

IMPLANTAÇÃO DE FERRAMENTA DE BATELADA EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Ronaldo Luis da Silva (ronaldo.silva@ache.com.br), Engenheiro de Manutenção do Laboratório Aché; **Moacyr Souza Júnior** (msouzajr@aquarius.com.br), Gerente de Contas da Aquarius Software; e **Sidnei Kolano** (skolano@linkautomacao.com.br), Gerente Técnico da Link Automação.

Desde o início das operações fabris até os dias de hoje, é possível notar uma enorme mudança na realidade das indústrias. Independentemente do segmento, o mercado tem exigido mais do que as indústrias têm produzido e a tendência é de que a demanda de produção aumente alinhada ao aumento da população e de sua renda. Para conseguirem alimentar o mercado e serem competitivas em seus ramos de atividade, as indústrias contam com a evolução da tecnologia e a implantação de metodologias para conseguir aumentar a produção.

É importante considerar que nem sempre os processos de fabricação de uma indústria são válidos para outra. Pelo fato de cada tipo de processo, seja ele discreto, contínuo ou por batelada, possuir características intrínsecas ao seu método de fabricação, nem sempre as metodologias desenvolvidas para um produto serão funcionais para outro.

Além da preocupação de atender o mercado, todas as indústrias estudam formas de aumentar o seu lucro. A primeira ideia a ser levantada é o aumento de linhas de produção ou a instalação de mais equipamentos. Mas nem sempre existe o espaço físico necessário e investimentos previstos para aumentar o tamanho do processo. Então, surge a questão: como aumentar a produção sem modificar a base instalada?

No caso do segmento farmacêutico, as preocupações vão além de aumentar a produção para atender o mercado. Pelo fato do produto conter elementos que alteram o estado de saúde dos consumidores, os laboratórios responsáveis pela

fabricação dos produtos precisam cumprir especificações e metodologias de fabricação estabelecidas pelos órgãos regulamentadores e, caso não cumpram estas exigências, o produto fica impedido de ser comercializado e é retirado das prateleiras das farmácias.

Neste artigo, serão mostradas as características de utilização e os benefícios adquiridos com uma solução de gerenciamento de processo por batelada numa indústria farmacêutica, bem como o cumprimento das regulamentações exigidas pelos órgãos competentes com a implementação da ferramenta.

TIPOS DE PROCESSO

Conforme citado anteriormente, cada processo traz características que os diferenciam entre si. De acordo com o método de fabricação, os processos podem ser de três tipos: discretos, contínuos ou por batelada.

Processos discretos são aqueles que, durante o processo fabril, agregam partes e peças independentes, resultando em um produto final que pode ser um compressor, um carro e até mesmo um avião. Independentemente da complexidade e da quantidade de produtos fabricados, este é facilmente classificado e enumerado.

Processos contínuos são aqueles em que notamos a ocorrência de transformação de matéria-prima em produto de forma contínua e através de reações físico-químicas. Geralmente os “ingredientes” são inseridos com suas devidas

concentrações e proporções dentro de um equipamento que as recebe em funcionamento. Um exemplo deste processo seria a torre de fracionamento de uma refinaria, que sempre recebe o petróleo que resulta em vários produtos como querosene, asfalto etc.. Para adicionar a matéria-prima petróleo, não é necessário interromper o funcionamento da torre, assim, dando continuidade ao processo produtivo e gerando um volume de produto em larga escala.

Este tipo de processo possui dados com características fortemente temporais, isto é, para identificar um dado em sistemas desenvolvidos para esses processos, basta indicarmos o ponto de medição (*tag*) e o momento da consulta (tempo). Para esses dados, análises de tendências e correlação entre *tags* geram bons resultados.

Processos por batelada, em uma definição abrangente, são os processos que combinam características contínuas e discretas. Encontramos esse tipo de processo nos mais diversos ramos industriais, como formulações farmacêuticas, receitas alimentícias, plantas químicas ou alguns processos de papel e celulose. Essa característica híbrida, aliada à necessidade de flexibilidade através de parametrizações, exige uma atenção especial na escolha da arquitetura do sistema de automação e de análise de dados de processos.

Processos por batelada levam a produção de quantidades finitas de material, submetendo materiais de entrada a uma sequência de atividades de processamento durante um período finito de tempo e utilizando um ou mais equipamentos. Esses processos possuem dados com características contínuas, mas separados por intervalos discretos que agregam informações por item. Um exemplo típico é um reator em uma indústria farmacêutica, onde temos todas as medições de processo (temperaturas, pressões etc.) armazenadas em séries temporais, relacionadas a dados de qualidade, como aprovação da batelada, separados por item.

