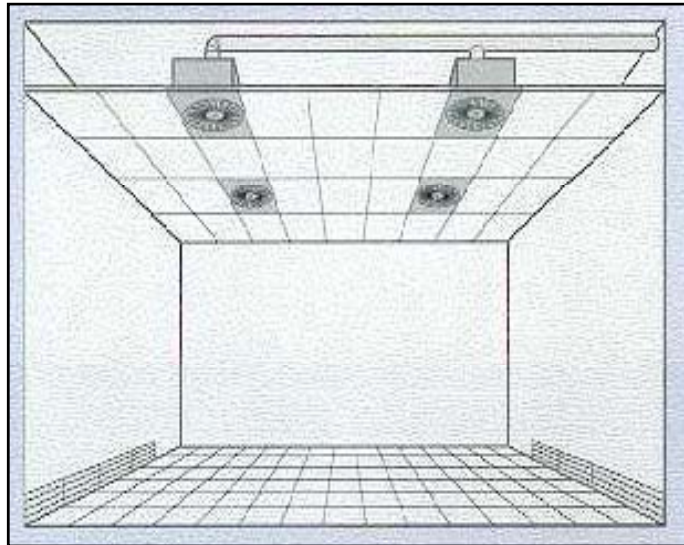


# Sistemas

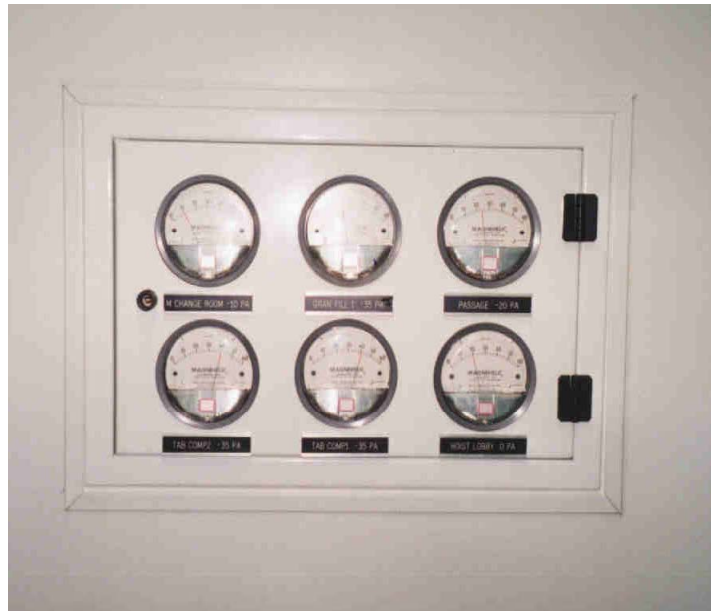
Água  
Vapor

pH: 5 a 7  
Condutividade: 1,3  $\mu\text{S}/\text{cm}^2$   
TOC < 500 ppb

Ar Comprimido  
HVAC

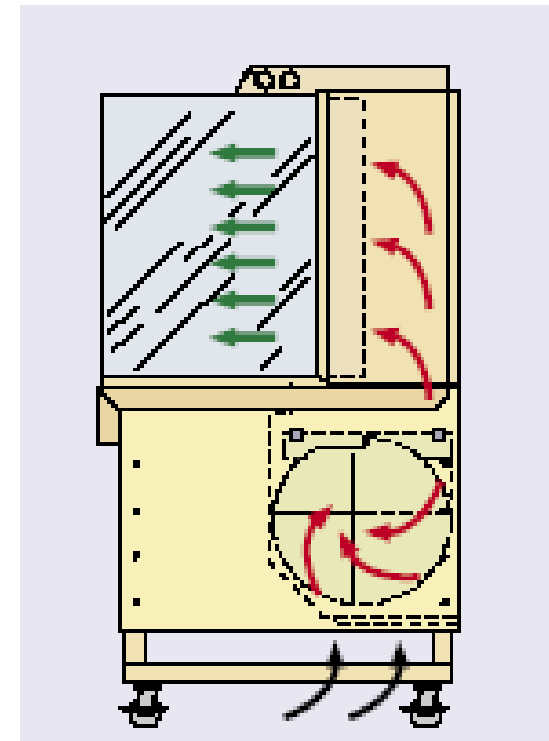
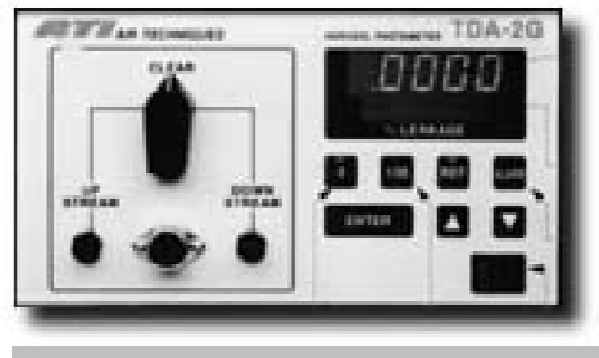


