

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

André Luiz do Carmo Guanabens

**Análise de Risco para a Qualificação de Desenho de Equipamentos
de Produção Farmacêutica**

Rio de Janeiro

2020

André Luiz do Carmo Guanabens

Análise de Risco para Qualificação de Desenho de Equipamentos de Produção Farmacêutica

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha

2^a Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elezer Monte Blanco Lemes

Rio de Janeiro
2020

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

G913a Guanabens, André Luiz do Carmo

Análise de risco para qualificação de desenho de equipamentos de produção farmacêutica. / André Luiz do Carmo Guanabens. – Rio de Janeiro, 2020.

xxiv, 277 f. : il. ; 30 cm.

Orientadores: Helvécio Vinícius Antunes Rocha e Elezer Monte Blanco Lemes.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2020.

Bibliografia: f. 229-238

1. Risco. 2. HAZOP. 3. FMEA. 4. Alta Contenção. 5. Qualificação de Desenho. I. Título.

CDD 615.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese/dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

André Luiz do Carmo Guanabens

Análise de Risco para Qualificação de Desenho de Equipamentos de Produção Farmacêutica

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências, ao Programa de Pós-graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz.

Aprovada em 19 de fevereiro de 2020.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (orientador – Presidente da Banca)

Prof^ª. Dr^ª. Elezer Monte Blanco Lemes
Bio-Manguinhos – FIOCRUZ (2^a orientadora)

Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa
Vice-presidência de Produção e Inovação em Saúde – FIOCRUZ

Prof^ª. Dr^ª. Elizabeth Valverde Macedo
Faculdade de Farmácia – UFF

Prof. Dr. Daniel André Ribeiro
Bio-Manguinhos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa Milene pelo amor, incentivo e apoio nos momentos mais importantes. E aos meus pais, que me ensinaram os principais valores a serem praticados na vida e sempre me mostraram a importância da constante busca pelo conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me iluminado e me guiado para superar as dificuldades encontradas nesta caminhada.

Aos meus pais Ana Maria e Marco Aurélio e irmãos Luiz Paulo e Daniela, que mesmo diante das dificuldades sempre me incentivaram a prosseguir nos meus propósitos.

À minha esposa Milene, que com sua paciência e compreensão devido à minha falta em momentos importantes sempre me incentivou de maneira veemente para a conclusão deste trabalho.

Aos amigos e companheiros de trabalho que me ajudaram de forma importante, cada um de sua maneira, para conclusão deste trabalho.

Ao Coronel Oliveira, ex-Diretor do Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica, que me incentivou a concluir o mestrado e pela compreensão e ajuda nos momentos de minha ausência da instituição, para que pudesse dar andamento a este trabalho.

Ao Coronel De Angelis, ex-Diretor do Laboratório-Químico Farmacêutico da Aeronáutica, que me incentivou a realizar o mestrado, que sempre me ajudou com suas orientações a trilhar o melhor caminho dentro do laboratório, para o meu crescimento profissional.

Ao Doutor Helvécio Rocha e à Doutora Elezer Lemos, que com paciência e presteza, me orientaram de forma assertiva para o desenvolvimento e conclusão desta Dissertação, meus agradecimentos.

Aos novos amigos da turma do Mestrado que, no decorrer de todo o curso, ajudaram uns aos outros buscando superar as dificuldades.

A todos que me apoiaram e me ajudaram a superar os obstáculos desta fase para que este trabalho se completasse.

Ninguém comete erro maior do que
não fazer nada, porque só pode fazer um
pouco.

(Edmund Burke, 1729 - 1797)

RESUMO

GUANABENS, André Luiz do Carmo. *Análise de Risco para Qualificação de Desenho de Equipamentos de Produção Farmacêutica*. 2020. 277f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

Dentro da indústria farmacêutica, comumente, são adquiridos equipamentos de desenho padrão, onde não há necessidade de se projetar os componentes específicos para o seu correto funcionamento. Entretanto, a aquisição de equipamentos customizados, para atender a demanda específica do usuário, tem sido uma prática que permite incorporar, rapidamente, processos considerados de alta complexidade como, por exemplo, a produção de medicamentos oncológicos. Este trabalho propõe a integração da ferramenta de Análise do Modo e Efeito de Falha (FMEA), e o Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP) considerando os componentes de cada ferramenta mais adequados para avaliação de riscos nas operações unitárias, aqui ditas como sistemas, para de forma prospectiva, dar suporte técnico à execução da Qualificação de Desenho de uma linha de equipamentos de produção de medicamentos para produtos farmacêuticos oncológicos na forma sólida oral, sob o regime de alta contenção. Utilizando a metodologia de estudo de caso, o trabalho foi desenvolvido com a realização de reuniões com equipes multidisciplinares, aliada à pesquisa na literatura científica, para a elaboração de relatório de análise de risco, da seguinte forma: a) definir os limites; b) caracterizar os sistemas e subdividi-los em módulos; c) selecionar os parâmetros; d) listar os desvios, causas, efeitos e controles para cada módulo dos sistemas identificados; e) quantificar a severidade, ocorrência e detecção; f) determinar o Nível de Risco (NR) e o Número de Prioridade de Risco (NPR); g) propor ações para reduzir o nível de impacto dos desvios. Na aplicação da metodologia integrada foram definidos 07 sistemas; o primeiro conhecido como Sistema de Dispensação/Classificação, foi observado 07 nós, com 23 desvios, sendo 57% com NR não desejável e 74% com NPR médio. O segundo, conhecido como Sistema de Granulação, foi identificado 10 nós com 42 desvios, sendo 67% com NR não desejável e 78% com NPR médio. O terceiro, conhecido como Sistema de Secagem, foi observado 05 nós com 28 desvios, sendo 82% com NR não desejável e 75% com NPR médio. O quarto, conhecido como Sistema de Calibração, foi observado 07 nós com 21 desvios, sendo 62% com NR não desejável e 67% com NPR médio. O quinto, conhecido como Sistema de Mistura Final, foi observado 04 nós com 11 desvios, sendo 91% com NR não desejável e 82% com NPR médio. O sexto, conhecido como Sistema de Compressão, foi observado 09 nós com 30 desvios, sendo 70% com NR não desejável e 80% com NPR médio. O sétimo, conhecido como Sistema de Revestimento, foi observado 10 nós com 47 desvios, sendo 75% com NR não desejável e 62% com NPR médio. Com base na análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que a metodologia proposta permitiu identificar prospectivamente os principais riscos de desvios ditos inaceitáveis, como aqueles relacionados ao isolamento do HPAPI, tanto no armazenamento, quanto nos processos de carga e descarga entre os diversos equipamentos. A mitigação desses riscos só poderão ser comprovadas em testes de desempenho, como a detecção e quantificação de produto perigoso em superfícies não isoladas da linha.

Palavras-chave: Risco. HAZOP. FMEA. Alta contenção. Qualificação de desenho. Equipamentos farmacêuticos. Sólidos orais.

ABSTRACT

Within the pharmaceutical industry, usually, standard design equipment is purchased where there is no need to design the components used for their proper operation. However, purchasing custom equipment to meet user-specified demand has been a practice that allows you to incorporate, rapidly considered processes of high complexity, such as the production of cancer drugs. This work includes the integration of the Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) tool and the Hazard and Operability Study (HAZOP), considering the components of each tool most appropriate for risk assessment in unit operations, hereinafter referred to as Systems, to prospectively provide technical support for the execution of the Design Qualification of a line of drug production equipment for oncological pharmaceutical products in the form of oral solid under the high containment regime. Using the case study methodology, the work was developed through meetings with multidisciplinary teams, allied to research in the scientific literature, to prepare a risk analysis report, as follows: a) define the limits; b) characterize the systems and subdivide them into modules; c) select the parameters; d) list the deviations, causes, effects and controls for each module of the systems used; e) quantify a severity, occurrence and detection; f) determine the Risk Level (NR) and Risk Priority Number (NPR); g) proportion of actions to reduce the impact level of deviations. In the application of the integrated methodology, 07 systems were defined; the first known as Dispensing/Classification System, we observed 07 nodes, with 23 deviations, being 57% with undesirable NR and 74% with average RPN. The second, known as the Granulation System, identified 10 nodes with 42 deviations, 67% with undesirable NR and 78% with average NPR. The third, known as the Drying System, was observed 05 nodes with 28 deviations, being 82% with undesirable NR and 75% with average NPR. The fourth, known as the Calibration System, was observed 07 nodes with 21 deviations, being 62% with undesirable NR and 67% with average NPR. The fifth, known as Final Mixing System, was observed 04 nodes with 11 deviations, being 91% with undesirable NR and 82% with average NPR. The sixth, known as Compression System, was observed 09 nodes with 30 deviations, being 70% with undesirable NR and 80% with average NPR. The seventh, known as Coating System, was observed 10 nodes with 47 deviations, being 75% with undesirable NR and 62% with average NPR. Based on the analysis of the results obtained, it was possible to conclude that the proposed methodology allowed the prospective identification of the main risks of said inaccessible deviations, such as those related to HPAPI isolation, both in storage, as well as in the charging and discharging process between the various equipments. Mitigation of these risks can only be proven in performance tests such as hazardous product detection and quantification on uninsulated surfaces of the line.

Key-words: Risk. HAZOP. FMEA. High containment. Design qualification. Pharmaceutical equipment. Oral solids.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - EVOLUÇÃO DA CONCEPÇÃO DA QUALIDADE.....	29
FIGURA 2 - CICLO DE VALIDAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	33
FIGURA 3 - COMISSONAMENTO E QUALIFICAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	34
FIGURA 4 - CICLO DE QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	35
FIGURA 5 - VISÃO GERAL DE UM PROCESSO TÍPICO DE GERENCIAMENTO DE RISCOS DE QUALIDADE	39
FIGURA 6 - PROCEDIMENTO DO ESTUDO HAZOP	42
FIGURA 7 - ETAPAS DE UM PLANO DE GERENCIAMENTO DA FERRAMENTA HAZOP PARA IDENTIFICAÇÃO DE RISCOS	43
FIGURA 8 - METODOLOGIA DA FERRAMENTA FMEA PRA IDENTIFICAÇÃO DE RISCO	46
FIGURA 9 - PROCEDIMENTO DA METODOLOGIA INTEGRADA DAS FERRAMENTAS HAZOP E FMEA	74
FIGURA 10 - LINHA DE EQUIPAMENTOS DE PRODUÇÃO DE SÓLIDOS REVESTIDOS DE ALTA CONTENÇÃO	78
FIGURA 11 - SISTEMA DE DISPENSAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE MATÉRIAS - PRIMAS	79
FIGURA 12 - MOINHO ROTATIVO CÔNICO	80
FIGURA 13 - SISTEMA DE VÁLVULA DE CONTENÇÃO.....	81
FIGURA 14 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA VÁLVULA DE CONTENÇÃO QUE PERMITE TRANSFERÊNCIA LIVRE DE CONTAMINAÇÃO.....	81
FIGURA 15 - RECIPIENTE CARACTERISTICO DE CARGA INTERMEDIÁRIA	82
FIGURA 16 - DISPOSITIVO DE ELEVAÇÃO	82
FIGURA 17 - TIPO DE ACOPLAMENTO DA VÁLVULA DE ALTA CONTENÇÃO ...	95
FIGURA 18 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NR PARA O SISTEMA DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	106
FIGURA 19 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NPR PARA O SISTEMA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	106
FIGURA 20 - SISTEMA DE GRANULAÇÃO	107
FIGURA 21 - ESBOÇO ESQUEMÁTICO DE UM GRANULADOR DE ALTO CISALHAMENTO TIPO <i>BOTTOM-DRIVEN</i> (GLATT/ALEMANHA).....	108
FIGURA 22 - TANQUE DE MISTURA DE SOLUÇÃO AGLUTINANTE.....	109
FIGURA 23 - MOINHO ROTATIVO CÔNICO.....	109
FIGURA 24 - CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA HÉLICE Z PATENTEADA DO CHOPPER DE GRANULADORES DE ALTO CISALHAMENTO (GLATT / ALEMANHA)	

.....	111
FIGURA 25 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NR PARA O SISTEMA DE GRANULAÇÃO	134
FIGURA 26 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NPR PARA O SISTEMA DE GRANULAÇÃO	135
FIGURA 27 - SISTEMA DE SECAGEM.....	136
FIGURA 28 - EXEMPLO PARA UMA CONFIGURAÇÃO TÍPICA DE MANIPULAÇÃO DE GÁS DE PROCESSAMENTO DE ENTRADA	137
FIGURA 29 - EFEITO DA VELOCIDADE DO AR SOBRE A QUEDA DE PRESSÃO POR UM LEITO FLUIDIZADO	138
FIGURA 30 - PRINCÍPIO DO PROJETO E QUEDA DE PRESSÃO DE UM LEITO FLUIDIZADO CONVENCIONAL - REGIÕES DE OPERAÇÃO DE LEITOS FLUIDIZADOS CONVENCIONAIS: ESTACIONÁRIA (1); REGIÃO DE TRANSIÇÃO (2); FLUIDIZAÇÃO BORBULHANTE ESTÁVEL (3); E TRANSPORTE PNEUMÁTICO (4)	141
FIGURA 31 - VISÃO EM SISTEMAS DE FILTRO INTEGRADOS DE GRANULADORES DE LEITO FLUIDIZADO EM ESCALA DE PRODUÇÃO (GLATT)	154
FIGURA 32 - INTEGRAÇÃO DE FILTROS NA CÂMARA DE EXAUSTÃO DE LEITO FLUIDIZADO	156
FIGURA 33 - SISTEMA DE EXAUSTÃO DE LEITO FLUIDIZADO.....	158
FIGURA 34 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NR PARA O SISTEMA DE SECAGEM.....	163
FIGURA 35 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NPR PARA O SISTEMA DE SECAGEM.....	163
FIGURA 36 - SISTEMA DE CALIBRAÇÃO	164
FIGURA 37 - PRINCÍPIO OPERACIONAL DO SISTEMA DE TRANSPORTADORES PNEUMÁTICOS.....	167
FIGURA 38 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NR PARA O SISTEMA DE CALIBRAÇÃO	169
FIGURA 39 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NPR PARA O SISTEMA DE CALIBRAÇÃO.....	170
FIGURA 40 - SISTEMA DE MISTURA FINAL	171
FIGURA 41 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NR PARA O SISTEMA DE MISTURA FINAL.....	178
FIGURA 42 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NPR PARA O SISTEMA DE MISTURA FINAL.....	179
FIGURA 43 - SISTEMA DE COMPRESSÃO.....	181
FIGURA 44 - ALIMENTAÇÃO POR GRAVIDADE PARA COMPRESSORAS ROTATIVAS DE ALTA VELOCIDADE.....	185
FIGURA 45 - SEQUÊNCIA DE EVENTOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DE	

COMPRIMIDOS E ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS EVENTOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DE COMPRIMIDOS EM MÁQUINAS DE COMPRIMIR ROTATIVAS	188
FIGURA 46 - DIAGRAMA DA TRILHA DOS PERCURSOS DOS PUNÇÕES EM MÁQUINAS DE COMPRIMIR ROTATIVAS.....	188
FIGURA 47 - ISOLADORES PARA PRODUTOS DE ALTA POTÊNCIA.....	197
FIGURA 48 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NR PARA O SISTEMA DE COMPRESSÃO	202
FIGURA 49 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NPR PARA O SISTEMA DE COMPRESSÃO	203
FIGURA 50 - SISTEMA DE REVESTIMENTO	204
FIGURA 51 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DO FLUXO DE AR ATRAVÉS DE UMA CÂMARA DE REVESTIMENTO GLATT. (CORTESIA DE GLATT GMBH).....	205
FIGURA 52 - PISTOLA SCHLICK 970 COM SUPRIMENTO DE AR INDEPENDENTE PARA ATOMIZAÇÃO E PRESSÃO DO AR DO VENTILADOR	208
FIGURA 53 - ISOLAMENTO DA ÁREA DE PROCESSAMENTO DA REVESTIDORA	216
FIGURA 54 - UNIDADE DE TRATAMENTO DE AR DO SISTEMA DE REVESTIMENTO.....	218
FIGURA 55 - ESQUEMA DO FLUXO DE AR ATRAVÉS DE UM TAMBOR PERFURADO (CORTESIA DA BOSCH PACKAGING TECHNOLOGY LTD).....	219
FIGURA 56 - SISTEMA AUTOMÁTICO PARA CARREGAMENTO DO PRODUTO, ONDE O RGI QUE CONTÉM OS NÚCLEOS É ELEVADO POR UMA COLUNA DE ELEVAÇÃO E O PRODUTO É ENTÃO CARREGADO POR GRAVIDADE	223
FIGURA 57 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NR PARA O SISTEMA DE REVESTIMENTO.....	225
FIGURA 58 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NPR PARA O SISTEMA DE REVESTIMENTO.....	225

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO DE ZONAS ATMOSFERAS EXPLOSIVA	51
QUADRO 2 - COMPONENTE DAS ESPECIFICAÇÕES DO USUÁRIO	63
QUADRO 3 - SELEÇÃO DE SISTEMAS E MÓDULOS.....	63
QUADRO 4 - PALAVRAS-GUIA MAIS COMUNS UTILIZADAS PARA APURAÇÃO DE DESVIOS.....	65
QUADRO 5 - EXEMPLOS DE POSSÍVEIS PARÂMETROS PARA ANÁLISE DE OPERAÇÃO DE PROCESSO	66
QUADRO 6 - NÍVEIS DE PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE DESVIOS POR TEMPO DE OPERAÇÃO DO SISTEMA.....	68
QUADRO 7 - CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO PARA O GRAU DE SEVERIDADE DOS DESVIOS IDENTIFICADOS NA PLANTA DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS UTILIZANDO HPAPI.....	69
QUADRO 8 - MATRIZ DE CÁLCULO DO NÍVEL DE RISCO RESULTANTE DO PRODUTO DA SEVERIDADE E A PROBABILIDADE	70
QUADRO 9 - CRITÉRIOS PARA IDENTIFICAÇÃO DO NÍVEL DE DETECTABILIDADE PARA A FERRAMENTA FMEA APLICADA À INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	71
QUADRO 10 - ESCALA DE PRIORIZAÇÃO DE AÇÕES PARA REDUÇÃO DO NÚMERO DE PRIORIZAÇÃO DE RISCO	72
QUADRO 11 - RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO COM METODOLOGIA INTEGRADA DAS FERRAMENTAS FMEA E HAZOP	74
QUADRO 12 - SELEÇÃO DOS NÓS COM BASE NOS SISTEMAS E NOS MÓDULOS	76
QUADRO 13 - NR E NPR DO PARÂMETRO ROTAÇÃO PARA O NÓ HÉLICE NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	84
QUADRO 14 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ HÉLICE NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	86
QUADRO 15 - NR E NPR DO PARÂMETRO DIMENSÃO PARA O NÓ HÉLICE NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	87
QUADRO 16 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ TAMIS NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	88
QUADRO 17 - NR E NPR DO PARÂMETRO DIMENSÃO PARA O NÓ TAMIS NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	89
QUADRO 18 - NR E NPR DO PARÂMETRO SINAL PARA O NÓ INVERSOR DE FREQUÊNCIA NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	90
QUADRO 19 - NR E NPR DO PARÂMETRO PRESSÃO PARA O NÓ VÁLVULA ATIVA DE ALTA CONTENÇÃO NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	92
QUADRO 20 - NR E NPR DO PARÂMETRO DIMENSÃO PARA O NÓ VÁLVULA ATIVA DE ALTA CONTENÇÃO NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	93

QUADRO 21 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ VÁLVULA ATIVA DE ALTA CONTENÇÃO NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	94
QUADRO 22 - NR E NPR DO PARÂMETRO POSIÇÃO PARA O NÓ VÁLVULA ATIVA DE ALTA CONTENÇÃO NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	97
QUADRO 23 - NR E NPR DO PARÂMETRO DIMENSÃO PARA O NÓ COLUNA ELEVATÓRIA NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	98
QUADRO 24 - NR E NPR DO PARÂMETRO PRESSÃO PARA O NÓ COLUNA ELEVATÓRIA DE BIN NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	99
QUADRO 25 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ CONTÊINER TIPO BIN NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	101
QUADRO 26 - NR E NPR DO PARÂMETRO DIMENSÃO PARA O NÓ CONTÊINER TIPO BIN NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	102
QUADRO 27 - NR E NPR DO PARÂMETRO DIMENSÃO PARA O NÓ VÁLVULA PASSIVA DE ALTA CONTENÇÃO NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	103
QUADRO 28 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ VÁLVULA PASSIVA DE ALTA CONTENÇÃO NA ETAPA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO	104
QUADRO 29 - NR E NPR DO PARÂMETRO VELOCIDADE PARA O NÓ HÉLICES DE IMPULSÃO E DE CORTE NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	113
QUADRO 30 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ HÉLICES DE IMPULSÃO E DE CORTE NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	114
QUADRO 31 - NR E NPR DO PARÂMETRO RUGOSIDADE PARA O NÓ HÉLICES DE IMPULSÃO E DE CORTE NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	115
QUADRO 32 - NR E NPR DO PARÂMETRO VOLUME PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	116
QUADRO 33 - NR E NPR DO PARÂMETRO RESISTÊNCIA PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	118
QUADRO 34 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	119
QUADRO 35 - NR E NPR DO PARÂMETRO RUGOSIDADE PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	120
QUADRO 36 - NR E NPR DO PARÂMETRO VAZÃO PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	121
QUADRO 37 - NR E NPR DO PARÂMETRO VEDAÇÃO PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	123
QUADRO 38 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMUNICAÇÃO PARA O NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	124
QUADRO 39 - NR E NPR DO PARÂMETRO ACESSO PARA O NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	125
QUADRO 40 - NR E NPR DO PARÂMETRO VOLUME PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA DO MÓDULO TANQUE COM BOMBA PERISTÁLTICA NA ETAPA DE	

GRANULAÇÃO.....	127
QUADRO 41 - NR E NPR DO PARÂMETRO RESISTÊNCIA PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA DO MÓDULO TANQUE COM BOMBA PERISTÁLTICA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	128
QUADRO 42 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA DO MÓDULO TANQUE COM BOMBA PERISTÁLTICA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	129
QUADRO 43 - NR E NPR DO PARÂMETRO RUGOSIDADE PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA DO MÓDULO TANQUE COM BOMBA PERISTÁLTICA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO	130
QUADRO 44 - NR E NPR DO PARÂMETRO VAZÃO PARA O NÓ RECIPIENTE DE MISTURA DO MÓDULO TANQUE COM BOMBA PERISTÁLTICA NA ETAPA DE GRANULAÇÃO.....	131
QUADRO 45 - NR E NPR DO PARÂMETRO RESISTÊNCIA PARA O NÓ CÂMARA DE MOAGEM DO MÓDULO MOINHO ROTATIVO CÔNICO NA ETAPA DE GRANULAÇÃO.....	133
QUADRO 46 - NR E NPR DO PARÂMETRO VAZÃO PARA O NÓ SISTEMA DE ENTRADA DE AR NA ETAPA DE SECAGEM	139
QUADRO 47 - NR E NPR DO PARÂMETRO POSIÇÃO PARA O NÓ SISTEMA DE ENTRADA DE AR NA ETAPA DE SECAGEM	141
QUADRO 48 - NR E NPR DO PARÂMETRO PRESSÃO PARA O NÓ SISTEMA DE ENTRADA DE AR NA ETAPA DE SECAGEM	142
QUADRO 49 - NR E NPR DO PARÂMETRO TEMPERATURA PARA O NÓ SISTEMA DE ENTRADA DE AR NA ETAPA DE SECAGEM	144
QUADRO 50 - NR E NPR DO PARÂMETRO UMIDADE PARA O NÓ SISTEMA DE ENTRADA DE AR NA ETAPA DE SECAGEM	145
QUADRO 51 - NR E NPR DO PARÂMETRO SEPARAÇÃO PARA O NÓ SISTEMA DE ENTRADA DE AR NA ETAPA DE SECAGEM	146
QUADRO 52 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMUNICAÇÃO PARA O NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE SECAGEM	147
QUADRO 53 - NR E NPR DO PARÂMETRO ACESSO PARA O NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE SECAGEM	148
QUADRO 54 - NR E NPR DO PARÂMETRO VOLUME PARA O NÓ CÂMARA DE SECAGEM NA ETAPA DE SECAGEM	150
QUADRO 55 - NR E NPR DO PARÂMETRO RESISTÊNCIA PARA O NÓ CÂMARA DE SECAGEM NA ETAPA DE SECAGEM	151
QUADRO 56 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ CÂMARA DE SECAGEM NA ETAPA DE SECAGEM	152
QUADRO 57 - NR E NPR DO PARÂMETRO RUGOSIDADE PARA O NÓ CÂMARA DE SECAGEM NA ETAPA DE SECAGEM	153
QUADRO 58 - NR E NPR DO PARÂMETRO VEDAÇÃO PARA O NÓ CÂMARA DE SECAGEM NA ETAPA DE SECAGEM	154

QUADRO 59 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ FILTROS DE PROCESSO NA ETAPA DE SECAGEM	156
QUADRO 60 - NR E NPR DO PARÂMETRO PRESSÃO PARA O NÓ FILTROS DE PROCESSO NA ETAPA DE SECAGEM	157
QUADRO 61 - NR E NPR DO PARÂMETRO SEPARAÇÃO PARA O NÓ SISTEMA DE EXAUSTÃO NA ETAPA DE SECAGEM	159
QUADRO 62 - NR E NPR DO PARÂMETRO RUÍDO PARA O NÓ SISTEMA DE EXAUSTÃO NA ETAPA DE SECAGEM	160
QUADRO 63 - NR E NPR DO PARÂMETRO ROTAÇÃO PARA O NÓ SISTEMA DE EXAUSTÃO NA ETAPA DE SECAGEM	162
QUADRO 64 - NR E NPR DO PARÂMETRO PRESSÃO PARA O NÓ SISTEMA DE VÁCUO NA ETAPA DE CALIBRAÇÃO	168
QUADRO 65 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMUNICAÇÃO PARA O NÓ NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE MISTURA FINAL	173
QUADRO 66 - NR E NPR DO PARÂMETRO ACESSO PARA O NÓ NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE MISTURA FINAL	174
QUADRO 67 - NR E NPR DO PARÂMETRO VELOCIDADE PARA O NÓ NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE MISTURA FINAL	176
QUADRO 68 - NR E NPR DO PARÂMETRO POSIÇÃO PARA O NÓ UNIDADE DE MISTURA NA ETAPA DE MISTURA FINAL	177
QUADRO 69 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMUNICAÇÃO PARA O NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE COMPRESSÃO	183
QUADRO 70 - NR E NPR DO PARÂMETRO ACESSO PARA O NÓ PAINEL DE CONTROLE NA ETAPA DE COMPRESSÃO	184
QUADRO 71 - NR E NPR DO PARÂMETRO TRANSFERÊNCIA PARA O NÓ ALIMENTAÇÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO	186
QUADRO 72 - NR E NPR DO PARÂMETRO POSIÇÃO PARA O NÓ ESTAÇÃO DE COMPRESSÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO	190
QUADRO 73 - NR E NPR DO PARÂMETRO SINAL PARA O NÓ ESTAÇÃO DE COMPRESSÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO	191
QUADRO 74 - NR E NPR DO PARÂMETRO VELOCIDADE PARA O NÓ ESTAÇÃO DE COMPRESSÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO	193
QUADRO 75 - NR E NPR DO PARÂMETRO DIMENSÃO PARA O NÓ CONJUNTO DE PUNÇÕES E MATRIZES NA ETAPA DE COMPRESSÃO	195
QUADRO 76 - NR E NPR DO PARÂMETRO COMPOSIÇÃO PARA O NÓ CONJUNTO DE PUNÇÕES E MATRIZES NA ETAPA DE COMPRESSÃO	196
QUADRO 77 - NR E NPR DO PARÂMETRO VEDAÇÃO PARA O NÓ ISOLADORES DO PROCESSO DE COMPRESSÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO	198
QUADRO 78 - NR E NPR DO PARÂMETRO PRESSÃO PARA O NÓ ISOLADORES DO PROCESSO DE COMPRESSÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO	199
QUADRO 79 - NR E NPR DO PARÂMETRO SEPARAÇÃO PARA O NÓ	

ISOLADORES DO PROCESSO DE COMPRESSÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO	201
QUADRO 80 - NR E NPR DO PARÂMETRO DIMENSÃO O PARA O NÓ SISTEMA DE PULVERIZAÇÃO DE SOLUÇÃO/SUSPENSÃO DE REVESTIMENTO NA ETAPA DE REVESTIMENTO.....	209
QUADRO 81 - NR E NPR DO PARÂMETRO PRESSÃO PARA O NÓ SISTEMA DE PULVERIZAÇÃO DE SOLUÇÃO/SUSPENSÃO DE REVESTIMENTO NA ETAPA DE REVESTIMENTO.....	211
QUADRO 82 - NR E NPR DO PARÂMETRO VAZÃO PARA O NÓ SISTEMA DE PULVERIZAÇÃO DE SOLUÇÃO/SUSPENSÃO DE REVESTIMENTO NA ETAPA DE REVESTIMENTO.....	212
QUADRO 83 - NR E NPR DO PARÂMETRO VELOCIDADE PARA O NÓ CÂMARA DE REVESTIMENTO NA ETAPA DE REVESTIMENTO.....	214
QUADRO 84 - NR E NPR DO PARÂMETRO VOLUME SEPARAÇÃO PARA O NÓ CÂMARA DE REVESTIMENTO NA ETAPA DE REVESTIMENTO.....	215
QUADRO 85 - NR E NPR DO PARÂMETRO TEMPERATURA PARA O NÓ UNIDADE DE AQUECIMENTO, RESFRIAMENTO E VENTILAÇÃO E EXAUSTÃO DE AR NA ETAPA DE REVESTIMENTO	219
QUADRO 86 - NR E NPR DO PARÂMETRO VAZÃO PARA O NÓ UNIDADE DE AQUECIMENTO, RESFRIAMENTO E VENTILAÇÃO E EXAUSTÃO DE AR NA ETAPA DE REVESTIMENTO	221
QUADRO 87 - NR E NPR DO PARÂMETRO UMIDADE PARA O NÓ UNIDADE DE AQUECIMENTO, RESFRIAMENTO E VENTILAÇÃO E EXAUSTÃO DE AR NA ETAPA DE REVESTIMENTO	222

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DIFERENÇAS NA FAIXA DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL POR EMPRESAS FARMACÊUTICAS	50
TABELA 2 - NÓS NO SISTEMA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO E SEUS RESPECTIVOS DESVIOS NOS PARÂMETROS DE PROCESSO.....	105
TABELA 3 - NÓS NO SISTEMA DE GRANULAÇÃO E SEUS RESPECTIVOS DESVIOS NOS PARÂMETROS DE PROCESSO	133
TABELA 4 - NÓS NO SISTEMA DE SECAGEM E SEUS RESPECTIVOS DESVIOS NOS PARÂMETROS DE PROCESSO.....	162
TABELA 5 - NÓS NO SISTEMA DE CALIBRAÇÃO E SEUS RESPECTIVOS DESVIOS NOS PARÂMETROS DE PROCESSO.....	169
TABELA 6 - NÓS NO SISTEMA DE MISTURA FINAL E SEUS RESPECTIVOS DESVIOS NOS PARÂMETROS DE PROCESSO	178
TABELA 7 - NÓS NO SISTEMA DE COMPRESSÃO E SEUS RESPECTIVOS DESVIOS NOS PARÂMETROS DE PROCESSO	202
TABELA 8 - NÓS NO SISTEMA DE REVESTIMENTO E SEUS RESPECTIVOS DESVIOS NOS PARÂMETROS DE PROCESSO	224

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATEX	<i>Atmosphères ed Explosives</i>
BIBO	<i>Bag-in Bag-out</i> (Bolsa de entrada e bolsa de saída)
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIP	<i>Clean-in-place</i> (Limpeza no local)
CLP	Controlador Lógico Programável
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ERU	Especificação de Requerimentos do Usuário
dB	Decibéis
FAT	<i>Factory Acceptance Test</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de alimentos e drogas)
FMEA	<i>Failure Mode Effects Analysis</i> (Análise do Modo e Efeito de Falha)
GB	<i>Glove boxes</i> (Porta luvas)
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
GQT	Gestão da Qualidade Total
GRQ	Gerenciamento de Risco à Qualidade
HAZOP	<i>Hazard and Operability Study</i> (Estudo de Perigos e Operabilidade)
HPAPI	<i>Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients</i> (Ingredientes Farmacêuticos Ativos de Alta Potência)
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
ICH	<i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> (Conselho Internacional Harmonização sobre Requisitos Técnicos Aplicáveis ao Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano)
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> (Organização de Padronização Internacional)
ICI	<i>Imperial Chemical Industries</i>
MAIT	<i>Minimum Autoignition Temperature</i> (Temperatura mínima de auto-ignição)
MEC	<i>Minimum Explosible Concentration</i> (Concentração explosiva mínima)

NASA	<i>National Aeronautics and Space Administration</i>
NPR	Número de Prioridade do Risco
NR	Nível de Risco
OEL/OEB	<i>Occupational exposure level/band (Banda/nível de exposição ocupacional)</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PFD	<i>Process Flow Diagrams</i> (Diagramas de Fluxo de Processo)
P&ID	<i>Piping and Instrumentation Diagrams</i> (Diagrama de Tubulação e Instrumentação)
Pmax	Pressão Máxima de explosão
QD	Qualificação de Desenho
QI	Qualificação de Instalação
QO	Qualificação de Operação
QP	Qualificação de Performance
Ra	<i>Roughness Average</i> (Rugosidade Média)
RABS	<i>Restricted Access Barrier System</i> (Sistema de barreira de acesso restrito)
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RMP	Rotações por Minuto
RTP	<i>Rapid Transfers Ports</i> (Portas de transferência rápida)
RU	Requerimento do Usuário
SAFC	Sigma Aldrich Fine Chemicals
SAT	<i>Site Acceptance Test</i>
TQM	<i>Total Quality Management</i> (Gerenciamento da Qualidade Total)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	28
2.1	QUALIDADE.....	28
2.1.1	Conceitos e fases da qualidade na indústria	28
2.1.2	Ferramentas da qualidade.....	29
2.1.3	Qualidade na indústria farmacêutica	30
2.2	VALIDAÇÃO E QUALIFICAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	31
2.2.1	Etapas de uma validação/qualificação.....	32
2.2.2	Qualificação de desenho	35
2.2.3	Execução de QD.....	36
2.3	GESTÃO DE RISCOS.....	37
2.3.1	Conceitos e aspectos gerais.....	37
2.3.2	Gerenciamento de riscos à qualidade (GRQ).....	38
2.3.3	Brainstorming	40
2.3.4	Estudo de Perigos e Operabilidade – HAZOP.....	40
2.3.5	Análise de modo e efeito de falha – FMEA.....	44
2.4	ESPECIFICAÇÃO DOS REQUERIMENTOS DO USUÁRIO – ERU	47
2.4.1	Projeto de construção de equipamentos para materiais perigosos	47
2.4.2	Limites de exposição ocupacional (OEL) para produtos farmacêuticos	48
2.4.3	Incêndios e Fontes de Ignição.....	51
2.4.4	Explosões	52
2.5	ESTUDO DE CASO.....	52
2.5.1	Desenho do estudo de caso	53
2.5.2	Preparo para a aquisição de dados	55
2.5.3	Aquisição de dados	55
2.5.4	Análise do estudo de caso.....	55
2.5.5	Elaboração do resultado do estudo de caso.....	56
3	JUSTIFICATIVA.....	57
4	OBJETIVOS	58
4.1	OBJETIVO GERAL.....	58
4.1.1	Objetivos Específicos	58

5	MATERIAL E MÉTODO	59
5.1	METODOLOGIA DE ESTUDO DE CASO	59
5.1.1	Desenho do estudo de caso	59
5.1.2	Preparo para a aquisição de dados	59
5.1.3	Aquisição de dados	60
5.1.4	Análise do estudo de caso.....	60
5.1.5	Elaboração do resultado do estudo de caso.....	61
5.2	OS CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA O ESTABELECIMENTO DAS FERRAMENTAS INTEGRADAS DE ANÁLISE DE RISCO FMEA E HAZOP	61
5.2.1	Brainstorming	62
5.2.2	Especificação da seção a ser analisada.....	62
5.2.3	Descrição da seção, limites operacionais e intenção do projeto	63
5.2.4	Seleção de nós	66
5.2.5	Seleção de parâmetro	66
5.2.6	Associação do parâmetro à palavra-guia para apuração de desvio	67
5.2.7	Causas e consequências do desvio	67
5.2.8	Probabilidade de Ocorrência	68
5.2.9	Determinação da Severidade	68
5.2.10	Cálculo do nível de risco.....	70
5.2.11	Detectabilidade	71
5.2.12	Número de Priorização de Risco (NPR)	71
5.2.13	Avaliação das salvaguardas	72
5.2.14	Recomendações/Ações.....	72
5.3	APLICAÇÃO DAS FERRAMENTAS INTEGRADAS E ELABORAÇÃO DO REGISTRO DA AVALIAÇÃO DE RISCOS	73
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	76
6.1	APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	78
6.1.1	Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de dispensação/classificação	78
6.1.2	Análise de Risco da dispensação/classificação.....	83
6.1.3.	Discussão dos resultados do Sistema de Dispensação/classificação	104
6.2	APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE GRANULAÇÃO ÚMIDA	106
6.2.1	Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de granulação úmida	106
6.2.2	Análise de Risco do Sistema de granulação úmida.....	110

6.2.3	Discussão dos resultados do Sistema de Granulação Úmida	133
6.3	APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE SECAGEM	135
6.3.1	Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de secagem.....	135
6.3.2.	Análise de Risco da secagem	137
6.3.3	Discussão dos resultados do sistema de secagem	162
6.4	APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE CALIBRAÇÃO	163
6.4.1	Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de calibração.....	163
6.4.2	Análise de risco do sistema de calibração.....	165
6.4.3	Discussão dos resultados do sistema de calibração	168
6.5	APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE MISTURA FINAL.....	170
6.5.1	Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de mistura final.....	170
6.5.2	Análise de risco do sistema de mistura final.....	171
6.5.3	Discussão dos resultados do sistema de mistura final	177
6.6	APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE COMPRESSÃO	179
6.6.1	Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de compressão.....	179
6.6.2	Análise de risco do sistema de compressão.....	181
6.6.3	Discussão dos resultados do sistema de compressão	201
6.7	APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE REVESTIMENTO.....	203
6.7.1	Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de revestimento.....	203
6.7.2	Análise de risco do sistema de revestimento.....	205
6.7.3	Discussão dos resultados do sistema de revestimento	223
6	CONCLUSÃO.....	227
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	229
	APÊNDICE A – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO.....	239
	APÊNDICE B – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE GRANULAÇÃO	242
	APÊNDICE C – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE SECAGEM	248
	APÊNDICE D – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A	

FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE CALIBRAÇÃO	252
APÊNDICE E – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE MISTURA FINAL.....	255
APÊNDICE F – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE COMPRESSÃO	257
APÊNDICE G – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE REVESTIDORA	262
ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	268
ANEXO B – ESPECIFICAÇÃO DE REQUERIMENTO DO USUÁRIO – ERU	272

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é caracterizada por grande dinamismo e pela sua capacidade de ser uma das mais globalizadas indústrias do mundo, com taxa de crescimento superior às demais atividades industriais, além de apresentar ampla distribuição internacional de atividades produtivas por parte das multinacionais, representando importante papel no comércio internacional (SELAN *et al.*, 2007 apud MONTEIRO, 2015).

As atividades relativas à fabricação e ao controle de medicamentos têm sido alvos da mais intensa regulamentação e fiscalização no segmento farmacêutico, pois para uma produção de qualidade é importante se evitar erros que podem prejudicar a saúde humana (ALLEM *et al.*, 2002). As premissas para certificação da segurança e eficácia desses produtos estão relacionadas principalmente à capacidade de assegurar que estes tenham a finalidade a que se destinam, buscando a melhoria da saúde da população. Neste sentido, o fluxo produtivo e os controles relacionados a estes devem ser planejados de tal forma que seus sistemas e equipamentos forneçam confiabilidade e os processos sejam reprodutíveis.

A produção pública nacional de medicamentos enfrenta uma série de óbices para seu pleno funcionamento. As principais dificuldades em relação a essa questão estão na falta da otimização da cadeia de suprimentos e na ineficiência da manutenção do *status* de operação das instalações, sistemas e equipamentos, estendendo-se para o planejamento de formatação de novas plantas industriais.

Para que os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) possam se atualizar, do ponto de vista estrutural, é necessário o aprimoramento do planejamento das aquisições de equipamentos e de utilidades, para que desta forma ocorra internalização de tecnologias modernas, para a produção de medicamentos de alta complexidade e alto valor agregado.

Dentro da indústria farmacêutica comumente são adquiridos equipamentos de desenho padrão, nos quais não existe a necessidade de projetar componentes específicos para o correto funcionamento do sistema. Entretanto, a aquisição de equipamentos customizados em vários dos seus componentes, para atender a demanda específica do usuário, durante o estabelecimento da infraestrutura, tem sido uma prática que permite incorporar rapidamente processos considerados de alta complexidade como, por exemplo, a produção de medicamentos oncológicos (HERRERA, 2018).

A fabricação de medicamentos com Ingredientes Farmacêuticos Ativos de Alta Potência, do inglês *Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients* (HPAPI) requer conhecimentos técnicos especializados, equipamentos sofisticados, instalações dedicadas e tecnologia de contenção adequada; e isso requer capital dispendioso e resulta em altos custos operacionais, tornando o processo de produção caro (VATSA, 2019). De acordo com Vatsa (2019), 40% dos medicamentos de alta potência estão na forma de sólidos. Espera-se que o mercado global de oncologia atinja US\$ 200 bilhões até 2022 e esse é um dos principais impulsionadores do crescimento do HPAPI, principal área terapêutica com uma participação de mercado de 20 a 25% na demanda total de medicamentos de alta potência. Estima-se que 60% dos medicamentos oncológicos em desenvolvimento sejam de alta potência, além disso, o percentual de HPAPI usados para oncologia aumentou de 50% em 2015 para 60% em 2018 (VATSA, 2019).