Pelo fato de aliar as características dos processos contínuo e discreto, os processos por batelada necessitam de ferramentas específicas para gerenciar, armazenar e analisar os dados do processo produtivo.

PADRONIZAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO DE SISTEMAS POR BATELADA

Para auxiliar na padronização e comunicação dos sistemas por batelada quando aplicados a processos de alta complexidade, no final da década de 80 a ISA publicou a primeira parte de uma norma chamada ISA-S88 [Ref. 1] (que foi consolidada no meio da década de 90), com o intuito de padronizar a

terminologia e modelagem desses processos nas ferramentas de software. Esses modelos ajudaram no desenvolvimento de ferramentas analíticas e administrativas que facilmente se adaptam a esses diversos segmentos industriais.

Segregada em partes que se referem aos equipamentos, procedimentos, estágios do processo, estrutura de dados, criação de receitas, etc., a primeira parte da norma (S88.01), define alguns tipos de modelos. Dentre eles, podemos ressaltar o modelo físico ou *physical model*, e o modelo procedural ou *procedural model*.

A ideia do modelo físico é definir os equipamentos que participam do processo produtivo. Existem sete níveis que são utilizados para implementar a hierarquia de cada equipamento de controle dentro da empresa, conforme pode ser observado na Figura 1.

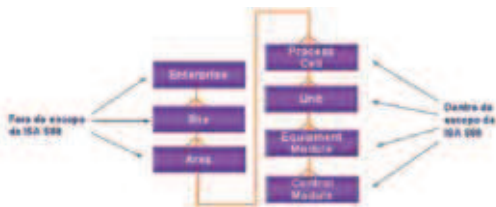


Figura 1 – Modelo físico.

O escopo de atuação da norma ISA-S88 dentro do modelo físico engloba apenas os quatro níveis mais elementares, que são: *Process Cell*, *Unit*, *Equipment Module* e *Control Module* (Célula de Processo, Unidade, Módulo de Equipamento e Módulo de Controle). Esses níveis estão detalhados a seguir e exemplificados na Figura 2.

⇒ *Process Cell*: é a representação de um grupo de Units que participam na produção de um determinado produto.

⇒ *Unit*: é a representação de uma unidade do processo, como por exemplo: tanque, reator, etc..

⇒ *Equipment Module*: representa a malha de controle. Exemplo: controle de vazão, nível, etc..

⇒ *Control Module*: é o nível em que se adequa o elemento final de controle da malha. Exemplo: válvulas e atuadores.

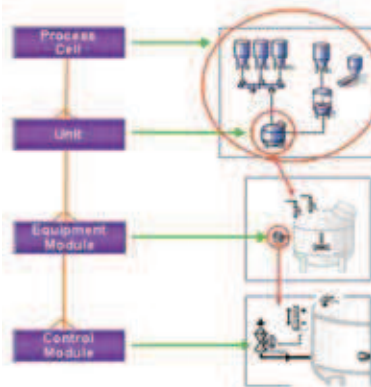


Figura 2 – Exemplo do modelo físico.

Já o modelo *procedural*, trata de agrupar as tarefas que são executadas nas diversas etapas do processo. Este modelo visa transformar uma receita até os níveis mais elementares de instrução ao controlador. Diferentemente do modelo físico, são utilizados quatro níveis para definir o grupamento das tarefas, e todos fazem parte do escopo da norma. Os níveis, representados na Figura 3, são: *Procedure*, *Unit Procedure*, *Operation* e *Phase* (Procedimento, Procedimento de Unidade, Operação e Fase).

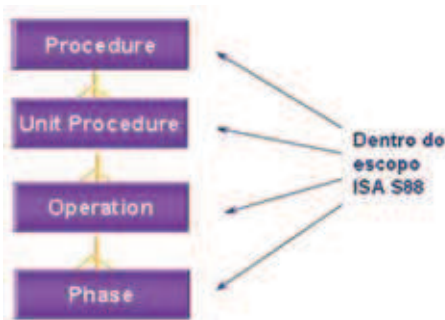


Figura 3 – Modelo Procedural.

Para uma melhor compreensão, a Figura 4 a seguir mostra um exemplo de adequação de um processo ao modelo *Procedural*.