# Sistemas



Pressão diferencial: 10 Pa = 0,1 mmca

## Equipamentos de Fluxo Unidirecional



Velocidade do fluxo de ar: 0,45 m/s

Partículas: 0,3 e 0,5  $\mu\text{m}/\text{m}^3$

## Processos de Esterilização - Estudos térmicos

- Distribuir uniformemente os sensores dentro da carga
- Colocar um termopar junto ao sensor de controle da máquina
- Verificar se os termopares não entram em contato com a embalagem
- Fotografar os registrar graficamente a distribuição dos sensores





# Cargas líquidas



# CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Todos os sensores devem atingir a temperatura de exposição durante o ciclo programado;

A variação de temperatura de um mesmo sensor durante a exposição não deverá exceder  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ;

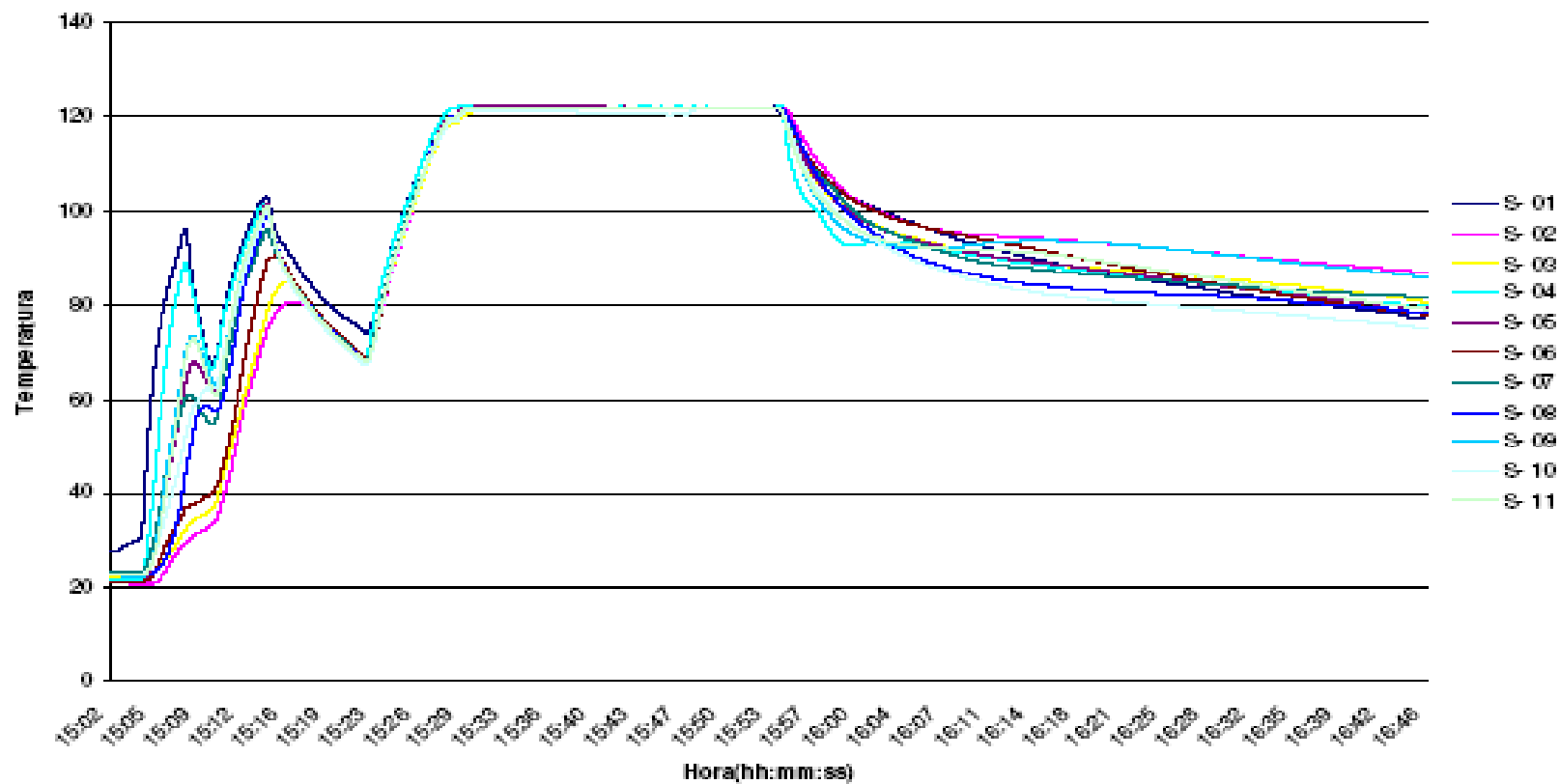
A variação da temperatura entre sensores durante a exposição não deverá exceder  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ;

A temperatura máxima não deverá ultrapassar a temperatura média +  $3^{\circ}\text{C}$ .



# REGISTRO DOS TERMOPARES

Monitoramento de Temperatura



## Quem valida nossos resultados ?

---

PROGRAMAS DE COMPARAÇÃO INTERLABORATORIAL

ACREDITAÇÃO PELO INMETRO

INSPEÇÕES DAS AUTORIDADES REGULATÓRIAS

---

**Obrigado !!!**

**lalberto@bio.fiocruz.br**  
**lima.luizalberto@gmail.com**