A execução do planejamento de aquisições de equipamentos e de adequações de instalações, com o fito da modernização do parque industrial das instituições, ao se centrar na abordagem do Gerenciamento de Risco à Qualidade (GRQ) assegura a fabricação de medicamentos de alta qualidade, pois eleva o entendimento da instituição sobre seus produtos e processos, tornando-se um componente valioso de um sistema da qualidade efetivo (ICH, 2005). Devido às diversas restrições que surgem ao longo do processo de desenvolvimento do projeto, o mesmo é revisado de forma a atingir o objetivo do cliente. Restrições maleáveis são aquelas que podem ser alteradas pelo construtor como parte da estratégia geral para busca da especificação ideal. Entretanto, restrições, como aquelas que surgem de leis físicas ou regulamentações governamentais, são incontornáveis (TOWLER & SINNOTT, 2008).

O processo de qualificação faz parte do contexto de busca da qualidade, da eficácia e da segurança dos medicamentos produzidos, que deve se constituir em processo sistemático e lógico, iniciado pelas fases de desenho das instalações, equipamentos e utilidades (ANVISA, 2006). A Qualificação de Desenho (QD) é a documentação da fase de planejamento, incluindo a tomada de decisão para concepção do equipamento, que ocorre antes deste ser construído. Em geral, na QD é empregada uma análise de risco, onde os riscos anteriores podem ser identificados, registrados e avaliados para minimização na fase de fabricação ou instalação do equipamento. A conformidade do planejamento do equipamento ou a instalação com

determinados requisitos é revisada com a qualificação de desenho. Para este fim, os requisitos estabelecidos na Especificação do Requerimento do Usuário (ERU) são comparados com as especificações compiladas pelo fornecedor (especificações técnicas) e confirmadas por escrito (PEITHER, 2011). Via de regra, a QD fica a cargo apenas das empresas fabricantes de equipamentos, não sendo bem desenvolvida pelas indústrias de produtos farmacêuticos.

A diretriz do ICH - Q9, do Conselho Internacional sobre Harmonização (do inglês ICH) sobre Requisitos Técnicos Aplicáveis ao Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, *The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, define áreas potenciais de uso para cada ferramenta de risco. No caso particular do Estudo de Perigos e Operabilidade (do inglês, HAZOP – *Hazard and Operability Studies*), esta é aplicada a processos de fabricação, equipamentos e instalações, sendo usada principalmente na indústria farmacêutica para avaliar riscos de segurança do processo (ICH, 2005).

A QD de equipamentos de uso farmacêutico utiliza-se de ferramentas de análise de risco para a identificação dos desvios das intenções do projeto. A técnica HAZOP é uma metodologia de avaliação de risco sistemático que pode ser aplicada às intenções de projeto de construção de equipamento. Assim sendo, a mesma é indicada para ser utilizada nesses tipos de trabalhos.

A implementação bem-sucedida dos estudos de HAZOP depende das informações usadas e dos requisitos da organização. Assim, a organização, antes de executar a análise de desvios, deve definir o nível de detalhe de identificação de perigos (nós), o número de nós que serão estudados, o tempo disponível para realizar o estudo, o número de reuniões de trabalho e o tempo total necessário para o estudo (DUNJÓ *et al.*, 2011).

As publicações científicas sobre qualificação de desenho de equipamentos customizados, com nível de vedação absoluta (*high containment*) em todas as etapas do processo, foco deste estudo, são escassas, haja vista que se trata de um conhecimento externo adquirido por meio de atividades de inovação, envolvendo a aquisição de tecnologias de concepção externa, que foram desenvolvidas em cooperação ativa com o fornecedor (MANUAL DE OSLO, 1997). Neste sentido, o domínio intelectual, ou seja, a informação técnica disponível é detida pelos fornecedores e fabricantes dos equipamentos. Há uma lacuna bibliográfica que este trabalho visa preencher.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 QUALIDADE

2.1.1 Conceitos e fases da qualidade na indústria

O conceito de qualidade envolve não somente o conjunto de propriedades e características de um produto que lhe fornece a capacidade de satisfazer as necessidades implícitas e explícitas do seu uso, como descrito por Conte e Durski (2002). Martinez (2007) amplia tal conceito ao defini-lo como “a totalidade das características de uma entidade que lhe confere a capacidade de satisfazer necessidades explícitas e implícitas dos clientes”, sendo a Qualidade Total “um estado ótimo de eficiência e eficácia na ação de todos os elementos que constituem a existência da empresa”.

É de suma importância a manutenção da qualidade por meio de um programa que garanta produtos e serviços, no qual indústrias do ramo farmacêutico sustentem o pilar da qualidade, não somente com venda de produtos em conformidade com as exigências regulatórias, como também por missão da instituição a fim de zelar pelas suas marcas, mantendo sua visão frente à sociedade.

Crosby (1979), por sua vez, definia qualidade como a conformidade com os requerimentos de projeto. Entretanto, com o passar do tempo e mudanças de paradigmas, esse autor altera essa definição de maneira significativa, passando a definir a qualidade como a conformidade com os requerimentos dos clientes e não como de projeto (CROSBY, 1992). Essa nova perspectiva traz ganhos significativos em relação aos objetivos, missão e visão das empresas, que passam a dar ênfase ao atendimento de expectativas do cliente em conjunto com as exigências técnicas de projeto.

Garvin (2002) define quatro diferentes “eras da qualidade”: da inspeção, do controle estatístico da qualidade, da garantia da qualidade e da administração estratégica da qualidade. A era da inspeção predominava a produção artesanal, sendo a inspeção final de qualidade uma atividade informal e, na prática, descartável. A utilidade e a durabilidade do produto eram atribuídas aos artífices qualificados. Com o passar do tempo e o constante aumento das quantidades e da complexidade dos produtos, foi implementado o uso de ferramentas estatísticas para uso no controle da qualidade, para se reconhecer o momento em que a variação do resultado do processo poderia ou não ser considerada natural (GARVIN, 2002).

A Gestão da Qualidade Total (GQT) ou *Total Quality Management* (TQM) foi uma prática de gestão bastante popular nas décadas de 1980 e 1990 nos países ocidentais. Os conceitos dessa prática, desenvolvidos inicialmente por autores norte-americanos, como Deming, Juran e Feigenbaum, nas décadas de 1950 e 1960, encontraram no Japão o ambiente perfeito para seu desenvolvimento durante os anos que se seguiram (CORDEIRO, 2004). O *Quality by Design*, por sua vez, é definido como uma abordagem sistemática ao desenvolvimento que começa com objetivos predefinidos e enfatiza a compreensão do produto e do processo e o controle do processo, com base em ciência sólida e Gestão do Risco à Qualidade (APONTE *et al.*, 2015). Conforme mostrado na Figura 1, esses elementos evoluíram para alcançar uma visão holística da qualidade:

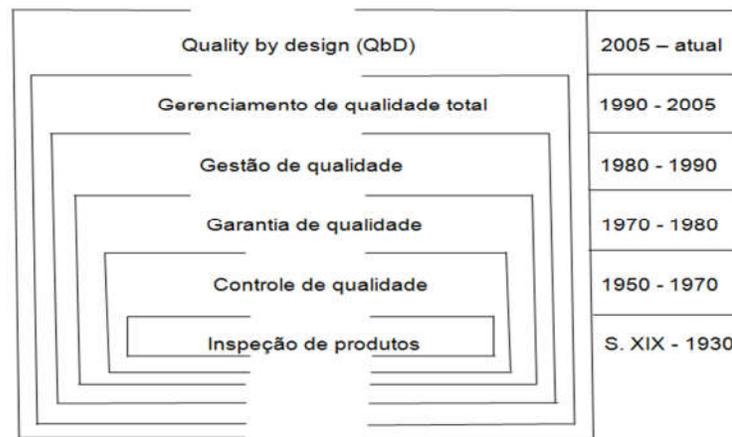


Figura 1: Evolução da concepção da qualidade
 Fonte: Adaptado de Aponte *et al.* (2015).

2.1.2 Ferramentas da qualidade

É nítida a busca constante pelo aumento do desempenho de produtos e processos nas empresas. Para auxiliar no processo de melhoria e na implementação da qualidade nas indústrias são usadas ferramentas da qualidade. Seu uso iniciou-se na década de 50, com base em conceitos e práticas criadas por Shewart e difundidas por Deming (CARPINETTI, 2010). As ferramentas da qualidade são dispositivos, procedimentos gráficos numéricos analíticos ou métodos que auxiliam na implantação da qualidade nas organizações (PALADINI, 2008). São dispositivos que atuam na estruturação e no processamento das referências que serão usadas na manutenção e na melhoria dos desfechos dos processos da empresa.

Segundo Silva (2014), as ferramentas da qualidade podem ser divididas em três grandes grupos: ferramentas básicas da qualidade, gerenciais e avançadas. As

ferramentas tradicionais abrangem: folha de coleta de dados, diagrama de Pareto, estratificação, diagrama de causa-efeito, histograma, diagrama de dispersão, gráfico de controle. As ferramentas gerenciais abordam: diagrama de afinidades, diagrama de relações, diagrama de árvore ou sistemático, diagrama de matriz, análise de dados da matriz, e diagrama de setas. E as ferramentas avançadas são: análise do modo e efeito de falha (FMEA), estudo de perigos de operabilidade (HAZOP), *brainstorming* (tempestade de ideias), *benchmarking* (referência de excelência), *empowerment* (descentralização de poderes) e 6 Sigma. As ferramentas podem ser utilizadas isoladamente ou em conjunto, o importante é ter dados suficientes para a solução dos problemas detectados.

2.1.3 Qualidade na indústria farmacêutica

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) ou *Good Manufacturing Practices* (GMP) são "um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja incumbência é zelar pelo bem-estar da comunidade" (PEREIRA FILHO & BARROCO, 2004). As BPF também são o instrumento regulatório e técnico que garante que os medicamentos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade previamente estabelecidos. Têm como objetivo o gerenciamento e a minimização dos riscos envolvidos na fabricação de medicamentos, com vista a garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto acabado (WHO, 2014).

De uma forma geral, processos e sistemas devem ser controlados e documentados dentro da indústria farmacêutica com vistas a atender os parâmetros de qualidade das agências regulatórias. O setor responsável por esse gerenciamento é a Garantia da Qualidade, que, em conjunto com os demais setores, é fiscalizado pelos órgãos reguladores. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão governamental que faz cumprir os requisitos legais no setor farmacêutico, responsável por expedir o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), necessário para que a indústria possa produzir medicamentos (BRASIL, 2010).

A indústria de medicamentos brasileira deve seguir os requisitos para atendimento de Boas Práticas de Fabricação constantes na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 301 de 21 de agosto de 2019 (BRASIL, 2019). Além desta RDC,

existem outros documentos utilizados, como alguns guias de órgãos internacionalmente conhecidos, tais como Organização Mundial de Saúde (OMS), *International Council for Harmonization* (ICH) e *Food and Drug Administration* (FDA), que são aceitos pelas agências reguladoras em todo mundo, inclusive a do Brasil. Optando por seguir as referências internacionais, as empresas podem aderir voluntariamente às normas de certificação da *International Standardization Organization* (ISO), por meio de uma empresa certificadora (PINHEIRO, 2017).

2.2 VALIDAÇÃO E QUALIFICAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Até o final da década de 70, a qualidade dos medicamentos, bem como a sua esterilidade, era controlada apenas por meio de testes no produto acabado. Em 1976, na tentativa de aumentar a qualidade dos produtos farmacêuticos, o FDA propôs algumas alterações na legislação que regulamentava as BPF. Embora as primeiras validações tivessem cerne nos processos de esterilização, houve rápida expansão do conceito para processos como os de controle ambiental, limpeza de equipamentos e produção de água purificada (ALEMM *et al.*, 2002).

A validação de processos foi desenvolvida e aplicada como um recurso para assegurar a qualidade do produto final. A validação é, portanto, crucial no alcance dessa tarefa e um requisito regulatório para a aprovação de medicamentos (ALEMM *et al.*, 2002). A validação conduz à otimização dos processos e, conseqüentemente, à diminuição dos custos por gerar um alto rendimento, maior rapidez e confiabilidade, como por exemplo, a instalação de novos equipamentos. Além disso, possibilita fácil desenvolvimento de trabalho para uma maior escala, manutenção dos equipamentos de execução mais simples e automação mais rápida do processo (HAIDER, 2002).

Conceitualmente, validação é a 'ação de provar, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados' (BRASIL, 2019).

Os tipos de validação de processo dependem da situação na qual serão aplicados, podendo atualmente ser classificada em retrospectiva, concorrente ou prospectiva. A revalidação periódica é considerada um quarto tipo (NASH, 1993).

Validação Retrospectiva: A validação retrospectiva é baseada na revisão histórica de dados a fim de fornecer evidências documentadas, geralmente analisam-se dados de 10 a 30 lotes, além de não ser aplicável à fabricação de produtos estéreis, nem mesmo ser incentivada para os demais produtos (BRASIL, 2006).

Validação Concorrente: avaliação do processo durante sua produção de rotina, por exemplo, no caso de diferentes concentrações do mesmo produto. Essa validação deve ser conduzida durante um espaço de tempo, ou seja, no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) devem ser validados para evidenciar a consistência do processo (BRASIL, 2006).

Validação Prospectiva: Os parâmetros críticos que podem alterar a qualidade do produto acabado devem ser avaliados durante a fase de desenvolvimento do produto (BRASIL, 2006).

A revalidação é necessária para assegurar que as mudanças intencionais ou não, no processo de produção, equipamentos e no ambiente não afetem adversamente as características do processo e qualidade do produto (BRASIL, 2006).

Segundo o WHO (2013), os fabricantes devem planejar a implementação da nova abordagem na validação de processos, que deve consistir em três fases no ciclo de vida do produto:

Fase I. Desenho do processo, que prevê a escala piloto e lotes escalonáveis, quando apropriado; avaliação de riscos para identificar atributos críticos de qualidade e parâmetros de controle de processo a serem monitorados na Fase II; protocolos e relatórios; além de processo de validação.

Fase II. Qualificação e verificação do processo:

Fase IIA. Qualificação que perpaçam pelas instalações, utilidades e equipamentos.

Fase IIB. Verificação contínua do desempenho do processo.

Fase III. Verificação contínua do processo que inclui a revisão periódica das tendências e podem incluir amostragens e testes.

2.2.1 Etapas de uma validação/qualificação

A validação e a qualificação possuem, essencialmente, o mesmo conceito. O termo qualificação é normalmente usado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação é aplicada a processos. Assim, a qualificação constitui-se uma parte da validação (ANVISA, 2006).

A qualificação deve estar completa antes de a validação ser conduzida. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de desenho das instalações, equipamentos e utilidades (ANVISA, 2006).

No início de um projeto para determinação de como instalações, sistemas e equipamentos serão validados faz-se necessário um plano de validação, que deve ser compartilhado com a equipe do projeto, particularmente com aqueles que estarão executando o projeto. O plano de validação deve abordar uma avaliação de impacto e uma justificativa de qualificação, onde a QD é parte integrante.

A Figura 2 mostra a interface dos fabricantes de medicamentos e os fornecedores de equipamentos no ciclo de validação na indústria farmacêutica:

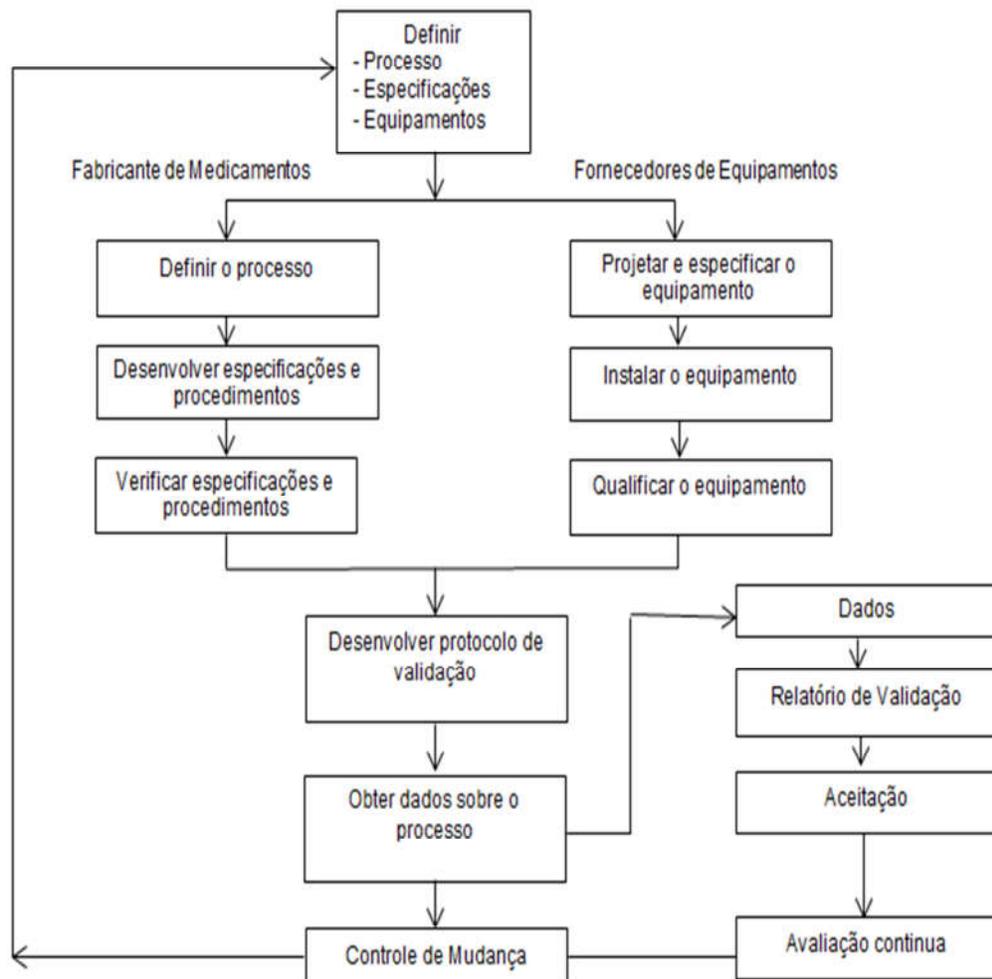


Figura 2: Ciclo de validação na indústria farmacêutica.
 Fonte: Adaptado de Allan & Skibo (2005).

Naturalmente, o foco inicial deve estar na construção adequada e na partida da instalação. No entanto, uma instalação bem construída que está no prazo, dentro do orçamento e que cada sistema atende às especificações não tem valor para a indústria farmacêutica se a documentação associada não suportar efetivamente o processo de qualificação (ALLAN & SKIBO, 2005).

A Figura 3 mostra as fases de comissionamento e qualificação de equipamentos na indústria farmacêutica:

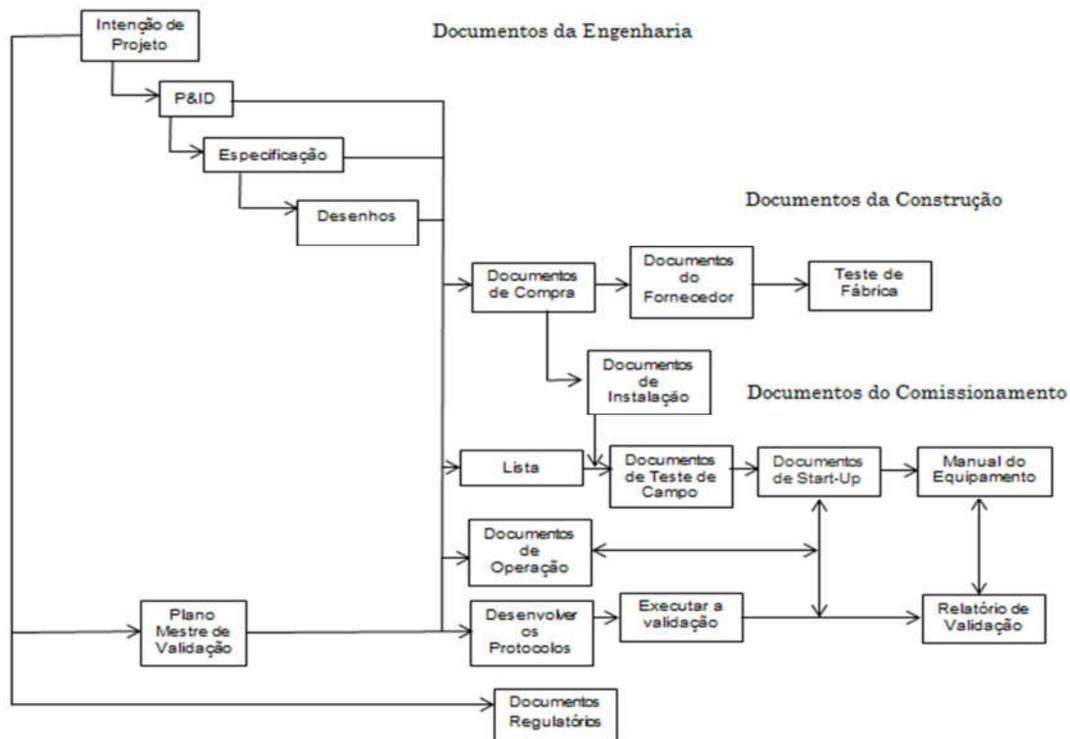


Figura 3: Comissionamento e qualificação na indústria farmacêutica.
 Fonte: Adaptado de Allan & Skibo (2005).

O comissionamento é o processo documentado de verificar se o equipamento e os sistemas estão instalados de acordo com as especificações, colocando o equipamento em operação e verificando sua ação adequada. O comissionamento ocorre na conclusão da construção do projeto, mas antes da validação (WHO, 2010). Por sua vez, o Teste de Aceitação de Fábrica, do Inglês *Factory Acceptance Test* (FAT) é um teste realizado, geralmente nas instalações do fornecedor, para verificar se o sistema, equipamento ou utilidade, conforme montado ou parcialmente montado, atende às especificações aprovadas; já o Teste de Aceitação no Local, do inglês *Site Acceptance Test* (SAT) é um teste realizado no local de uso, para verificar se o sistema, equipamento ou utilidade, conforme montado ou parcialmente montado atende às especificações esperadas (WHO, 2018).

As qualificações de desenho, operação, instalação e desempenho, devem ser sempre precedidos de uma análise de risco que identificarão os possíveis desvios, suas causas e consequências, bem como as ações de mitigação, além disso, todas as alterações durante as fases de qualificação devem ser formalizadas por meio da ferramenta de Controle de Mudanças (CM) (WHO, 2018).

Para a Qualificação de Desenho ou Projeto, devem-se considerar os requerimentos documentais, que devem ser anexados para que o plano de qualificação seja efetuado e que oriente o correto uso de equipamento; os regulatórios, que constituem uma lista de normas que um determinado equipamento deve seguir; e de desenho, como configurações determinadas pelo usuário. Para a Qualificação de Instalação (QI) é importante: a avaliação da documentação, o exame visual e os exames de QI, além da verificação das calibrações dos instrumentos de controles dos equipamentos. O QO – Qualificação de Operação ocupa-se com a checagem das funções críticas dos equipamentos. Finalmente, a Qualificação de Desempenho ou de Performance realiza a checagem das máquinas com o produto e a análise das instalações conectadas. Os testes de qualificação de desempenho são normalmente integrados com os testes da qualificação de operação ou como parte da validação do sistema (HERRERA, 2018). A qualificação de desempenho pode ser considerada como a própria validação do processo. A Figura 4 mostra o ciclo de qualificação de equipamentos na indústria farmacêutica.

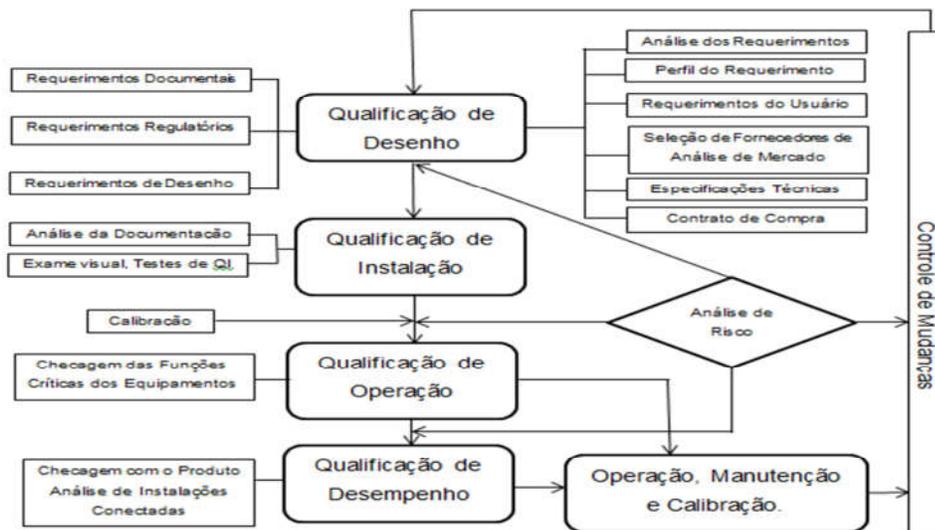


Figura 4: Ciclo de qualificação de equipamentos na indústria farmacêutica.
 Fonte: Adaptado de Peither (2011).

2.2.2 Qualificação de desenho

A QD fornece evidências documentadas de que as especificações do desenho foram atendidas (ANVISA, 2006). O documento “Guias relacionados à garantia qualidade” da ANVISA usa o termo “especificação de desenho” em sua definição de QD; no entanto, isso reflete apenas o status de um projeto no momento em que a QD foi executada. Para que uma QD seja válida, as QI, QO e QP devem ser executadas no sistema ou no equipamento que foi construído de acordo com o projeto qualificado

(MACDONALD, 2005).

O desenvolvimento adequado do projeto de construção de um equipamento começa com um objetivo específico ou uma necessidade do cliente, desenvolvendo e avaliando possíveis alternativas até chegar à melhor maneira de atingir determinado objetivo. Diversas maneiras de atingi-lo serão possíveis, conjugadas a algumas limitações. Algumas restrições serão incontornáveis, como aquelas que surgem de leis físicas ou regulamentações governamentais. Outras, no entanto, serão maleáveis e podem ser alteradas pelo construtor como parte da estratégia geral para busca da especificação ideal (TOWLER & SINNOTT, 2008).

No mínimo uma QD precisa ser executada no projeto final, mas esperar até que o projeto tenha sua concepção concluída, antes de verificar se ele atende ao objetivo pretendido, não é prático. Em vez disso, a verificação do projeto ao longo do caminho possibilita que as correções de projeto sejam feitas com impacto mínimo no custo e no cronograma, cabendo ao proprietário, do sistema ou equipamento a ser qualificado, documentar e incluir estas verificações como parte do QD. O processo de documentação dos esforços anteriores pode reduzir o esforço necessário para o QD no projeto final (MACDONALD, 2005).

2.2.3 Execução de QD

O fabricante do produto farmacêutico deve fornecer um documento específico que defina os requisitos do usuário para atender à finalidade pretendida do sistema ou equipamento. A equipe responsável pela execução da QD precisa verificar se um projeto deve atender o objetivo pretendido e possuir o histórico apropriado para avaliar o projeto proposto.

Os membros da equipe de QD devem ter acesso antecipado às informações que serão apresentadas e avaliadas durante a execução. Cada membro da equipe também deve saber com antecedência o que será esperado deles e quais procedimentos serão seguidos durante a execução da QD. Cada requisito do usuário deve ser listado ou referenciado especificamente no documento de QD. Durante uma QD, os elementos do projeto que atendem a cada requisito específico nesse documento do usuário devem ser verificados e cada um dos documentos que estão sendo verificados deve ser identificado exclusivamente. O histórico deve ser conhecido e estar disponível quando uma QD é executada. A evolução de um projeto geralmente envolve reuniões, cálculos e correspondências que devem ser documentadas e

indexadas para que pontos pertinentes possam ser especificamente referenciados (MACDONALD, 2005). As correspondências, os cálculos e os outros documentos de suporte também devem ser criados com referências exclusivas. Essas referências ajudarão a seguir o caminho do projeto durante a qualificação de desenho.

Os sistemas podem ser usados para rastrear um projeto à medida que ele evolui através do uso de uma matriz de rastreabilidade, usada para se obter um arranjo mais claro da comparação entre os requisitos do usuário e as especificações técnicas. A característica de rastreabilidade significa referência consistente entre os requisitos do usuário e as especificações (PEITHER, 2011).

O formulário, protocolo ou documento preenchido para uma QD deve fornecer informações suficientes para identificar todos os documentos. O controle rigoroso de mudanças envolvendo pessoal de validação do usuário precisa ser instituído assim que o processo seja iniciado em um determinado sistema. Isso é para garantir que os documentos de *design* permaneçam em um estado qualificado (MAC DONALD, 2005).

2.3 GESTÃO DE RISCOS

2.3.1 Conceitos e aspectos gerais

Segundo Lundin & Jönsson (2002), os riscos na comunidade modificam continuamente e esses são gerenciados por indústrias, autoridades e organizações. Desta forma, é necessário propor técnicas para análise e gerenciamento de risco.

García (1994) estabelece uma sistemática de análise de risco considerando três elementos: riscos (causas geradoras), sujeitos (sobre quem podem incidir os riscos) e os efeitos (dos riscos sobre os sujeitos). O gerenciamento dos riscos efetiva-se, então, através da interrelação destes elementos com os diversos planos de observação, como: humano, social, legal, político, técnico, entre outros.

A Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT ISO/IEC no seu Guia 73:2009 (Gestão de Riscos – Vocabulário) traz conceitos básicos de gestão de risco e define risco como uma combinação de quatro elementos, que são: fonte de risco, causa, evento e consequência (ABNT, 2009).

Os termos e definições a seguir são aplicáveis à gestão de riscos:

- Perigo: fonte potencial de dano.
- Dano: lesão ou dano à saúde das pessoas, ou dano à propriedade ou ao meio ambiente.
- Risco: combinação da probabilidade de um evento e de suas

consequências.

A complexidade da natureza dos riscos a que os homens estão expostos, em parte refere-se à presença crescente de produtos industrializados associados ao desenvolvimento científico e tecnológico, amplificados pela progressiva globalização sem avaliação criteriosa (BECK, 1993).

Surge daí a crescente percepção do caráter imponderável e sistêmico do risco, sugerindo a necessidade de criar mecanismos igualmente complexos para sua resolução ou minimização de seus efeitos (SPINK, 2001). Neste novo cenário, amplia-se a importância do estudo do risco quando contextualizado a avaliação da qualidade de objetos que o possuem (MACEDO *et al.*, 2015).

Na última década, a indústria de processos foi consideravelmente auxiliada pelo uso de tecnologia complexa, responsável pela transformação de matérias-primas em produtos. No entanto, é fato que a melhoria tecnológica está geralmente relacionada a falhas inesperadas, que não foram consideradas durante a avaliação de risco em processos anteriores ou similares. Além disso, tais falhas poderiam ser ignoradas e subestimadas devido à falta de conhecimento ou pela incipiente aplicação de ferramentas de análise de risco (FISCHI & NICHIANI, 2015).

2.3.2 Gerenciamento de riscos à qualidade (GRQ)

Os riscos devem ser gerenciados de forma eficaz e um programa para reduzir os impactos negativos de possíveis fatores externos e internos deve ser desenvolvido para que uma empresa farmacêutica moderna sobreviva em condições altamente competitivas (KASHUTSKII *et al.*, 2015). Tais programas podem ser desenvolvidos exclusivamente com base científica. Então, os riscos típicos das operações da empresa não precisam apenas ser estudados, mas também devem ser identificados, classificados, analisados e avaliados corretamente.

A avaliação de risco procura responder a quatro questões fundamentais: o que poderia dar errado, qual é a probabilidade de dar errado, qual o impacto e a gravidade se algo der errado e, se a falha será detectada caso aconteça algo. Assim, o nível relativo ou grau de risco é avaliado em relação à probabilidade de ocorrência e a capacidade de detectar a falha e evitar possíveis danos ao produto, ao consumidor e, conseqüentemente a quebra de um requisito regulamentar (GARCIA & NOSAL, 2008).

É necessário enfatizar que a avaliação de risco é um estágio dentro do gerenciamento de riscos. A avaliação de risco abrange identificação, análise e avaliação do risco propriamente dita. Já o gerenciamento do risco inclui estas etapas

além de controle, comunicação e revisão (GUEBITZ; SCHNEDL; KHINAST, 2012).

Em termos gerais, o gerenciamento de riscos requer a identificação de riscos, sua análise e o desenho de estratégias para evitá-los ou mitigá-los. O conhecimento adquirido durante a gestão de riscos também deve ser gerenciado, enfatizando a comunicação dos resultados. Além disso, a eficácia das estratégias implementadas para evitar ou mitigar os riscos deve ser revista periodicamente e as ações corretivas e preventivas consideradas pertinentes devem ser elaboradas (ICH, 2005).

O gerenciamento de risco à qualidade apoia uma abordagem científica e prática para a tomada de decisões. Ele fornece métodos documentados, transparentes e reproduzíveis para realizar etapas do processo de gerenciamento de risco à qualidade com base no conhecimento atual sobre a avaliação da probabilidade, gravidade e, às vezes, a detectabilidade do risco (ICH, 2005).

É necessário realizar revisões contínuas de avaliações de risco e planos de mitigação para demonstrar que a estratégia de controle é adequada, com base no histórico de fabricação do produto (DAVIS; LUNDSBERG; COOK, 2008).

A indústria farmacêutica e os órgãos reguladores podem avaliar e gerenciar riscos usando ferramentas reconhecidas de gerenciamento de risco e/ou procedimentos internos (por exemplo, procedimentos operacionais padrão).

A Figura 5 fornece uma visão geral de um processo típico de gerenciamento de riscos à qualidade:

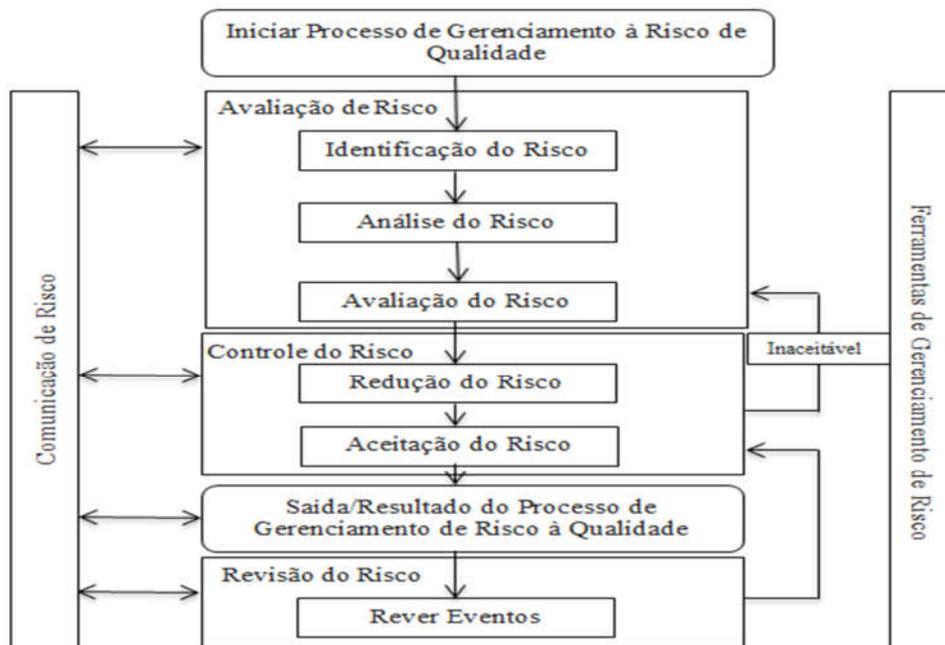


Figura 5: Visão geral de um processo típico de gerenciamento de riscos à qualidade.
 Fonte: Adaptado de ICH (2005).

Para este trabalho, serão abordadas apenas as ferramentas que serão utilizadas na sua metodologia, contudo a ISO 31.010, que trata das técnicas para o processo de avaliação de risco, possui uma relação bem completa de todas as ferramentas aplicadas no Gerenciamento de Riscos.

2.3.3 *Brainstorming*

O *brainstorming* envolve estimular e incentivar o livre fluxo de conversação entre um grupo de pessoas conhecedoras para identificar os modos de falha potenciais e os perigos e riscos associados, os critérios para decisões e/ou opções para tratamento (ABNT, 2012).

O *brainstorming* põe uma forte ênfase na imaginação. Portanto, ele é particularmente útil ao identificar os riscos de novas tecnologias, onde não existem dados ou onde soluções inovadoras para os problemas são necessárias (ABNT, 2012). A Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT ISO/IEC nº 31.010 (Gestão de riscos - Técnicas para o processo de avaliação de riscos) traz as etapas da execução *brainstorming* (ABNT, 2012):

- O facilitador prepara instruções e estímulos para o pensamento apropriados ao contexto previamente à sessão;
- Os objetivos da sessão são definidos e as regras explicadas;
- O facilitador começa uma linha de pensamento e qualquer um explora idéias identificando tantas questões quanto possível. Não há discussão neste momento sobre se as coisas devem ou não devem estar numa lista ou o que se entende por declarações particulares, porque isto tende a inibir o livre fluxo do pensamento. Todas as entradas são aceitas e nenhuma é criticada e o grupo prossegue rapidamente para permitir idéias que estimulem o pensamento lateral; e
- O facilitador pode estabelecer que as pessoas se desviassem para uma nova pista quando uma direção de pensamento é esgotada ou a discussão se desvia demasiado do assunto. A idéia, porém, é coletar o maior número possível de idéias para análise posterior.

2.3.4 Estudo de Perigos e Operabilidade – HAZOP

Um Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP) é um procedimento sistemático para o exame crítico da operacionalidade de um processo. Quando

aplicado a um projeto de processo ou de um centro operacional, indica riscos potenciais que podem surgir de desvios das condições de projeto pretendidas.

A ferramenta foi desenvolvida pela Divisão de Petroquímica da ICI - *Imperial Chemical Industries* (LAWLEY, 1974) e agora está em uso geral nas indústrias químicas e de processo.

Um estudo HAZOP é um procedimento altamente disciplinado destinado a identificar como um processo pode desviar-se da sua intenção de projeto. É definido como a aplicação de um exame crítico formal e sistemático do processo e das intenções de engenharia de instalações novas ou existentes para avaliar o potencial de mau funcionamento de equipamentos individuais e os consequentes efeitos na instalação como um todo (CRAWLEY & TYLER, 2015).

O sucesso da ferramenta HAZOP reside na força dessa metodologia em seguir os Diagramas de Fluxo de Processo (do inglês, PFD) e Diagramas de Tubulação e Instrumentação (do inglês, P&ID) do sistema, dividindo o desenho do equipamento em itens de avaliação com limites definidos, denominados "nós", garantindo assim a análise de cada peça de equipamento do processo. Uma pequena equipe multidisciplinar realiza a análise, cujos membros devem ter experiência e conhecimento suficientes para responder à maioria das perguntas no local. Os membros são selecionados com cuidado e recebem a autoridade para recomendar quaisquer mudanças necessárias no desenho (DUNJÓ *et al.*, 2010).

Normalmente esta metodologia é aplicável industrialmente na identificação de situações de risco quando os processos estão fora dos parâmetros estabelecidos ou na definição de pontos críticos de operação. No entanto, alguns especialistas recomendam a aplicação da técnica HAZOP na fase da elaboração do projeto, por exemplo. Na prática, observa-se que mesmo sendo amplamente aplicada em processos, já em construção ou operação, oferece suporte fundamental para evitar incidentes. Por exemplo, em uma unidade química, o uso do HAZOP em processos que já estão em operação possibilita definir desvios, causas, consequências e ações para o tratamento do risco (HABIBI *et al.*, 2008).

Em geral, os objetivos do estudo de HAZOP procuram identificar todos os perigos e problemas operacionais, independentemente do tipo ou consequências. Um estudo HAZOP direcionado estritamente na identificação de perigos permite que o estudo seja concluído em menos tempo e com menos esforço (BS IEC 61882, 2001).

Segundo Quintella (2006), é muito importante considerar o conceito dos

subsistemas, pois com a subdivisão dos sistemas e a individualização dos mesmos, consegue-se auxiliar a análise e pesquisa de riscos específicos dentro de cada subsistema. Os estudos de HAZOP consistem em quatro etapas básicas sequenciais, mostradas na Figura 6.

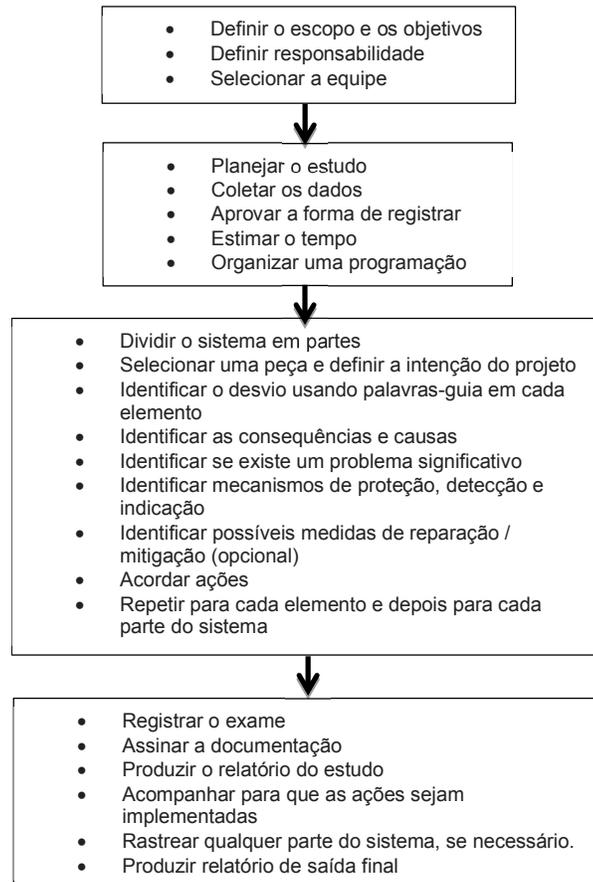


Figura 6: Procedimento do estudo HAZOP.
Fonte: BS IEC61882 (2001).