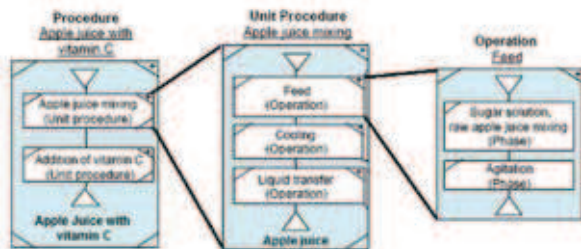


Figura 4 – Exemplo do modelo *Procedural*.

A Figura 4 mostra, na primeira coluna à esquerda, o procedimento (*procedure*) de como fazer suco de maçã com vitamina C. O procedimento foi segregado em dois procedimentos que são executados dentro das unidades (*unit procedure*): “misturando o suco de maçã” e “adição de vitamina C”. Dentro da *unit procedure* chamada de “misturando o suco de maçã” esta etapa geral foi dividida em três operações (*operations*): “alimentação”, “resfriamento” e “transferência da solução”. E na etapa “alimentação”, chegamos às funções elementares do processo (*phases*): “solução de açúcar e suco de maçã” e “agitação”.

Este exemplo mostra com clareza o intuito da programação dentro da S88: dividir a receita de um produto em etapas de produção até a sua operação mais básica. Desta forma, se existir a necessidade de fazer a receita de suco de maçã sem vitamina C, não precisaríamos programar novamente. Seria necessária somente a criação de uma receita desconsiderando o procedimento “adição de vitamina C”.

A transformação da teoria na prática do conceito da S88 é realizada através de uma linguagem de programação chamada SFC (*Sequential Function Chart*). A IEC (*International Electrotechnical Commission*) criou no início da década de 90 a norma IEC 61131-3. Esta é a norma que define a padronização para programação de controladores. Dentro delas são definidas cinco linguagens de programação e uma destas cinco é o SFC.

Composto basicamente por três elementos, o SFC permite criar uma sequência gráfica de execução de procedimentos desde uma programação procedural típica ou uma programação procedural mais elaborada, com a possibilidade de execução de passos em paralelo.

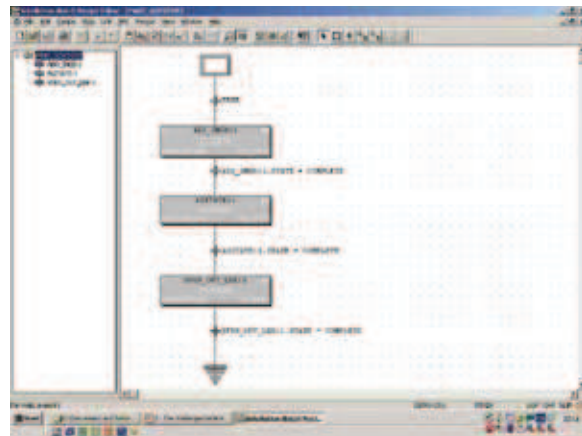


Figura 5 – Exemplo de SFC.

Os três elementos que compõem o SFC são: *step*, *link* e *transition*. Com base na Figura 5, os *steps* (passos) são os retângulos em cinza. Nele estão descritas as sequências e operações do processo. Os *links* (conexões) são as linhas verticais que conectam os passos. Não existe programação nos *links*, estes são usados somente para indicar a sequência que a receita deve ter. Por fim, as *transitions* (transições) servem para colocar uma condição na passagem de um passo ao outro, ou seja, o passo 2 será executado somente quando a condição presente na transição for verdadeira.

A norma S88 é mais utilizada para processos em batelada pelo fato deste processo ter maior complexidade na fabricação do produto. Além de combinar características de processos contínuos e discretos, dentro da célula de processo (*Process Cell*) o produto pode passar por vários equipamentos dispostos em sequência, que pode ter um arranjo fixo (*single path*), variável (*multi path*) ou em rede (*network*), conforme a Figura 6.

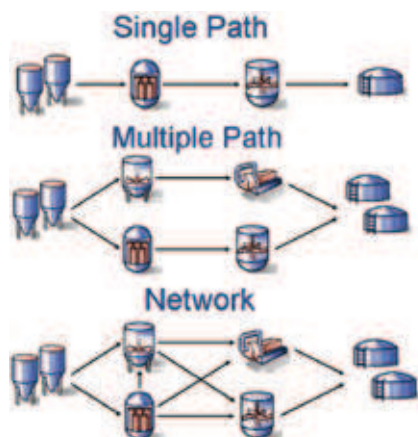


Figura 6 – Tipos de caminho.