A análise deve seguir o fluxo ou sequência relacionada ao assunto da análise, rastreando entradas para saídas em uma sequência lógica. As técnicas de identificação de perigos derivam seu poder de um processo disciplinado de análise passo a passo descrita abaixo (BS IEC61882, 2001):

a) O líder do estudo seleciona uma parte da representação/peça do projeto como ponto de partida. A intenção do projeto da peça é então explicada e os elementos relevantes e quaisquer características associadas a esses elementos são identificados.

b) O líder do estudo escolhe um dos elementos e alinha com a equipe se a palavra-guia como, por exemplo, NÃO, MAIOR, OUTRO QUE, devem ser aplicadas diretamente ao próprio elemento ou às características individuais desse elemento. O

Líder do estudo identifica qual palavra-guia deve ser aplicada, primeiro.

c) A primeira interpretação da palavra-guia aplicável é examinada no contexto do elemento ou característica em estudo, a fim de verificar se existe um desvio relevante da intenção do projeto. Se um desvio importante é identificado, ele é examinado para possíveis causas e consequências. Em algumas aplicações, é útil categorizar os desvios em termos da gravidade potencial das consequências ou de uma classificação de risco relativo baseada no uso de uma matriz de risco.

d) A equipe deve identificar a presença de mecanismos de proteção, detecção e medidas de mitigação, que podem ser incluídos na parte selecionada. A presença de tais mecanismos não deve interromper o risco potencial ou o problema de operabilidade que está sendo explorado, ou as tentativas de reduzir a probabilidade de sua ocorrência ou mitigar suas consequências.

e) O líder do estudo deve resumir os resultados documentados através do secretário. Quando houver necessidade de trabalho adicional de acompanhamento, o nome da pessoa responsável por assegurar que o trabalho seja realizado é também registrado.

f) O processo é então repetido para qualquer outra interpretação para essa palavra-guia e para outra palavra-guia em seguida. Sequencialmente, o processo é realizado para cada característica dos elementos em exame (se a análise no nível característico tiver sido acordada para esse elemento). Após uma parte ter sido totalmente examinada, ela deve ser marcada como concluída. O processo é repetido até que todas as partes tenham sido analisadas.

Na Figura 7 é apresentada a sequência lógica da ferramenta HAZOP para identificação de riscos em processos (POULOSE, 2012), onde o cálculo do nível de risco é realizado com o suporte da matriz de risco, não fazendo parte da metodologia tradicional.

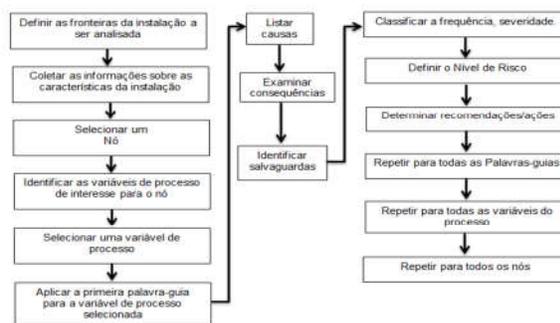


Figura 7: Etapas de um plano de gerenciamento da ferramenta HAZOP para identificação de riscos.

Fonte: Poulouse (2012).

2.3.5 Análise de modo e efeito de falha – FMEA

O primeiro registro da ferramenta de análise de modo e efeito de falha (*Failure Mode and Effect Analysis*, FMEA) foi no ano de 1949, empregada pelos militares. Os militares a desenvolveram com o objetivo de determinar o efeito da ocorrência da falha em sistemas e equipamentos. Alguns anos depois, na década de 60, a ferramenta foi aplicada no projeto Apolo da NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) (MCDERMOTT *et al.*, 2009). Para Mcdermott e colaboradores (2009), o FMEA é um método sistemático de identificação e prevenção de problemas em projetos e processos antes dos mesmos ocorrerem. Esta auxilia na prevenção de defeitos, aumenta a segurança e a satisfação do cliente. Segundo a ABNT ISO/IEC 31.010 (2012) “A análise de modo e efeito de falha (FMEA) é uma técnica utilizada para identificar as formas em que componentes sistemas ou processos podem falhar em atender o intuito de seu projeto”.

Já Palady (2007), cita que o FMEA oferece três funções distintas, sendo utilizada para prognóstico de problemas, desenvolvimento e execução de projetos, processos ou serviços, novos ou revisados e como diário do projeto, processo ou serviço. Segundo este mesmo autor, o FMEA busca identificar falhas potenciais de componentes, sistemas, produtos ou processos e os efeitos gerados por essas falhas.

Segundo Stamatis (2003), a ferramenta da qualidade FMEA pode ser aplicada no sistema, no projeto (produto) e no processo.

O FMEA de Sistemas evidencia as falhas potenciais do sistema nas etapas iniciais de conceituação e projeto para atendimento as necessidades e expectativas do cliente, com vistas a diminuir os riscos de falhas dos mesmos (PALMIERI *et al.*, 2008).

O FMEA de Produto destaca falhas potenciais decorrentes de deficiências do projeto do produto em relação ao não cumprimento dos objetivos pré-definidos. Neste método são definidas as necessidades de mudanças no projeto e avaliadas alternativas para execução do mesmo, estabelecendo prioridades para a ação de melhoria identificando características críticas e testes a serem realizados para verificação do atendimento às necessidades apontadas (PALMIERI *et al.*, 2008).

O FMEA de Processo realça as falhas potenciais referentes ao não cumprimento dos objetivos pré-definidos, analisando todos os itens que podem ser inadequados ao processo tendo como base não conformidades do produto com as especificações do projeto. Neste método são estabelecidas as alterações do processo

com prioridades para ação de melhoria, auxiliando na execução do plano de controle do processo (PALMIERI *et al.*, 2008).

Na aplicação do FMEA, o Número de Prioridade de Risco (NPR) é amplamente utilizado para conduzir o gerenciamento de riscos dentro das suas principais aplicações, inclusive em áreas da engenharia. A severidade atribuída a um modo de falha (S) é uma classificação sobre o efeito mais grave para um dado modo de falha, ou seja, é uma avaliação da gravidade do efeito do modo de falha potencial tanto para o produto/processo e/ou o cliente (HERRERA, 2018). A ocorrência (O), que é a oportunidade ou probabilidade de um evento acontecer. A probabilidade de detecção (D) classifica qual é a probabilidade de se detectar o modo de falha através de medidas de inspeção. Esta é uma característica própria da ferramenta FMEA (BAHRAMI; BAZZAZ; SAJJADI, 2012). O número de prioridade de risco (NPR) comumente é expresso como: $NPR = S \times O \times D$. Uma vez que todos os riscos foram analisados e calculados os respectivos valores de NPR, são sugeridas as ações corretivas para implementação prioritária nos casos de maior valor de NPR.

Assim como nas outras ferramentas de análise de riscos, a análise realizada por FMEA tem como característica ser realizada por equipe multidisciplinar, onde o maior número possível de dados e documentos são disponibilizados para que toda a equipe tenha um entendimento claro da operação, dos equipamentos, das etapas do processo e de particularidades do processo, tais como fatores ergonômicos, função e objetivos do sistema, restrições de operação, limites de operação, dentre outros.

Para a aplicação do FMEA, De Cicco e Fantazzini (1994) propuseram o seguinte procedimento:

- a) dividir o sistema em módulos que podem ser efetivamente controlados;
- b) traçar diagramas de blocos funcionais do sistema e módulos, para determinar os inter-relacionamentos existentes;
- c) preparar um *checklist* dos componentes de cada módulo e suas funções específicas;
- d) determinar através da análise de projetos e diagramas, os modos possíveis de falha que possam afetar outros componentes;
- e) indicar os efeitos de cada falha sobre outros componentes e como esta afeta a operação do mesmo;
- f) estimar a gravidade de cada falha específica de acordo com as categorias de risco para possibilitar a priorização de alternativas;

- g) indicar os métodos disponíveis para detecção de cada falha específica;
- h) formular possíveis ações de compensação e reparos que podem ser adotadas para eliminar ou controlar cada falha específica e seus efeitos;
- i) determinar as probabilidades de ocorrência de cada falha específica para possibilitar a análise quantitativa.

Na Figura 8 é apresentada a ferramenta FMEA para identificação de riscos em processos, utilizando o princípio quantitativo para elaboração do plano de ação (MAITI, 2014).

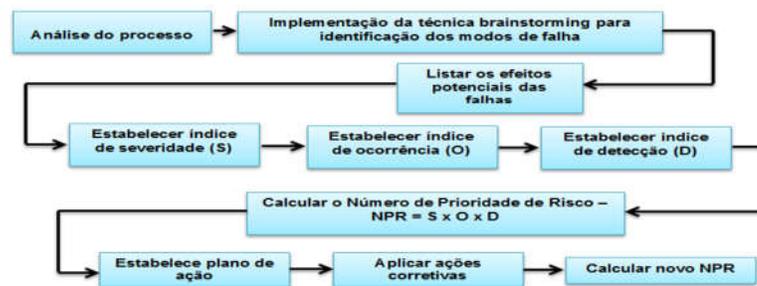


Figura 8: Metodologia da Ferramenta FMEA para identificação de risco.
Fonte: Adaptado de Maiti (2014).

A análise através da ferramenta FMEA hierarquiza sistematicamente informações sobre falhas dos produtos e processos, ajudando a conceber um sistema de prioridades de melhorias, investimento, desenvolvimento e testes. De acordo com Haq & Lipol (2011), a aplicação da metodologia traz muitos benefícios, como por exemplo, maior fiabilidade, qualidade e segurança do produto/processo; identificação e eliminação de potenciais modos de falha do produto/processo em menor espaço de tempo; redução de custos, inclusive em retificações; redução do tempo gasto em desenvolvimento e em questões de garantia; diminuição de desperdícios e operações adicionais que não acrescentam valor; desenvolvimento de planos de controle; planos de manutenção otimizado e maior competitividade e melhor imagem da empresa.

Apesar de a FMEA ter demonstrado ser uma das mais importantes ações preventivas durante a fase de projeto de um sistema, produto, processo ou serviço, o método tem sido alvo de críticas pela comunidade científica (LIU *et al.*, 2011). Como, por exemplo, ser um processo fastidioso e demorado, com consequentes custos de aplicação e depender bastante do grau de experiência e opiniões da equipe, o que limita a resolução de qualquer problema além do seu conhecimento (MILLER, 2006). Além disso, o cálculo do NPR é questionável e discutível, uma vez que não há aparentemente nenhuma justificativa de que o produto da Severidade, Probabilidade de Ocorrência e a Detectabilidade, dê origem ao NPR (LIU *et al.*, 2011).

2.4 ESPECIFICAÇÃO DOS REQUERIMENTOS DO USUÁRIO – ERU

Segundo Peither (2011), o objetivo das especificações do usuário é definir os requisitos técnicos e farmacêuticos do usuário para a instalação ou equipamento. Isso garante que a instalação ou o equipamento seja adequado para a aplicação posterior e possa ser usado para fabricar um produto que esteja alinhado com as especificações e condições de conformidade da BPF. A configuração da instalação ou equipamento deve refletir o estado atual do ciclo. Portanto, todos os requisitos técnicos e legais (BPF, segurança de equipamentos e proteção de funcionários) devem ser descritos e levados em conta nas especificações do usuário (PEITHER, 2011).

Especificamente, na indústria farmacêutica, as especificações dos requerimentos do usuário são de extrema importância para garantia das instalações e equipamentos visando à produção que obedeça as BPF. A ERU deve ser adaptada conforme a particularidade da instalação ou equipamento dependendo da linha de produção farmacêutica, ou seja, do tipo de produto a ser fabricado; por exemplo, em uma linha de produção de medicamentos que utilizam matéria-prima ativa altamente tóxica e perigosa, a capacidade de isolamento absoluto do material que é processado e sua proteção contra possíveis explosões é um requisito imprescindível a ser levado em consideração.

2.4.1 Projeto de construção de equipamentos para materiais perigosos

Segundo Arnum (2012), ao projetar e selecionar equipamentos, é importante estabelecer parcerias com fornecedores que tenham experiência em contenção e os requisitos para manuseio de compostos potentes. Um dos aspectos mais difíceis na produção de medicamentos com HPAPI é o manuseio seguro de pós potentes, porque é a área com maior potencial de exposição dos trabalhadores (DUNNY *et al.*, 2017). O HPAPI deve ser manuseado e fabricado em áreas isoladas da planta principal para garantir a segregação de outros processos não potentes e pessoas. A zona para a sua fabricação deve ser claramente definida e separada para impedir a movimentação de pessoal na área e reduzir a possibilidade de migração de partículas (HAEHL, 2013).

A contenção durante a produção é uma necessidade absoluta. No entanto, é difícil manter a contenção em sistemas que precisam ser abertos para processamento, por exemplo, ao carregar ou descarregar materiais e solventes, amostras, resíduos e fluxos de vapor. Esses processos afetam quase todos os componentes do projeto de equipamentos, incluindo válvulas, vedantes, dispositivos de amostragem e sistemas de

carregamento (HAEHL, 2013). As soluções para esses desafios existem na forma de isoladores rígidos, gabinetes de fluxo laminar ventilados, porta-luvas de *design* personalizado e sistemas de *Bag in/Bag out* para carregamento, amostragem e embalagem (HAEHL, 2013). O responsável pelo projeto deve considerar os seguintes aspectos preventivos do uso de substâncias perigosas:

1. Isolamento do processo: utilização de equipamentos com sistema fechado e sistema de válvulas bipartidas (ARNUM, 2012).
2. Equipamento de contenção: isoladores de porta-luvas, caixas de fluxo laminar ventiladas, portas de transferência rápida, ventilação de exaustão local e limpeza de sistema fechado através de sistemas *clean-in-place* (CIP) (ARNUM, 2012). Outros fabricantes recomendam o uso de sistemas fechados e de todos os equipamentos contidos em isoladores, por exemplo, balanças, secadores rotativos, filtros / secadores (CHALLENGER, 2015).
3. Projeto da instalação: pressurização de ar adequada, alto número de trocas de ar, ar de passagem única, acesso restrito a salas, *airlocks*, filtros de troca segura e chuveiros de nebulização (ARNUM, 2012).
4. Equipamento de proteção pessoal: como precaução secundária, macacões e capuz Saranex, respiradores com alimentação de ar ou ar fornecido, seleção apropriada de luvas e vestimentas químicas quando necessário para solventes/reagentes (ARNUM, 2012).
5. Eliminação: recolhimento e tratamento de efluentes industriais resultantes das águas dos sistemas de limpeza e escoamento recolhidos em sistemas de inativação (TOWLER & SINNOTT, 2008).
6. Equipamentos e procedimentos de emergência: utilização de sistemas automatizados de desligamento, rotas de fuga, equipamentos de resgate, respiradores, antídotos (se apropriado), chuveiros de segurança, banhos oftalmológicos e serviços de emergência (TOWLER & SINNOTT, 2008).

2.4.2 Limites de exposição ocupacional (OEL) para produtos farmacêuticos

O sistema *SafeBridge* “Categorização e Manuseio de Toxicidade/Potência em Saúde Ocupacional” é um sistema de quatro categorias das características da potência e toxicidade dos compostos (ADER; FARRIS; KU, 2005).

Os materiais da Categoria 1 podem ter qualidades irritantes, com efeitos sistêmicos limitados. A categoria 2 inclui uma ampla variedade de substâncias farmacêuticas e pode ser caracterizada por materiais que têm efeitos sistêmicos

cardiovasculares, respiratórios, digestivos, etc, mas efeitos genéticos limitados nas doses que se espera encontrar no local de trabalho. Os materiais da categoria 3 são considerados potentes e/ou tóxicos e incluem substâncias que podem provocar efeitos na saúde em doses baixas e podem ter efeitos permanentes e potencialmente graves, como efeitos genéticos. A categoria 4 é reservada para a classe pequena de materiais ultra-potentes e/ou ultra-tóxicos que têm efeitos permanentes e potencialmente graves a níveis extremamente baixos. A categoria 4 também inclui materiais que podem ter um efeito severo em doses baixas em subpopulações da força de trabalho, como mulheres com potencial para engravidar, asmáticos e trabalhadores com doenças sanguíneas e hepáticas que podem estar em maior risco ao trabalhar com esses materiais (FARRIS *et al.*, 2006).

Em geral, a categoria 1 permite o manuseio aberto de materiais com a tecnologia de controle tradicional como exaustão local. A categoria 2 requer contenção básica de processos, como sistemas de alimentação por gravidade e conexões diretas e ventilação de exaustão local. A categoria 3 proíbe o manuseio aberto e requer sistemas fechados, conexões diretas, isolamento e combinações de controles com o suporte local de ventilação por exaustão. A categoria 4 requer contenção completa, sistemas fechados e isolamento (FARRIS *et al.*, 2006).

Deve-se ter em mente que a determinação de um OEL para um agente farmacêutico ou para qualquer outra entidade química é uma ciência inexata. Cada abordagem tem seu próprio conjunto de suposições e limitações. Muitas vezes, se resume ao julgamento profissional sobre qual abordagem é preferida e qual o tamanho do fator de incerteza. É importante para quem confia nos OEL entender as suposições usadas na derivação do OEL. O teste real para descobrir se um OEL foi configurado adequadamente vem da experiência real no local de trabalho. A responsabilidade dos toxicologistas e outros profissionais de saúde encarregados de estabelecer o OEL é estimar um valor que proteja os trabalhadores, mas sem ser excessivamente conservador, elevando os gastos desnecessariamente (KU, 2000).

Até o momento, não existe uma posição universalmente aceita ou definida por regulamentos sobre o que exatamente é um composto altamente potente. No entanto, a indústria farmacêutica geralmente sugere que um composto potente pode incluir um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) com uma dose terapêutica ≤ 10 mg; com um limite de exposição ocupacional (OEL) $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ medidos durante 8 horas de exposição; com carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade ou potencial tóxico para a

reprodução em doses baixas; ou, por padrão, um novo composto com potência/toxicidade desconhecida (FABER; GALATI; DINYER, 2014).

Muitas empresas farmacêuticas usam um sistema de faixas de controle que inclui bandas que abrangem uma ou duas ordens de magnitude, por exemplo, Banda de Exposição Ocupacional 1 (OEB 1) ($> 1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$), OEB 2 (10 a $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$), OEB 3A (1 a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$), OEB 3B (0,01 a $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$), OEB 4 ($<0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Não existe um sistema universal de controle de categorização, pois as empresas farmacêuticas desenvolveram seu próprio sistema específico, devido a fatores diferentes, como tipos de compostos terapêuticos, ambientes de trabalho, equipamentos, controles e outros fatores (ADER; FARRIS; KU, 2005; FARRIS, *et al.*, 2006). Como resultado da falta de definições regulatórias estritas, as empresas individuais desenvolveram seu próprio sistema de classificação ao decidir como lidar com as HPAPI conforme Tabela 1.

Tabela 1: Diferenças na faixa de exposição ocupacional por empresas farmacêuticas.

Empresa	Limite/ $\text{m}^3/8 \text{ h}$									
	1 mg	500 μg	100 μg	10 μg	1 μg	100 ng	50 ng	30 ng	10 ng	<1 ng
SafeBridge	Nível 1	Nível 2		Nível 3				Nível 4		
Lonza	Nível 2		Nível 3	Nível 4		Nível 5				Nível 6
Merck	Nível 2		Nível 3		Nível 3+	Nível 4 e 5				
Alkermes	Nível 1	Nível 2		Nível 3A	Nível 3B	Nível 4				
SAFC	Nível 2		Nível 3							
Carbogen Amcis	Nível 1		Nível 2	Nível 3	Nível 4					

Fonte: Adaptado de Dunny *et al.* (2017).

A empresa Sigma Aldrich Fine Chemicals (SAFC) adquirida pela Merck, em novembro de 2015, usa um sistema de potência de quatro categorias ou níveis, com base nas diretrizes da Safe Bridge Consultants Inc. (CALKINS & BORMETT, 2012). O Nível 4 abrange compostos que requerem técnicas especiais de manuseio e possuem alta potência, além de toxicidade aguda e crônica extrema. A Merck expandiu o sistema de potência de quatro categorias da Safe Bridge Consultants Inc. e personalizou um sistema de cinco níveis, enquanto Lonza e outros usam um sistema de classe um a seis (PATNAIK, 2011). A Lonza classifica os vinculadores de carga como classe 5, o que significa que existe uma estratégia primária de contenção que evita a inalação e o contato com a pele dos funcionários e uma estratégia secundária de contenção que impede o pessoal fora da área de fabricação de exposição ao composto citotóxico (ROHRER, 2012).

2.4.3 Incêndios e Fontes de Ignição

Quando a concentração de uma substância inflamável em um sistema oxidante combustível está dentro da faixa de inflamabilidade, a ignição pode ocorrer de duas maneiras. Uma dessas vias é conhecida como auto-ignição. Nesse processo de ignição, a substância inflama-se espontaneamente sem nenhuma fonte de ignição (por exemplo, chama ou faísca) a uma temperatura acima dela (KUNDU; ZANGANEH; MOGHTADERI, 2016). A temperatura mais baixa na qual ocorre a ignição espontânea é conhecida como temperatura de auto-ignição ou ponto de inflamação (PAN *et al.*, 2008, ROBINSON & SMITH, 1984).

Quando a mistura de ar combustível está a uma temperatura mais baixa que a temperatura mínima de auto-ignição, é necessário um caminho alternativo para iniciá-la. Nesse processo de ignição, uma fonte de ignição externa é empregada (KUCHTA, 1985). Para um tipo específico de fonte de ignição externa, uma maior energia de ignição resulta em uma explosão mais devastadora (AJRASH; ZANGANEH; MOGHTADERI, 2016, p. 207-216 & AJRASH; ZANGANEH; MOGHTADERI, 2016, p. 317-328).

A legislação ATEX (*Atmosphères ed Explosives*) é uma diretiva Europeia que prevê as prescrições mínimas destinadas a promover a melhoria da proteção da segurança e da saúde dos trabalhadores suscetíveis de exposição a riscos derivados de atmosferas explosivas no local de trabalho. O Quadro 1 classifica as zonas atmosféricas explosivas.

Quadro 1: Classificação de zonas atmosféricas explosivas.

Grupos gás	Zona	Categoria	Presença atmosferas explosivas
Grupo I (minas)	-	M1	Presença (metano, poeiras)
	-	M2	Risco de presença (metano, poeiras)
Grupo II	Zona 0	1 G	Permanente, frequente ou durante longos períodos
	Zona 1	2 G	Intermitente em serviço normal (provável)
	Zona 2	3 G	Ocasional ou durante curtos períodos (nunca em serviço normal)
Grupos poeiras	Zona	Categoria	Presença atmosferas explosivas
Grupo III	Zona 20	1 G	Permanente, frequente ou durante longos períodos (misturas ar/poeiras)
	Zona 21	2 G	Intermitente em serviço normal
	Zona 22	3 G	Ocasional ou durante curtos períodos

Fonte: ATEX 94/9/CE.

2.4.4 Explosões

Os requisitos para uma explosão de pós são frequentemente chamados como o “pentágono da explosão” - constituído por combustível, dispersão/suspensão, oxidante, fonte de calor/ignição e confinamento (STEPHAN, 1990).

As reatividades relativas dessas poeiras dependem não apenas das reatividades intrínsecas dos materiais, mas também dos tamanhos específicos de partículas das poeiras. Quanto mais rápida a reação de combustão, mais adiabático será o sistema e mais próxima a pressão de explosão se aproxima da relação ideal. Se o número de moles de gás mudar significativamente durante a combustão ou se a explosão sair do volume do recipiente, a pressão máxima de explosão será significativamente alterada (CASHDOLLAR, 2000).

Segundo Cashdollar (2000) a relação inversa da pressão de explosão com a temperatura inicial é esperada a partir da lei ideal dos gases porque há menos moléculas de oxigênio em temperatura elevada para reagir com o combustível e mais reativa é a explosão quando o tamanho de partícula é menor. O oxidante para uma explosão de poeira é geralmente o oxigênio, que em concentrações maiores que 21% tendem a aumentar a velocidade de queima (CASHDOLLAR, 2000).

Uma explosão é a repentina e catastrófica liberação de energia, causando uma onda de pressão. A onda de pressão em uma detonação pode ser de até 20 bar. Em uma deflagração, o processo de combustão é o mesmo que na queima normal de uma mistura gasosa; a zona de combustão se propaga na velocidade subsônica e o acúmulo de pressão é lento e geralmente menor que 10 bar. Uma explosão pode ocorrer sem incêndio, como a falha de sobre pressão de uma caldeira a vapor ou um receptor de ar (TOWLER & SINNOTT, 2008). As explosões de pós em suspensão ocorrem em dois estágios: uma explosão primária, que perturba a poeira depositada seguida de uma segunda explosão grave do pó lançada na atmosfera. Qualquer sólido combustível finamente dividido é um risco potencial de explosão. Segundo Field (1982), um cuidado especial deve ser tomado no projeto de secadores, transportadores, misturadores e funis de armazenamento para polímeros e outros produtos inflamáveis.

2.5 ESTUDO DE CASO

Em seu clássico trabalho, Yin (2010) define um caso como “um fenômeno contemporâneo dentro de seu contexto da vida real, especialmente quando os limites

entre o fenômeno e o contexto não estão claramente definidos”. Assim, para empreender o método com o devido rigor metodológico é importante seguir um protocolo de aplicação (YIN, 2010). Este se propõe a analisar o conjunto, seus fenômenos e criar hipóteses para posterior verificação ao longo do processo, o que permite um maior conhecimento do sistema estudado (JÚNIOR, 2017).

Em resumo, o Estudo de Caso representa uma maneira de se investigar um tópico empírico seguindo-se um conjunto de procedimentos pré-especificados (HERRERA, 2013). O Estudo de Caso pode ser organizado em quatro etapas: (1) desenho do Estudo de Caso; (2) condução do Estudo de Caso; (3) análise das evidências do Estudo de Caso, e (4) escrita do Estudo de Caso (YIN, 2010; PARÉ, 2004).

2.5.1 Desenho do estudo de caso

É no desenho do Estudo de Caso que o pesquisador reflete sobre os processos futuros com o objetivo de maximizar a eficiência e mitigar os riscos da pesquisa. Essa etapa pode ser mapeada em termos de: adequação do método Estudo de Caso, propósito do Estudo de Caso, tipo de caso, quadro teórico de suporte e testes de qualidade do caso (YIN, 2010).

Cinco componentes fazem parte do projeto de pesquisa:

Em relação à adequação do método Estudo de Caso, de acordo com Yin (2010) e Creswell (2008), perguntas do tipo "como", "por que" e "o que" se adequam melhor a esse tipo de estudo. Seu objetivo inicial é esclarecer, precisamente, a natureza das questões do estudo a esse respeito.

Em termos de propósito, os casos são classificados, conforme Gil (2009), em: (1) descritivos, quando procuram descrever as características de indivíduos, grupos, organizações e comunidades; (2) exploratórios, quando procuram ampliar o conhecimento do pesquisador sobre determinado fenômeno, além de poderem ser usados para criar proposições e teoria para testes futuros, e (3) explanatórios (causais), quando procuram determinar a causa de fenômenos ou fatores que o influenciaram. Ademais, vale o destaque para: (1) um caso pode ter mais de um propósito ao mesmo tempo (Yin, 2010) e (2) apesar do Estudo de Caso ser mais comumente visto como uma abordagem qualitativa, ele se aplica também a abordagem quantitativa ou mista (quali-quantitativa). As proposições do estudo dirigem a atenção para aquilo que deve ser analisado dentro do escopo do estudo.

Quanto ao tipo de caso, a primeira preocupação é em relação aos critérios de seleção do caso. Para Yin (2010), são critérios de seleção fatores práticos como: acessibilidade dos informantes, localização geográfica conveniente e riqueza dos documentos disponíveis. Outro item que afeta a tipificação dos casos é a quantidade de casos, no sentido de se ter caso único ou casos múltiplos. Para Yin (2010), justifica-se a escolha pelo Estudo de Caso único quando: (1) o caso permite testar uma teoria; (2) o caso é raro ou extremo; (3) o caso permite estudar um fenômeno até então inacessível à investigação científica, e (4) o caso é o piloto de um Estudo de Caso múltiplo.

Segundo Yin (2010), a unidade de análise delimita o caso e direciona a coleta de dados. Essa unidade refere-se ao que será estudado, isto é, a chamada intervenção.

Em continuidade, Eisenhardt (1989) afirma a importância de se estabelecer um quadro teórico de suporte para apoiar a fundamentação do Estudo de Caso. Gil (2009), por sua vez, esclarece que o quadro teórico é desejável para casos descritivos, por auxiliar na caracterização do fenômeno de estudo; é essencial para casos explanatórios, porque pretendesse testar a teoria e é dispensável para casos exploratórios, já que a teoria será criada a partir do próprio caso. O quadro teórico deve ser composto pela especificação dos equipamentos, identificação das teorias de referência e identificação das teorias concorrentes (EISENHARDT, 1989). A lógica que une os dados às proposições é a relação lógica entre questionamentos e respostas.

A análise das evidências foca-se na seleção do modelo de análise, na fixação de um procedimento de análise dos dados, na definição do tipo de triangulação e na captura de *feedback* dos membros. O modelo de análise refere-se ao tipo de método que será usado para analisar os dados do caso (GIL, 2009). Já o procedimento de análise determina as etapas utilizadas para analisar os dados do caso. Miles e Huberman (1994) sugerem três grandes etapas para o procedimento de análise dos dados: (1) redução, consistindo em condensar o volume de dados brutos a um conjunto de dados essenciais; (2) exibição, consistindo na representação dos dados em um formato que permita organizá-los, sumariá-los e relacioná-los, e (3) verificação dos resultados e conclusões. A comparação com abordagens existentes para a mitigação dos riscos encontrados no estudo deste trabalho servirá como uma alternativa estratégica para interpretação dos dados obtidos. Por se tratar de um sistema que ainda não foi adquirido, a utilização de dados estatísticos como forma de

comparação não será possível. Por tanto, será uma análise apenas qualitativa.

2.5.2 Preparo para a aquisição de dados

Nesta etapa, as fontes relevantes de evidências devem estar acessíveis para a administração do Estudo de Caso. A equipe multidisciplinar deve ser disciplinada a saber por que este estudo está sendo realizado, que evidências estão sendo averiguadas, as possibilidades que podem ser antecipadas e que provas podem ser contrárias às proposições dadas.

2.5.3 Aquisição de dados

A condução do Estudo de Caso trata dos elementos referentes aos procedimentos e instrumentos de coleta de dados. Inicialmente, definem-se as fontes de dados que podem ser dados primários (obtidos diretamente pelo pesquisador, por exemplo, pela transcrição de entrevistas) ou secundários (obtidos por outros sujeitos, por exemplo, por meio de documentos). Autores como Paré (2004), Gil (2009) e Yin (2010) apontam a necessidade de se definir os instrumentos de coleta de dados. Os principais instrumentos de coleta de dados são: entrevistas, observação e documentação, além de outras técnicas menos comuns. Ao se estudar casos múltiplos, Yin (2010) recomenda que o procedimento e os instrumentos de coleta de dados sejam submetidos primeiro a um caso piloto antes da aplicação aos demais.

2.5.4 Análise do estudo de caso

Yin (2010) estabelece quatro testes para garantir a qualidade do Estudo de Caso: (1) validação do equipamento: A máquina deve ser definida operacionalmente; múltiplas fontes de evidências devem ser levantadas, as evidências devem ser encadeadas e o rascunho do relatório deve sofrer a revisão por informantes-chave; (2) validade interna (apenas para casos explanatórios): referem-se ao nível de coerência entre as proposições, desenvolvimento e resultados do caso. Para se conseguir a validade interna, Gil (2009) recomenda as estratégias: engajamento do pesquisador no local da pesquisa, triangulação de dados, além de revisões pelos pares e participantes; (3) validade externa: constatada apenas quando for possível generalizar as descobertas, porém de forma qualitativa e não quantitativa (estatística). Para isso, Yin (2010) propõe a generalização analítica por meio de replicação, isto é, comparar os resultados empíricos de cada caso com a teoria levantada previamente, e (4) confiabilidade do caso: segundo Yin (2010), a confiabilidade é atestada pela presença

de um protocolo (planejamento) do Estudo de Caso, um encadeamento das evidências e um banco de dados para os dados da pesquisa, isto é, aumenta-se a confiabilidade quando se adota uma abordagem organizada para a pesquisa.

2.5.5 Elaboração do resultado do estudo de caso

A exposição de um estudo de caso pode ser tanto escrita quanto oral. Para ambas, etapas semelhantes devem ser obedecidas durante o processo de composição: identificar o público almejado para o relatório, desenvolver uma estrutura de composição e adotar certos procedimentos como pedir para pessoas informadas revisarem o Estudo de Caso do qual foram objeto do estudo (YIN, 2010).

3 JUSTIFICATIVA

A fabricação de medicamentos sólidos orais sob o regime de vedação absoluta (*high containment*) em todas as etapas do processo, incluindo pesagem, granulação via úmida, mistura com adição de excipientes, classificação, compressão, revestimento e transferência até linhas de embalagem, descrito neste trabalho faz parte do projeto de um Laboratório Farmacêutico Oficial (LFO) de internalização de tecnologia para produção de medicamentos, utilizando medicamentos com Ingrediente Farmacêutico Ativo de Alta Potência – *Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients* - HPAPI, como é o caso dos oncológicos. A iniciativa de propor uma análise de risco, para subsidiar uma futura QD dos equipamentos a serem instalados é inédita no LFO, onde os estudos existentes são mais voltados para a instalação e operação das máquinas. Além disso, a tecnologia de fabricação proposta é praticamente inexistente no Brasil. O regime de *high containment* é uma tendência mundial para produção de medicamentos de alta potência em instalações farmacêuticas, onde os operadores trabalham sem utilização de escafandro com ar mandado, que consiste num conjunto de equipamentos de proteção individual (macacão, capuz, sistema de tubulações, botas e sistema de fornecimento de ar purificado) permitem a geração de uma pressão positiva no interior do conjunto, evitando assim o contato respiratório do operador com os pós em suspensão do ambiente.

A concretização de um projeto de produção nacional de medicamentos com HPAPI começa pela modernização racional das instalações e equipamentos, pleiteados mediante a avaliação de risco e harmonizados com os processos produtivos. Considerando-se que ainda não há contrato de aquisição dos equipamentos de produção de medicamentos sólidos orais revestidos, uma das intenções desta dissertação é, de forma prospectiva, dar suporte, nas etapas da Qualificação de Desenho dos equipamentos.

Além disso, a identificação prévia de falhas e perigos podem gerar ações preventivas, fazendo com que os equipamentos sejam adquiridos de forma mais assertiva. Assim, espera-se que este estudo, seja profícuo dentro da área acadêmica, por meio da sua utilização como referência para futuras pesquisas relacionadas à análise de risco industrial, servindo também, como pontapé inicial para a multiplicação da metodologia nos meandros dos LFO brasileiros.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Aplicar a ferramenta de análise de risco, Estudos de Perigos e Operabilidade (HAZOP) integrada à Análise de Modo e Efeitos de Falha (FMEA), para, de forma prospectiva, dar suporte técnico à execução da Qualificação de Desenho de uma linha de equipamentos de produção de medicamentos para produtos farmacêuticos oncológicos na forma sólida oral.

4.1.1 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Elaborar a ERU dos equipamentos de produção farmacêutica para produtos perigosos com ilustração do sistema para a visualização geral das operações unitárias.
- b) Identificar e classificar as etapas críticas (nós) do sistema.
- c) Definir os parâmetros de processo para cada etapa produtiva.
- d) Definir as palavras-guia para desafiar todos os parâmetros do processo.
- e) Avaliar os desvios nas intenções de projetos, por meio da definição das causas e consequências de potenciais desvios; as salvaguardas e categorização do nível de risco e o número de priorização dos riscos.
- f) Propor medidas para mitigar os riscos potenciais e dar suporte para a elaboração de uma Qualificação de Desenho da linha de equipamentos a ser adquirida.

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 METODOLOGIA DE ESTUDO DE CASO

Nessa dissertação foi usada a metodologia de estudo de caso, que permite avaliar um objeto, fenômeno ou evento em que todos os resultados obtidos são válidos somente para o caso aqui estudado (Yin, 1994). Como suporte para o desenvolvimento do estudo de caso foram usadas às ferramentas de análise de risco HAZOP e FMEA de forma integrada, descritas por Herrera (2018), que se propõe a analisar o conjunto e seus fenômenos, e criar hipóteses para posterior verificação ao longo do processo, o que permite um maior conhecimento do sistema estudado.

5.1.1 Desenho do estudo de caso

Para os estudos de caso, são especialmente importantes cinco componentes de um projeto de pesquisa:

1. as questões de um estudo;
2. suas proposições, se houver;
3. sua(s) unidade(s) de análise;
4. a lógica que une os dados as proposições; e
5. os critérios para se interpretar as descobertas.

5.1.2 Preparo para a aquisição de dados

Na etapa de aquisição de dados foram contempladas as seguintes etapas:

- Guia para o relatório do estudo;
- Questões do estudo: questões específicas necessárias para a coleta dos dados;
- Procedimentos: fontes de informação disponíveis, mapas, manuais, esquemas, figuras e a possível restrição de uso das informações destes procedimentos, base de dados acessível aos participantes do objeto de estudo; e
- Visão geral do projeto/proposta: apresentação prévia do projeto e seu objetivo.

5.1.3 Aquisição de dados

Neste estudo, as principais fontes de consulta utilizadas foram:

- Informações obtidas em reuniões com equipe multidisciplinar de especialistas;
- Documentações técnicas referentes aos equipamentos: Especificação de Requerimentos do Usuário, propostas de fornecimento de fabricantes;
- Patentes relacionadas aos equipamentos ou parte destes;
- Artigos científicos ou livros relacionados aos equipamentos em questão.

Não foi possível ter acesso ao PI&D e PFD, pois o projeto encontra-se na fase conceitual e não conta com nenhum contrato assinado com fabricantes de equipamentos que permitam o acesso a essas informações.

5.1.4 Análise do estudo de caso

As informações foram classificadas, categorizados e analisadas em tabelas e/ou planilhas provenientes da integração entre as ferramentas de análise de risco HAZOP e FMEA, fundamentado no desafio dos parâmetros de processo por meio do uso de palavras-guia e na preparação de uma de matriz de risco, enumerando os riscos identificados e os ordenandos pelos níveis de risco e número de priorização de risco.

A linha de equipamentos com nível de vedação absoluta (*High Containment*) em todas as etapas do processo, que inclui a granulação via úmida, mistura com adição de excipientes, classificação, compressão, revestimento e transferência até linhas de embalagem, foco deste estudo, se trata de um sistema utilizado para produção de medicamentos oncológicos de alta potência em ambiente farmacêutico com operadores sem proteção com ar mandado, capazes de proporcionar nível de proteção suficiente de OEL/OEB (*occupational exposure level/band*), medido durante oito horas de produção. Ou seja, todo procedimento de carga, processo de fabricação, descarga e também a limpeza de todas as unidades com sistema CIP, devem ocorrer sem intervenção de operadores e garantir a sua validação de limpeza, conforme requerimentos atuais da ANVISA. Constituindo, dessa forma, meio eficaz de avaliação de possíveis perigos e problemas de operação, dessa tecnologia pouco usada em território nacional, mas que inquestionavelmente, apresenta-se como uma opção tecnológica mais apropriada para a proteção ocupacional e ambiental, perante a

potencial toxicidade dos medicamentos ali fabricados.

5.1.5 Elaboração do resultado do estudo de caso

Posteriormente ao reconhecimento completo de cada um dos riscos na unidade de estudo, por meio da integração entre as ferramentas de análise de risco HAZOP e FMEA, foi elaborado um relatório, onde as causas desses riscos foram relatadas, bem como as prováveis consequências de suas ocorrências. Para estabelecimento do nível de risco, a severidade e a ocorrência de cada desvio foi descrita. Para a priorização do risco foi adicionado o fator detecção à avaliação da severidade x ocorrência. A cada evento identificado foram relacionadas às medidas já existentes no sistema para a retenção desses riscos. Ações corretivas foram sugeridas, assim como medidas de mitigação e controle de riscos foram relacionadas.

5.2 OS CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA O ESTABELECIMENTO DAS FERRAMENTAS INTEGRADAS DE ANÁLISE DE RISCO FMEA E HAZOP

Na integração das ferramentas HAZOP/FMEA, a principal diferença existente entre elas é o tratamento dos dados, o enfoque da análise das informações, e a análise dos dados disponíveis, uma vez que o FMEA realiza a análise de riscos em base de registros e dados históricos, e em contrapartida, o HAZOP precisa do uso de técnicas auxiliares que também podem trabalhar com dados históricos, mas permitam estimar a probabilidade de eventos futuros.

A ferramenta HAZOP permite a identificação, em cada etapa do processo, dos problemas de operabilidade dos equipamentos constituintes deste estudo. O HAZOP foi aplicado neste estudo de caso com o objetivo de analisar separadamente as seções individuais dos diferentes equipamentos, descritos nas Especificações dos Requerimentos do Usuário da linha de produção farmacêutica de medicamentos sólidos orais revestidos, utilizando HPAPI. Para cada seção (nó) foram identificados os seus componentes e os parâmetros relevantes para seu funcionamento.

Cada seção foi identificada como um nó do sistema e estes nós representam os diferentes pontos do sistema, onde serão feitas as investigações minuciosas e metódicas para descobrir os possíveis desvios das condições normais de operação, identificando causas e consequências.

5.2.1 Brainstorming

Reuniões compostas por uma equipe multidisciplinar, realizadas durante a aplicação de todo o processo da ferramenta integrada HAZOP/FMEA, onde se avaliam todas as seções da linha de produção de comprimidos orais revestidos em estudo. Os profissionais que constituem a equipe detêm conhecimento e experiência em áreas diversas, como engenharia, manutenção, produção e validação, como um representante em cada área do conhecimento.

Para este tipo de atividade envolvendo pesquisa com seres humanos, conforme as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa foi necessário o cadastro do projeto de pesquisa na “Plataforma Brasil” do Sistema CEP-CONEP do Ministério da Saúde. Após o cadastro, o projeto foi submetido para aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) relacionado ao Programa de Pós-Graduação do pesquisador.

As reuniões multidisciplinares tiveram início após a anuência do CEP para este projeto, por meio do Parecer Consubstanciado do CEP nº 3.598.453, de 25 de setembro de 2019, demonstrado no Anexo A deste trabalho.

5.2.2 Especificação da seção a ser analisada

Uma compreensão completa de cada seção a ser analisada é imprescindível, no projeto em questão, todas as informações sobre a linha de produção de medicamentos sólidos orais estão compiladas de forma a se criar um modelo conceitual adequado, sendo sete grupos de equipamentos (sistemas) avaliados:

- dispensação/classificação;
- granulação úmida;
- secagem;
- calibração;
- mistura final;
- compressão; e
- revestimento.

A etapa pesagem e lavagem CIP não foram contempladas no estudo. O Quadro 2 mostra os módulos (subdivisões) que compõem cada sistema.

Quadro 2: Seleção de sistemas e módulos que compõem a linha de produção de medicamento contendo HPAPI.

Sistemas	Módulos
Dispensação/ Classificação	Moinho granulador rotativo cônico - <i>High containment</i> com coluna de suporte
	Coluna elevatória para BIN
	Contêiner tipo BIN - <i>High containment</i>
Granulação	Granulador vertical de alta velocidade (misturador <i>high shear</i>) <i>High containment</i>
	Tanque de preparação de solução aglutinante
	Moinho granulador rotativo cônico (via úmida) - <i>High containment</i>
Secagem	Secador de leite fluidizado - <i>High containment</i>
Calibração	Moinho granulador rotativo cônico - <i>High containment</i>
	Sistema de transporte pneumático - <i>High containment</i>
	Contêiner tipo BIN - <i>High containment</i>
Mistura final	Misturador tipo BIN
	Contêiner tipo BIN - <i>High containment</i>
Compressão	Compressora rotativa - <i>High containment</i>
	Coluna elevatória para BIN
	Contêiner tipo BIN para comprimidos – <i>High containment</i>
Revestimento	Revestidora - <i>High containment</i>
	Coluna elevatória para BIN
	Tanque de preparação de solução de revestimento
	Contêiner tipo BIN para comprimidos – <i>High containment</i>

Fonte: o próprio autor (2019).

5.2.3 Descrição da seção, limites operacionais e intenção do projeto

Por meio do preenchimento do Requerimento do Usuário existente em cada seção foi apresentada detalhadamente, com a solicitação dos principais componentes e parâmetros imprescindíveis para o adequado funcionamento da etapa do processo.

Para a elaboração do modelo conceitual foi utilizado o quadro adaptado de Peither (2011) - Componente das especificações do usuário. O Quadro 3 mostra os componentes a serem considerados na elaboração dos requisitos do usuário.

Quadro 3: Componente das especificações do usuário.

<ul style="list-style-type: none"> • Descrição do projeto 	<ul style="list-style-type: none"> • Breve descrição do projeto e do objetivo do projeto
<ul style="list-style-type: none"> • Requisitos legais 	<ul style="list-style-type: none"> • Regras GMP • Facilidade de instalação técnica • Segurança no trabalho e proteção ambiental

Fonte: Adaptado de Peither (2011).

Quadro 3: Componente das especificações do usuário (continuação).

<ul style="list-style-type: none"> Requisitos para documentação de instalação ou equipamento 	<ul style="list-style-type: none"> Planos de construção Diagramas (por exemplo, P&ID, tecnologia de medição e controle, elétrica, hidráulica / pneumática, utilidades, encanamento, plano de montagem) Procedimentos de uso Procedimentos de manutenção Lista de peças de reposição Declarações de conformidade
<ul style="list-style-type: none"> Condições ambientais no local planejado de instalação 	<ul style="list-style-type: none"> Carga de piso admissível Utilidades disponíveis e seu layout Potenciais fatores de influência (por exemplo, poeira, vibrações) Requisitos de sala limpa Condições da sala (temperatura, humidade do ar e áreas de regulação) e acabamentos
<ul style="list-style-type: none"> Dispositivos de segurança 	<ul style="list-style-type: none"> Fechaduras elétricas e mecânicas Classes de proteção elétrica Disjuntores elétricos, válvulas de segurança, relatórios de falhas, alarmes Redução de pressão, válvula de retenção
<ul style="list-style-type: none"> Utilidades (por exemplo, gás, água, ar comprimido, nitrogênio, vapor) 	<ul style="list-style-type: none"> Utilidades, incluindo valores de conexão e desempenhos exigidos Requisitos de limpeza
<ul style="list-style-type: none"> Dimensões e pesos técnicos 	<ul style="list-style-type: none"> Dimensões da instalação Peso da instalação total
<ul style="list-style-type: none"> Qualidade do material 	<ul style="list-style-type: none"> Certificados de compatibilidade para superfícies de contato do produto Certificados para componentes adquiridos (por exemplo, software) Requisitos para as propriedades da superfície (por exemplo, rugosidade) Passivação de superfície exigida (inertização)
<ul style="list-style-type: none"> Requisitos construtivos 	<ul style="list-style-type: none"> Fornecimento de utilidades e classes de filtro Controle de equipamentos e sistemas para aquisição de dados de plantas Dispositivos de amostragem Possibilidades de extensão (pontos de acoplamento adicionais e interfaces adicionais)
<ul style="list-style-type: none"> Limpeza de equipamentos 	<ul style="list-style-type: none"> Procedimentos de limpeza Processos de limpeza (manual, CIP) Agente de limpeza
<ul style="list-style-type: none"> Dados de desempenho (condições do processo) na operação de rotina 	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho do lote (máximo e mínimo) Parâmetros máximos e mínimos do processo (por exemplo, velocidade de agitação, pressão, temperatura, tempo) Requisitos de desempenho mecânico e elétrico
<ul style="list-style-type: none"> Controles 	<ul style="list-style-type: none"> Controle automático de processo Requisitos para validação de computadores Controle e documentação (por exemplo, tela, instrumentos, documentação de dados de plantas / eletrônico)

Fonte: Adaptado de Peither (2011).

Quadro 3: Componente das especificações do usuário (continuação).

<ul style="list-style-type: none"> • Calibração, manutenção 	<ul style="list-style-type: none"> • Definição do tipo e faixa de trabalho / sensibilidade dos pontos de medição que requerem calibração • Plano de manutenção e calibração • Contratos de manutenção
--	--

Fonte: Adaptado de Peither (2011).

Os limites de controle pretendidos da seção foram apresentados à equipe multidisciplinar para que situações de variações, no sentido a extrapolar esses limites, possam ser reconhecidas como desvios. A intenção do projeto foi elaborada e registrada.

Na execução do HAZOP foram utilizadas palavras-guia para o estudo, aproveitadas como um guia para os integrantes dos grupos multidisciplinares. Crawley e Tyler (2015) estabelecem um conjunto padrão de palavras-guia mais comuns que auxiliam a equipe, como mostrado no Quadro 4. O objetivo do uso dessas palavras-guia é auxiliar a equipe em uma busca criativa e minuciosa por desvios relevantes. Ressalta-se também que duas ou mais palavras-guia podem ser aplicadas a um mesmo nó. A grande vantagem desta técnica de discussão em uma equipe multidisciplinar é o estímulo da criatividade e à geração de ideias.

Quadro 4: Palavras-guia mais comuns utilizadas para apuração de desvios.

Palavras-guia padrão e seus significados genéricos para sistemas controlados por computador (<i>Programmable Electronic System, PES</i>) dadas pelo guia de aplicação de HAZOP do IEC	
Palavra-guia	Significado
Não ou nenhum	Completa negação das intenções do projeto
Mais ou maior	Aumento quantitativo de um parâmetro
Menos ou menor	Diminuição quantitativa de um parâmetro
Também ou bem como	Aumento quantitativo
Parte de	Diminuição quantitativa
Reverso	Oposto lógico da intenção do projeto
Outro que	Substituição completa
Outras palavras-guia úteis	
Onde mais	Aplicável a fluxos, transferências, origens e destinos
Antes/depois	Etapa efetuada fora da sequência
Cedo/tarde	Tempo diferente do tempo de intenção
Mais rápido/devagar	Etapa feita no tempo errado

Fonte: Adaptado de Crawley e Tyler (2015).

5.2.4 Seleção de nós

Na metodologia de aplicação da ferramenta é importante deixar bem definido como é feita a seleção dos nós com o objetivo de facilitar a análise. O agrupamento dos nós, de acordo com a sua função, elimina a necessidade de se repetir uma determinada análise em diferentes seções para componentes que executem a mesma função (HERRERA, 2013). Dessa forma, alguns critérios para que a seleção de nós possa ser feita podem ser destacadas: equipamentos que processam materiais com alto potencial de explosão por deflagração; seções que possuem interfaces com atividades de outros sistemas e que possam interferir com o sistema em estudo; etapas de transferência de materiais entre equipamentos; dependência da utilização de utilidades tais como ar comprimido, água, vapor, nitrogênio, etc.

No HAZOP, um nó restringe a investigação para uma região ou componente único, permitindo assim especificar as variáveis de processo, e os desvios que o compõem, atingindo desta forma, a profundidade requerida para a análise dos riscos (HERRERA, 2018).

Neste trabalho, além dos critérios elencados acima, as operações unitárias que desempenham uma função específica em cada equipamento são definidas como nós de estudo, além disso, para análise dos nós do sistema são utilizadas as representações esquemáticas (desenhos), os documentos de ERU e propostas de fornecimento, contendo as especificações técnicas dos equipamentos.

Os nós do sistema foram selecionados e agrupados de acordo com suas funcionalidades, sendo que cada grupo foi analisado separadamente, com descrição das justificativas para cada seleção de nó.

5.2.5 Seleção de parâmetro

A seleção de parâmetros é uma tarefa que cada equipe deve abordar para cada sistema estudado. O Quadro 5 fornece exemplos de parâmetros que podem ser usados na análise de uma operação de processo.

Quadro 5: Exemplos de possíveis parâmetros para análise de operação de processo.

Parâmetros para operações de processo	
• Vazão	• Separação
• Pressão	• Tempo
• Temperatura	• Conservação

Fonte: Adaptado de Crawley e Tyler (2015).

Quadro 5: Exemplos de possíveis parâmetros para análise de operação de processo (continuação).

Parâmetros para operações de processo	
• Mistura	• Velocidade
• Agitação	• Acesso
• Transferência	• Vedação
• Volume	• Dimensão
• Viscosidade	• Rotação
• Comunicação	• Posição
• Composição	• Sequência
• Resistência	• Sinal
• Monitoramento	• Iniciar / parar

Fonte: Adaptado de Crawley e Tyler (2015).

Esta lista não é exaustiva, mas pretende mostrar a profundidade e a amplitude do parâmetro e a pesquisa do indicador que pode ser usada. Deve-se enfatizar que muitos dos parâmetros listados não se aplicam a todas as questões ou processos, pois os parâmetros se relacionam com o sistema, processo ou operações individuais, que estão sendo estudados (CRAWLEY & TYLER, 2015). A partir da descrição da seção e da intenção do projeto, serão selecionados os parâmetros envolvidos em cada etapa do processo. A seleção dos parâmetros foi identificada nas reuniões com a equipe multidisciplinar. Uma relação com os parâmetros operacionais do sistema e os possíveis desvios para cada nó foi gerada.

5.2.6 Associação do parâmetro à palavra-guia para apuração de desvio

A extensão dessa lista enfatiza a necessidade de se formar um modelo conceitual claro da etapa e usá-la para decidir quais parâmetros devem ser usados na pesquisa de possíveis desvios. Ao buscar desvios, deve ser lembrado que nem todas as palavras-guia se combinam com um parâmetro para dar um desvio significativo (CRAWLEY & TYLER, 2015). Nesta fase do trabalho, os parâmetros selecionados para cada seção do processo serão desafiados com um conjunto específico de palavras-guias, que estão associadas a estes parâmetros, para a identificação de desvios significativos.

5.2.7 Causas e consequências do desvio

A equipe multidisciplinar deve propor as circunstâncias que podem dar origem a uma falha ou desvio, bem como o efeito resultante caso esse fenômeno ocorra. Apenas desvios que gerem consequências com efeitos significativos terão suas

causas investigadas. Para isso, é importante a capacidade da equipe em avaliar a significância de um dado desvio. Na avaliação das consequências será considerada também a operação do sistema fora dos limites pré-estabelecidos de operação.

5.2.8 Probabilidade de Ocorrência

Os eventos mais prováveis de ocorrer (probabilidades alta e muito alta) terão prioritariamente o tratamento e a mitigação do desvio, sendo necessária a elaboração de ações com o intuito de diminuir a sua ocorrência. Eventos de baixa ocorrência (probabilidade remota ou pequena) não são priorizados e seu tratamento não requer a aplicação de recursos. Episódios de probabilidade moderada, finalmente, carecem de uma avaliação com o objetivo de diminuir a sua ocorrência.

Por se tratar de equipamentos ainda não instalados e, conseqüentemente, não utilizados, a quantificação dos critérios escolhidos foram baseados na experiência pregressa da equipe multidisciplinar com equipamentos de operações semelhantes e em informações dadas pelos fornecedores dos equipamentos, uma vez que não há dados históricos ou registros de desvios para que se possa definir a probabilidade de forma mais assertiva. O Quadro 6 define as probabilidades de ocorrência dos desvios identificados no processo.

Quadro 6: Níveis de probabilidade de ocorrência de desvios por tempo de operação do sistema.

Índice	Ocorrência	Critério	
1	Remota	Não é de se esperar que a situação perigosa se materialize, ainda que possa ser concebida	
2	Pequena	A materialização da situação perigosa pode ocorrer	
3	Moderada	A materialização da situação perigosa é possível de ocorrer pelo menos uma vez com danos	
4	Alta	A materialização da situação perigosa pode ocorrer várias vezes durante o período de trabalho	
5	Muito alta	A materialização da situação perigosa ocorre com frequência	

Fonte: Adaptado de Júnior (2017).

5.2.9 Determinação da Severidade

É exequível estabelecer valores de severidade considerando a característica dos eventos. Para o FMEA a severidade pode ser medida levando em conta as diferentes características que podem definir um nível de severidade, tais como os riscos operacionais, dano à infraestrutura, quesitos regulatórios, dentre outros. Esta disposição favoreceu a rápida definição do grau de severidade, evitando conseqüentemente a necessidade de tomar uma decisão dentre os diferentes tipos de

efeitos para priorizar a severidade como acontece no HAZOP.

No Quadro 7 são apresentados critérios de avaliação para o grau de severidade dos desvios identificados na planta de produção de medicamentos utilizando HPAPI.

Quadro 7 - Critérios de avaliação para o grau de severidade dos desvios identificados na planta de produção de medicamentos utilizando HPAPI.

Índice	Nível	Critério da Severidade
1	Mínima	<ul style="list-style-type: none"> • Não afeta a qualidade final do produto • Não afeta a segurança dos pacientes • Não descumpre exigências regulatórias • Não causa danos aos operadores • Não causa danos à propriedade • Não causa danos ao meio ambiente • Não causa perdas • Não causa paralização do processo • Não tem efeito em outras etapas do processo
2	Pequena	<ul style="list-style-type: none"> • Não afeta a qualidade final do produto • Não afeta a segurança dos pacientes • Não descumpre exigências regulatórias • Afeta de modo pouco significativo a segurança dos operadores • Causa danos à propriedade pouco significativos e restritos ao local do Equipamento • Causa poucos danos ao meio ambiente • Perdas de produtos insignificantes • Causa parada, porém com rápida retomada • Causa pouco efeito em etapas adjacentes do processo
3	Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Não afeta a qualidade final do produto • Não afeta a segurança dos pacientes • Provoca pendências regulatórias • Danos moderados aos operadores com possibilidade de afastamento • Causa danos moderados e restritos ao local do equipamento • Causa danos moderados ao meio ambiente • Paradas operacionais com necessidade de avaliação para retorno • Perda parcial de produtos • Efeito pouco significativo no desempenho do processo
4	Alta	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade alta de afetar a qualidade do produto • Possibilidade alta de afetar a segurança dos pacientes • Descumpre regulamentação • Afeta de forma significativa a segurança dos operadores • Causa danos significativos à propriedade • Causa danos significativos ao meio ambiente • Causa paradas operacionais prolongadas com necessidade de avaliação para retorno • Elevada perda de produtos • Efeito muito elevado no desempenho do processo

Fonte: Adaptado de Júnior (2017).

Quadro 7 - Critérios de avaliação para o grau de severidade dos desvios identificados na planta de produção de medicamentos utilizando HPAPI (continuação).

	5	Muito alta	<ul style="list-style-type: none"> • Afeta a qualidade final do produto • Descumpre regulamentações • Causa interrupção total do processo sem possibilidade de retorno • Perda total dos produtos • Desempenho do processo totalmente comprometido • Destruição da propriedade • Causa danos graves ao meio ambiente • Afeta a segurança dos pacientes • Risco de morte aos operadores
--	---	------------	---

Fonte: Adaptado de Júnior (2017).

5.2.10 Cálculo do nível de risco

Para estabelecer parâmetros de comparação entre o nível de risco (NR) e a condição em que os sistemas de detecção permitem priorizar o tratamento de desvios, foi preciso primeiramente caracterizar o nível de risco do sistema. Assim, para riscos aceitáveis, ações podem ser consideradas depois de uma avaliação de custo benefício. No caso dos riscos não desejáveis, é recomendável utilizar medidas que permitam reduzir o nível de risco até o nível aceitável. Por fim, para os riscos inaceitáveis, medidas precisam ser tomadas imediatamente e a operação precisa ser interrompida até a tratativa dos desvios. No Quadro 8 é apresentada matriz de cálculo do nível de risco resultante do produto da severidade e a probabilidade.

Quadro 8: Matriz de cálculo do nível de risco resultante do produto da severidade e a probabilidade.

Matriz do nível de risco						
Probabilidade		Remota	Pequena	Moderada	Alta	Muito alta
Severidade		1	2	3	4	5
Mínima	1	Aceitável 1	Aceitável 2	Aceitável 3	Aceitável 4	Aceitável 5
Pequena	2	Aceitável 2	Aceitável 4	Aceitável 6	Não desejável 8	Não desejável 10
Moderada	3	Aceitável 3	Aceitável 6	Não desejável 9	Não desejável 12	Inaceitável 15
Alta	4	Aceitável 4	Não desejável 8	Não desejável 12	Inaceitável 16	Inaceitável 20
Muito alta	5	Aceitável 5	Não desejável 10	Inaceitável 15	Inaceitável 20	Inaceitável 25

Fonte: Adaptado de Júnior (2017).

Foram definidos três níveis de riscos: aceitável, não desejável e inaceitável. Suas definições podem variar de acordo com característica do risco, o local de ocorrência, o quão dispendioso pode ser o seu tratamento e o impacto que pode ter na qualidade final do produto, no paciente, no operador ou no ambiente.

5.2.11 Detectabilidade

Ainda que a ferramenta HAZOP considere as salvaguardas ou fatores relevantes para avaliação da severidade e frequência de eventos, é uma qualidade da ferramenta FMEA a utilização da capacidade de detecção de falhas desses dispositivos, permitindo assim uma melhor definição da prioridade do risco.

No Quadro 9 são apresentados os critérios de detectabilidade e os índices para cada modo de falha de acordo com os 5 níveis de ocorrência e severidade considerados neste trabalho.

Quadro 9: Critérios para identificação do nível de detectabilidade para a ferramenta FMEA aplicada à indústria farmacêutica.

Índice	Descrição	Descrição
5	Muito baixa.	Detecção manual (ex. detecção visual) ou ausência de sistema de detecção de qualquer tipo
4	Baixa.	Controles estatísticos de processo são utilizados e o produto final é inspecionado fora da linha de produção ou processo.
3	Moderada.	Sistema de detecção manual 100% validado que faz uma medição direta da falha
2	Elevada.	Detectável por metodologia validada ou equipada com alarmes automáticos que faz uma medição direta da falha.
1	Muito elevada.	O processo é 100% inspecionado automaticamente.

Fonte: Adaptado de Bahrami; Bazzaz e Sajjadi (2012).

5.2.12 Número de Priorização de Risco (NPR)

Na forma tradicional de aplicação do FMEA, o NPR é amplamente utilizado para conduzir o gerenciamento de riscos dentro das suas principais aplicações, inclusive em áreas da engenharia. Em toda falha potencial, os fatores de riscos são definidos como: Severidade (S), que pode ser considerada como a intensidade do resultado de uma falha. A Ocorrência (O), que é a oportunidade ou probabilidade de um evento acontecer. A Detecção (D), que considera a capacidade de uma falha não identificada de acontecer, devido à dificuldade de detectá-la. Estes três fatores sempre são medidos em escala de 1 (melhor situação possível) e 5 (pior caso). O NPR comumente é expressado como: $NPR = S * O * D$. Uma vez que todos os itens foram analisados e calculados os respectivos valores de NPR, foram sugeridas as ações corretivas para serem implementadas prioritariamente em aqueles riscos com maior valor de NPR. Sendo assim, Naik (2015) no Quadro 10 propõe a escala para priorização do tratamento dos riscos levando em consideração NPR da seguinte forma.

Quadro 10: Escala de priorização de ações para redução do NPR.

NPR	Nível	Ação
> 45	Alto	Tomar ações imediatas para redução para o NPR \leq 44
10 – 44	Médio	Avaliar tomar ações para redução do NPR até 9
< 9	Baixo	Tomar ações posteriormente ao tratamento de NPR Alto e Médio

Fonte: Adaptado de NAIK (2015).

É indicado que após empregar as medidas ou ações para controle dos riscos correspondentes, é recomendado reavaliar os índices de frequência da detectabilidade e NPR, com o intuito de verificar se os riscos foram reduzidos ou eliminados ou para avaliar quão eficiente a ação corretiva é (XIAO *et al.*, 2011).

5.2.13 Avaliação das salvaguardas

A identificação destes elementos instalados serve de apoio ao grupo multidisciplinar para determinar o grau de detecção dos desvios e definir os índices de severidade e frequência dos mesmos no sistema. Assim que quantificado mais e melhores salvaguardas o nível de severidade e frequência pode ser superior comparado com um sistema sem a presença destes elementos. É recomendável que as salvaguardas sejam registradas no relatório do estudo.

Ainda que os controles sejam considerados na ferramenta HAZOP, é no procedimento do FMEA que estas medidas podem ser quantificadas para definir a priorização de ações para mitigar ou eliminar riscos (HERRERA, 2018). As salvaguardas para cada seção serão identificadas e avaliadas e, se são de fato efetivas para cada caso, e em seguida deverão ser determinadas quais ações serão tomadas. Foram identificados também os dispositivos de controle e monitoramento da operação, bem como os procedimentos que foram utilizados para diminuir as consequências de um desvio.

5.2.14 Recomendações/Ações

Foram estabelecidas pela equipe multidisciplinar com intuito de diminuir ou eliminar o grau de risco das falhas ou desvios. Para o nível elevado de risco as recomendações viraram-se ações, isto porque níveis muito elevados de risco não podem ser aceitos até serem totalmente corrigidos e garantir segurança dos operadores, dos equipamentos, da infraestrutura, além dos clientes e dos requerimentos regulatórios.

5.3 APLICAÇÃO DAS FERRAMENTAS INTEGRADAS E ELABORAÇÃO DO REGISTRO DA AVALIAÇÃO DE RISCOS

Uma vez que a estruturação integrada das ferramentas HAZOP e FMEA foi concluída, foi aplicada para a avaliação das operações unitárias consideradas como críticas no processo de produção de sólidos orais revestidos, por granulação úmida, utilizando HPAPI da seguinte forma:

1. Os especialistas que compõem a equipe multidisciplinar foram nomeados, de forma a terem presentes, no mínimo, um representante da área de produção, um da engenharia, um da manutenção e um da validação (JAGTAG, 2017).

2. A equipe multidisciplinar realizou a análise da documentação previamente coletada do sistema, incluindo a análise de representações esquemáticas dos equipamentos, especificações técnicas disponíveis nas propostas comerciais, artigos científicos, patentes e livros sobre o tema, além de normas e legislações.

3. O sistema foi analisado para discriminar as etapas críticas, visando objetivar a análise dos componentes de maior risco.

4. A metodologia integrada foi aplicada nos módulos dos sistemas considerados como primordiais para a execução do processo em cada etapa. Assim sendo, a identificação dos desvios das operações se baseou em desvios do parâmetro esperado (quanto o limite superior e inferior é ultrapassado).

5. A equipe definiu as causas, consequências, calculou a probabilidade, e estabeleceu o índice da severidade.

6. Foram avaliados os riscos de maior grau e catalogados segundo a capacidade do sistema estudado de identificá-los.

A metodologia das ferramentas integradas aplicada na análise do processo de produção de sólidos orais revestidos, utilizando HPAPI é apresentada na Figura 9, destacando-se a contribuição de cada ferramenta (HAZOP em branco, FMEA em cinza e as partes comuns em preto) para análise de risco.

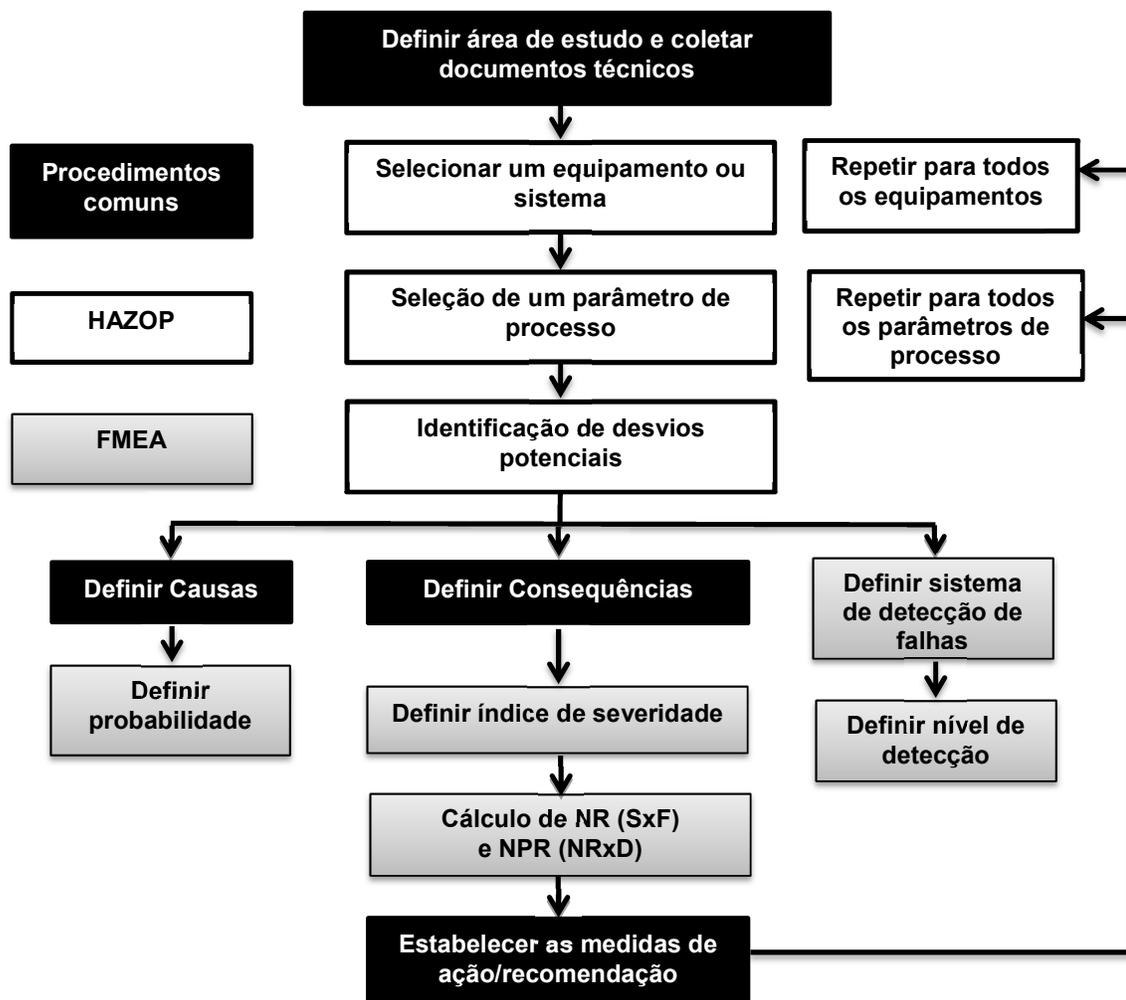


Figura 9: Procedimento da metodologia integrada das ferramentas HAZOP e FMEA.
 Fonte: Herrera (2018).

7. A equipe produziu o relatório que ofereceu a evidência da análise de risco do sistema. No Quadro 11 é apresentado o modelo de relatório de Análise de Risco com metodologia integrada das ferramentas FMEA e HAZOP.

Quadro 11: Relatório de Análise de Risco das ferramentas integradas FMEA e HAZOP.

Relatório de Análise de Risco com metodologia integrada FMEA e HAZOP										
ID Empresa/ ID Instituto		Etapa		Equipamentos envolvidos					Data:	
Responsável		Operações Unitárias:								
		Descrição:								
Módulo										
Nó										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1										
n										

Fonte: Adaptado de Herrera (2018).

É essencial o registro de todas as conclusões alcançadas com relatório gerado como parte da documentação final do estudo de caso. As conclusões alcançadas foram totalmente registradas, e deve ser lembrado que o relatório normalmente representa o único registro abrangente do estudo e da estratégia operacional pretendida.

A estrutura do relatório foi apresentada de forma detalhada considerando todos os itens testados durante a elaboração deste trabalho, tendo em vista que cada um dos componentes do objeto de estudo foi submetido a uma revisão, com o objetivo de identificar a origem, a criticidade e frequência de ocorrência de desvios de cada um deles, as medidas de contenção existentes no sistema, assim como recomendações ou ações corretivas (HERRERA, 2018).

Os registros forneceram um entendimento fácil e claro do processo e do equipamento, do uso especial na preparação das Instruções Operacionais, bem como para solucionar problemas e treinamento do operador e ter o potencial de melhorar o gerenciamento de controle de mudanças. Portanto, é essencial antecipar os usos pretendidos para que o arquivo do estudo contenha as informações, os detalhes e a clareza necessários para atender aos requisitos de cada uso.

As informações dos relatórios servirão para a elaboração dos protocolos de qualificação de desenho, conforme o Sistema de Qualidade da organização.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na avaliação de toda a documentação dos equipamentos e das reuniões com a equipe multidisciplinar foram identificadas as etapas críticas do processo nas sete operações unitárias (sistemas), compostas por dispensação/classificação; granulação úmida; secagem; calibração; mistura final; compressão; e revestimento, como foi exposto no Quadro 2 da página 63.

As informações referentes às causas, às consequências, às salvaguardas, ao nível de risco, à priorização de riscos, além de recomendações para a prevenção dos desvios identificados foram tratadas neste capítulo e são descritas a seguir por meio da integração das ferramentas HAZOP/FMEA, compiladas nos apêndices A a G deste trabalho. As etapas pesagem e lavagem automática não serão escopo da avaliação. Em cada módulo do Quadro 2 foram definidos os nós, representativos de áreas críticas do equipamento. O Quadro 12 mostra a seleção adotada.

Quadro 12: Seleção Nós com base nos Sistemas e Módulos.

Sistemas	Módulos	Nós
Dispensação/ Classificação	Moinho granulador rotativo cônico - <i>High containment</i> com coluna de suporte	Hélice
		Tamis de 1,5 mm raladora
		Inversor de frequência
		Sistema de válvula ativa de alta contenção
	Coluna elevatória para BIN	Coluna
	Contêiner tipo BIN - <i>High containment</i>	Câmara interna Sistema de válvula passiva de alta contenção
Granulação Úmida	Granulador vertical de alta velocidade (<i>misturador high shear</i>) <i>High containment</i> .	Hélices de impulsão e corte (<i>impeller e chopper</i>)
		Câmara de mistura
		Painel de controle
		Sistema de válvula ativa de alta contenção
	Tanque de preparação de solução aglutinante	Bomba peristáltica
		Câmara de mistura
	Moinho granulador rotativo cônico (via úmida) - <i>High containment</i>	Hélice
		Tamis de 9,0mm x 20,0mm lisa
		Inversor de frequência
		Câmara de moagem
Secagem	Secador de leito fluidizado - <i>High containment</i>	Sistema de entrada de ar
		Painel de controle
		Câmara de secagem
		Filtros de processo Sistema exaustão

Fonte: o próprio autor (2019).

Quadro 12: Seleção Nós com base nos Sistemas e Módulos (continuação).

Calibração	Moinho granulador rotativo cônico - <i>High containment</i> .	Hélice
		Tamisa de 1 mm raladora
		Inversor de frequência
		Sistema de válvula ativa de alta contenção
	Sistema de transporte pneumático - <i>High containment</i> .	Sistema de vácuo
Mistura final	Misturador tipo BIN	Painel de controle Unidade de mistura
	Contêiner tipo BIN - <i>High containment</i>	Câmara interna Sistema de válvula passiva de alta contenção
Compressão	Compressora rotativa - <i>High containment</i>	Sistema de válvula ativa de alta contenção
		Painel de controle
		Alimentação
		Estação de compressão
		Conjunto de punções e matrizes
	Isoladores do processo de compressão	
Coluna elevatória para BIN	Coluna	
Revestimento	Revestidora - <i>High containment</i>	Câmara interna
		Sistema de válvula passiva de alta contenção
		Sistema de válvula ativa de alta contenção
		Painel de controle
	Tanque de preparação de solução de revestimento	Sistema de pulverização de solução/suspensão de revestimento
		Câmara de revestimento
	Coluna elevatória para BIN	Unidade de aquecimento, resfriamento, ventilação e exaustão de ar
		Recipiente de mistura
	Contêiner tipo BIN para comprimidos – <i>High containment</i>	Bomba peristáltica
		Coluna
Contêiner tipo BIN para comprimidos – <i>High containment</i>	Câmara interna	
	Sistema de válvula passiva de alta contenção	

Fonte: o próprio autor (2019).

A Figura 10 mostra a linha de equipamentos de produção de sólidos revestidos de alta contenção para um lote padrão de 50 kg, baseando-se numa densidade média de 0,6 Kg/dm³. Considerando a densidade do granulado a ser produzido na linha, os Recipientes a Granel Intermediários devem apresentar volume de operação de cerca de 80 litros, para garantir o transporte de material, bem como a mistura eficiente.

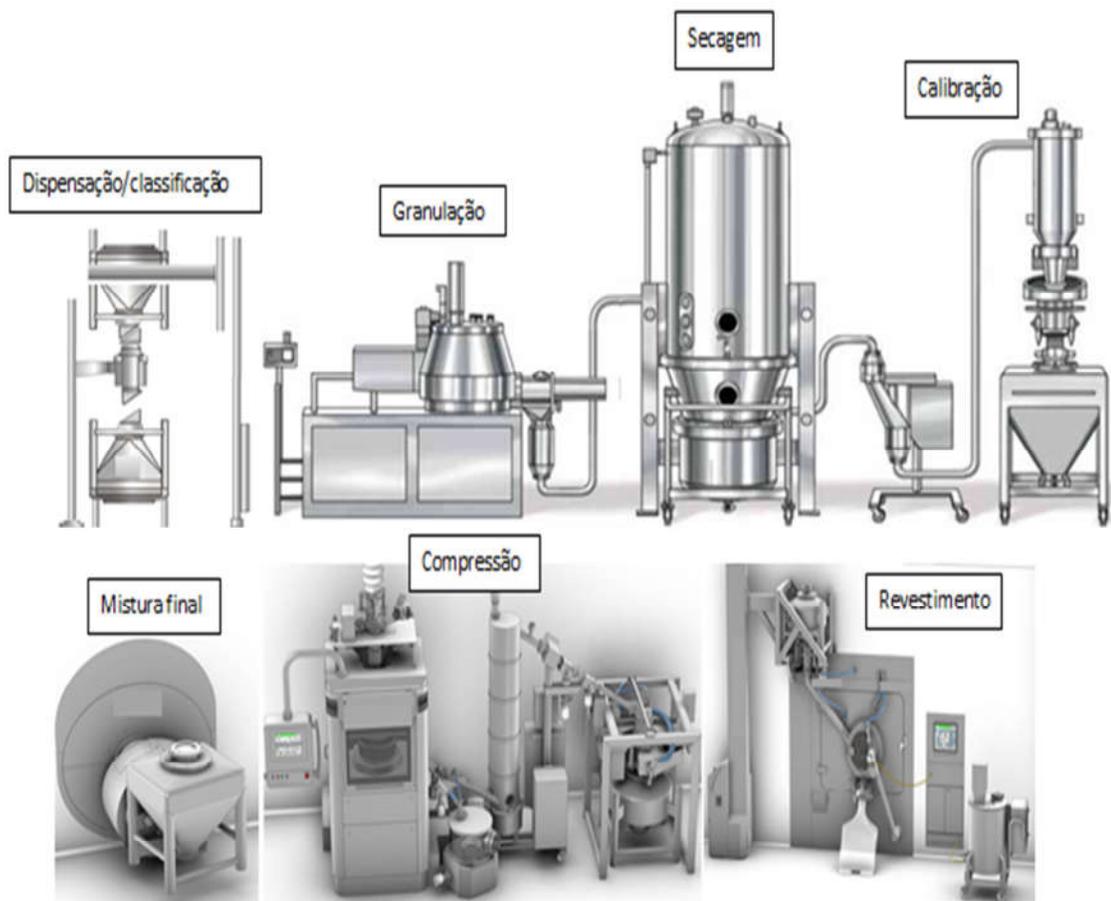


Figura 10: Linha de produção de medicamentos sólidos orais revestidos sob o regime de alta contenção.

Fonte: Adaptado de Temoche (2019).

6.1 APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO

6.1.1 Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de dispensação/classificação

Partículas sólidas possuem uma gama de propriedades mecânicas e, conseqüentemente, existe uma variedade de mecanismos de redução de tamanho, dependendo dessas propriedades do material em questão. Por sua vez, isso influencia o desenho dos equipamentos comerciais para redução de tamanho eficiente (AULTON & TAYLOR, 2016).

A dispensação/classificação das matérias-primas farmacêuticas consiste na eliminação de possíveis aglomerados de pós, formados durante o processo de armazenamento, provocados principalmente pela umidade e a pela eletricidade estática. O processo de classificação do material pode ocorrer através de moinhos

rotativos cônicos. Como a classificação deve acontecer em sistema de contenção absoluta, é necessário que a mesma ocorra de BIN para BIN, por meio das válvulas tipo “dupla borboleta”. A Figura 11 descreve os componentes que compõem a etapa de dispensação e classificação de matérias-primas

Calibração do IFA (BIN para BIN) elevação do BIN para carregamento do misturador *high shear*

- Coluna de suporte para o moinho rotativo cônico para calibração de IFA de BIN para BIN
- Sistema de válvula de contenção para carregamento e descarregamento do moinho
- Moinho rotativo cônico
- Container tipo BIN
- Dispositivo de elevação e descarga para a calibração e carregamento do *high shear*, por gravidade

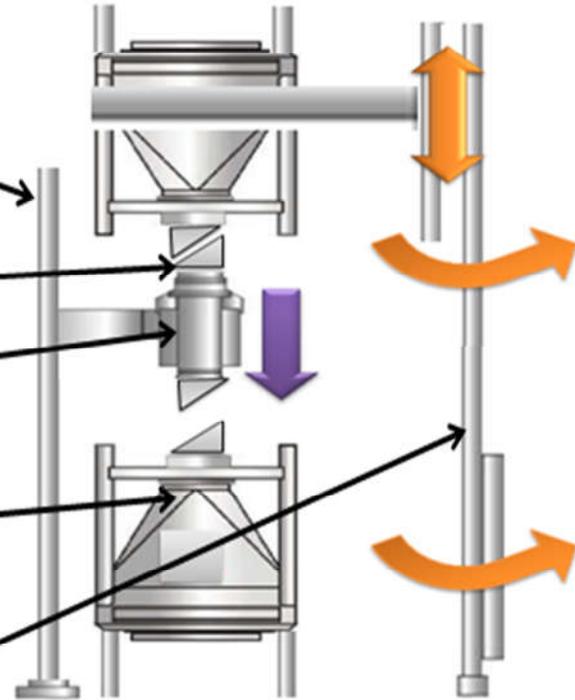


Figura 11: Sistema de dispensação e classificação de matérias-primas.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

O moinho rotativo cônico deverá ser projetado para trabalhar integrado a suporte e a carga e descarga dos contêineres, de acordo com conceito de atmosferas explosivas para operação em áreas perigosas Zona 1/21. A unidade de acionamento deverá apresentar motor controlado por inversor de frequência e engrenagem angular. A velocidade do rotor deverá atender aos processos de fabricação do laboratório. O tamis deve ter tela de 1,5 mm raladora. O equipamento deverá atender à resistência mínima e comprovada de 12 bar para explosões e permitir a completa integração entre os processos. Também deve contemplar nível de 5 da classificação OEB para carga, processo e descarga. Por último, deve ainda considerar o seu processo de limpeza sem intervenções manuais e garantir a proteção dos operadores sem exposição de partes e peças com resíduo de produto. A Figura 12 mostra a representação do moinho rotativo cônico.

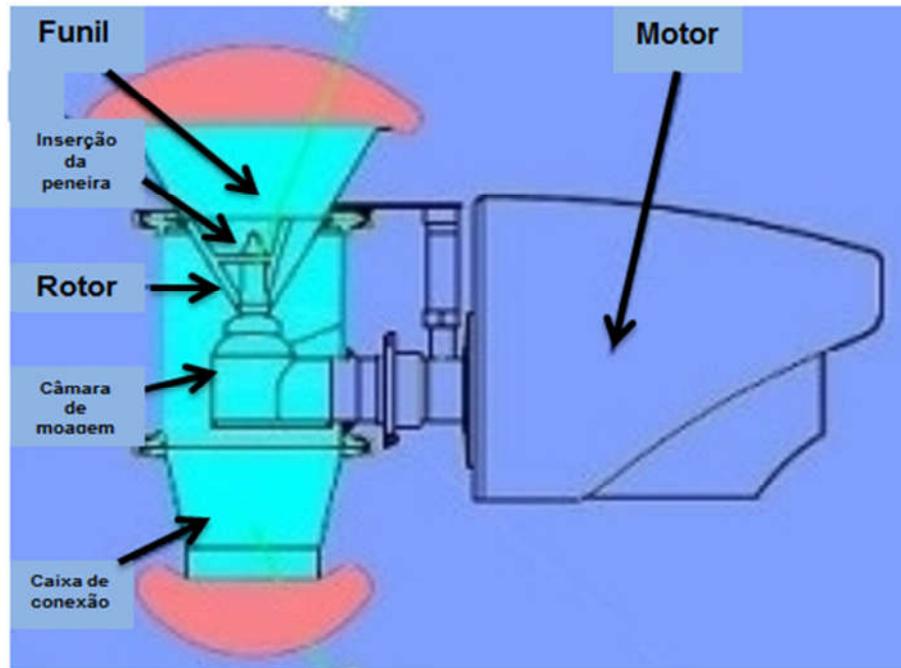


Figura 12: Moinho rotativo côncavo.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

Um conjunto de válvula dividida compreendendo duas porções de válvula de formato complementar, de modo que uma primeira porção possa engatar de maneira vedada e cooperar com uma segunda porção para permitir o movimento do material através dela, cada porção de válvula compreendendo um alojamento, uma sede de válvula e um elemento de fechamento de válvula móvel entre uma primeira posição na qual o membro de fechamento da válvula é deslocado da sede da válvula e a válvula está aberta e uma segunda posição na qual o membro de fechamento da válvula coopera com a sede da válvula e a válvula é fechada, em que o conjunto tem uma primeira configuração em que a primeira e a segunda porções da válvula se engatam, os membros de fechamento da válvula sendo fechados e uma segunda configuração na qual as duas porções da válvula são desengatadas uma da outra (US5150735A, 1994).