Independentemente do tipo de arranjo dos equipamentos na planta, todos permitem que sejam produzidos lotes em paralelo, sejam do mesmo, ou de diferentes produtos. Para tirar maior proveito das execuções em paralelo, é possível conectar o sistema corporativo com o sistema que gerencia a alocação dinâmica dos equipamentos no processo. Assim, consegue-se dimensionar a capacidade de produção de uma forma mais próxima da realidade e tornar o planejamento da produção mais eficaz.

INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Em geral, a indústria farmacêutica tem um setor de pesquisa e desenvolvimento focado em inovação e criação de novos medicamentos que evitem a propagação de epidemias e/ou ajudem a melhorar a qualidade de vida da população. O caminho para alcançar a fórmula de um medicamento não existente no mercado ou que seja mais eficaz, nem sempre é simples, tampouco rápido. Em sua maioria, as pesquisas demoram anos e nem sempre existe a garantia de que em seu término o resultado seja um medicamento que pode ser comercializado. Para os laboratórios, todo este ciclo de pesquisa é tratado como um investimento patrocinado por uma porcentagem da receita decorrente dos produtos já consolidados no mercado. O aumento da produção dos medicamentos já existentes e a otimização dos recursos utilizados em sua fabricação podem gerar um lucro que pode ser direcionado a uma pesquisa específica e, conseqüentemente, acelerar o processo de obtenção dos resultados.

Para fiscalizar os laboratórios e estabelecer padrões de fabricação que assegurem a saúde dos consumidores, existem órgãos regulamentadores em cada país ou continente, responsáveis por organizar auditorias nos ambientes de produção. No Brasil, a Anvisa (Agência

Nacional de Vigilância Sanitária) é responsável por avaliar e fiscalizar processos de fabricação dos laboratórios. Porém, caso um laboratório brasileiro queira exportar o seu medicamento, deverá adequar-se às regulamentações estabelecidas por órgãos de outros países.

Visando facilitar o teste das funcionalidades necessárias de um sistema de fabricação, bem como sua aderência às regulamentações do setor, um grupo de farmacêuticos do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*) criou uma metodologia com as boas práticas chamada GAMP (*Good Automated Manufacturing Practice*) [Ref. 2]. O GAMP traz guias de como cumprir boas práticas de limpeza, boas práticas de armazenamento de dados eletrônicos, boas práticas de validação sistemas de controle, entre outros guias.

Existe um termo muito utilizado no segmento farmacêutico referenciado como validação. Validação nada mais é do que comprovar, através de testes, que as configurações implementadas satisfazem necessidades requeridas. Apesar da definição simples, a validação é um processo tratado com muita cautela e que pode levar bastante tempo, dependendo do tamanho e complexidade do sistema. Deve ser tomado todo o cuidado necessário com um sistema já validado, pelo fato de que qualquer alteração na configuração que possa afetar ou alterar o seu funcionamento pode acarretar necessidade de revalidação do mesmo.

Para garantir a rastreabilidade e segurança das alterações realizadas no processo, existe uma norma publicada pelo órgão FDA (*Food and Drug Administration*) chamada 21 CFR Part 11 [Ref. 3]. Esta norma refere-se às assinaturas eletrônicas e estabelece que todos os registros eletrônicos devem ser invioláveis e sua integridade deve ser mantida de forma que seja possível identificar quem realizou uma operação, em que momento e qual foi a alteração praticada.

Reunindo todas estas informações e normas importantes que devem ser aplicadas no mercado brasileiro, a ANVISA juntamente com membros do ISPE Brasil, criou o documento chamado de Guia de Validação de Sistemas Computadorizados [Ref. 4].

IMPLANTAÇÃO DE SISTEMA EM BATELADA NO LABORATÓRIO ACHÉ

O Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. é uma empresa de capital 100% nacional. Ao longo de sua trajetória de mais de quatro décadas, o Aché vem se consolidando como uma companhia dinâmica ao estabelecer parcerias comerciais estratégicas, dentro e fora do País, pela expertise em

medicamentos similares, gestão de um portfólio maduro, conhecimento do mercado consumidor brasileiro, e pelo contínuo desenvolvimento de produtos e serviços, de modo a atender às necessidades dos profissionais de saúde e dos consumidores, proporcionando saúde e bem-estar à população.