Válvulas, como válvulas de borboleta bipartidas, estão disponíveis em muitos modelos e são amplamente utilizadas em processos em que a contenção do produto é necessária para impedir a exposição do produto ao ambiente e ao pessoal que trabalha próximo do produto. As válvulas bipartidas são projetadas predominantemente para manuseio e transferência contida de pós de estado sólido e material granular (US20150027563A1, 2015). As Figuras 13 e 14 mostram a representação do sistema de válvula de isolamento.



Figura 13: Sistema de válvula de contenção.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

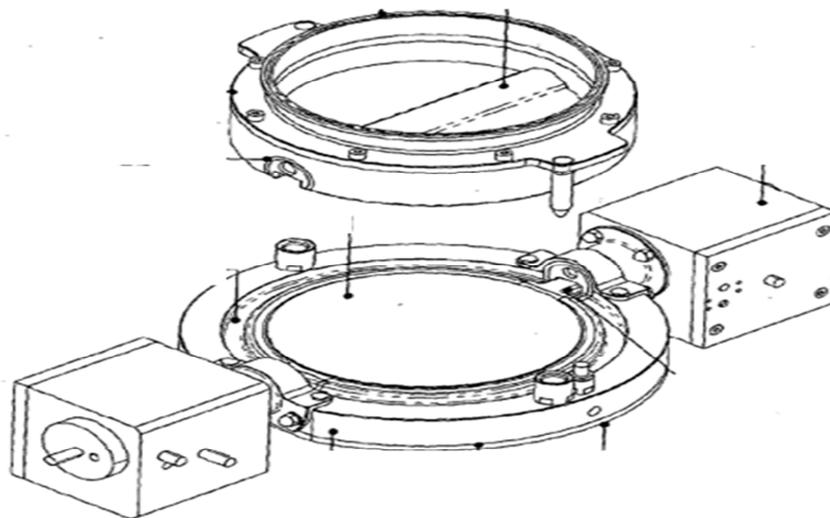


Figura 14: Representação esquemática da válvula de contenção que permite transferência livre de contaminação.
Fonte: Adaptado de US20150027563A1 (2015).

O contêiner tipo BIN deverá possuir uma seção quadrada a redonda cônica na parte inferior e uma seção cilíndrica quadrada na parte superior de modo que garanta a homogeneidade das misturas dos produtos do portfólio do LFO e futuros produtos que possam ser incorporados. A parte interna do equipamento deverá ser livre de arestas que podem facilitar o acúmulo de material. Os contêineres receberão as válvulas de alta contenção passiva para carga e descarga, sendo mandatário o seu desenho, compatível para transporte com rodízios próprios, integração com colunas e

torres de elevação, assim como também nos demais equipamentos que terão acoplamento nos processos atuais e futuros. A Figura 15 mostra a representação contêiner tipo BIN.

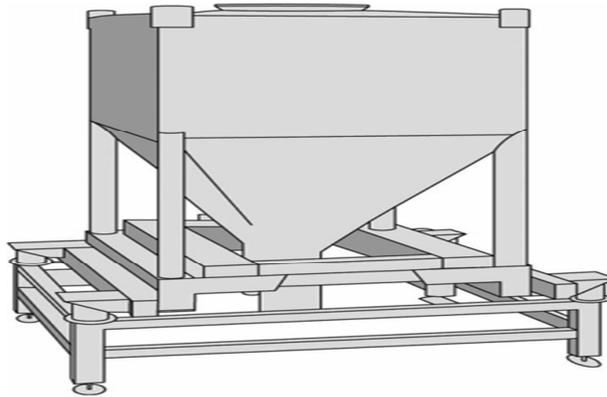


Figura 15: Recipiente característico de carga intermediária.
Fonte: Aulton & Taylor (2016).

O dispositivo de elevação deverá conter coluna para transporte de elevação e *drivers* para integração dos equipamentos necessários para o processo fechado de descarga de produto sem exposição de produto e também ser compatível para processos de simples carga de contêineres. A Figura 16 mostra a representação do Dispositivo de Elevação.



Figura 16: Dispositivo de Elevação.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

6.1.2 Análise de risco da dispensação/classificação

Foram aplicadas na análise de risco da etapa de dispensação/classificação as ferramentas HAZOP e FMEA integradas, onde as etapas críticas foram mapeadas nos 3 principais módulos:

- **Módulo 01** - Moinho granulador rotativo cônico - *High containment* com coluna de suporte, composto por 4 nós de análise;
- **Módulo 02** - Coluna elevatória para BIN, composto por 1 nó de análise; e
- **Módulo 03** - Contêiner tipo BIN, composto por 2 nós de análise.

A seguir são apresentados os principais resultados dos diferentes nós avaliados individualmente:

Módulo 01 – O módulo moinho granulador rotativo cônico - *High containment* com coluna de suporte é o segmento da operação de dispensação e classificação, onde os grumos dos pós são eliminados, antes de iniciar o processo de granulação úmida, e é composto por 4 nós, selecionados a partir de suas relevâncias para o processo.

Nó 01 - Hélice

a) Parâmetro: Rotação.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a velocidade de rotação de hélice que empurra o pó através do tamis. O equipamento, ao início de qualquer processo, é ajustado para trabalhar numa faixa de velocidade especificada. Portanto, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foram selecionados os desvios MENOS e MAIS para os limites operacionais estabelecidos.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados. Existem duas classificações que podem dar origem aos desvios, primeiramente os desvios originados por erro humano, e os desvios originados por falhas do equipamento, a seguir são citadas as principais causas:

- **Humanos:** a equipe concluiu que falhas humanas durante a montagem da hélice do moinho é a principal causa dos desvios, e pode resultar

numa rotação irregular com trepidação fora do normal, além de resultar em maior resistência para o correto funcionamento do motor.

- **Equipamento:** a expertise da equipe permitiu concluir que falhas no motor (má conservação), e falhas no inversor de frequência (falta de componentes) afetam diretamente a capacidade de rotação da hélice.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou o aumento de esforço no motor (menor rotação) pode ser esperado, e provavelmente aumento no tempo de transferência do produto. Quando o parâmetro for superior ao estimado, pode-se perder o controle da transferência do produto através da peneira, culminando na diminuição indesejada das partículas e não apenas a quebra dos aglomerados de pó.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro rotação, para evitar funcionamento da máquina em limites inferiores ou superiores ao previsto, atestar ou não se o fornecedor considerou a manutenção preventiva em dia; a disponibilidade dos manuais de operação e os trabalhadores devidamente treinados para construção do equipamento.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de o desvio ser inferior ao parâmetro esperado é MODERADA. Quando o parâmetro de processo não for atingido a severidade do desvio é ALTA, e reflete diretamente em outros parâmetros como, volume e vazão. De forma similar, quando o parâmetro for superior ao estabelecido, a severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá se perder o controle da velocidade na transferência de produto. A probabilidade foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. Finalmente, o fato de contar com a validação de processos e o monitoramento ao longo do processo, que permitem identificar falhas ou variações na rotação, dando como resultado, que a detecção seja ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 13.

Quadro 13: NR e NPR do parâmetro rotação para o nó hélice na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Probabilidade	Nível de Risco		Detecção	NPR
Menos	Alta	Moderada	Não Desejavel		Elevada	Médio
Mais	Muito alta	Pequena	Não Desejavel		Elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a composição do metal que constitui a hélice no moinho. Os aços inoxidáveis austeníticos são amplamente utilizados na indústria de alimentos, química e farmacêutica devido à sua excelente resistência à corrosão, nos quais o AISI 316L é o mais apropriado por causa de seu teor de molibdênio e baixo teor de carbono em sua composição, o que aumenta consideravelmente a sua resistência contra a corrosão, contribuindo para a diminuição do risco de contaminação (NOSEI *et al.*, 2008). Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados.

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia, além da passivação do componente.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 14.

Quadro 14: NR e NPR do parâmetro composição para o nó hélice na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

c) Parâmetro: Dimensão.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a forma e o tamanho da hélice. Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foram selecionados os desvios MAIOR e MENOR para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada; aprovação da construção do equipamento inadequada; e aprovação inadequada do recebimento do equipamento.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a impossibilidade de montagem do equipamento quando o parâmetro for superior ao estimado. Quando o parâmetro for inferior ao esperado, ocorre a baixa eficiência do processo de classificação.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro dimensão da hélice, na elaboração da ERU, solicitar o formato compatível com o tamis cônico do equipamento.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como REMOTA para as faixas superiores e inferiores do parâmetro. A severidade do desvio superior ao esperado é considerada como MUITO ALTA, pois inviabiliza a montagem do equipamento. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que a forma, dimensões e compatibilidade com o tamis cônico e poder haver a aprovação do FAT e do SAT, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 15.

Quadro 15: NR e NPR do parâmetro dimensão para o nó hélice na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Muito alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	
Menor	Alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 02 - Tamis

a) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a composição do metal que constitui o tamis. Partes em contato com produto devem ser em INOX 316L porque aumentam consideravelmente a sua resistência contra a corrosão, contribuindo para a diminuição do risco de contaminação (NOSEI *et al.*, 2008). Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, realizada pela equipe multidisciplinar, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Pessoal:** ERU inadequada; aprovação da construção do equipamento inadequada; e aprovação inadequada do recebimento do equipamento.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia, além da passivação do componente.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de

certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 16.

Quadro 16: NR e NPR do parâmetro composição para o nó tamis na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Dimensão.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a dimensão do orifício do tamis. Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foram selecionados os desvios MAIOR e MENOR, para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Pessoal:** ERU inadequada; a aprovação da construção do componente do equipamento inadequada; e a aprovação inadequada do recebimento do componente do equipamento.
- **Operacional:** escolha do tamis de tamanho de abertura erroneamente, antes da montagem do equipamento.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou, quando o parâmetro for superior ao estimado, a possibilidade de falha no processo de classificação, com a possível não quebra dos grumos de matéria-prima, ou seja, a possibilidade dos aglomerados passarem pelo tamis diretamente, sem serem defeitos. Quando o parâmetro for inferior ao esperado, ocorre a diminuição não intencional do tamanho das partículas, imprópria nessa etapa de classificação.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro dimensão do orifício da peneira, na elaboração da ERU, solicitar o número do tamanho do furo, compatível com o produto ou com processo e manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA para as faixas superiores e inferiores do parâmetro, pela garantia da escolha do tamis próprio na montagem por operador treinado e de todas as salvaguardas para que o componente esteja dentro dos padrões especificados. A severidade do desvio superior ao esperado é considerada como ALTA, pois a transferência de grumos de matéria-prima não desfeita, para o equipamento de mistura, humectação e granulação, pode acarretar problemas para a obtenção de um granulado com características desejadas. Na mesma linha de raciocínio, severidade do desvio inferior ao esperado é considerada também como ALTA, pois a moagem indesejada do pó pode interferir negativamente na granulação, etapa posterior. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o tamanho do furo do tamis cônico, nesse caso 1 mm; e poder haver a aprovação do FAT e do SAT, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 17.

Quadro 17: NR e NPR do parâmetro dimensão para o nó tamis na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR
Maior	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Médio
Menor	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 03 – Inversor de frequência

a) Parâmetro: Sinal.

Critério de seleção: o inversor de frequência variável é um tipo de controlador que tem a função de acionar um motor elétrico e ao mesmo tempo variar a frequência e a tensão que é fornecida ao motor com o objetivo de controlar a sua velocidade e potência consumida (ELETROBRAS, 2006). O sinal enviado na operação do inversor determina diretamente a velocidade de rotação do conjunto da haste e hélice do moinho, portanto, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha de desvios foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foram selecionados os desvios BEM COMO e PARTE

DE para os limites operacionais estabelecidos.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Operacional:** má instalação ou falta dos componentes do instrumento.
- **Equipamentos:** má conservação do instrumento.

Consequências: como consequência de qualquer desvio associado a este parâmetro, falha no controle da velocidade do conjunto da haste/hélice.

Salvaguardas: o inversor de frequência deve ser especificado dentro dos parâmetros nominais do motor para não ocorrer o risco de não fornecer os valores de tensão e corrente que o motor necessita.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como MODERADA, segundo a opinião do especialista, para as faixas superiores e inferiores do parâmetro, pois o principal problema de um inversor de frequência é a parametrização do mesmo. A severidade do desvio superior ao esperado é considerada como MODERADA, pois o envio de um sinal acima do demonstrado do painel do equipamento resulta numa velocidade real superior à imputada na programação do comando. A severidade do desvio inferior ao esperado é considerada também como MODERADA, uma vez que apenas parte do sinal demonstrado no painel é emitida para o equipamento, resultando em uma velocidade real inferior à imputada na programação do comando. Por não haver verificação rotineira da velocidade com tacômetro calibrado em relação ao valor numérico apontado no display, a capacidade da detecção da falha é MODERADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 18.

Quadro 18: NR e NPR do parâmetro sinal para o nó inversor de frequência na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação							
Equipamento: Moinho rotativo cônico							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR		
Bem como	Moderada	Moderada	Aceitável	Moderada	Médio		
Parte de	Moderada	Moderada	Aceitável	Moderada	Médio		

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 04 – Válvula ativa de alta contenção

a) Parâmetro: Pressão.

Critério de seleção: o sistema da válvula de isolamento alcança uma transferência totalmente contida de granéis sólidos e operam com o princípio de válvulas duplas, ou seja, duas metades. A metade ativa, foco dessa avaliação, está situada em uma estação de acoplamento e é acionada por um sistema pneumático (ar comprimido), portanto, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: após consenso, a equipe multidisciplinar determinou que, existem duas palavras guias que podem ser consideradas neste estudo. Primeiramente, a falta total da utilidade é definida como NÃO, que reflete a ausência da pressão do ar comprimido. O segundo caso foi a palavra MENOS, que é um desvio característico quando o parâmetro é inferior ao necessário para o processo.

Causas: existem duas categorias que podem dar explicação aos desvios, àqueles definidos como externos, onde a falha encontra-se fora os limites de estudo e os relacionados ao equipamento:

- **Externas:** a utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo.
- **Equipamentos:** vazamentos ou obstruções nas tubulações.

Consequências: como efeito da falha, a equipe multidisciplinar concluiu que ocasionará a interrupção do funcionamento da válvula.

Salvaguardas: a principal proteção do sistema para este nó é a presença de sensores para monitorar a pressão do ar comprimido e manter a manutenção preventiva em dia.

Probabilidade, Severidade, Detecção, NR e NPR: em ambos os desvios, a probabilidade foi estimada como MODERADA, pois a falha pode ser originada de fator externo ao componente avaliado. A severidade causada pela interrupção da operação é considerada MUITO ALTA, pois pode comprometer a vedação do sistema. A severidade causada pela perda da eficiência da operação é considerada também MUITO ALTA. Finalmente, o fato de contar com sensores de pressão, é possível que os desvios possam ser rapidamente identificados, dando como resultado uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 19.

Quadro 19: NR e NPR do parâmetro pressão para o nó válvula ativa de alta contenção na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Moderada	Inaceitável		Muito elevada	Médio
Menos	Muito alta	Moderada	Inaceitável		Muito elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Dimensão.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi o diâmetro de 150 mm do disco da válvula. Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE, para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Pessoal:** ERU inadequada; a aprovação da construção do componente do equipamento inadequada; e a aprovação inadequada do recebimento do componente do equipamento.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou, quando o parâmetro for diferente ao estimado, a inviabilidade de montagem do disco.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro dimensão do diâmetro do disco da válvula, na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (contêiner tipo BIN) e manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA para o parâmetro, pela garantia da escolha do disco próprio na montagem, por operador treinado e de todas as salvaguardas para que o componente esteja dentro dos padrões especificados. A severidade do desvio esperado é considerada como MUITO ALTA, o componente com diâmetro diferente do especificado inviabiliza a montagem do sistema de válvula, impedindo o

funcionamento adequado, que é a transferência segura de HPAPI entre equipamentos. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o tamanho do diâmetro do disco da válvula, nesse caso 150 mm; e poder haver a aprovação do FAT e do SAT, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 20.

Quadro 20: NR e NPR do parâmetro dimensão para o nó válvula ativa de alta contenção na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

c) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a composição do metal que constitui o disco da válvula. Partes em contato com produto devem ser em INOX 316L porque aumentam consideravelmente a sua resistência contra a corrosão, contribuindo para a diminuição do risco de contaminação (NOSEI *et al.*, 2008). Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 21.

Quadro 21: NR e NPR do parâmetro composição para o nó válvula ativa de alta contenção na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel		Elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

d) Parâmetro: Posição.

Critério de seleção: existem quatro tipos de acoplamentos das válvulas ativa e passiva. Duas para carregamento (do equipamento para o BIN) e duas para descarga (do BIN para o equipamento). A válvula passiva é sempre acoplada ao contêiner e a ativa ao equipamento. Na primeira forma de acoplamento de carregamento, o sistema não executa nenhum movimento de encaixe. O movimento da ancoragem é reallizado pelo movimento da coluna de elevação. Na segunda forma de acoplamento de carregamento pneumático com orientação linear e fornecimento de energia para a operação. Na terceira, a ancoragem para descarga, o sistema passivo e não executa movimento. Da mesma forma, a ancoragem é reallizada pelo movimento da coluna de elevação. Por fim, a ancoragem para descarga é um sistema ativo que executa o movimento de acoplamento pneumático com orientação linear e fornecimento de energia para a operação. A Figura 17 mostra os tipos de acoplamento da válvula.

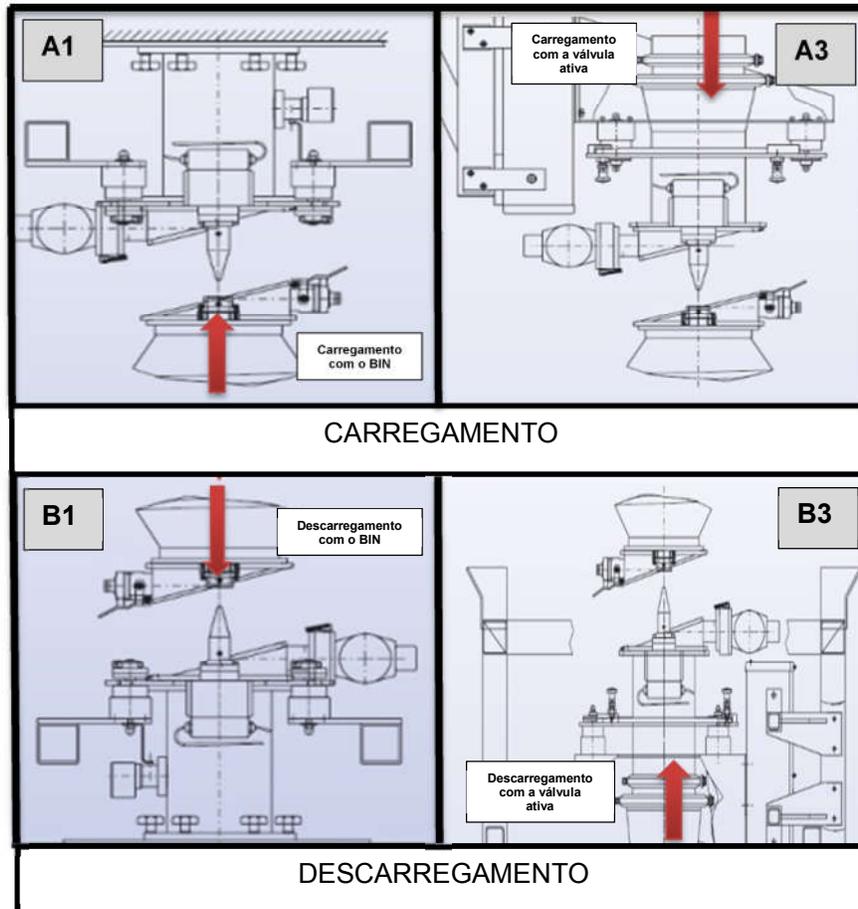


Figura 17: Tipo de acoplamento da válvula de alta contenção. A1 representa o sistema de ancoragem para o carregamento, de forma passiva, ou seja, o movimento de encaixe é realizado pela movimentação da coluna de elevação. A3 representa o sistema de ancoragem para o carregamento de forma ativa, ou seja, o movimento de encaixe é realizado com auxílio de sistema pneumático de orientação, compesadores e selos infláveis. B1 demonstra sistema de ancoragem para o descarregamento de forma passiva, ou seja, o movimento de encaixe é realizado pela movimentação da coluna de elevação. B3 demonstra o sistema de ancoragem para o descarregamento de forma ativa, ou seja, o movimento de encaixe é realizado com auxílio de sistema pneumático de orientação, compesadores e selos infláveis.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

Segundo WO2010092395 (2010), a válvula bipartida, compreendendo duas porções de válvula de formato complementar, de modo que a primeira possa se vedar e cooperar com a segunda para permitir o movimento do material através dela. Cada porção de válvula compreendendo um alojamento, uma sede de válvula e um membro de fechamento de válvula móvel entre uma primeira posição na qual o membro de fechamento da válvula é deslocado da sede da válvula e a válvula está aberta e uma segunda posição na qual o membro de fechamento da válvula coopera com a sede da válvula e a essa é fechada, em que o aparelho tem uma primeira configuração na qual a primeira e a segunda porções da válvula se engatam, os

membros de fechamento da válvula sendo fechados e uma segunda configuração na qual as duas porções da válvula são desengatadas uma da outra, a primeira porção de válvula tendo meios de travamento móveis em relação à segunda porção de válvula para travar e destravar seletivamente as duas porções de válvula juntas. Portanto, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: OUTRO QUE foi o desvio identificado para este parâmetro e indica que houve acoplamento inadequado para a abertura/fechamento ou travamento/destravamento da válvula.

Causas: abaixo são descritas as causas associadas aos desvios identificados:

- **Equipamentos:** componentes mal instalados e/ou faltando e má conservação.

Consequências: as consequências identificadas na ocorrência dos desvios foram a contaminação do ambiente e do operador aos efeitos dos HPAPI.

Salvaguardas: o controle existente para se identificar os problemas de funcionamento do sistema de válvula são manter a manutenção preventiva e o processo de qualificação em dia, além da presença de sensores de proximidade que sinalizam se a válvula estiver aberta ou fechada.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como MODERADA para o desvio do parâmetro, haja vista que complexidade da montagem exigiu qualificação e treinamento, aumentando a probabilidade da falha. Para o desvio do parâmetro a severidade é considerada MUITO ALTA, pois a falta de vedação da válvula expõe a risco de saúde de operadores e exposição ambiental deletéria, importantes. Apesar da presença dos sensores de abertura/fechamento e travamento/destravamento da válvula contribuírem para uma identificação da falha de forma eficiente, apenas com a comprovação de não exposição de partículas de HPAPI no sistema, por meio na validação de limpeza, é possível garantir a vedação. Dessa forma, a equipe multidisciplinar definiu a capacidade de detecção de desvios como MODERADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 22.

Quadro 22: NR e NPR do parâmetro posição para o nó válvula ativa de alta contenção na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Moinho rotativo cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Moderada	Inaceitável	Moderada	Alto	

Fonte: O próprio autor (2019).

Módulo 02 - o dispositivo de elevação e inversão para descarga de BIN possui conceito de proteção contra explosão, parada mecânica de altura (trinco) com monitoramento e trilho de montagem, coluna extensível de 4050 a 4450 mm. Controles hidráulicos e pneumáticos com operação no ponto de içamento, display da posição mais alta atingida no painel de operação, redutor de velocidade para acoplamento e desacoplamento da válvula de contenção, parada do levantamento para inclinação em posição diferente da mais alta, comunicação com a válvula de contenção e é composto por 1 nó de análise.

Nó 01 - Coluna de elevação

a) Parâmetro: Dimensão.

Critério de seleção: durante a reunião de *brainstorming*, foi evidenciada a importância do equipamento, respeitar a restrição da altura do pé direito na sala onde o mesmo será instalado, por isso foi concluído haver a necessidade de se avaliar o possível desvio das dimensões da coluna.

Palavras-guia: os potenciais desvios que podem acontecer para este parâmetro são MENOR, que é o parâmetro inferior ao esperado; e MAIOR, que é o parâmetro acima do limite estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: a consequência direta desse parâmetro, sem importar o equipamento utilizado, pode ser definida como impossibilidade de se atingir o ponto de acoplamento com o equipamento que receberá o material por gravidade, caso o

parâmetro não seja atingido. Se o parâmetro for superior ao limite máximo permitido, inviabiliza a instalação na coluna na área, pelo fato do dispositivo ter um comprimento superior ao pé direito da sala.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro dimensão, manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como REMOTA para ambos os desvios do parâmetro, pela garantia das salvaguardas, para que o equipamento esteja dentro dos padrões especificados. A severidade do desvio inferior ao esperado é considerada como MUITO ALTA, devido à impossibilidade de se atingir o ponto de acoplamento com o equipamento que receberá o material. Na mesma linha de raciocínio, a severidade do desvio inferior ao esperado é considerada como MUITO ALTA, pois inviabiliza a instalação na coluna na área, pelo fato do dispositivo ter um comprimento superior ao pé direito da sala. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que a altura da coluna respeite ao limite da altura permitida da coluna; e poder haver a aprovação do FAT e do SAT, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 23.

Quadro 23: NR e NPR do parâmetro dimensão para o nó coluna elevatória de BIN na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Coluna de elevatória de BIN						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Menor	Muito alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	
Maior	Muito alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Pressão.

Critério de seleção: a coluna elevatória de BIN alcança uma transferência totalmente contida de granéis sólidos e operam com o princípio de válvulas duplas, ou seja, duas metades. A metade ativa, foco dessa avaliação, está situada em uma estação de acoplamento e é acionada por um sistema pneumático (ar comprimido), portanto, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: após consenso, a equipe multidisciplinar determinou que, existem duas palavras guias que podem ser consideradas neste estudo. Primeiramente, a falta total da utilidade é definida como NÃO, que reflete a ausência da pressão do ar comprimido. O segundo caso foi a palavra MENOS, que é um desvio característico quando o parâmetro é inferior ao necessário para o processo.

Causas: existem duas categorias que podem dar explicação aos desvios, àqueles definidos como externos, onde a falha encontra-se fora os limites de estudo e os relacionados ao equipamento:

- **Externas:** a utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo.
- **Equipamentos:** vazamentos ou obstruções nas tubulações.

Consequências: como efeito da falha, a equipe multidisciplinar concluiu que ocasionará a interrupção do funcionamento da coluna.

Salvaguardas: a principal proteção do sistema para este nó é a presença de sensores para monitorar a pressão do ar comprimido e manter a manutenção preventiva em dia.

Probabilidade, Severidade, Detecção, NR e NPR: em ambos os desvios, a probabilidade foi estimada como MODERADA, pois a falha pode ser originada de fator externo ao componente avaliado. A severidade causada pela interrupção da operação é considerada ALTA, pois pode comprometer a vedação do sistema. A severidade causada pela perda da eficiência da operação é considerada também ALTA. Finalmente, o fato de contar com sensores de pressão, é possível que os desvios possam ser rapidamente identificados, dando como resultado uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 24.

Quadro 24: NR e NPR do parâmetro pressão para o nó coluna elevatória de BIN na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação							
Equipamento: Coluna elevatória de BIN							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Não	Alta	Moderada	Não desejável		Muito elevada	Médio	
Menos	Alta	Moderada	Não desejável		Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

Módulo 03 - Segundo Aulton & Taylor (2016), os contêineres tipo BIN são

Recipientes a Granel Intermediários (RGI) comumente usados para mistura/agitação de grânulos ou pós com propriedades de fluxo livre, por meio de misturadores por tombamento. Esse é composto por 2 nós, selecionados a partir de suas relevâncias para o processo.

Nó 01 – Câmara interna.

a) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a composição do metal que constitui as partes que entram em contato com o produto do recipiente a granel intermediário. Partes em contato com produto devem ser em INOX 316L porque aumentam consideravelmente a sua resistência contra a corrosão, contribuindo para a diminuição do risco de contaminação (NOSEI *et al.*, 2008). Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de

certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 25.

Quadro 25: NR e NPR do parâmetro composição para o nó composição no módulo contêiner tipo BIN na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Contêiner tipo BIN						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel		Elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Dimensão.

Critério de seleção: convém tomar cuidado para garantir que o volume de pó no misturador seja adequado, já que tanto a sobrecarga quanto o enchimento insuficiente podem reduzir significativamente a eficiência do processo de mistura. No caso da sobrecarga, por exemplo, pode acontecer de a expansão do leite não acontecer na medida necessária para que ocorra a mistura por difusão de maneira satisfatória. No enchimento insuficiente, pode ser necessário aumentar o número de operações de mistura para um determinado lote de produto. De modo geral, o material deve ocupar aproximadamente entre a metade e dois terços do volume do misturador (AULTON & TAYLOR, 2016). Assim o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi o volume da câmara interna do BIN. Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: o desvio do parâmetro esperado selecionado foi MENOR, para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Pessoal:** ERU inadequada; a aprovação da construção do componente do equipamento inadequada; e a aprovação inadequada do recebimento do componente do equipamento.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou que, quando o parâmetro for inferior ao estimado, o volume do contêiner pode não ser suficiente para armazenar o material.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro dimensão da câmara interna

do BIN, na elaboração da ERU, solicitar o volume de armazenamento compatível com o volume do produto que ali será armazenado/processado.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como REMOTA para o parâmetro, pela garantia que a compra do equipamento esteja dentro dos padrões especificados. A severidade do desvio ao esperado é considerada como MUITO ALTA, pois o volume do contêiner pode não ser suficiente para armazenar o produto. Por contar com avaliação da ERU, definindo-se aí o volume adequado da câmara interna do RGI; e poder haver a aprovação do FAT e do SAT, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 26.

Quadro 26: NR e NPR do parâmetro dimensão para o nó no módulo contêiner tipo BIN na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Contêiner tipo BIN						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Menor	Muito alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 02 - Sistema de válvula passiva de alta contenção

a) Parâmetro: Dimensão.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi o diâmetro de 150 mm do disco da válvula. Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE, para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Pessoal:** ERU inadequada; a aprovação da construção do componente do equipamento inadequada; e a aprovação inadequada do recebimento do componente do equipamento.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar

evidenciou, quando o parâmetro for diferente ao estimado, a inviabilidade de montagem do disco.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro dimensão do diâmetro do disco da válvula, na elaboração do Requerimento do Usuário, solicitar o número do diâmetro do disco compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (contêiner tipo BIN) e manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA para o parâmetro, pela garantia da escolha do disco próprio na montagem, por operador treinado e de todas as salvaguardas para que o componente esteja dentro dos padrões especificados. A severidade do desvio ao esperado é considerada como ALTA, o componente com diâmetro diferente do especificado inviabiliza a montagem do sistema de válvula, impedindo o funcionamento adequado, que é a transferência segura de HPAPI entre equipamentos. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o tamanho do diâmetro do disco da válvula, nesse caso 150 mm; e poder haver a aprovação do FAT e do SAT, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 27.

Quadro 27: NR e NPR do parâmetro dimensão para o nó válvula passiva de alta contenção na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Contêiner tipo BIN						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a composição do metal que constitui o disco da válvula. Os aços inoxidáveis austeníticos são amplamente utilizados na indústria de alimentos, química e farmacêutica devido à sua excelente resistência à corrosão, nos quais o AISI 316L é o mais apropriado por causa de seu molibdênio e baixo teor de carbono em sua composição, o que aumenta consideravelmente a sua resistência contra a corrosão, contribuindo para a diminuição do risco de contaminação (NOSEI *et al.*, 2008). Assim,

a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 28.

Quadro 28: NR e NPR do parâmetro composição para o nó válvula passiva de alta contenção na etapa de dispensação/classificação.

Etapa: dispensação/classificação						
Equipamento: Contêiner tipo BIN						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

6.1.3. Discussão dos resultados do sistema de dispensação/classificação

Após a aplicação da análise de risco das ferramentas integradas de

HAZOP/FMEA, demonstradas nos Quadros 13 a 28, além do Apêndice A – “Relatório de análise de risco utilizando a ferramenta integrada de HAZOP e FMEA para o sistema de dispensação/classificação”, foi possível sintetizar os resultados com os nós, parâmetros de processo, número de desvios e palavras guias. Na Tabela 2 é apresentado um resumo dos nós, os diferentes parâmetros avaliados e os seus respectivos desvios.

Tabela 2: Nós no sistema de dispensação/classificação e seus respectivos desvios nos parâmetros de processo.

Módulos	Nós	Parâmetros	Nº de desvio	Palavra-guia
Moinho	Hélice	Rotação, Composição e Dimensão	5	Menos, Mais, Outro que, Maior e Menor
	Tamis de 1,5 mm raladora	Composição e Dimensão	3	Outro que, Maior, Menor
	Inversor de frequência	Sinal	2	Bem como e Parte de
	Válvula ativa	Pressão, Dimensão, Composição e Posição	5	Não, Menos e Outro que
Coluna	Coluna	Dimensão e Pressão	4	Menor, Maior, Não e Menos
BIN	Câmara interna	Composição e Dimensão	2	Outro que e Menor
	Válvula passiva	Dimensão e Composição	2	Outro que

Fonte: O autor (2019).

A partir da análise anterior dos Nós (total de 7, representando o sistema de dispensação/classificação), foi realizada a quantificação dos riscos utilizando como base o relatório de análise de risco apresentado no Apêndice A, onde foram identificados nos 03 módulos: 08 palavras-guia, e 23 desvios.

Dos 23 desvios identificados no sistema, foram demonstradas a distribuição do Nível de Risco percentual em aceitáveis, não desejáveis, inaceitáveis, além do Número de Priorização de Risco da distribuição percentual dos desvios, como baixo, médio e alto. As Figuras 18 e 19 mostram a distribuição e NR e NPR respectivamente:

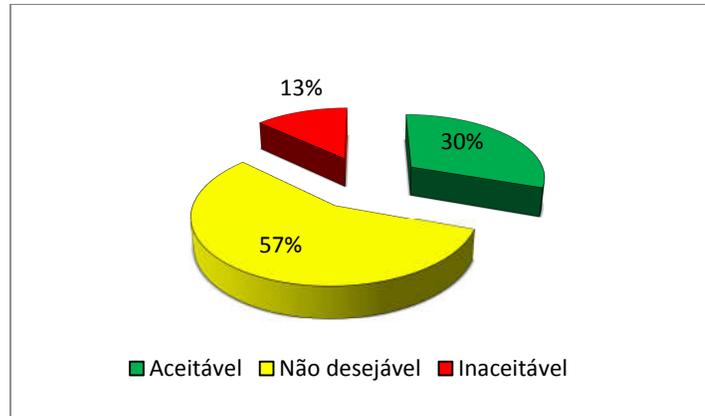


Figura 18: Distribuição percentual do NR para o sistema de dispensação/classificação
Fonte: O autor (2019).

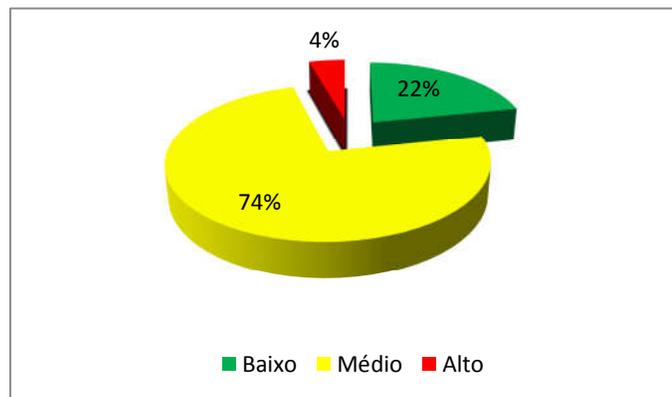


Figura 19: Distribuição percentual do NPR para o sistema de dispensação/classificação
Fonte: O autor (2019).

O Nível de Risco classificado como **NÃO DESEJÁVEL** representou 57% dos resultados obtidos. No que tange aos NPR, 74% dos desvios foram considerados como **MÉDIOS**, contudo, a maior parte desses foram quantitativamente baixos, ou seja, mais próximos de 09 do que 44, conforme Quadro 10 deste trabalho. O NR considerado inaceitável (13%) e NPR ditos como altos (4%) foram associados principalmente com as transferências de material entre equipamentos e o apoio externo necessário para o bom andamento dessas transferências.

6.2 APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE GRANULAÇÃO ÚMIDA

6.2.1 Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de granulação úmida

Segundo Aulton e Taylor (2016) a granulação úmida envolve a aglomeração de uma mistura de partículas primárias de pó secas usando um líquido de

granulação. No processo de criação de grânulos, a morfologia do pó é modificada pelo uso de um líquido que faz com que as partículas se liguem através de forças capilares.

Como a maior parte dos equipamentos de produção farmacêutica modernos, os granuladores/misturadores de alta velocidade estão disponíveis em uma grande variedade de dimensões. Normalmente, são projetados para terem características geométricas e de movimento de pó similares, na busca de minimizar problemas de escalonamento quando um produto passa da produção de lotes de desenvolvimento para lotes de tamanho industrial (AULTON & TAYLOR, 2016). A Figura 20 descreve os componentes que compõem a etapa de granulação úmida.

Aglomerção de pó pela incorporação de um fluido de granulação, através de forças rotativas de alto cisalhamento – Granulação úmida

- Sistema de exaustão
- Entrada das matérias-primas por meio de válvula de contenção
- Granulador vertical de alta velocidade (misturador *high shear*)
- Moinho rotativo cônico
- Saída do granulado úmido

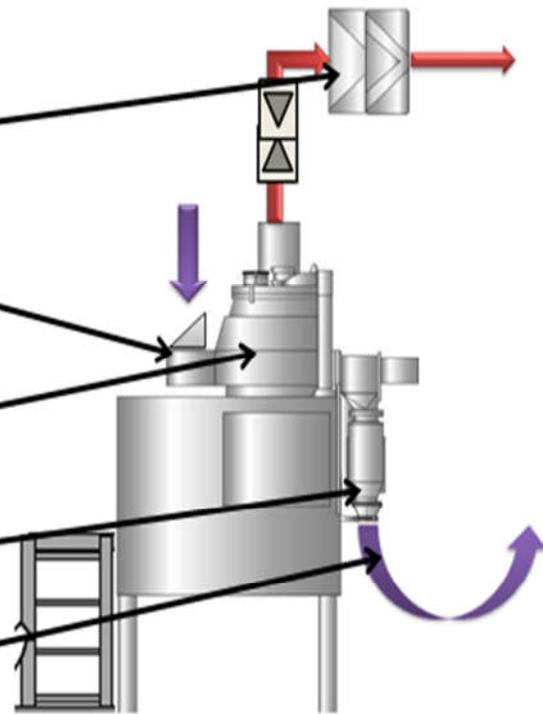


Figura 20: Sistema de granulação úmida.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

O misturador *high shear* deve ser concebido para alta eficiência no processo de mistura e granulação úmida de matérias-primas e insumos farmacêuticos ativos no estado sólido. Nesse tipo de equipamento, a lâmina do impulsor (*impeller*) num movimento axial, colocada na posição central no fundo do misturador gira em alta velocidade, lançando o material na direção da parede da cuba do misturador, sob efeito da força centrífuga (AULTON & TAYLOR, 2016). A adição do líquido

aglutinante deverá ser feita por meio de pistola de aspersão. O equipamento deverá apresentar dispositivo com múltiplas lâminas para a quebra dos aglomerados formados (*chopper*), localizado na lateral da máquina e todo este conjunto deve garantir que não exista dispersão de produto ou necessidade de intervenção manual.

Os equipamentos que recebem em seus processos algum solvente orgânico deverão suportar explosões iguais ou maiores a 12 bar. O sistema de carga e descarga do equipamento deverá ser realizado através de válvulas tipo “dupla borboleta” e vedação que permita níveis de exposição OEB 5, seja por gravidade na carga e vácuo na descarga. A Figura 21 mostra o esboço esquemático de um granulador de alto cisalhamento tipo *bottom-driven*.

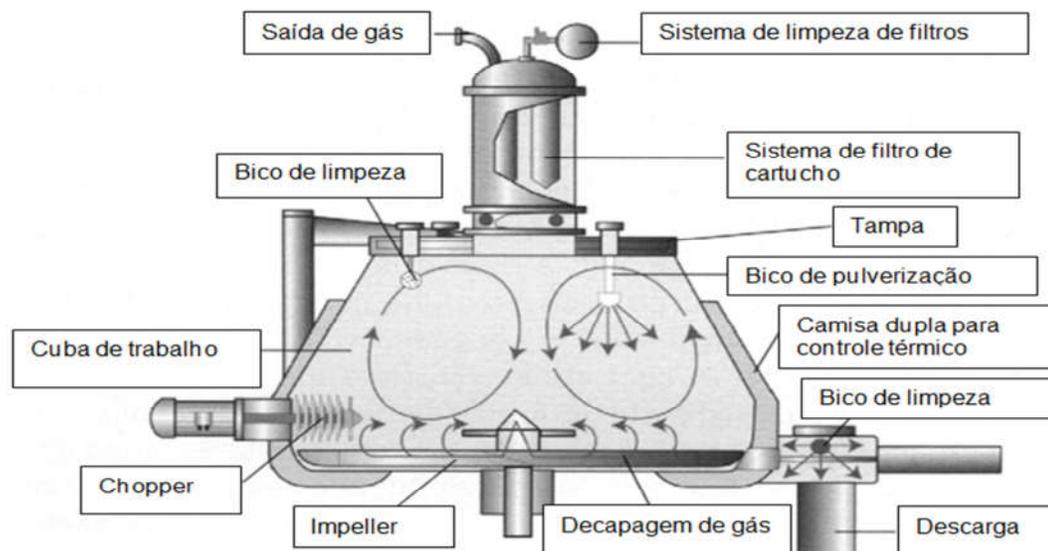


Figura 21: Adaptado do esboço esquemático de um granulador de alto cisalhamento tipo *bottom-driven* (Glatt / Alemanha).
Fonte: Jacob (2007).

O equipamento deverá ser acompanhado de um tanque com misturador com capacidade de 100 litros, com conceito ATEX Zona 0/21 (presença de atmosferas contendo substâncias voláteis inflamáveis durante longos períodos e presença intermitente em serviço normal de misturas ar/pó inflamáveis), interligado à bomba peristáltica para adição de solução aglutinante. A Figura 22 mostra o tanque de mistura de solução aglutinante.