Com cerca de 3,5 mil colaboradores, possui três plantas industriais. A maior delas, localizada no município de Guarulhos, na Grande São Paulo, também abriga sua sede administrativa. A segunda está instalada na Avenida Nações Unidas, região sul da capital paulista, e a terceira em Goiás, com a aquisição de 50% da farmacêutica Melcon, especializada na produção de hormônios femininos.

Em seu direcionamento estratégico, de operar como uma companhia de solução completa, o Aché atua nos três segmentos-chave do setor farmacêutico: Prescrição, Genéricos e Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP). Mantém um portfólio amplo, com mais de 250 marcas comercializadas em aproximadamente 600 apresentações.

Cenário anterior à implantação do sistema

Dentro da unidade de líquidos da planta de Guarulhos, existiam inúmeros produtos a serem fabricados e uma variabilidade muito grande nos tempos de produção. Todos os passos especificados nas receitas de um medicamento eram realizados manualmente. Com grande dificuldade de estipular um prazo de entrega na produção para um determinado lote, bateladas anteriores foram analisadas e foi constatada uma diferença de tempos de execução entre os manipuladores responsáveis pela produção de lotes de um mesmo produto.

Com o intuito de padronizar os tempos de operação até chegar ao produto final, desenvolveu-se um estudo para verificar a necessidade de implementação de uma ferramenta capaz de gerenciar automaticamente o processo de produção por bateladas.

Após essa análise, verificou-se que com a diminuição das intervenções manuais no processo, seria possível alcançar uma previsão mais próxima da realidade quanto ao prazo de entrega de um lote.

Com data de implementação prevista para Maio de 2007, o sistema de automação da unidade de líquidos tinha o desafio de criar uma plataforma normatizada, baseada em padrões internacionais de desenvolvimento de software e em conformidade com as principais agências reguladoras do setor farmacêutico no mundo.

Para vencer o desafio era necessário obter uma plataforma de software que fosse construída sob as normas do setor

farmacêutico, facilitando a adaptação do processo produtivo e do pessoal envolvido na produção dos medicamentos ao novo sistema.

Além disso, a característica de ser construído sob as normas do setor facilitaria o processo de validação e qualificação do novo sistema computadorizado.

Solução adotada

Com a escolha da linha de produtos Proficy da GE Intelligent Platforms, através de seu distribuidor Aquarius Software e implantação pela Link Automação, todos os recursos disponíveis nas normas construtivas S88.0, fizeram valer a sua reputação e, com a propriedade de construir bibliotecas, as classes, *phases* e *operations* do sistema, foi possível implementar um projeto complexo, em um período de tempo muito curto e com grande qualidade, eliminando o risco de erros de construção.

O primeiro passo para a implantação do sistema já havia sido dado com sucesso, mas a plataforma de software precisava ser documentada de acordo com os requisitos das boas práticas de fabricação e documentação GAMP e do FDA 21CFR part 11.

Como a plataforma foi construída sob as orientações do mercado farmacêutico, o software se adaptou perfeitamente aos recursos solicitados pelo GAMP e 21CFR Part 11, tornando o sistema de documentação, testes e correção um processo capaz de ser medido com precisão e com perfeita adesão às regulamentações.

Como o processo de validação e qualificação na indústria farmacêutica é rigoroso e delicado, todas as configurações precisam estar documentadas com excelência em todas as suas etapas. Nesta fase do projeto, se a plataforma de software não for totalmente compatível com as normas e as boas práticas do setor, serão encontrados erros construtivos ou problemas de adaptação do novo sistema ao ambiente de produção, condenando o sistema computadorizado ao fracasso.

Com o segundo passo completado com sucesso, foi necessário criar os modelos de receitas (*Procedures*) que seriam usados no novo sistema computadorizado e planejar a instalação do sistema.

A criação da solução baseada na norma S88 permitiu que o sistema usasse todos os recursos físicos instalados na unidade de produção, transferindo estes recursos para as receitas de produção de medicamentos.

Ao mesmo tempo em que as receitas eram criadas, outra equipe de trabalho executava os testes das receitas já implementadas, validando todo o sistema em um formato de trabalho quase paralelo. Os recursos de programação e conectividade com bancos de dados e objetos fornecidos

pela plataforma de software foram fundamentais para que o sucesso das receitas fosse atingido. Além disso, os recursos Cliente / Servidor nativos e com capacidade de adaptação total ao sistema operacional e a arquitetura distribuída, com diversos níveis de segurança, permitiram que a implantação fosse feita com várias equipes de trabalho em diferentes níveis do sistema. Com recursos de mensagens eletrônicas de trabalho, a construção das receitas de produtos atingiu o mais alto padrão de qualidade e ao mesmo tempo a proximidade do operador com o sistema, facilitando o desenvolvimento e a aceitação da solução pela equipe de operação.