Preparação de solução aglutinante

- Motor do Reator.
- Recipiente do Reator para preparação de solução aglutinante (ATEX Zona 0/21).
- Bomba peristáltica.
- Sistema de transporte.

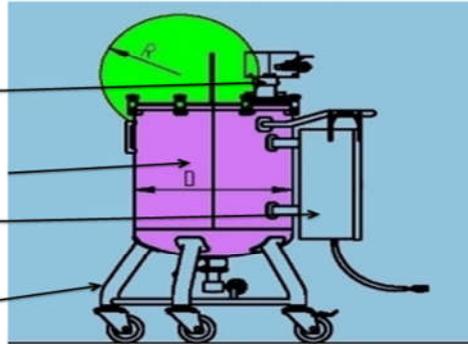


Figura 22: Tanque de mistura de solução aglutinante.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

O moinho rotativo cônico deverá ser projetado para trabalhar totalmente integrado ao granulador vertical, de acordo com conceito de ATEX II 3G para operação em áreas perigosas EX Zona 1/21. A unidade de acionamento deverá apresentar motor controlado por inversor de frequência e engrenagem angular 90°. A velocidade do rotor deverá atender aos processos de fabricação do laboratório.

Deverá ser fornecido o tamis de tela de 9,0 mm x 20,0 mm. Equipamento deve atender resistência mínima e comprovada de 12 bar para explosões e permitir a completa integração entre os processos. Também deve contemplar a categoria de 5 da classificação OEB para carga, processo e descarga. A Figura 23 mostra o moinho rotativo cônico.

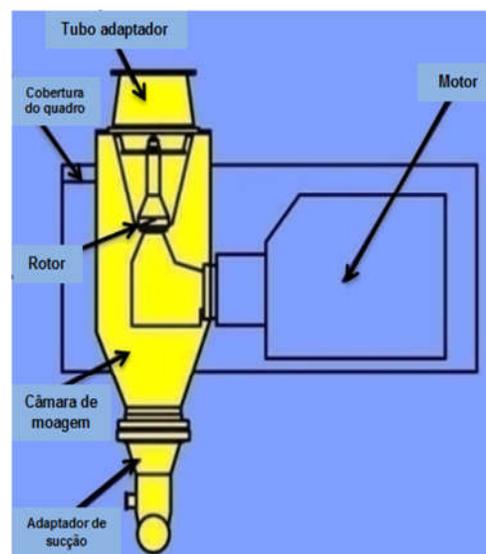


Figura 23: Moinho rotativo cônico.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

6.2.2 Análise de risco do sistema de granulação úmida

Foi aplicada na análise de risco da etapa de granulação, a ferramenta integrada de HAZOP/FMEA, onde as etapas críticas foram mapeadas nos principais módulos:

- **Módulo 01** - Granulador vertical de alta velocidade (misturador *high shear*) - *high containment*, composto por 4 nós de análise;
- **Módulo 02** - Tanque com misturador interligado à bomba peristáltica para adição solução aglutinante, composto por 2 nós de análise; e
- **Módulo 03** - Moinho granulador rotativo cônico - *high containment* integrado ao misturador *high shear*, composto por 4 nós de análise.

A seguir são apresentados os principais resultados dos diferentes nós avaliados individualmente:

Módulo 01 – segundo Aulton & Taylor (2016), o misturador *high shear* tem uma cuba de mistura de aço inoxidável, contendo um impelidor principal de três lâminas, que gira no plano horizontal, e um cortador auxiliar de três lâminas (ou lâmina quebradora), que gira no plano vertical ou horizontal. Eles foram desenvolvidos a partir dos misturadores planetários tradicionais, a fim de acelerar o processo e reduzir o número de peças de equipamento e de passos de processo separados necessários (AULTON & TAYLOR, 2016). Esse é composto por quatro nós, selecionados a partir de suas relevâncias para o processo.

Nó 01 – Hélice de impulsão e de corte.

a) Parâmetro: Velocidade.

Critério de seleção: o equipamento possui um impulsor maior de velocidade lenta e um impulsor menor de alta velocidade, e tem como objetivo combinar a ação lenta de agitação de materiais pelo impulsor maior com a alta energia e a ação de dispersão e quebra de aglomerados do impulsor de velocidade rápida, permitindo assim a mistura de dispersão, em alta velocidade, de materiais de fluxo lento e misturas de pós umidificados, como as encontradas em produtos farmacêuticos e muitos outros produtos químicos análogos (US3342459A, 1967). Estes são úteis para processar massas pegajosas, molhadas ou plásticas, onde é necessária força de cisalhamento para proporcionar a mistura (NIAZI, 2004). Segundo Aulton & Taylor

(2016), a lâmina principal do misturador *high shear* é projetada normalmente para girar a cerca de 150 a 300 rotações por minuto (RMP) e a lâmina lateral de corte é projetada para girar a velocidades de 300 a 3.000 RPM. Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro. A Figura 23 demonstra características técnicas da Hélice Z patenteada e do *chopper*.

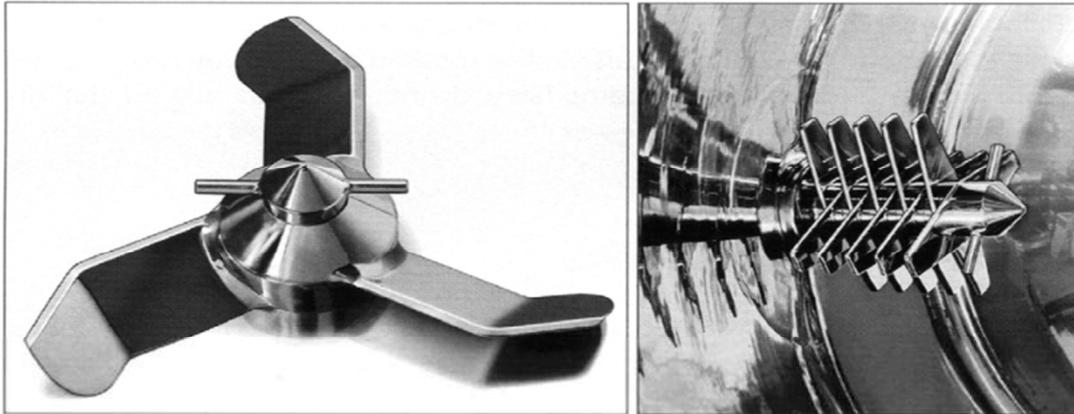


Figura 24: Características técnicas da Hélice Z patenteada e do *chopper* de granuladores de alto cisalhamento (Glatt / Alemanha).
Fonte: Jacob (2007).

Palavras-guia: a escolha de desvios foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foram selecionados os desvios, MAIOR, MENOR, NÃO e REVERSO para os limites operacionais estabelecidos.

Causas: existem três classificações que podem dar origem aos desvios, primeiramente os desvios originados por erro humano, os desvios originados por falhas do equipamento e desvios operacionais. A seguir são citadas as principais causas:

- **Humanos:** a equipe concluiu que falhas humanas como programação equivocada do processo e montagem do equipamento não adequada podem provocar os desvios.
- **Equipamento:** a expertise da equipe concluiu que as causas para os desvios são: componentes danificados (danos aparentes), falha no motor, falta de energia elétrica ou ar comprimido (utilidades).
- **Operacionais:** outra causa definida pelo grupo foi a falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos e permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas.

Consequências: segundo Chitu e cols. (2011) o formato esférico dos grânulos aumenta com a velocidade do impulsor até certo valor, diminuindo quando com a continuidade do aumento da velocidade do impulsor, provavelmente devido ao aumento da quebra dos grânulos. A resistência do grânulo seco aumenta com o aumento da velocidade do impulsor, apresentando apenas uma ligeira diminuição na velocidade mais alta estudada (CHITU *et al.*, 2011). O resultado do desvio acima do especificado foi definido como eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas). Não atingir os parâmetros nominais especificados pelo fabricante pode acarretar em um desempenho de produção abaixo do esperado, queda de produtividade, eventuais dificuldades para cumprir a programação de produção. Ocorre o mesmo quando a funcionalidade do equipamento é comprometida. Quando o parâmetro atua de forma inversa, a segurança operacional fica prejudicada, podendo acarretar no descumprimento da padronização dos processos, além de gerar produtos fora das especificações.

Salvaguardas: segundo a equipe multidisciplinar, a checagem das sequências operacionais, montagem e instalação dos equipamentos pelos próprios fabricantes ou por empresas especializadas, a exigência da presença do manual de operação durante a negociação de compra, a verificação do estado de conservação dos componentes durante a qualificação de instalação podem ajudar a evitar os desvios ocorridos durante o processo e que sejam relacionados ao parâmetro velocidade.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, quando o parâmetro extrapola o especificado ou quando a mesma não ocorre. Se o parâmetro não é atingido, a ocorrência é estimada como MODERADA, sendo REMOTA quando funciona de maneira reversa. A severidade é considerada ALTA quando o parâmetro ultrapassa o limite superior ao especificado e também quando o parâmetro é nulo, pois pode acarretar eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos. Não atingir o mínimo especificado no parâmetro, pode ocasionar em impacto de severidade MODERADA, pois geram queda de produtividade e eventuais dificuldades para cumprir a programação de produção. Para atuação reversa do impeller ou chopper, a severidade é considerada MUITO ALTA, porque compromete a funcionalidade do equipamento e eleva os riscos de segurança operacional. Sensores de operação e sistemas de alerta permitem a identificação imediata do desvio, apesar da

impossibilidade de visualização do processo, por se tratar de sistema fechado, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 29.

Quadro 29: NR e NPR do parâmetro velocidade para o nó hélices de impulsão e de corte na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Alta	Pequena	Não desejável	Elevada	Médio	
Menor	Moderada	Moderada	Não desejável	Elevada	Médio	
Não	Alta	Pequena	Não desejável	Elevada	Médio	
Reverso	Muito alta	Remota	Aceitável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a composição do metal que constitui as hélices. Os aços inoxidáveis austeníticos são amplamente utilizados na indústria de alimentos, química e farmacêutica devido à sua excelente resistência à corrosão, nos quais o AISI 316L é o mais apropriado por causa de seu molibdênio e baixo teor de carbono em sua composição, o que aumenta consideravelmente a sua resistência contra a corrosão, contribuindo para a diminuição do risco de contaminação (NOSEI *et al.*, 2008). Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 30.

Quadro 30: NR e NPR do parâmetro composição para o nó hélices de impulsão e de corte na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

c) Parâmetro: Rugosidade.

Critério de seleção: superfícies em contato com produto devem ter um acabamento com valor de rugosidade média aceitável, do inglês *Roughness Average* (Ra) e serem livres de pites (microfuros), dobras e ranhuras (ESPANHOL, 2008). Segundo Lelieveld (2000) e Gonçalves (2015), equipamentos que possuem grandes áreas de superfície de contato com produtos farmacêuticos ou alimentícios devem ter acabamento de superfície com Ra de 0,8 µm ou menor. Por isso, a equipe multidisciplinar considera a relevância de se avaliar possíveis desvios do parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio MAIOR para o limite operacional estabelecido.

Causas: desvios na rugosidade do metal do componente são consequência somente de falhas na mão de obra e na qualidade dos materiais.

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

- **Materias:** eletropolimento ineficiente e desgaste do metal.

Consequências: como principais consequências da Ra ultrapassar o limite esperado estão a contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação), além de favorecimento da contaminação microbiológica.

Salvaguardas: as principais proteções para os desvios relacionados ao parâmetro foram a solicitação, na ERU, do Ra do metal menor que 0,5 µm; verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes químicos; e proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: espera-se que a probabilidade de ocorrência para o desvio seja MODERADA, uma vez que a própria operação pode acarretar em ranhuras no componente. A severidade torna-se MODERADA, uma vez que essa está relacionada ao desgaste e mau uso e não por uma aquisição do equipamento não assertiva. Após o recebimento do equipamento, apenas a verificação visual pode ser considerada para detectar o desvio, permitindo definir a detecção como MODERADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 31.

Quadro 31: NR e NPR do parâmetro rugosidade para o nó hélices de impulsão e de corte na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Moderada	Moderada	Não Desejavel	Moderada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 02 – Câmara de Mistura.

a) Parâmetro: Volume.

Critério de seleção: a massa do pó que cada recipiente é capaz de conter depende da densidade bruta e do preenchimento ideal (volume de trabalho) de cada cuba (AULTON & TAYLOR, 2016). A capacidade do equipamento foi baseada no tamanho do lote de 36 a 96 kg (densidade de 0,6 kg / dm³). Assim a equipe conclui na reunião de *brainstorming*, sobre a importância de se avaliar esse parâmetro.

Palavras-guia: são dois os desvios associados ao volume da câmara de mistura: MAIOR e MENOR, com volumes de trabalho entre 60 e 160 L.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principal consequência de operar os lotes dos produtos especificados em equipamentos de volume de operação menor que o mínimo especificado é o material a ser processado extrapolar o volume nominal da máquina. Para equipamentos com volume de operação maior que o máximo especificado, o leito de pó a ser misturado/granulado não atingir a lâmina de corte lateral (*chopper*), prejudicando a eficiência do processo de granulação.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro volume, avaliar e aprovar o volume adequado do recipiente para inserir na ERU.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como REMOTA, quando da ERU for elaborado corretamente, além da aprovação adequada do FAT. A severidade do desvio é considerada como ALTA, quando o volume é subdimensionado, dado que o produto poderá não caber na cuba de mistura. No superdimensionamento do volume do recipiente de mistura, a severidade é considerada como MUITO ALTA, pelo fato do leito do pó não atingir o *chopper* lateral e inviabilizar a granulação. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se alí que o volume nominal ideal, refletindo dessa forma os volumes de operação máximos e mínimos e poder haver verificação desse parâmetro, com uso de medições de suas como altura, diâmetro, etc, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 32.

Quadro 32: NR e NPR do parâmetro volume para o nó câmara de mistura na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida							
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR		
Maior	Alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo		
Menor	Muito Alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo		

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Resistência.

Critério de seleção: de acordo com Richter (2012) em seu artigo sobre

análise coletiva de dados de testes de explosão de pós-farmacêuticos, a concentração explosiva mínima (MEC) da maioria dos pós-farmacêuticos estavam abaixo de 100 g/m. O mesmo estudo indica que a temperatura mínima de auto-ignição (MAIT) está entre 300 °C a 800 °C, ou seja, temperaturas nas quais ocorre combustão espontânea do pó. O teste de gravidade da explosão examina as consequências no caso de uma explosão de pós, indicaram que 34% dos 109 produtos farmacêuticos testados tinha Pressão Máxima (Pmax) maior do que 8,5 bar e 98% dos valores Pmax foram inferiores a 10 bar. Dois produtos das 109 amostras tiveram uma pressão máxima de explosão acima de 10 bar (RICHTER, 2012). Dessa forma, torna-se relevante a avaliação do parâmetro resistência a pressão máxima de explosão, uma vez que o equipamento opera em regime de contenção.

Palavras-guia: a equipe multidisciplinar indicou como desvio do parâmetro a MENOR resistência a possíveis explosões.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada, aprovação da construção do equipamento inadequada e falta de consciência dos perigos.

Consequências: explosões poderosas e destrutivas.

Salvaguardas: avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada do recipiente para inserir na ERU. As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: apesar da área de produção da máquina de mistura/granulação operar com solventes inflamáveis na solução aglutinante, além de matérias-primas com explosividade intrínseca, a probabilidade de ocorrência do desvio é PEQUENA, pela satisfatória mitigação da ocorrência com o atendimento dos requisitos da classificação ATEX Zona 1-21. A severidade é considerada como MUITO ALTA; pela presença do fogo, da onda de choque, além da exposição de HPAPI aos operadores e ao meio ambiente. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que compõe a câmara de mistura tenha a pressão comprovada mínima à prova de explosão de 12 bar e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 33.

Quadro 33: NR e NPR do parâmetro resistência para o nó câmara de mistura na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Menor	Muito Alta	Pequena	Não desejável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

c) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a composição do metal que constitui a câmara de mistura. Os aços inoxidáveis austeníticos são amplamente utilizados na indústria de alimentos, química e farmacêutica devido à sua excelente resistência à corrosão, nos quais o AISI 316L é o mais apropriado, como já comentado previamente (NOSEI *et al.*, 2008). Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA.

O resultado da análise é apresentado no Quadro 34.

Quadro 34: NR e NPR do parâmetro composição para o nó câmara de mistura na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

d) Parâmetro: Rugosidade.

Critério de seleção: conforme comentado anteriormente sobre o parâmetro rugosidade, a equipe multidisciplinar considera a relevância de se avaliar possíveis desvios deste.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio MAIOR para o limite operacional estabelecido.

Causas: desvios na rugosidade do metal da cuba de mistura são consequências somente de falhas na mão de obra e da qualidade dos materiais.

- **Mão de obra:** ERU inadequado e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.
- **Materias:** eletropolimento ineficiente e desgaste do metal.

Consequências: como principais consequências da Ra ultrapassar o limite esperado estão à contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação), além de favorecimento da contaminação microbiológica.

Salvaguardas: as principais proteções para os desvios relacionados ao parâmetro foram à solicitação, na Especificação do Requerimento de Usuário, do Ra do metal menor que 0,5 μm ; verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes químicos; e proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: espera-se que a probabilidade de ocorrência para o desvio seja MODERADA, uma vez que a própria operação pode acarretar em ranhuras no componente. A severidade torna-se MODERADA, uma vez que essa está relacionada ao desgaste e mau uso e não por uma aquisição do equipamento não assertiva. Após o recebimento do equipamento, apenas a verificação visual é considerada para detectar o desvio, permitindo definir a

detecção como MODERADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 35.

Quadro 35: NR e NPR do parâmetro rugosidade para o nó câmara de mistura na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Moderada	Moderada	Não Desejável	Moderada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

e) Parâmetro: Vazão

Critério de seleção: a partir da reunião de *brainstorming*, os especialistas da equipe multidisciplinar indicaram que a solução aglutinante inserida no equipamento para a formação do granulado, por vezes é constituída de líquidos voláteis e inflamáveis como o álcool etílico e isopropílico. Segundo Jacob (2007), o gás pode ser separado do pó por meio de um sistema de filtro de cartucho para minimizar a contaminação da jusante. Com isso, existe a necessidade de se avaliar tal parâmetro.

Palavras-guia: segundo a metodologia utilizada neste trabalho, existem três tipos de desvios característicos para este parâmetro, os quais são, NÃO (falta total da função ou parâmetro), ONDE MAIS e REVERSO, que representam a execução da operação fora dos limites de processo.

Causas: é por esse motivo, que os principais desvios são relacionados com problemas nesses dispositivos, como: problemas operacionais durante a manipulação dos filtros, problemas na infraestrutura do material, as humanas, e finalmente das utilidades. A seguir são detalhados os desvios mais comuns:

- **Materiais:** segundo Greiner (1990), a falha na capacidade de filtração é comumente ocasionada por saturação ou por rompimento dos filtros.
- **Operacionais:** falhas das válvulas, obstruções nas tubulações, aumento na pressão do sistema.
- **Humanos:** esquecimento ou instalação errada dos filtros.
- **Externo:** mau funcionamento do sistema de exaustão.

Consequências: em caso de entupimento do filtro, pode haver saturação de solventes inflamáveis no interior do recipiente e assim aumentar a probabilidade de uma explosão. Pode haver rompimento ou danificação do sistema de filtração, acarretando a não retenção dos pós, expondo o meio ambiente ao HPAPI. Se

ocorrerem problemas no sistema de exaustão, por exemplo, como no funcionamento reverso, haverá sobre pressão no interior do equipamento.

Salvaguardas: os especialistas indicam a verificação frequente dos meios filtrantes e sua troca, se necessário para evitar os desvios de ausência e ineficiência. Para o desvio REVERSO, manter a manutenção preventiva e treinamento de operação do sistema de exaustão.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a equipe multidisciplinar determinou que a probabilidade ocorrência de ter uma falha total do parâmetro é PEQUENA. Para a ineficiência da filtração e o fluxo inverso, a probabilidade também é considerada PEQUENA pela equipe multidisciplinar. Ainda existindo diferentes critérios que podem ser considerados para definir a severidade destas falhas, o descumprimento regulatório é o mais relevante e tem que ser considerado como AUTO para a ausência do parâmetro e seu reverso; e MUITO ALTA para o desvio “onde mais”. Complementarmente, antes de começar o processo, são realizados testes de integridade do filtro, existem medidores de vazão dos gases de exaustão e sensores de pressão. Portanto, a detecção pode ser considerada como MUITO ELEVADA para todos os desvios. O resultado da análise é apresentado no Quadro 36.

Quadro 36: NR e NPR do parâmetro vazão para o nó recipiente de mistura na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida							
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio	
Onde mais	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio	
Reverso	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

f) Parâmetro: Vedação.

Critério de seleção: segundo Farris e cols. (2006), o sistema *SafeBridge* de avaliação da concentração no ar de IFA de alta potência, em uso na indústria farmacêutica, é baseado em amostragem de processos farmacêuticos, usando métodos analíticos ultrasensíveis, como radioimuno-ensaio e ensaio-imunoenzimático, capazes de detectar 100 picogramas do IFA em um filtro de

monitoramento de ar. Esse tipo de sensibilidade permite tempos de amostragem muito curtos, consistentes com operações de curto prazo, como pesagens de pequenas quantidades e transferências de materiais. Assim, exposições de matérias-primas tóxicas ou potentes, inferiores a $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, por técnicas diversas de contenção e isolamento, resultam em proteção satisfatória aos operadores (FARRIS *et al.*, 2006). Diante do citado, os especialistas consideram de suma importância à avaliação dos desvios do parâmetro.

Palavras-guia: apenas um desvio foi identificado, e ele está relacionado à perda da integridade da área de trabalho. O desvio é NÃO, e indica que o recipiente de mistura, por alguma razão, não está mais vedado.

Causas: nos desvios identificados as causas são semelhantes e foram associadas a problemas de peças e componentes do sistema, tais como válvulas, bicos, filtros, gaxetas e tubulações:

- **Equipamentos:** falhas nos encaixes de peças metálicas e não metálicas. Falhas nas utilidades como energia elétrica e ar comprimido, necessárias ao funcionamento do equipamento. Falhas na operação do sistema de válvula de contenção.
- **Materiais:** má conservação, má qualidade ou de materiais que compõem os selos de vedação, tipo de tecnologia de válvulas duplas ineficiente.
- **Mão de obra:** montagem incorreta dos componentes do equipamento.

Consequências: exposição ocupacional de materiais potentes e/ou tóxicos que podem provocar efeitos de mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e efeitos no sistema reprodutivo, permanentes e potencialmente graves, mesmo em doses baixas.

Salvaguardas: as principais proteções para os desvios relacionados ao parâmetro foram a solicitação, na ERU, de tecnologia adequada da contenção do sistema; verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes analíticos; e manter a qualificação, a calibração dos sensores e a manutenção preventiva em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência é PEQUENA por toda a tecnologia embarcada para evitar a desvio, como sensores de pressão, posição, etc. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA, pois pode ocasionar a exposição ocupacional de materiais potentes e/ou

tóxicos. Embora existam sensores para o funcionamento adequados das válvulas de contenção, sensores de pressão para os sistemas de exaustão, não há disponíveis testes de comissionamento ou rotina para detectar a exposição operacional com o IFA de alta potência que ali serão produzidos, podendo inferir que a detecção é BAIXA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 37.

Quadro 37: NR e NPR do parâmetro vedação para o nó recipiente de câmara na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito baixa	Alto

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 03 – Painel de controle.

a) Parâmetro: Comunicação.

Critério de seleção: segundo o Guia de Validação de Sistemas Computadorizados (2010), os sistemas de chão de fábrica são soluções de automação que utilizam informações oriundas da instrumentação da planta; e são processadas por programas e dispositivos lógicos que usam algoritmos, sequenciamentos, intertravamentos e acionam equipamentos utilizando-se de bombas, válvulas, etc, visando ao controle de processo e/ou seu gerenciamento. Sistemas embarcados são sistemas baseados em microprocessadores como Circuito Integrado Programado, Controlador Lógico Programável (CLP) ou computador pessoal, com o propósito de controle e monitoramento de uma parte de manufatura e é usualmente fornecido como parte integrada de um equipamento (ANVISA, 2010). Desse modo, foi definida a necessidade de avaliação desse parâmetro pela equipe multidisciplinar.

Palavras-guia: segundo a metodologia utilizada neste trabalho foi selecionado o desvio NÃO para os limites operacionais estabelecidos.

Causas: existe uma classificação que pode dar origem aos desvios, originados por falhas do equipamento, a seguir são citadas as principais causas:

- **Equipamentos:** falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos; falha na programação de alarmes previstos no projeto; falha na programação de intertravamentos previstos no projeto; falha na programação de sensores previstos no

projeto.

Consequências: como principais efeitos, pode-se esperar a elevação do risco de segurança operacional; eventuais danos aos equipamentos; eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas).

Salvaguardas: a realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT), além da checagem da comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a qualificação de instalação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência é PEQUENA por toda a tecnologia embarcada para evitar a desvio, como sensores de pressão, posição, etc. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA, pois o processo de granulação é realizado em poucos minutos, assim o mesmo deve ser controlado com cuidado, pois a granulação progride de forma tão rápida que um grânulo ideal pode muito rapidamente ser transformado em um sistema superaglomerado e inutilizável (AULTON & TAYLOR, 2016). A presença de sensores para o funcionamento adequados das válvulas, intretrovamentos, alarmes, podendo inferir que a detecção é MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 38.

Quadro 38: NR e NPR do parâmetro comunicação para o nó painel de controle na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (Misturador <i>high shear</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Acesso.

Critério de seleção: o controle de acesso é uma das partes mais importantes do processo de validação de sistemas computadorizados. Deve ser entendido que nenhum sistema estará devidamente habilitado se o controle de acesso for feito de forma inadequada (ANVISA, 2010). Por isso, o parâmetro deve ser avaliado.

Palavras-guia: OUTRO QUE e NÃO foram os dois desvios identificados, indicando acesso não autorizado e falta de acesso, respectivamente.

Causas: durante a definição das causas, a equipe multidisciplinar apontou

como causa do desvio o seguinte:

- **Instrumentos:** falhas no software do sistema de supervisão e controle.

Consequências: dentre as principais consequências com problemas de acesso ao painel do equipamento, destacam-se a permissão de acessos à funções não autorizadas; permissão de alteração de dados arquivados; permissão da inserção de parâmetros fora das faixas especificadas, para o desvio OUTRO QUE. Para a negação do parâmetro, as principais consequências do desvio são a não permissão do acesso aos arquivos de dados; não rastreamento da alteração de dados de parâmetros durante o processo; não permissão da impressão de dados; e o não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto.

Salvaguardas: como proteções ao funcionamento do acesso estão às exigências de controle de acesso durante as negociações de compra; a definição de acesso aos operadores pelos coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação); a impressão de dados do processo; o arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto; a proteção eletrônica de dados (criptografia); e a checagem da lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a qualificação de operação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência, para ambos os desvios foi considerada PEQUENA, devido à execução da validação dos sistemas computadorizados, ou seja, do CLP do equipamento. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA pra ambos os desvios, pois inviabiliza a execução do processo ou facilita o acesso de pessoal não autorizado. O usuário pode identificar problemas do acesso imediatamente no caso da negação do parâmetro. Para acesso não autorizado, os mesmo podem ser identificados na validação de sistema computadorizado, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 39.

Quadro 39: NR e NPR do parâmetro acesso para o nó painel de controle na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Granulador vertical de alta velocidade (<i>High Shear Mixer</i>)						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 04 – Sistema de válvula ativa de alta contenção.

Por se tratar o sistema de válvula ativa de alta contenção, exatamente o mesmo presente no Nó 4 do módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nas páginas 84 a 89, avalidas por meio dos Quadros 19 a 22, onde foram avaliados os parâmetros pressão, dimensão, composição e posição.

Módulo 02 – Tanque de preparação de solução aglutinante, composto por 2 nós de análise.

Nó 01 – Câmara de Mistura.

a) Parâmetro: Volume.

Critério de seleção: a capacidade do equipamento calculada a partir do volume de solução aglutinante suficiente para humectar lotes de produto de até 96 kg. Assim a equipe conclui na reunião de *brainstorming*, sobre a importância de se avaliar esse parâmetro.

Palavras-guia: são dois os desvios associados ao volume da cuba de mistura: MAIOR e MENOR, com volume nominal de 100l.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principal consequência de utilizar tanque de dissolução de solução aglutinante em equipamentos de volume de operação menor que o mínimo especificado é não haver quantidade suficiente de aglutinante para humectação do pó a ser granulado. Para equipamentos com volume de operação maior que o máximo especificado, o desvio é principalmente relacionado ao superdimensionamento e elevação de custo de aquisição desnecessariamente.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro volume, avaliar e aprovar o volume adequado do recipiente para inserir no ERU.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como REMOTA, quando a ERU for elaborada corretamente, além da aprovação adequada do FAT. A severidade do desvio é considerada como ALTA, quando o volume é subdimensionado, dado que o produto poderá não caber

na cuba de mistura. No superdimensionamento do volume do recipiente de mistura, a severidade é considerada como BAIXA, por não representar riscos à segurança e ao processo; e tão somente relativa a aumento de custos desnecessários. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se alí que o volume nominal ideal, refletindo dessa forma os volumes de operação e poder haver verificação desse parâmetro, com uso de medições de suas como altura, diâmetro, etc, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 40.

Quadro 40: NR e NPR do parâmetro volume para o nó recipiente de mistura do módulo tanque com bomba peristáltica na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida							
Equipamento: Tanque de preparação de solução aglutinante							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Maior	Alta	Remota	Aceitável		Muito elevada	Baixo	
Menor	Baixa	Remota	Aceitável		Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Resistência.

Critério de seleção: conforme mencionado anteriormente, torna-se relevante a avaliação do parâmetro resistência à pressão máxima de explosão, uma vez que o equipamento opera em regime de contenção.

Palavras-guia: a equipe multidisciplinar indicou como desvio do parâmetro a MENOR resistência a possíveis explosões.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada, aprovação da construção do equipamento inadequada e falta de consciência dos perigos.

Consequências: explosões poderosas e destrutivas.

Salvaguardas: avaliar e aprovar a resistência a explosão adequada do recipiente para inserir no ERU. As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos, fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: apesar da área de produção da máquina de mistura/granulação operar com solventes inflamáveis solução

aglutinante, além de matérias-primas com explosividade intrínseca, a probabilidade de ocorrência do desvio é PEQUENA, pela satisfatória mitigação da ocorrência com o atendimento dos requisitos da classificação ATEX Zona 1-21. A severidade é considerada como MUITO ALTA; pela presença do fogo, da onda de choque, além da exposição de HPAPI aos operadores e do meio ambiente. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que compõe a câmara de mistura tenha a pressão comprovada mínima à prova de explosão de 12 bar e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 41.

Quadro 41: NR e NPR do parâmetro resistência para o nó recipiente de mistura do módulo tanque com bomba peristáltica na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida					
Equipamento: Tanque de preparação de solução aglutinante					
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR
Menor	Muito alta	Pequena	Não desejável	Elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

c) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: conforme mencionado anteriormente, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação

do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 42.

Quadro 42: NR e NPR do parâmetro composição para o nó recipiente de mistura do módulo tanque com bomba peristáltica na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Tanque de preparação de solução aglutinante						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

d) Parâmetro: Rugosidade.

Critério de seleção: conforme já exposto, a equipe multidisciplinar considera a relevância de se avaliar possíveis desvios do parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio MAIOR para o limite operacional estabelecido.

Causas: desvios na rugosidade do metal da cuba de mistura são consequências somente de falhas na mão de obra e na qualidade dos materiais.

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.
- **Materias:** eletropolimento ineficiente e desgaste do metal.

Consequências: como principais consequências da Ra ultrapassar o limite esperado estão à contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação), além de favorecimento da contaminação microbológica.

Salvaguardas: as principais proteções para os desvios relacionados ao parâmetro foram à solicitação, na ERU, do Ra do metal menor que 0,5 µm; verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou

testes químicos; e proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: espera-se que a probabilidade de ocorrência para o desvio seja MODERADA, uma vez que a própria operação pode acarretar em ranchuras no componente. A severidade torna-se MODERADA, uma vez que essa está relacionada ao desgaste e mau uso e não por uma aquisição do equipamento não assertiva. Após o recebimento do equipamento, apenas a verificação visual é considerada para detectar o desvio, permitindo definir a detecção como MODERADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 43.

Quadro 43: NR e NPR do parâmetro rugosidade para o nó recipiente de mistura do módulo tanque com bomba peristáltica na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida					
Equipamento: Tanque de preparação de solução aglutinante					
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR
Maior	Moderada	Moderada	Não Desejavel	Moderada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 02 – Bomba peristáltica.

a) Parâmetro: Vazão.

Critério de seleção: Berg e cols. (2003) estabelecem que o parâmetro vazão é fundamental para garantir a correta operação e o bom rendimento do processo de transferência de fluido por bomba peristáltica. Esse foi o motivo pelo qual este parâmetro foi escolhido.

Palavras-guia: tendo em conta a experiência da equipe multidisciplinar e trabalhos semelhantes (HERRERA, 2018) os desvios característicos deste parâmetro foram: NÃO (falta de), MAIOR e MENOR.

Causas: foram estabelecidas as seguintes causas para os desvios:

- **Operacionais:** a falta de solução aglutinante no recipiente (tanque), bolhas de ar.
- **Equipamento:** falhas no motor e falhas no inversor de frequência.
- **Materiais:** rompimento e/ou obstrução no flexível é um problema comum identificado nos processos de bombeamento peristáltico (HERRERA, 2018).

Consequências: as principais consequências são interrupção do processo com perda do produto, e perda de controle da velocidade na operação de transferência, acarretando em grânulos frágeis. Por outro lado, a diminuição da taxa de fluxo volumétrico da solução de aglutinante pode aumentar o tempo necessário para um processo de granulação completa.

Salvaguardas: a tubulação flexível é semitransparente permitindo inspeção visual e validar o equipamento antes da operação são proteções para se evitar os desvios.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência da falha é REMOTA para a ausência total do parâmetro e PEQUENA para desvios superior e inferior ao especificado. A severidade do desvio total da função é considerada como ALTA, pela interrupção do processo. Se o desvio for superior, a severidade é considerada como MUITO ALTA, pois a vazão da adição da solução aglutinante afeta diretamente o tamanho e a forma da distribuição do tamanho dos grânulos, onde o fluxo de pulverização deve ser o mais baixo possível para manter a melhor distribuição possível da solução aglutinante (HAPGOOD *et al.*, 2010). Finalmente, se o parâmetro for inferior ao estabelecido, a severidade é MODERADA, pois pode retardar o tempo do processo de granulação (HAPGOOD *et al.*, 2010). Por fim, o fato de contar com indicadores elevados, a validação de sistemas, e o monitoramento ao longo do processo, é possível que os desvios possam ser rapidamente identificados, dando como resultado, que a detecção seja MUITO ELEVADA para a parada da bomba e ELEVADA para vazão superior e inferior. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 44.

Quadro 44: NR e NPR do parâmetro vazão para o recipiente de mistura do módulo tanque com bomba peristáltica na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Tanque de preparação de solução aglutinante						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	
Menor	Moderada	Pequena	Aceitável	Elevada	Médio	
Maior	Muito alta	Pequena	Não Desejável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

Módulo 03 - Moinho granulador rotativo cônico - *high containment* integrado ao misturador *high shear*, composto por 4 nós de análise (hélice, tamis, inversor de

frequencia e câmara de moagem): para este equipamento, considera-se os mesmos resultados do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 13 a 18, referentes aos Nós (hélice, tamis, inversor de frequência suprimindo-se o Nó 4 - Sistema de válvula ativa de alta contenção e acrescentando-se o Nó - Câmara de Moagem, com avaliação do parâmetro resistência, haja vista que o mesmo opera com a presença de materiais inflamáveis como álcool etílico.

Nó 04 – Câmara de moagem.

a) Parâmetro: Resistência.

Critério de seleção: semelhante à avaliação do parâmetro resistência no recipiente de mistura do high shear é relevante a avaliação do parâmetro, uma vez que o equipamento opera na presença de inflamáveis e em regime de contenção.

Palavras-guia: a equipe multidisciplinar indicou como desvio do parâmetro a MENOR resistência a possíveis explosões.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada, aprovação da construção do equipamento inadequada e falta de consciência dos perigos.

Consequências: explosões poderosas e destrutivas.

Salvaguardas: avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada do recipiente para inserir no ERU. As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos, fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: apesar da área de operação do moinho rotativo cônico operar com solventes inflamáveis da solução aglutinante, além de matérias-primas com explosividade intrínseca, a probabilidade de ocorrência do desvio é PEQUENA, pela satisfatória mitigação da ocorrência com o atendimento dos requisitos da classificação ATEX Zona 1-21. A severidade é considerada MUITO ALTA, pela presença do fogo, da onda de choque, além da exposição de HPAPI aos operadores e meio ambiente. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que compõe a câmara de mistura tenha a pressão comprovada mínima à prova de explosão de 12 bar e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material,

resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 45.

Quadro 45: NR e NPR do parâmetro resistência para o nó câmara de moagem na etapa de granulação.

Etapa: granulação úmida						
Equipamento: Moinho Rotativo Cônico						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR
Menor	Muito Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

6.2.3 Discussão dos resultados do sistema de granulação úmida

Após a aplicação da análise de risco das ferramentas integradas de HAZOP/FMEA, demonstradas nos Quadros 29 a 45; Quadros 13 a 18 (moinho rotativo cônico) e Quadro 19 a 22 (sistema de válvula ativa de contenção), redundâncias do sistema 1; além do Apêndice B – “Relatório de análise de risco utilizando a ferramenta integrada de HAZOP E FMEA para o sistema de granulação úmida”, foi possível sintetizar os resultados com os nós, parâmetros de processo, número de desvios e palavras-guias. Na Tabela 3 é apresentado um resumo dos nós, os diferentes parâmetros avaliados, e os seus respectivos desvios.

Tabela 3: Nós no sistema de granulação úmida e seus respectivos desvios nos parâmetros de processo.

Módulos	Nós	Parâmetros	Nº de desvio	Palavra-guia
<i>High Shear</i>	Hélices de mistura (Impeller e Choper)	Velocidade, Composição e Rugosidade	6	Maior, Menor, Não, Reverso e Outro que,
	Câmara de Mistura	Volume, Resistência, Composição, Rugosidade, Vazão e Vedação	9	Menor, Maior, Outro que, Não, Onde mais e Reverso
	Painel de controle	Comunicação e Acesso	3	Não e Outro que
	Válvula ativa	Pressão, Dimensão, Composição e Posição	5	Não, Menos e Outro que
Tanque de solução aglutinante	Câmara interna de mistura	Volume, Resistência, Composição e Rugosidade	5	Menor, Maior, Menor, Outro que, Maior.
	Bomba peristáltica	Vazão	3	Não, Menor e Maior

Fonte: O autor (2019).

Tabela 3: Nós no sistema de granulação úmida e seus respectivos desvios nos parâmetros de processo (continuação).

Módulos	Nós	Parâmetros	Nº de desvio	Palavra-guia
Moinho	Hélice	Rotação, Composição e Dimensão	5	Menos, Mais, Outro que, Maior e Menor
	Tamis de 1,5 mm lisa	Composição e Dimensão	3	Outro que, Maior, Menor
	Inversor de frequência	Sinal	2	Bem como e Parte de
	Camara de moagem	Resistência	1	Menor

Fonte: O autor (2019).

A partir da análise anterior dos Nós (total de 10, representando o sistema de granulação úmida), foi realizada a quantificação dos riscos utilizando como base o relatório de análise de risco apresentado no Apêndice B, onde foram identificados nos 03 módulos: 10 palavras-guia, e 42 desvios, nos quais cinco desvios da válvula ativa e dez desvios do moinho são repetições de módulos já avaliados no sistema de dispensação/classificação.

Dos 42 desvios identificados no sistema, foram demonstradas a distribuição do Nível de Risco percentual em aceitáveis, não desejáveis, inaceitáveis, além do Número de Priorização de Risco da distribuição percentual dos desvios, como baixo, médio e alto. As Figuras 3 e 4 mostram a distribuição e NR e NPR respectivamente.

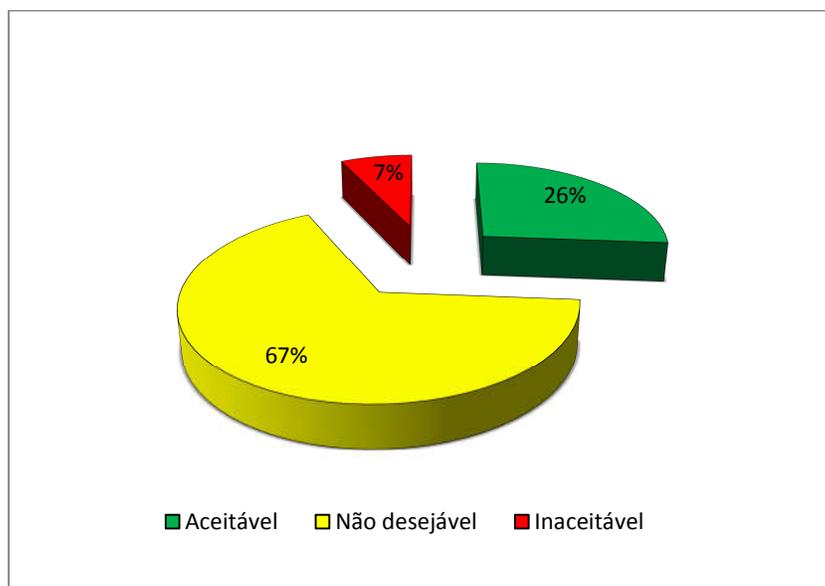


Figura 25: Distribuição percentual do NR para o sistema de granulação úmida
 Fonte: O autor (2019).

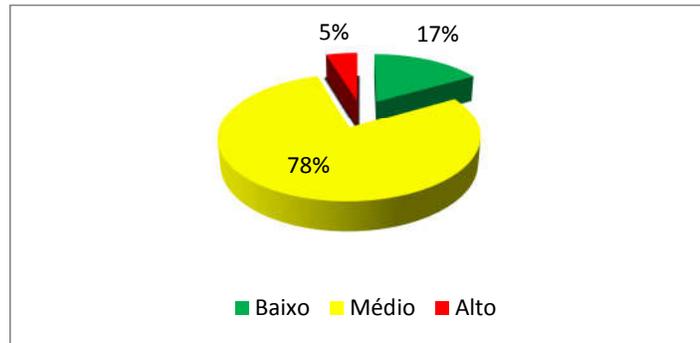


Figura 26: Distribuição percentual do NPR para o sistema de granulação úmida
Fonte: O autor (2019).

O Nível de Risco classificado como **NÃO DESEJÁVEL** representou 67% dos resultados obtidos. No que tange aos NPR, 78% dos desvios foram considerados como **MÉDIOS**. NR considerado inaceitável (7%) e NPR ditos como altos (5%) a falhas do cumprimento de requisitos mínimos de exposição ocupacional de HPAPI, ou seja, no nível de contenção nos processos, na carga e na desgarga dos materiais.

6.3 APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE SECAGEM

6.3.1 Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de secagem

O processo de secagem de pó e granulados úmidos em leito fluidizado se baseia nos princípios gerais da técnica de fluidização, no qual matéria particulada está contida em um recipiente, cuja base é perfurada, permitindo que um fluxo de ar, por se tratar da secagem, passe através do leito de sólidos de baixo para cima (AULTON & TAYLOR, 2016). Os leitos fluidizados propiciam uma grande área de contato entre os sólidos e o fluxo de ar, um alto grau de mistura dos sólidos e altos coeficientes de transferência de calor e umidade entre sólidos e fluxo de ar. Todos esses fatores reduzem o tempo de secagem sem a desvantagem de danificar os materiais sensíveis ao calor (MORTIER *et al.*, 2011). A Figura 27 mostra o sistema de secagem de granulados úmidos.

Secagem por meio de fluxo de ar acendente de ar com temperatura controlada

- Sistema de exaustão com filtros, ventilador e silenciador
- Painel de controle
- Secador de leito fluidizado
- Entrada do granulado úmido
- Saída do granulado seco
- Sistema de insuflação de ar

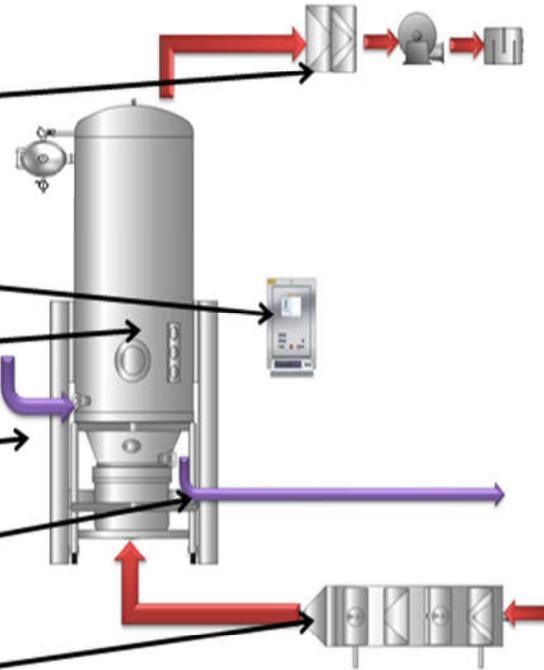


Figura 27: Sistema de Secagem.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

O equipamento deverá ser capaz de secar de forma eficiente granulados úmidos formados a partir de uma mistura de princípio(s) ativo(s) farmacêutico(s), seus excipientes apropriados, além das soluções aglutinantes diversas, por meio de fluxo de ar acendente com temperatura controlada. O equipamento deverá apresentar sistema de aplicação de soluções por aspersão localizada em sua parte superior. O sistema de filtros de extrusão do cartucho deverá ser composto de aço inoxidável, que permite a fluidização contínua também durante a limpeza dos filtros de produto e, portanto, a secagem ininterrupta (JACOB, 2007). O uso de solventes orgânicos deverá ser permitido. O equipamento deverá suportar a pressões de pelo menos 12 bar, como medidas de proteção em caso de produtos explosivos em todas as etapas de carga, processo de fabricação e descarga e todo sistema de limpeza deve ocorrer sem intervenção manual.

O leito fluidizado necessita de equipamento adicional para proporcionar o fluxo de ar de entrada, dentro dos parâmetros de qualidade. No desenvolvimento do processo, a execução atual das etapas individuais deve ser definida, bem como o número e a disposição dos ventiladores para medir o fluxo do gás de processamento. O gás de processamento fresco, na maioria dos casos o ar ambiente, entra no leito fluidizado passando por uma etapa de filtração grossa, por exemplo, para evitar a

entrada de sujeira, corpos estranhos. A jusante, o ar de processamento é condicionado quanto a desumidificação/umidificação; aquecimento/refrigeração; e filtragem final para atender às condições de processo desejadas como vazão, temperatura e teor de água e pureza (JACOB, 2007). A Figura 28 mostra exemplo para uma configuração típica de manipulação do ar de processamento de entrada.

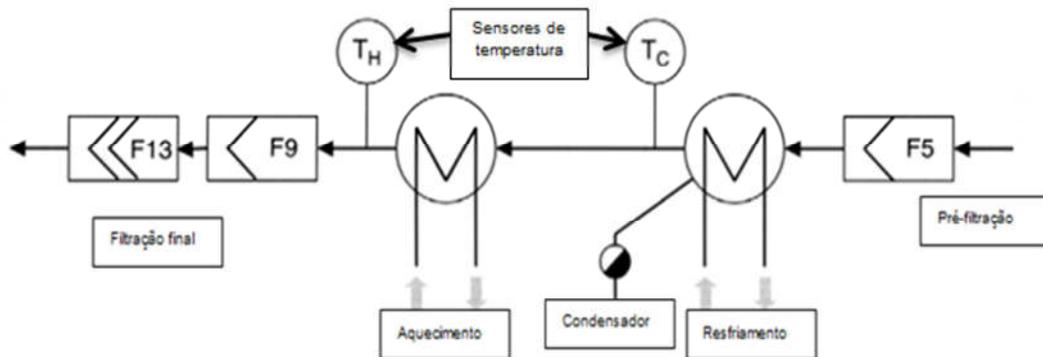


Figura 28: Exemplo para uma configuração típica de manipulação do ar de processamento de entrada.
 Fonte: Adaptado de Jacob (2007).

6.3.2. Análise de risco da secagem

Foi aplicada na análise de risco da etapa de secagem, a ferramenta integrada de HAZOP/FMEA, onde as etapas críticas foram mapeadas no módulo:

Módulo 01 – Secador de leito fluidizado – *high containment*, composto por 5 nós de análise: sistema de entrada de ar, painel de controle, câmara de secagem, filtros de processo, sistema de exaustão de ar.

Nó 01 – Sistema de entrada de ar.

a) Parâmetro: Vazão.

Critério de seleção: segundo Aulton & Taylor (2016), quando a velocidade do ar é baixa, na região de A a B, o fluxo ocorre entre as partículas sem causar perturbação, mas, conforme se aumenta a velocidade, alcança-se um ponto, C, no qual a queda de pressão atinge um valor no qual o arrasto friccional sobre a partícula é igual à força da gravidade sobre a mesma. Ocorre rearranjo das partículas para oferecer o mínimo de resistência, D, e, eventualmente, são suspensas no ar e podem mover-se. A queda de pressão através do leito diminui ligeiramente por causa da maior porosidade em D. O aumento subsequente da velocidade do ar faz com que as partículas se separem e se movam livremente, e o leito é completamente fluidizado,

na região D a E. Qualquer aumento adicional da velocidade separa ainda mais as partículas, ou seja, o leito expande, sem mudança apreciável na queda de pressão. Na região E a F, a fluidização é irregular, com a maioria do ar fluindo em bolhas; o termo leito borbulhante é usado para descrever isso. A uma taxa de fluxo de ar muito alta, F, a velocidade do ar é suficiente para capturar as partículas sólidas e transportá-las para fora do topo do leito, em um processo conhecido como transporte pneumático. A Figura 29 demonstra o efeito da velocidade do ar sobre a queda de pressão por um leito fluidizado.

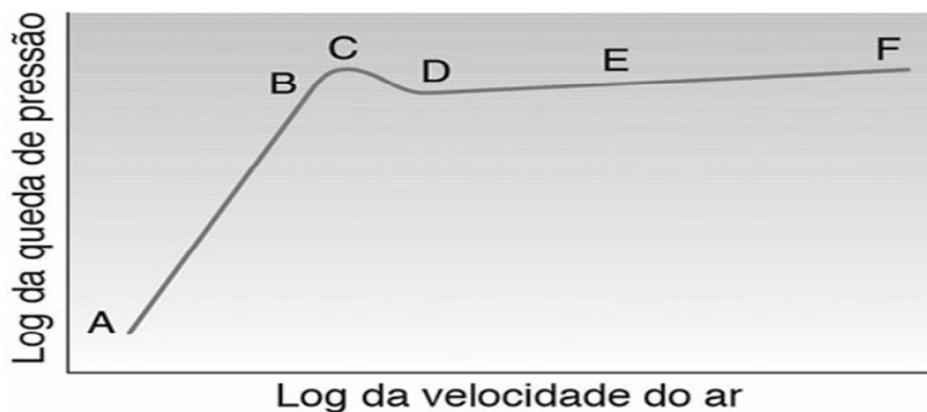


Figura 29: Efeito da velocidade do ar sobre a queda de pressão por um leito fluidizado.
Fonte: Aulton & Taylor (2016).

Para a determinação da vazão de ar mínima para uma fluidificação estável no leito, é necessário considerar a volume de ar, a altura do leito, bem como o diâmetro da seção transversal (TSOTSAS & MUJUMDAR, 2014). Por isso, a equipe multidisciplinar considera a relevância de se avaliar possíveis desvios do parâmetro.

Palavras-guia: tendo em conta a experiência da equipe multidisciplinar e trabalhos semelhantes (JACOB, 2007), os desvios característicos deste parâmetro foram: NÃO, MENOS e MAIS.

Causas: existem três classificações que podem dar origem aos desvios, primeiramente os desvios originados por erro humano, os desvios originados por falhas do equipamento e os desvios relativos à medições de processo, a seguir são citadas as principais causas:

- **Humano:** programação dos parâmetros fora da faixa ideal de processo.
- **Equipamento:** falhas no motor do ventilador da exaustão, obstrução total ou parcial nos filtros, obstrução total ou parcial da tubulação e válvulas na linha fechadas/bloqueadas total ou parcialmente.

- **Medição:** falhas nos sensores de vazão.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar concordou com Jacob (2007) e Mujumdar (1995), segundo os quais a ausência do parâmetro ou não atingí-lo, acarreta na interrupção do processo, podendo levar a perda do produto pelo tempo elevado da parada; e, ainda, a vazão insuficiente do ar de entrada não gera um estado de fluidificação estável. Quando o parâmetro for superior ao necessário, promoverá uma fluidização irregular, com a maior parte do ar movimentando-se em bolhas; além disso, numa taxa de fluxo de ar muito alta, a velocidade deste é suficiente para capturar as partículas sólidas e transportá-las para fora do topo do leito, em um processo conhecido como transporte pneumático (AULTON & TAYLOR, 2016).

Salvaguardas: segundo a equipe multidisciplinar, a presença de sensores de vazão de ar para medir e controlar o fluxo de volume do ar de entrada e a presença de alarmes para identificar as falhas na vazão de ar de entrada.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência da falha para a ausência total do parâmetro, para os desvios superiores e inferiores ao especificado é PEQUENA. A severidade do desvio total da função é considerada como MUITO ALTA, pela interrupção do processo. Se o parâmetro for inferior ao estabelecido, a severidade é ALTA, pois pode retardar o tempo do processo de secagem. Por fim, se o desvio for superior, a severidade é considerada como ALTA, pois na vazão muito elevada, o fluxo entra no estado de transporte de material, prejudicando o processo de secagem eficiente (JACOB, 2007). Por fim, o fato de contar com monitoramento e controle ao longo do processo, bem como a presença de alarmes de falhas, os desvios são rapidamente identificados e a detecção da falha é considerada MUITO ELEVADA para a interrupção do fluxo de ar de entrada e ELEVADA para vazão superior e inferior. O resultado da análise é apresentado no Quadro 46.

Quadro 46: NR e NPR do parâmetro vazão para o nó sistema de entrada de ar na etapa de secagem.

Etapa: secagem							
Equipamento: Secador de leito fluidizado							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio	
Menos	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Médio	
Mais	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Posição.

Critério de seleção: de acordo com Jacob (2007), dependendo da aplicação do produto e das utilidades de apoio, a pressão no interior do aparelho de leito fluidizado pode ser ajustada com a definição da posição do ventilador ou conjunto de ventiladores. A instalação do ventilador na entrada de ar é indicada para promoção de pressão positiva no interior da câmara, evitando a contaminação do produto. Por outro lado para alta toxicidade, o modo de sucção é preferido, onde o ventilador é instalado no sistema de exaustão para gerar uma pressão negativa e favorecer à contenção do material, além de diminuir o volume de oxigênio, promovendo a proteção contra explosões (JACOB, 2007). O objeto do estudo se refere à medicamentos de alta potência, por isso, o parâmetro deve ser avaliado.

Palavras-guia: um desvio foi identificado na associação ao parâmetro OUTRA QUE e indica que a posição do ventilador não está instalada conforme o especificado para a correta aplicação.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, realizada pela equipe multidisciplinar, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Pessoal:** ERU inadequada; aprovação da construção do equipamento inadequada; e aprovação inadequada do recebimento do equipamento.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou o aumento do risco de explosão pela alta pressão de comburente no interior da câmara de secagem e o aumento considerável do risco de contaminação da sala, caso o ventilador estiver instalado na entrada de ar e não na exaustão.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro posição, manter sistema para aprovação adequada da ERU e dos testes de aceitação em fábrica e local de operação do equipamento.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como REMOTA para o desvio do parâmetro, haja vista que a falha está intimamente relacionada ao projeto conceitual. Para o desvio do parâmetro a severidade é considerada MUITO ALTA, pois a posição inadequada do ventilador expõe a risco de saúde de operadores e exposição ambiental deletéria importante. Apesar da presença dos sensores e alarmes no sistema de entrada de ar, se o equipamento for instalado em desacordo com o projeto, a detecção da falha ficará prejudicada. Dessa forma, a equipe multidisciplinar a definiu como MODERADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 47.

Quadro 47: NR e NPR do parâmetro posição para o nó sistema de entrada de ar na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outra que	Muito alta	Remota	Aceitável		Moderada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

c) Parâmetro: Pressão.

Critério de seleção: o logaritmo da queda de pressão no interior de um leito fluidizado está intimamente relacionado ao aumento da vazão do ar no equipamento, bem como à altura e ao diâmetro da seção transversal do equipamento (TSOTSAS & MUJUMDAR, 2014). Enquanto o leito estiver estacionário, ocorre a aumento da queda de pressão em função da taxa de fluxo de ar. Quando a queda de pressão atinge seu valor máximo, o leito começa a se expandir. Nesta condição, os grânulos individuais desprendem um do outro e podem ser movidos rapidamente, utilizando-se menos energia do que seria necessário se o leito não fosse suspenso pela corrente de ar. A mobilidade da coluna fluidizada se assemelha à de um líquido de alta viscosidade. Essa condição é conhecida como ponto de fluidização e a taxa de fluxo de ar correspondente é denominada velocidade mínima de fluidização (VAN 'T LAND, 2012). Dessa forma, a equipe indica a avaliação do parâmetro. A Figura 30 mostra as regiões de operação do leito quanto à variação de pressão.

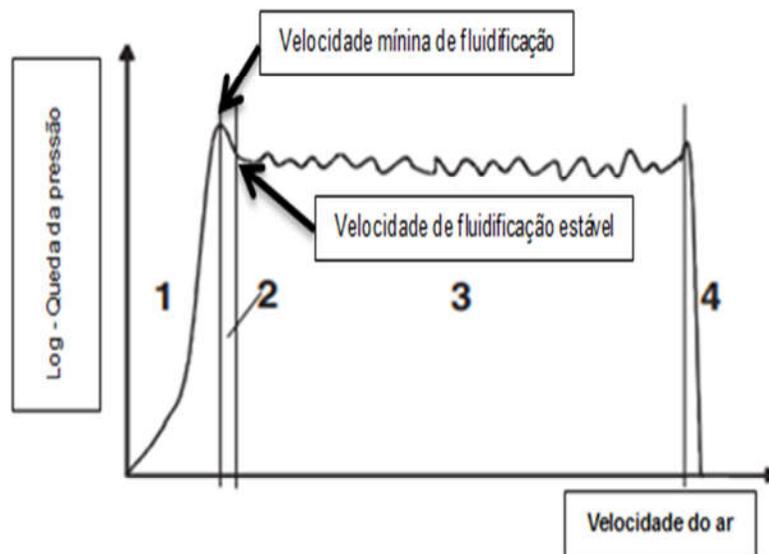


Figura 30: Princípio do projeto e queda de pressão de um leito fluidizado convencional - Regiões de operação de leitos fluidizados convencionais: estacionária (1); região de transição (2); fluidização borbulhante estável (3); e transporte pneumático (4).

Fonte: Adaptado de Tsotsas & Mujumdar (2014).

Palavras-guia: por ser um parâmetro dependente de vários outros parâmetros, o desvio apontado pela equipe multidisciplinar foi o OUTRO QUE, ou seja, ela deve apresentar valores compatíveis à Figura 24 em cada fase de operação da máquina.

Causas: as causas dos desvios do parâmetro pressão são os mesmo dos parâmetros vazão, além de variações do desenho da câmara de secagem.

Consequências: as consequências para o desvio são as mesmas do parâmetro vazão.

Salvaguardas: a presença de sensores pressão e alarmes.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência de valores de pressão, em desacordo com o ideal para a faixa de fluidificação estável, no interior do equipamento, considerada é MODERADA, pela dependência de inúmeros parâmetros como vazão do fluxo de ar, formação de bolhas de ar, dimensões do equipamento (VAN 'T LAND, 2012). A severidade do desvio é considerada ALTA, pois pode retardar o tempo do processo de secagem e promover a uma secagem ineficiente. A presença de sensores de pressão e os alarmes permite a identificação imediata dos desvios, assim a detecção da falha é considerada MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 48.

Quadro 48: NR e NPR do parâmetro pressão para o nó sistema de entrada de ar na etapa de secagem.

Etapa: secagem					
Equipamento: Secador de leito fluidizado					
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR
Outro que	Alta	Moderada	Não desejável	Muito elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

d) Parâmetro: Temperatura.

Critério de seleção: segundo Jacob (2007), o aquecimento do ar de entrada do leito pode ser obtido utilizando-se vapor saturado, por meio aquecedores indiretos como caldeiras a gás. Grânulos para compressão apresentam propriedades de compactação superiores com uma pequena quantidade (1–2%) de umidade residual (AULTON & TAYLOR, 2016). Assim as falhas do fornecimento de calor para o processo de secagem devem ser avaliadas, segundo as reuniões de *brainstorming*.

Palavras-guia: segundo a metodologia utilizada neste trabalho, existem dois

tipos de desvios característicos para este parâmetro, os quais são MENOR e MAIOR, e representam a execução da operação fora dos limites de processo.

Causas: existem quatro categorias que podem dar explicação aos desvios, àquelas definidas como externas, onde a falha encontra-se fora os limites de estudo, as operacionais, as humanas e as de medição.

- **Externas:** utilidade fora dos parâmetros de processo (vapor e ar comprimido).
- **Operacionais:** válvulas de alimentação das utilidades para controle da temperatura estão parcialmente bloqueadas/fechadas e trocador de calor com defeito.
- **Humanos:** ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura.
- **Medição:** falha no monitoramento automático da temperatura e falha no sensor de monitoramento de temperatura.

Consequências: como principais efeitos, pode-se esperar que a temperatura de processo não fosse atingida, gerando uma secagem ineficiente, com impacto na qualidade do granulado a ser seco, com umidade acima do especificado. Ainda, para o desvio superior ao esperado, produz um granulado muito seco, gerando um comprimido com baixa dureza (AULTON & TAYLOR, 2016).

Salvaguardas: o sistema dispõe de dispositivos de segurança que podem prevenir a ocorrência dos desvios aqui descritos. Entre eles, foram destacados a presença de alarmes sonoros e visuais, a exibição de mensagens de erro no painel de operação do equipamento e sensores de temperatura.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a equipe multidisciplinar determinou que a probabilidade de ter uma falha para valores inferiores ou superiores aos limites do parâmetro é PEQUENA. Levando em conta os critérios da severidade, ou não cumprimento de normas, não conformidades e desvios que possam gerar pendências regulatórias, a severidade é definida como MUITO ALTA. Na identificação do nível de detecção foi percebido a existência de sensores de temperatura no interior da máquina. Estes sensores, em conjunto com o sistema de alarmes e processos recorrentes de validação, permitiram definir a detecção como MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 49.

Quadro 49: NR e NPR do parâmetro temperatura para o nó sistema de entrada de ar na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Menor	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	
Maior	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

e) Parâmetro: Umidade.

Critério de seleção: em secadores de leito fluidizado, a desumidificação do ar de entrada é realizada por um compressor associado a um condensador, que refrigera uma serpentina a uma temperatura de aproximadamente 6 °C. Um ventilador força a passagem de ar, por esta serpentina (área refrigerada). A água contida no ar, na forma de vapor, sofre um choque térmico e se condensa, caindo em gotas no reservatório (JACOB, 2007). A presença de umidade no ar que abastece a área de trabalho é um fator crítico ao processo, pois seu excesso pode levar à condensação e prejudicar a secagem do granulado. Para garantir teor de água dentro dos parâmetros, é importante a avaliação de seus desvios.

Palavras-guia: MAIS foi o desvio identificado para este parâmetro e está associado a valores de umidade acima da faixa permitida.

Causas: as principais causas identificadas para a presença de umidade estão relacionadas ao equipamento segundo a equipe multidisciplinar:

- **Equipamento:** suprimento de ar com presença de água, falha no secador de ar, falha no dreno de água condensada, presença de vazamento na linha de ar, mau funcionamento das válvulas de controle.

Consequências: condensação na área de trabalho, operação fora dos parâmetros pré-definidos, crescimento microbiológico, contaminação do produto podem ser fatores geradores de não conformidades.

Salvaguardas: sensores de umidade, sensor de ponto de condensação, exposição contínua do parâmetro no CLP, controle automático de funcionamento das válvulas e alarme em caso de registro de umidade fora da faixa de trabalho especificada são proteções presentes no sistema.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência da entrada de ar no interior do equipamento com umidade acima do especificado é considerada PEQUENA, pois a materialização da situação perigosa

pode ocorrer. A severidade do desvio é considerada MUITO ALTA, pois pode promover uma secagem ineficiente e contaminação microbiológica, podendo afetar a qualidade final do produto e descumprir regulamentações. A presença de sensores de pressão e os alarmes permite a identificação imediata dos desvios, assim a detecção da falha é considerada MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 50.

Quadro 50: NR e NPR do parâmetro umidade para o nó sistema de entrada de ar na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Média	

Fonte: O próprio autor (2019).

f) Parâmetro: Separação.

Critério de seleção: a pré-filtração e os filtros finais adicionais são integrados na linha de fluxo de processo para evitar qualquer contaminação na área de secagem. O ar é pré-filtrado por meio de um filtro estático F5 ou M6. Além disso, o ar é filtrado em etapas finais adicionais de filtração, como, por exemplo, um filtro estático F9 e um filtro HEPA F13 (JACOB, 2007). Para a garantia dos quesitos de qualidade do produto, é recomendada a avaliação dos desvios do parâmetro.

Palavras-guia: os potenciais desvios sugerem que a operação esteja sendo realizada fora dos limites do processo. Portanto, as palavras guias NÃO e ONDE MAIS, exemplificam essas falhas.

Causas: as principais causas identificadas pela equipe multidisciplinar, para os desvios dos filtros do sistema de entrada de ar estão relacionadas ao equipamento:

- **Equipamento:** filtros saturados, tubulação obstruída, uma ou várias válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas para ausência do parâmetro. O filtro HEPA não foi instalado ou está rompido.

Consequências: como consequências do desvio, a equipe multidisciplinar apontou a interrupção ou atraso no processo para a negação total do parâmetro e os filtros não são capazes de reter contaminação microbiológica ou partícula no ar de processo.

Salvaguardas: equipamento qualificado e verificado antes da operação e

teste de integridade dos filtros são proteções para os desvios.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência da filtração inadequada do ar de entrada é considerada PEQUENA. A severidade do desvio é considerada MUITO ALTA, pois pode promover contaminação microbiológica ou particular do ar de processo, podendo afetar a qualidade final do produto. A presença de sensores de pressão e os alarmes permitem a identificação imediata dos desvios, assim a detecção da falha é considerada MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 51.

Quadro 51: NR e NPR do parâmetro separação para o nó sistema de entrada de ar na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Média	
Onde mais	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Média	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 02 – Painel de controle.

a) Parâmetro: Comunicação.

Critério de seleção: o CLP do equipamento (sistemas embarcado) tem o propósito de controle e monitoramento das etapas do processo (ANVISA, 2010). Desse modo, foi definida a necessidade de avaliação desse parâmetro pela equipe multidisciplinar.

Palavras-guia: segundo a metodologia utilizada neste trabalho foi selecionado o desvio NÃO para os limites operacionais estabelecidos.

Causas: existe uma classificação que pode dar origem aos desvios, originados por falhas do equipamento, a seguir são citadas as principais causas:

- **Equipamentos:** falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos; falha na programação de alarmes previstos no projeto; falha na programação de intertravamentos previstos no projeto; falha na programação de sensores previstos no projeto.

Consequências: como principais efeitos, pode-se esperar a elevação do risco de segurança operacional; eventuais danos aos equipamentos; eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações

técnicas).

Salvaguardas: a realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT), além da checagem da comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a qualificação de instalação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência é PEQUENA por toda a tecnologia embarcada para evitar a desvio, como sensores de pressão, posição, etc. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA, pois sua falha pode resultar em problemas na qualidade do produto, bem como a segurança dos operadores. A presença de sensores para o funcionamento adequados das válvulas, intertravamentos, alarmes, podendo inferir que a detecção é MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 52.

Quadro 52: NR e NPR do parâmetro comunicação para o nó painel de controle na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Acesso.

Critério de seleção: o controle de acesso é uma das partes mais importantes do processo de validação de sistemas computadorizados. Deve ser entendido que nenhum sistema estará devidamente habilitado se o controle de acesso for feito de forma inadequada (ANVISA, 2010). Por isso, o parâmetro deve ser avaliado.

Palavras-guia: OUTRO QUE e NÃO foram os dois desvios identificados, indicando acesso não autorizado e falta de acesso, respectivamente.

Causas: durante a definição das causas, a equipe multidisciplinar apontou como causa do desvio o seguinte:

- **Instrumentos:** falhas no software do sistema de supervisão e controle.

Consequências: dentre as principais consequências com problemas de acesso ao painel do equipamento, destacam-se a permissão de acessos à funções não autorizadas; permissão de alteração de dados arquivados; permissão da inserção de parâmetros fora das faixas especificadas, para o desvio OUTRO QUE. Para a negação do parâmetro, as principais consequências do desvio são: não permissão do

acesso aos arquivos de dados; não rastreamento da alteração de dados de parâmetros durante o processo; não permissão da impressão de dados; e o não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto.

Salvaguardas: como proteções ao funcionamento do acesso estão às exigências de controle de acesso durante as negociações de compra; a definição de acesso aos operadores pelos coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação); a impressão de dados do processo; o arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto; a proteção eletrônica de dados (criptografia); e a checagem da lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a qualificação de operação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência, para ambos os desvios foi considerada PEQUENA, devido a execução da validação dos sistemas computadorizados, ou seja, do CLP do equipamento. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA pra ambos os desvios, pois inviabiliza a execução do processo ou facilita o acesso de pessoal não autorizado. O usuário pode identificar problemas do acesso imediatamente no caso da negação do parâmetro. Para acesso não autorizado, os mesmos podem ser identificados na validação de sistema computadorizado, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 53.

Quadro 53: NR e NPR do parâmetro acesso para o nó painel de controle na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 03 – Câmara de secagem.

a) Parâmetro: Volume.

Critério de seleção: segundo informações das propostas de fornecimentos de equipamentos, o leito fluidizado opera normalmente entre 30 e 80 % do volume nominal disponível. Uma vez que a referência de volume do lote de produto a ser processado na linha é de cerca de 80 l, o volume nominal da câmara de secagem deve ser compatível com essa premissa. Um volume nominal da área de trabalho de

145 l atende esse objetivo. Assim a equipe conclui na reunião de *brainstorming*, sobre a importância de se avaliar esse parâmetro.

Palavras-guia: são dois os desvios associados ao volume da câmara de secagem: MAIOR e MENOR, com volumes de trabalho entre 43 e 116 l.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principal consequência de operar os lotes dos produtos especificados em equipamentos de volume de operação menor que o mínimo especificado é o material a ser processado extrapolar o volume nominal da máquina. Para equipamentos com volume de operação maior que o máximo especificado, a quantidade de granulado úmido presente na área de trabalho ser incompatível com a vazão mínima da entrada de ar de processo, prejudicando a estabilidade das quedas de pressão e consequentemente a secagem eficiente.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro volume, avaliar e aprovar o volume adequado do recipiente para inserir na ERU.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como REMOTA, quando a ERU for elaborado corretamente, além da aprovação adequada do FAT. A severidade do desvio é considerada como ALTA, quando o volume é subdimensionado, dado que o produto poderá não caber na cuba de mistura. No superdimensionamento do volume do recipiente de mistura, a severidade é considerada como MUITO ALTA, pelo fato da quantidade de granulado úmido ser tão pequena que a vazão mínima da entrada de ar de processo ser suficiente para atingir o estado pneumático e quedas de pressão irregulares no interior da máquina. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se ali que o volume nominal ideal, refletindo dessa forma os volumes de operação máximos e mínimos e poder haver verificação desse parâmetro, com uso de medições como altura, diâmetro, etc, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 54.

Quadro 54: NR e NPR do parâmetro volume para o nó câmara de secagem na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leite fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	
Menor	Muito Alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Resistência.

Critério de seleção: Richter (2012) aponta resistências de cerca de 10 bar de pressão ou um pouco superiores, para suportarem as ondas de choque provocadas por explosões. Dessa forma, torna-se relevante a avaliação do parâmetro resistência à pressão máxima de explosão, uma vez que o equipamento opera em regime de contenção.

Palavras-guia: a equipe multidisciplinar indicou como desvio do parâmetro a MENOR resistência a possíveis explosões.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada, aprovação da construção do equipamento inadequada e falta de consciência dos perigos.

Consequências: explosões poderosas e destrutivas.

Salvaguardas: avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada do recipiente para inserir na ERU. As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós farmacêuticos, fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: apesar da área de produção do equipamento de secagem poder operar com solventes inflamáveis provenientes da solução aglutinante, além de matérias-primas com explosividade intrínseca, a propabilidade de ocorrência do desvio é PEQUENA, pela satisfatória mitigação da ocorrência com o atendimento dos requisitos da classificação ATEX Zona 1-21. A severidade é considerada como MUITO ALTA; pela presença do fogo, da onda de choque, além da exposição de HPAPI aos operadores e meio ambiente. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que compõe a câmara de mistura tenha a pressão comprovada mínima à prova de explosão de 12 bar e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de

certificados de material, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 55.

Quadro 55: NR e NPR do parâmetro resistência para o nó câmara de secagem na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leite fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Menor	Muito Alta	Pequena	Não desejável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

c) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: o parâmetro relevante selecionado nesse nó foi a composição do metal que constitui a câmara de secagem, conforme relatado anteriormente. Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material que entrará em contato com o produto seja o aço 316l e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material ou testes químicos, resultando em uma detecção ELEVADA. O

resultado da análise é apresentado no Quadro 56.

Quadro 56: NR e NPR do parâmetro composição para o nó câmara de secagem na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel		Elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

d) Parâmetro: Rugosidade.

Critério de seleção: A equipe multidisciplinar considera a relevância de se avaliar possíveis desvios do parâmetro como exposto anteriormente.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio MAIOR para o limite operacional estabelecido.

Causas: desvios na rugosidade do metal da câmara de secagem são consequência somente de falhas na mão de obra e na qualidade dos materiais.

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.
- **Materias:** eletropolimento ineficiente e desgaste do metal.

Consequências: como principais consequências da Ra ultrapassar o limite esperado estão a contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação), além de favorecimento da contaminação microbológica.

Salvaguardas: as principais proteções para os desvios relacionados ao parâmetro foram à solicitação, na Especificação do Requerimento de Usuário, do Ra do metal menor que 0,5 µm; verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes químicos; e proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência para o desvio seja MODERADA, uma vez que a própria operação pode acarretar em ranhuras no componente. A severidade torna-se MODERADA, uma vez que essa está relacionada ao desgaste e mau uso e não por uma aquisição do equipamento não assertiva. Após o recebimento do equipamento, apenas a verificação visual é considerada para detectar o desvio, permitindo definir a detecção como MODERADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 57.

Quadro 57: NR e NPR do parâmetro rugosidade para o nó câmara de secagem na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Moderada	Moderada	Não Desejavel	Moderada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

e) Parâmetro: Vedação.

Critério de seleção: exposições de matérias-primas tóxicas ou potentes, inferiores a $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, medidas em 8h de trabalho, por técnicas diversas de contenção e isolamento, resultam em proteção satisfatória aos operadores (FARRIS *et al.*, 2006). Diante do citado, os especialistas consideram de suma importância a avaliação dos desvios do parâmetro.

Palavras-guia: apenas um desvio foi identificado, e ele está relacionado à perda da integridade da área de trabalho. O desvio é NÃO e indica que a câmara de secagem, por alguma razão, não está mais vedada.

Causas: Nos desvios identificados as causas são semelhantes e foram associadas a problemas de peças e componentes do sistema, tais como válvulas, bicos, filtros, gaxetas e tubulações:

- **Equipamentos:** falhas nos encaixes de peças metálicas e não metálicas. Falhas nas utilidades como energia elétrica e ar comprimido, necessárias ao funcionamento do equipamento.
- **Materiais:** má conservação, má qualidade ou de materiais que compõem os selos de vedação, tipo de tecnologia de válvulas duplas ineficiente.
- **Mão de obra:** montagem incorreta dos componentes do equipamento.

Consequências: exposição ocupacional de materiais potentes e/ou tóxicos que podem provocar efeitos de mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e efeitos no sistema reprodutivo, permanentes e potencialmente graves, mesmo em doses baixas.

Salvaguardas: as principais proteções para os desvios relacionados ao parâmetro foram a solicitação, na Especificação do Requerimento de Usuário, de tecnologia adequada da contenção do sistema; verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes analíticos; e manter a qualificação, a calibração dos sensores e a manutenção preventiva em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência é PEQUENA por toda a tecnologia embarcada para evitar o desvio, como sensores de pressão, posição, etc. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA, pois pode ocasionar a exposição ocupacional de materiais potentes e/ou tóxicos. Embora existam sensores para a vedação dos selos, não há disponíveis testes de comissionamento ou rotina para detectar a exposição operacional com o IFA de alta potência que ali serão produzidos, podendo inferir que a detecção é BAIXA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 58:

Quadro 58: NR e NPR do parâmetro vedação para o nó câmara de secagem na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito baixa	Alto	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 04 – Filtros de processo.

a) Parâmetro: Composição.

Critério de seleção: segundo Jacob (2007) o manuseio do ar de saída pode ser feito de várias maneiras. Aqui é preferível uma primeira remoção do pó do gás de processamento dentro da unidade de fluidização. Nesse caso, os riscos de contaminação do produto e do ambiente podem ser minimizados. Alguns exemplos de sistemas de filtro integrados em secadores de leito fluidizado em escala de produção são mostrados na Figura 31.

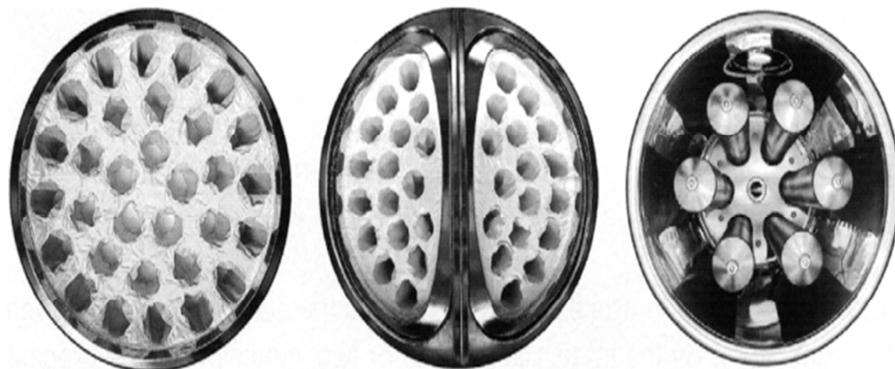


Figura 31: Visão em sistemas de filtro integrados de secadores de leito fluidizado em escala de produção (Glatt).

Fonte: Jacob (2007).

À esquerda, a câmara única e no centro, são mostradas as execuções de câmara dupla dos filtros de agitação têxtil. A figura à direita mostra um sistema de filtro de purga traseira equipado com elementos de cartucho de metal sem pregas. Este sistema de filtro foi projetado para CIP real (limpeza no local) na indústria farmacêutica e de alimentos (JACOB, 2007). Este sistema é o pré-requisito para uma limpeza automática completa da carcaça do filtro. Assim, a equipe multidisciplinar determinou a necessidade de avaliar os potenciais riscos dos desvios para este parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a inviabilização do processo, pela impossibilidade de limpeza e troca de filtros de tecido em sistema fechado.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, pois produção de medicamento contendo HPAPI em sistema fechado, sem proteção de ar mandado para o operador, a instalação de filtros de tecido, inviabilizariam do processo. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o filtro de processo deve ser filtro de cartucho de aço inoxidável, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 59.

Quadro 59: NR e NPR do parâmetro composição para o nó filtros de processo na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leite fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Pressão.

Critério de seleção: a limpeza dos elementos filtrantes, durante a operação, é feita por jatos reversos de ar e o pó cai no leito fluidizado da câmara de processo (JACOB, 2007). O sistema de filtro de cartuchos de aço inoxidável permite uma fluidização contínua soprando os cartuchos separadamente resultando em tempos de processos otimizados para secagem, mesmo durante a limpeza do filtro. Portanto, em consenso com a equipe de especialistas, este último foi considerado como parâmetro a ser caracterizado e os seus riscos avaliados. A Figura 32 mostra a integração de filtros na câmara de exaustão de leite fluidizado:

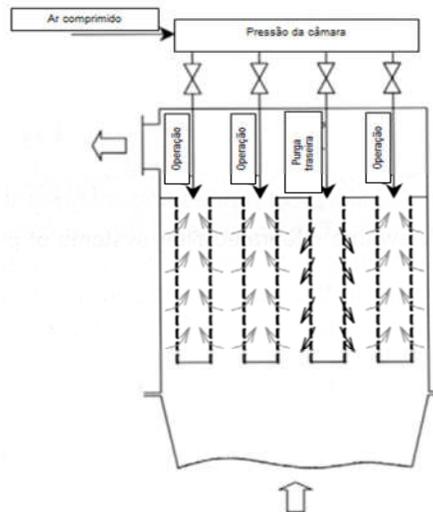


Figura 32: Integração de filtros na câmara de exaustão de leite fluidizado.

Fonte: Jacob (2007).

Palavras-guia: a equipe definiu as palavras-guia desta etapa como desvios da função quando não cumpre os parâmetros de processo, portanto, os desvios são NÃO, MAIOR e TARDE são os mais importantes para analisarem neste parâmetro.

Causas: as causas dos desvios podem ser explicadas, a partir de problemas nos parâmetros operacionais do equipamento, e por falhas externas.

- **Equipamentos:** falhas nas válvulas e tubulações, falhas no sistema de

controle de ativação da purga e falha no sensor de pressão.

- **Externo:** sistema de ar comprimido com problemas e vazamento na linha de fornecimento da utilidade.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar concordou com Jacob (2007), que a ausência do parâmetro e sua ocorrência tardia, acarretam na interrupção do processo, podendo levar ao entupimento dos filtros, alterando a dinâmica de vazão e pressão no sistema. Quando o parâmetro excede ao especificado, pode ocorrer danos na estrutura do cartucho filtrante e contaminação no interior da câmara.

Salvaguardas: o sistema dispõe de dispositivos de segurança que podem prevenir a ocorrência dos desvios aqui descritos. Entre eles, foi destacada a presença de alarmes na tela do sistema de controle e monitoramento do diferencial de pressão por sensores.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a equipe multidisciplinar determinou que a probabilidade de ocorrência dos desvios do parâmetro como PEQUENAS. Severidade da ausência do parâmetro e sua ocorrência tardia são consideradas ALTAS, pois acarretam a interrupção do processo, podendo levar ao entupimento dos filtros, alterando a dinâmica de vazão e pressão no sistema. Quando o parâmetro excede ao especificado, a severidade é MUITO ALTA, pois podem ocorrer danos na estrutura do cartucho filtrante e contaminação no interior da câmara. Na identificação do nível de detecção, foi percebida a existência de sensores de pressão na região da instalação do elemento filtrante. Estes sensores, em conjunto com o sistema de alarmes e processos recorrentes de validação, permitiram definir a detecção como MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 60.

Quadro 60: NR e NPR do parâmetro pressão para o nó filtros de processo na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Alta	Pequena	Não Desejavel	Muito elevada	Baixo	
Tarde	Alta	Pequena	Não Desejavel	Muito elevada	Baixo	
Maior	Muito alta	Pequena	Não Desejavel	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 05 – Sistema de exaustão.

a) Parâmetro: Separação.

Critério de seleção: segundo Jacob (2007) a remoção de poeira dos filtros externos de saída dos gases de processo podem ser conseguidas por meio de sistemas de filtro de segurança, integrados para reduzir ainda mais o conteúdo de poeira, usados como segurança em caso de mau funcionamento do filtro de processo. Esse parâmetro foi selecionado para ser avaliado. Esse tipo de arranjo é típico para aplicações na indústria alimentícia e farmacêutica conforme demonstrado na Figura 33.