Nesta etapa do projeto, os passos de construção, documentação, testes e implantação, haviam sido completados com sucesso e o sistema precisava garantir o retorno do investimento e fornecer recursos de otimização do processo, através da análise da estrutura das receitas implementadas.

Para resolver essa questão, a compatibilidade total com a norma S88 foi fundamental, pois através do estudo detalhado da estrutura da receita, foi possível diminuir o número de passos, reduzindo os ciclos de software e automaticamente abreviando o tempo de produção de cada produto.

As receitas foram criadas utilizando a linguagem SFC (*Sequential Function Chart*), que facilita a organização porque descreve graficamente o comportamento sequencial de execução, facilitando a visualização das ações que serão executadas e as condições de transição que serão necessárias para que seja iniciado o próximo passo.

A disponibilidade do sistema foi garantida com uma sólida estrutura de redundância de hardware e software, que oferece a segurança necessária ao processo de produção. Com servidores redundantes de bancos de dados e sistemas de supervisão, diversos locais de gravação de dados do processo, o sistema continua operando mesmo que um grande número de itens de hardware falhe ao mesmo tempo.

Atualmente, os dados gerados pelo sistema de gerenciamento são armazenados e relatórios de rastreabilidade são consultados pelos supervisores da unidade de produção e departamento de garantia da qualidade, para monitorar a qualidade da produção.

BENEFÍCIOS COM A IMPLANTAÇÃO DA FERRAMENTA DE GESTÃO

Com a implantação desse sistema, de fácil operação, onde é possível acompanhar em tempo real todos os recursos que estão sendo utilizados e os produtos que estão sendo fabricados, houve um aumento significativo na capacidade produtiva.

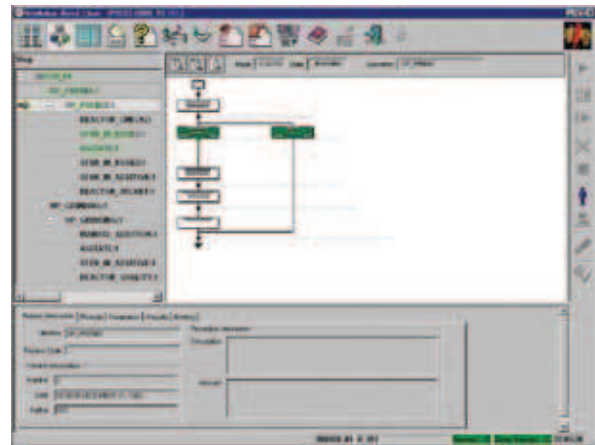


Figura 7 – Interface de acompanhamento do operador. Em verde, o passo corrente.

A utilização de assinatura eletrônica em todas as intervenções realizadas no processo com configuração dos níveis hierárquicos assegura o registro de eventos e ações do sistema, evitando intervenções de pessoas não autorizadas e garantindo que as operações estão sendo realizadas de forma consciente, com a confirmação do usuário e senha. Um exemplo típico é a liberação de receitas para produção que são realizadas somente pela área de Garantia da Qualidade.

Com a diminuição das intervenções humanas é possível definir de maneira muito mais efetiva os tempos de início e fim de produção, levando em consideração o produto e o tamanho do lote, garantindo informações preciosas para uma gestão eficaz e dinâmica do processo produtivo. Além disso, a possibilidade de erro humano diminuiu, garantindo padronização e execução de todas as etapas na mesma sequência e intervalo de tempo.

Devido ao sistema ser baseado na norma ISA-S88, a manutenção do mesmo é de fácil entendimento, economizando tempo e recursos técnicos, e garantindo um maior tempo de disponibilidade para produção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ISA S88 – <http://www.wbf.org/>.
- [2] GAMP (Good Automated Manufacturing Practice) – www.ispe.org.br/.
- [3] FDA (Food and Drug Administration) chamada 21 CFR Part 11 – <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>.
- [4] Guia de Validação de Sistemas Computadorizados – http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d0dd69804745858b8f28df3fbc4c6735/Guia+VSC+ANVISA+FINAL+09_04_2010.pdf?MOD=AJPERES. ■