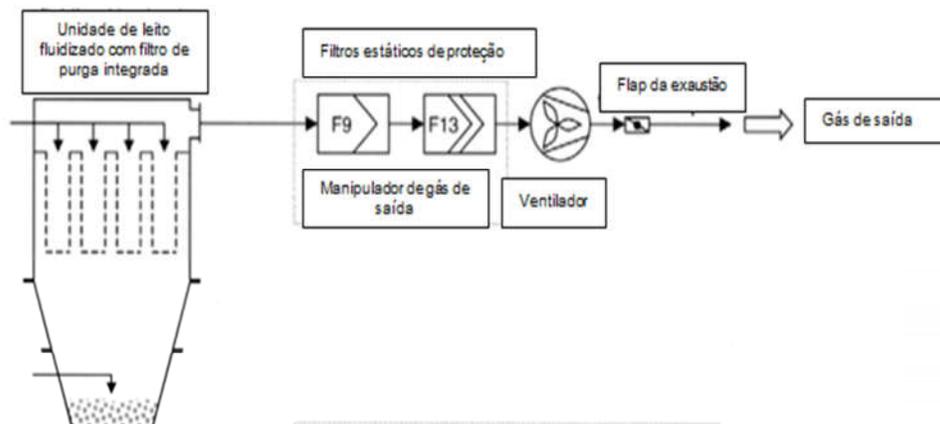


Figura 33: Sistema de exaustão de leito fluidizado.
Fonte: Adaptado de Jacob (2007).

Palavras-guia: NÃO e ONDE MAIS foram os dois desvios identificados para avaliação do parâmetro separação, segundo o consenso da equipe multidisciplinar.

Causas: em todos os desvios identificados, as causas foram as mesmas, e estão relacionadas a falhas mecânicas do equipamento. A seguir são descritas as causas:

- **Equipamentos:** filtros saturados, tubulação obstruída e uma ou várias válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas para a ausência de parâmetro. Falhas na filtração podem ser causadas por vazamentos das tubulações e quando o filtro HEPA não foi instalado ou está rompido.

Consequências: como principais efeitos, pode-se esperar a interrupção ou atrasos no processo para entupimentos dos elementos filtrantes e a contaminação ambiental e ocupacional com partículas de HPAPI, se o conjunto filtrante falhar.

Salvaguardas: o sistema dispõe de dispositivos de segurança que podem

prevenir a ocorrência dos desvios aqui descritos. Entre eles, foram destacados a presença de alarmes sonoros e visuais, a exibição de mensagens de erro no painel de operação do equipamento e o monitoramento da pressão diferencial por meio de sensores, além da qualificação do equipamento e teste de integridade dos filtros antes da operação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência da filtração inadequada do ar de saída é considerada PEQUENA. A severidade do desvio é considerada MUITO ALTA, pois pode promover contaminação ambiental e operacional. A presença de sensores de pressão e os alarmes permitem a identificação imediata dos desvios, assim a detecção da falha é considerada MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 61.

Quadro 61: NR e NPR do parâmetro separação para o nó sistema de exaustão na etapa de secagem.

Etapa: secagem							
Equipamento: Secador de leito fluidizado							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não Desejavel		Muito elevada	Médio	
Onde mais	Muito alta	Pequena	Não Desejavel		Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Ruído.

Critério de seleção: de acordo com propostas de fornecimento de fabricantes especializados em leito fluidizado, o ventilador de exaustão do equipamento produz ruídos 91 decibéis (dB). As atividades ou operações que exponham os trabalhadores a níveis de ruído, contínuo ou intermitente, superiores a 115 dB, sem proteção adequada, oferecerão risco grave e iminente (BRASIL, 1978). Os elementos constituintes do ventilador e a maneira como esses elementos interagem com o ambiente circundante estão envolvidos na geração do ruído do ventilador. É assim que temos dois grandes grupos em termos de tipos de ruído: o ruído do motor e o ruído aerodinâmico (ELGUETA, 2002). Assim, o desvio deste parâmetro foi avaliado.

Palavras-guia: MAIOR foi o desvio aplicado ao parâmetro ruído, definido na reunião de *brainstorming*.

Causas: segundo Elgueta (2002) as principais causas dos ruídos em ventiladores de sistemas de ar são:

- **Ruído magnético:** forças magnéticas que atuam no espaço entre o rotor e o estator.
- **Ruído mecânico:** desequilíbrio do motor, rolamentos, atrito da escova, atrito entre os componentes dos estatores e rotores ou ruído dos componentes soltos.
- **Ruído aerodinâmico:** causado pelo movimento das pás do rotor contra elementos estacionários, o que produz vórtices e fluxo turbulento.

Consequências: como principais efeitos do desvio, a equipe multidisciplinar apontou a exposição ocupacional ao ruído e a possíveis falhas mecânicas no ventilador do exaustor, previamente sinalizadas pela presença anormal de ruídos no componente.

Salvaguardas: os principais controles do sistema são a presença de silenciadores do ventilador, além de manutenções preventivas regulares e qualificações em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência do desvio é considerada MODERADA. A severidade do desvio é considerada PEQUENA, pois pode ser mitigada com o uso de EPI pelo operador, além de presença de silenciador no sistema. A identificação dos desvios é conseguida com detector de vibração e exibição de alarmes na tela do sistema de controle, assim a detecção da falha é considerada ALTA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 62.

Quadro 62: NR e NPR do parâmetro ruído para o nó sistema de exaustão na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leito fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Pequena	Moderada	Aceitável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

c) Parâmetro: Rotação.

Critério de seleção: a rotação do ventilador do ar de exaustão controla o fluxo de ar através da máquina, quando da secagem de produtos perigosos (JACOB, 2007). Dessa forma, a avaliação dos desvios da rotação do motor ventilador no sistema de exaustão é indicada pelos especialistas.

Palavras-guia: NÃO e REVERSO, foram as palavras-guias escolhidas para

desafiar o parâmetro rotação.

Causas: as principais causas identificadas para o desvio foram:

- **Equipamento:** componentes danificados (danos aparentes), falha no motor e componentes mal conectados (encaixes, soldas, fios, cabos, clamps).
- **Externo:** falta de energia elétrica ou ar comprimido (utilidades).
- **Operacional:** falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos, permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas.

Consequências: eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas) e queda de produtividade são consequências para a não rotação do motor ventilador da exaustão. Para a inverção total do parâmetro, a funcionalidade do equipamento fica comprometida, ocorre à elevação dos riscos de segurança operacional e descumprir a padronização dos processos, gera produtos fora das especificações, além de atrasos e perdas de produtos, podendo causar também acidentes.

Salvaguardas: a realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT), a checagem das sequências operacionais previstas nos manuais dos equipamentos durante a qualificação de operação e verificar do estado de conservação dos componentes durante a qualificação de instalação são proteções para o bom funcionamento do componente.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência da falha para a ausência total do parâmetro é PEQUENA, já para o desvio da rotação em sentido inverso é REMOTA. A severidade do desvio total da função é considerada como ALTA, pela interrupção do processo. Se o parâmetro estiver inverso ao estabelecido, a severidade é MUITO ALTA, pois riscos de segurança operacional. Por fim, o fato de contar com monitoramento, bem como a presença de alarmes de falhas, os desvios são rapidamente identificados e a detecção da falha é considerada MUITO ELEVADA para ambos os desvios. O resultado da análise é apresentado no Quadro 63.

Quadro 63: NR e NPR do parâmetro rotação para o nó sistema de exaustão na etapa de secagem.

Etapa: secagem						
Equipamento: Secador de leite fluidizado						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Baixo	
Reverso	Muito alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2019).

6.3.3 Discussão dos resultados do sistema de secagem

Após a aplicação da análise de risco das ferramentas integradas de HAZOP/FMEA, demonstradas nos Quadros 46 a 63; além do Apêndice C – “Relatório de análise de risco utilizando a ferramenta integrada de HAZOP E FMEA para o sistema de secagem”, foi possível sintetizar os resultados com os nós, parâmetros de processo, número de desvios e palavras-guias. Na Tabela 4 é apresentado um resumo dos nós, os diferentes parâmetros avaliados, e os seus respectivos desvios:

Tabela 4: Nós no sistema de secagem e seus respectivos desvios nos parâmetros de processo.

Módulos	Nós	Parâmetros	Nº de desvio	Palavra-guia
Leite fluidizado	Sistema de entrada de ar	Vazão, Posição, Pressão, Temperatura, Umidade e Separação	10	Não, Menos, Mais, Outro que, Menor, Maior e Onde mais
	Painel de controle	Comunicação e Acesso	3	Não e Outro que
	Câmara de secagem	Volume, Resistência, Composição, Rugosidade e Vedação	6	Menor, Maior, Outro que e Não
	Filtros de processo	Composição e Pressão	4	Outro que, Não, Tarde e Maior
	Sistema de exaustão	Separação, Ruído e Rotação	5	Não, Onde mais, Maior e Reverso

Fonte: O autor (2019).

A partir da análise anterior dos Nós (total de 5, representando o sistema de secagem), foi realizada a quantificação dos riscos utilizando como base o relatório de análise de risco apresentado no Apêndice C onde foram identificados no módulo: 8 palavras-guia e 28 desvios. Dos 28 desvios identificados no sistema, foi demonstrada a distribuição do Nível de Risco percentual em aceitáveis, não desejáveis, inaceitáveis, além do Número de Priorização de Risco da distribuição percentual dos desvios, como baixo, médio e alto. As Figuras 34 e 35 mostram a distribuição e NR e NPR respectivamente:

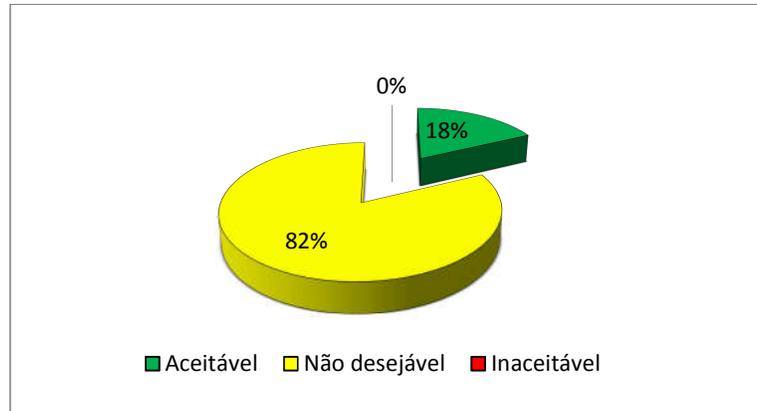


Figura 34: Distribuição percentual do NR para o sistema de secagem
Fonte: O autor (2019).

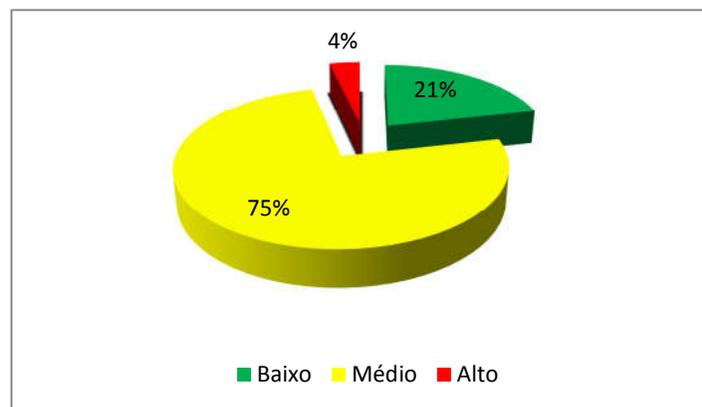


Figura 35: Distribuição percentual do NPR para o sistema de secagem
Fonte: O autor (2019).

O Nível de Risco classificado como **NÃO DESEJÁVEL** representou 82% dos resultados obtidos. No que diz respeito aos NPR, 75% dos desvios foram considerados como **MÉDIOS**. Os NPR ditos como altos foram (4%), além disso, não houve riscos considerados como inaceitáveis para o sistema. No que diz respeito ao parâmetro “vedação” do Nó câmara de secagem, o resultado do NPR foi 50, pois apesar de todas as salvaguardas presentes no sistema, como sensores, alarmes, selagens infláveis, além da qualificação do equipamento, somente na Qualificação de Performance de Sistemas Contidos - “*SMEPAC Test*”, é possível obter evidências robustas do enclausuramento do HPAPI (ISPE, 2012).

6.4 APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE CALIBRAÇÃO

6.4.1 Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de calibração

Após a secagem, os grânulos são calibrados em um moinho de tamanho de malha pré-definido. Uma tela retém os grânulos na câmara, onde um rotor de alta velocidade está girando. Grânulos menores que o tamanho do orifício da tela passa rapidamente com pouca trituração, enquanto grânulos maiores são mantidos na câmara de moagem e sujeitos a impacto e cisalhamento, até que sejam pequenos o suficiente para passar pelos orifícios da tela e sair da câmara de moagem (HAPGOOD *et al.*, 2010). A Figura 36 mostra sistema de calibração de granulado seco.

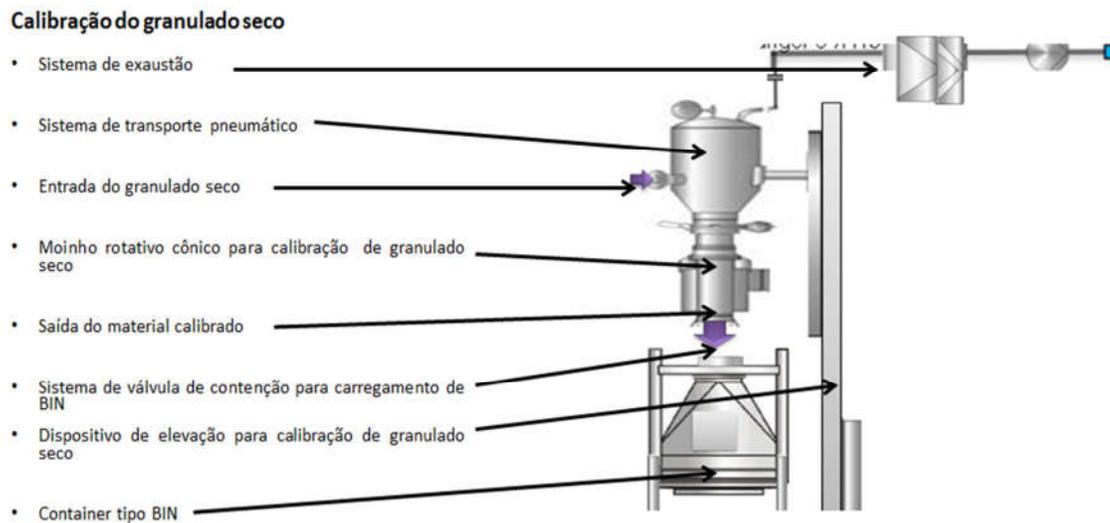


Figura 36: Sistema de calibração.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

O sistema deverá ser composto de carcaça do filtro em aço inoxidável e sistema antiexplosão que suporte 12 bar de pressão em condições de operação. Deverá possuir um sistema automático de “blowback” de impulsos para limpeza periódica de filtros, a malha do filtro metálico deverá ter 10 μm , suportando pressão máxima de ar de 6 bar para limpar os cartuchos. Todo processo de limpeza do equipamento utilizará a mesma estação CIP e deve considerar a limpeza validada sem intervenções manuais.

O granulador rotativo cônico deverá ser projetado para trabalhar integrado ao leito fluidizado e descarga de contêineres, de acordo com conceito de ATEX II 3G para operação em áreas perigosas EX Zona 1/21. A unidade de acionamento deverá apresentar motor controlado por inversor de frequência e engrenagem angular. A velocidade do rotor deverá atender aos processos de fabricação do laboratório. Deverá ser fornecido o tamis de tela de 1,0 mm (lisa) e 1,5 mm (raladora). O equipamento deverá atender a resistência mínima e comprovada de 12 bar para explosões e

permitir a completa integração entre os processos. Também deve contemplar nível 5 na classificação OEB para carga, processo e descarga. Por último, deve ainda considerar o seu processo de limpeza sem intervenções manuais e garantir a proteção dos operadores sem exposição de partes e peças com resíduo de produto.

O sistema de válvula de isolamento deverá operar com o princípio de válvulas de “dupla-borboleta”, garantindo a transferência de materiais entre equipamentos com exposição máxima de OEL $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, ou seja, categoria OEB 5, medido durante oito horas de produção, de acordo com as normas internacionais da Organização Mundial da Saúde. A limpeza das válvulas deve ocorrer de forma automática, sem intervenção manual e validada.

O contêiner tipo BIN deverá possuir uma seção quadrada a redonda cônica na parte inferior e uma seção cilíndrica quadrada na parte superior de modo que garanta a homogeneidade das misturas dos produtos do portfólio do LFO e futuros produtos que possam ser incorporados. A parte interna do equipamento deverá ser livre de arestas que podem facilitar o acúmulo de material. Os contêineres receberão as válvulas de alta contenção na sua tampa superior para carga e no duto inferior para descarga, sendo mandatório o seu desenho compatível para transporte com rodízios próprios, integração com colunas e torres de elevação, assim como também nos demais equipamentos que terão acoplamento nos processos atuais e futuros.

6.4.2 Análise de risco do sistema de calibração

Foi aplicada na análise de risco da etapa de calibração, a ferramenta integrada de HAZOP/FMEA, onde as etapas críticas foram mapeadas nos módulos:

- **Módulo 01** - Moinho granulador rotativo cônico - *High containment* com coluna de suporte, composto por 4 nós de análise;
- **Módulo 02** - Sistema de transporte pneumático - *High containment*, composto por 1 nó de análise; e
- **Módulo 03** - O contêiner tipo BIN - *High containment*, composto por 2 nós de análise.

A seguir são apresentados os principais resultados dos diferentes nós avaliados individualmente:

Módulo 01 - Moinho granulador rotativo cônico - *High containment* com

coluna de suporte: composto por 4 nós de análise (hélice, tamis, inversor de frequência, sistema de válvula ativa de alta contenção): para este equipamento, considera-se os mesmos resultados do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 13 a 22, referentes aos Nós (hélice, tamis, inversor de frequência, sistema de válvula ativa de alta contenção). É o segmento da operação de calibração do granulado seco, onde os grânulos são classificados após o processo de secagem e previamente à mistura final.

Módulo 02 - Sistema de transporte pneumático - *High containment* composto por 1 nó de análise (sistema de vácuo). Os sistemas de transportadores pneumáticos são adequados para várias conexões de processo e, portanto, podem ajudar a reduzir ou evitar as interfaces de contenção e onde houver espaço limitado ou se não for possível carregar ou descarregar usando a gravidade. Adequado para sistema de contenção para transferência de pós (ISPE, 2016).

Nó 01 – Sistema de vácuo.

a) Parâmetro: Pressão negativa.

Critério de seleção: segundo o Manual de Contenção do ISPE (2016), nos sistemas de transportadores pneumáticos, uma pressão negativa é gerada em um ponto ou recipiente de alimentação por uma bomba de vácuo, conectada por meio de tubulações. Para manter o vácuo, o sistema opera de forma estanque. A mistura produto-gás flui através de uma válvula de entrada de produto e entra na câmara do equipamento do transportador a vácuo. O ciclo de sucção termina quando a câmara de separação é preenchida com o produto. A descarga no sistema conectado inicia a operação, quando a válvula de saída do produto é aberta e, em vez de uma pressão negativa, a direção do fluxo de gás é revertida (ISPE, 2016). A Figura 37 a seguir ilustra o princípio operacional do sistema de transportadores pneumáticos.

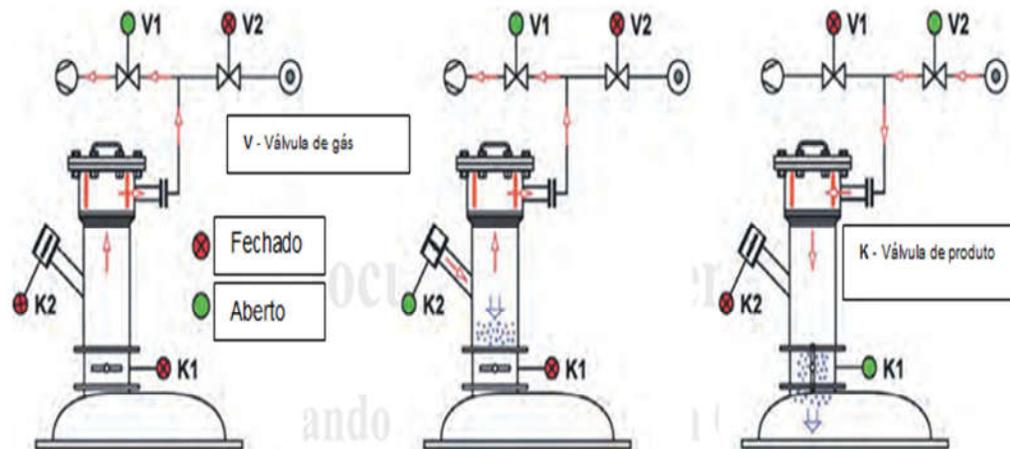


Figura 37: Princípio operacional do sistema de transportadores pneumáticos.
 Fonte: Adaptado de *Containment Manual ISPE D/A/CH COP CON* (2016).

Na posição inicial à esquerda, as válvulas estão fechadas. A bomba de vácuo gera pressão negativa no transportador pneumático e na tubulação. Na Figura do centro a válvula de entrada do produto é aberta e o produto é sugado no sistema pela pressão negativa e a preenche. Por fim, a figura da direita, mostra o descarregamento do produto, onde a direção do fluxo do ar é invertida. Ao mesmo tempo, o meio filtrante é limpo novamente. Então o próximo ciclo pode recomeçar. Diante disso, os possíveis desvios do parâmetro foram avaliados.

Palavras-guia: NÃO e MENOR foram as palavras-guias escolhidas para desafiar o parâmetro pressão.

Causas: as principais causas identificadas para o desvio foram:

- **Equipamento:** falhas nas válvulas e tubulações e falha no sensor de pressão. Componentes danificados (danos aparentes), falha no motor e componentes mal conectados (encaixes, soldas, fios, cabos, clamps).
- **Externo:** falta de energia elétrica ou ar comprimido (utilidades).
- **Operacional:** falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos, permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas.

Consequências: eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas) e queda de produtividade são consequências para os desvios em questão.

Salvaguardas: o sistema dispõe de dispositivos de segurança que podem prevenir a ocorrência dos desvios aqui descritos. Entre eles, foi destacada a presença

de alarmes na tela do sistema de controle e monitoramento do diferencial de pressão por sensores.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a equipe multidisciplinar determinou que a probabilidade de ocorrência dos desvios do parâmetro como PEQUENAS. Severidade da ausência do parâmetro ou quando o mesmo não atinge o mínimo especificado são consideradas ALTAS, pois acarretam a interrupção do processo. Na identificação do nível de detecção, foi percebido a existencia de sensores de pressão. Estes sensores, em conjunto com o sistema de alarmes permitiram definir a detecção como MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 64.

Quadro 64: NR e NPR do parâmetro pressão para o nó sistema de vácuo na etapa de secagem.

Etapa: calibração						
Equipamento: Sistema de transporte pneumático						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Alta	Pequena	Não Desejavel	Muito elevada	Baixo	
Menor	Alta	Pequena	Não Desejavel	Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2019).

Módulo 03 - O contêiner tipo BIN são Recipientes a Granel Intermediários (RGI) comumente usados para mistura/agitação de grânulos ou pós com propriedades de fluxo livre, por meio de misturadores por tombamento. Esse é composto por 2 nós (câmara interna e sistema de válvula passiva de alta contenção), selecionados a partir de suas relevâncias para o processo. Para este equipamento, considera-se os mesmos resultados do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 25 a 28, referentes aos Nós (câmara interna e sistema de válvula passiva de alta contenção).

6.4.3 Discussão dos resultados do sistema de calibração

Após a aplicação da análise de risco das ferramentas integradas de HAZOP/FMEA, demonstradas no Quadro 63; nos Quadros 13 a 18 (moinho granulador cônico), nos Quadros 19 a 22 (sistema de válvula ativa de contenção), Quadros 25 a 28 (contêiner tipo BIN e sistema de válvula passiva de alta contenção), redundâncias do sistema 1, além do Apêndice D – “Relatório de análise de risco utilizando a

ferramenta integrada de HAZOP E FMEA para o sistema de calibração”, foi possível sintetizar os resultados com os nós, parâmetros de processo, número de desvios e palavras-guias. Na Tabela 5 é apresentado um resumo dos nós, os diferentes parâmetros avaliados, e os seus respectivos desvios.

Tabela 5: Nós no sistema de calibração e seus respectivos desvios nos parâmetros de processo.

Módulos	Nós	Parâmetros	Nº de desvio	Palavra-guia
Moinho	Hélice	Rotação, Composição e Dimensão	5	Menos, Mais, Outro que, Maior e Menor
	Tamis de 1,5 mm raladora	Composição e Dimensão	3	Outro que, Maior, Menor
	Inversor de frequência	Sinal	2	Bem como e Parte de
	Válvula ativa	Pressão, Dimensão, Composição e Posição	5	Não, Menos e Outro que
Sistema Pneumático	Sistema de vácuo	Pressão	2	Não e Menor
BIN	Câmara interna	Composição e Dimensão	2	Outro que e Menor
	Válvula passiva	Dimensão e Composição	2	Outro que

Fonte: O autor (2019).

A partir da análise anterior dos Nós (total de 7, representando o sistema de calibração), foi realizada a quantificação dos riscos utilizando como base o relatório de análise de risco apresentado no Apêndice D onde foram identificados nos módulos: 7 palavras-guia, e 21 desvios. Dos 21 desvios identificados no sistema, foram demonstradas a distribuição do Nível de Risco percentual em aceitáveis, não desejáveis, inaceitáveis, além do Número de Priorização de Risco da distribuição percentual dos desvios, como baixo, médio e alto. As Figuras 38 e 39 mostram a distribuição e NR e NPR respectivamente.



Figura 38: Distribuição percentual do NR para o sistema de calibração
 Fonte: O autor (2019).

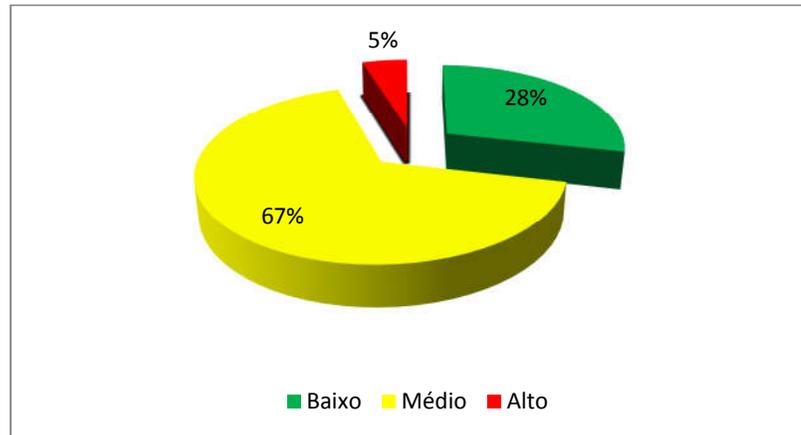


Figura 39: Distribuição percentual do NPR para o sistema de calibração
Fonte: O autor (2019).

O Nível de Risco classificado como **NÃO DESEJÁVEL** representou 62% dos resultados obtidos. No que diz respeito aos NPR, 67% dos desvios foram considerados como **MÉDIOS**. NR considerado inaceitável (14%) e os NPR ditos como altos foram (5%). Se houver muitos grânulos grandes, ocorre um desgaste substancial, o que gera novas partículas finas no produto, "desfazendo" efetivamente parte do processo de granulação. O fluxo de grânulos moídos e a capacidade de formar comprimidos fortes são afetados adversamente por partículas finas. Além disso, se os grânulos grandes que precisam de uma fresagem substancial, a câmara de fresagem pode ficar entupida ou bloqueada e o acúmulo de calor pode afetar adversamente a estabilidade do produto. Os grânulos maiores que contiverem umidade interna, essa será liberada durante a moagem para o armazenamento e posterior mistura final (HAPGOOD *et al.*, 2010).

6.5 APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE MISTURA FINAL

6.5.1 Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de mistura final

Para que os pós sejam misturados, é necessário que as partículas de pó possam movimentar-se umas com relação às outras. Existem três mecanismos principais pelos quais ocorre a mistura de pós: convecção, cisalhamento e difusão. A mistura por convecção acontece quando existe transferência de grupos relativamente grandes de partículas de uma parte de um leito de pós para outra (p. ex., quando uma pá de misturador se move por meio da mistura). Esse tipo de mecanismo contribui,

principalmente, na mistura de pós do ponto de vista macroscópico. A mistura por convecção tende a produzir um alto grau de mistura de forma razoavelmente rápida. Porém, o processo de mistura não ocorre dentro de grupos de partículas que se movimentam juntas formando uma unidade. Neste caso, seria necessário aumentar o tempo de mistura para obter uma mistura aleatória (AULTON & TAYLOR, 2016).

O equipamento deverá apresentar alta eficiência no processo de mistura de matérias-primas no estado sólido e garantir que todos os produtos tenham homogeneidade. A mistura deverá ser realizada por meio de unidade inclinável, formada por movimento de inclinação realizada com cilindros pneumáticos bloqueáveis e movimento de rotação em torno do eixo de contêiner com velocidade de até 20 RPM. A fixação e o suporte de carga/forças do equipamento deve acontecer somente no piso, através de fixação anti-vibração. O equipamento deverá apresentar bloqueios de segurança, integrados nos controles para evitar/interromper a operação se as condições de segurança não são atendidas.

O misturador deve ser hermético, de modo a evitar o vazamento de pó; de fácil limpeza; e que permita a descarga completa do produto. Essas características minimizam o risco de contaminação cruzada entre lotes e protegem o operador do produto. A Figura 40 mostra o sistema de mistura final.

Mistura por difusão ou tombamento

- Dispositivo móvel de elevação/inversão de Container tipo BIN
- Container tipo BIN
- Misturador de BIN

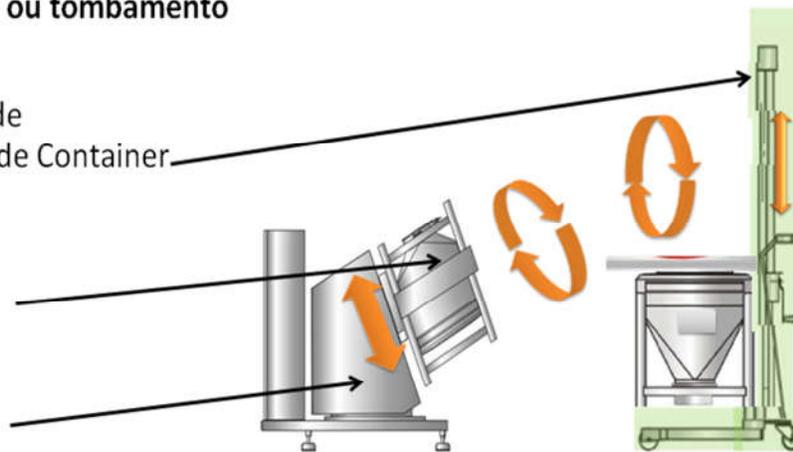


Figura 40: Sistema de mistura final.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

6.5.2 Análise de risco do sistema de mistura final

Foi aplicada na análise de risco da etapa de mistura final, a ferramenta integrada de HAZOP/FMEA, onde as etapas críticas foram mapeadas no módulo:

Módulo 01 - Misturador de BIN, composto por 2 nós de análise: Painel de controle e Unidade de mistura.

Módulo 02 - Contêiner tipo BIN - *High containment*, composto por 2 nós de análise: Câmara interna e Sistema de válvula passiva de alta contenção.

A seguir são apresentados os principais resultados dos diferentes nós avaliados individualmente:

Módulo 01 - Os misturadores (BIN) por tombamento são adequados para misturar pós/grânulos de fluxo livre, também podem ser usados para obter misturas ordenadas, embora o processo seja frequentemente lento, devido à coesão das partículas adsorventes. Assim são utilizados nas misturas de lubrificantes, deslizantes ou desintegrantes externos com grânulos antes do processo de compressão (AULTON & TAYLOR, 2016). Esse é composto por 2 nós (painel de controle e unidade de mistura), selecionados a partir de suas relevâncias para o processo.

Nó 01 – Painel de controle.

a) Parâmetro: Comunicação.

Critério de seleção: o CLP do equipamento (sistemas embarcado) tem o propósito de controle e monitoramento das etapas do processo (ANVISA, 2010). Desse modo, foi definida a necessidade de avaliação desse parâmetro pela equipe multidisciplinar.

Palavras-guia: segundo a metodologia utilizada neste trabalho foi selecionado o desvio NÃO para os limites operacionais estabelecidos.

Causas: existe uma classificação que pode dar origem aos desvios, originados por falhas do equipamento, a seguir são citadas as principais causas:

- **Equipamentos:** falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos; falha na programação de alarmes previstos no projeto; falha na programação de intertravamentos previstos no projeto; falha na programação de sensores previstos no projeto.

Consequências: como principais efeitos, pode-se esperar a elevação do risco de segurança operacional; eventuais danos aos equipamentos; eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas).

Salvaguardas: a realização de testes funcionais na presença do fabricante

(SAT), além da checagem da comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a qualificação de instalação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência é PEQUENA por toda a tecnologia embarcada para evitar a desvio, como sensores de pressão, posição, etc. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA, pois sua falha pode resultar em problemas na qualidade do produto, bem como a segurança dos operadores. A presença de sensores para o funcionamento adequados das válvulas, intertravamentos, alarmes, podendo inferir que a detecção é MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 65.

Quadro 65: NR e NPR do parâmetro comunicação para o nó painel de controle na etapa de mistura final.

Etapa: mistura final						
Equipamento: Misturador de BIN						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

a) Parâmetro: Acesso.

Critério de seleção: o controle de acesso é uma das partes mais importantes do processo de validação de sistemas computadorizados. Deve ser entendido que nenhum sistema estará devidamente habilitado se o controle de acesso for feito de forma inadequada (ANVISA, 2010). Por isso, o parâmetro deve ser avaliado.

Palavras-guia: OUTRO QUE e NÃO foram os dois desvios identificados, indicando acesso não autorizado e falta de acesso, respectivamente.

Causas: durante a definição das causas, a equipe multidisciplinar apontou como causa do desvio o seguinte:

- **Instrumentos:** falhas no software do sistema de supervisão e controle.

Consequências: dentre as principais consequências com problemas de acesso ao painel do equipamento, destacam-se a permissão de acessos a funções não autorizadas; permissão de alteração de dados arquivados; permissão da inserção de parâmetros fora das faixas especificadas, para o desvio OUTRO QUE. Para a negação do parâmetro, as principais consequências do desvio são: não permissão do acesso aos arquivos de dados; não rastreamento da alteração de dados de

parâmetros durante o processo; não permissão da impressão de dados; e o não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto.

Salvaguardas: como proteções ao funcionamento do acesso estão às exigências de controle de acesso durante as negociações de compra; a definição de acesso aos operadores pelos coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação); a impressão de dados do processo; o arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto; a proteção eletrônica de dados (criptografia); e a checagem da lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a qualificação de operação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência, para ambos os desvios foi considerada PEQUENA, devido a execução da validação dos sistemas computadorizados, ou seja, do CLP do equipamento. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA pra ambos os desvios, pois inviabiliza a execução do processo ou facilita o acesso de pessoal não autorizado. O usuário pode identificar problemas do aceso imediatamente no caso da negação do parâmetro. Para acesso não autorizado, os mesmo podem ser identificados na validação de sistema computadorizado, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 66.

Quadro 66: NR e NPR do parâmetro acesso para o nó painel de controle na etapa de mistura final.

Etapa: mistura final						
Equipamento: Misturador de BIN						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

Nó 02 – Unidade de mistura.

a) Parâmetro: Velocidade.

Critério de seleção: a velocidade na qual o produto é misturado depende da geometria do misturador e da velocidade de rotação, já que esses parâmetros influenciam o movimento do material no interior do misturador (AULTON & TAYLOR, 2016). Segundo Lemieux e cols. (2007) o efeito da velocidade de rotação na eficiência da mistura pode ser explicado por uma mudança no comportamento do fluxo, como sendo de um “regime de queda” a baixa velocidade de rotação de 15

RPM, ao chamado “regime de inércia parcial” em alta velocidade de rotação de 45 RPM. O regime de tombamento é caracterizado pelo fluxo em cascata das partículas e pela separação e recombinação eficiente do material granular a cada revolução, enquanto que no regime de inércia parcial a rotação do BIN é muito rápida e algumas partículas não podem cair livremente, mas são transportadas pelo ar dentro da câmara, impedindo a mistura (LEMIEUX *et al.*, 2007). Dessa forma, a equipe multidisciplinar sugeriu a avaliação dos desvios do parâmetro.

Palavras-guia: de acordo com LEMIEUX e cols. (2007), a velocidade do giro do misturador é um parâmetro crítico a ser estudado, no qual os desvios da função podem criar efeitos adversos para o produto, e para a integridade do processo e do equipamento. Portanto, foram considerados os três níveis característicos de falhas. NÃO, para falha total da função, MAIOR e MENOR, que refletem desvios onde os limites de aceitação superior e inferior são ultrapassados.

Causas: existem três causas principais que podem levar o desvio:

- **Externas:** a utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. Falta de energia elétrica ou ar comprimido (utilidades).
- **Equipamento:** componentes danificados (danos aparentes) e falha no motor.
- **Operacionais:** falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos e permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas.

Consequências: segundo Aulton & Taylor (2016), uma velocidade de rotação muito alta fará com que o material fique aderido às paredes do misturador pela força centrífuga e uma velocidade muito baixa não será capaz de gerar suficiente expansão do leito e haverá uma escassa mistura por cisalhamento. Os efeitos para a ausência total do parâmetro são eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas) e queda de produtividade.

Salvaguardas: como proteções ao sistema, deve-se garantir a manutenção preventiva em dia, a disponibilidade dos manuais de operação e trabalhadores devidamente treinados. A presença de intertravamentos de segurança integrados aos controles para impedir/interromper a operação se as condições de segurança não forem atendidas, também constituem salvaguardas para a mistura final.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de

ocorrência, para a ausência total do parâmetro foi considerada PEQUENA, pois a falha pode ter relação à manutenção dos componentes. Já para os desvios superior e inferior ao especificado, a ocorrência dos desvios podem ser consideradas como MODERADAS, pela alta dependência do fator humano, relativo principalmente a treinamento e operação. A severidade para a parada da máquina é considerada MUITO ALTA, pois acarreta em eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas) e queda de produtividade. A interrupção da operação é instantaneamente perceptível resultando em uma detecção é MUITO ELEVADA. Quanto à rotação superior ou inferior ao programado, a detecção é ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 67.

Quadro 67: NR e NPR do parâmetro velocidade para o nó unidade de mistura na etapa de mistura final.

Etapa: mistura final							
Equipamento: Misturador de BIN							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio	
Menor	Moderada	Moderada	Não desejável		Elevada	Médio	
Maior	Moderada	Moderada	Não desejável		Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2019).

b) Parâmetro: Posição.

Critério de seleção: segundo proposta comercial de fornecimento do equipamento a inclinação da unidade de mistura é realizada com cilindros pneumáticos bloqueáveis. Além disso, o garfo de mistura (estrutura "U") possui acessório do recipiente com sistema de travamento projetado para fixar o recipiente em um ângulo de 20 ° em relação ao eixo principal de mistura. Desse modo a equipe considera relevante a avaliação dos desvios do parâmetro.

Palavras-guia: após consenso, a equipe multidisciplinar determinou que o desvio mais provável de acontecer é sua substituição completa, definido pela expressão OUTRO QUE.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada, aprovação da construção do componente do equipamento inadequada e aprovação inadequada do

recebimento do equipamento.

Consequências: as consequências das falhas são problemas de encaixe dos BINs com a impossibilidade de mistura do produto.

Salvaguardas: SAT, FAT e Start up dos equipamentos pelo fabricante auxiliam na prevenção de ocorrência de desvios.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA para o parâmetro, pela garantia da escolha do disco próprio na montagem, por operador treinado e de todas as salvaguardas para que o componente esteja dentro dos padrões especificados. A severidade do desvio ao esperado é considerada como MUITO ALTA, o componente com encaixe diferente do especificado inviabiliza acoplamento do BIN ao misturador, impedindo seu funcionamento adequado. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se os dispositivos de complementaridade; e poder haver a aprovação do FAT e do SAT, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 68.

Quadro 68: NR e NPR do parâmetro posição para o nó unidade de mistura na etapa de mistura final.

Etapa: mistura final					
Equipamento: Misturador de BIN					
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR
Outro que	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2019).

Módulo 02 - O contêiner tipo BIN - *High containment* é Recipiente a Granel Intermediário (RGI) comumente usado para mistura/agitação de grânulos ou pós com propriedades de fluxo livre, por meio de misturadores por tombamento. Esse é composto por 2 nós (câmara interna e sistema de válvula passiva de alta contenção), selecionados a partir de suas relevâncias para o processo. Para este equipamento, considera-se os mesmos resultados do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 25 a 28, referentes aos Nós (câmara interna e sistema de válvula passiva de alta contenção).

6.5.3 Discussão dos resultados do sistema de mistura final

Após a aplicação da análise de risco das ferramentas integradas de HAZOP/FMEA, demonstradas nos Quadro 65 a 68 e Quadros 25 a 28 (*Contêiner* tipo

BIN e sistema de válvula passiva de alta contenção), redundâncias do sistema 1, além do Apêndice E – “Relatório de análise de risco utilizando a ferramenta integrada de HAZOP E FMEA para o sistema de mistura final”, foi possível sintetizar os resultados com os nós, parâmetros de processo, número de desvios e palavras-guia. Na Tabela 6 são apresentados um resumo dos nós, os diferentes parâmetros avaliados, e os seus respectivos desvios.

Tabela 6: Nós no sistema de mistura final e seus respectivos desvios nos parâmetros de processo.

Módulos	Nós	Parâmetros	Nº de desvio	Palavra-guia
Misturador	Painel de controle	Comunicação e Acesso	3	Não e Outro que
	Unidade de mistura	Velocidade e Posição	4	Não, Maior, Menor e Outro que
BIN	Câmara interna	Composição e Dimensão	2	Outro que e Menor
	Válvula passiva	Dimensão e Composição	2	Outro que

Fonte: O autor (2019).

A partir da análise anterior dos Nós (total de 4, representando o sistema de mistura final), foi realizada a quantificação dos riscos utilizando como base o relatório de análise de risco apresentado no Apêndice F onde foram identificados nos módulos: 4 palavras-guia e 11 desvios. Dos 11 desvios identificados no sistema, foram demonstradas a distribuição do Nível de Risco percentual em aceitáveis, não desejáveis, inaceitáveis, além do Número de Priorização de Risco da distribuição percentual dos desvios, como baixo, médio e alto. As Figuras 41 e 42 mostram a distribuição e NR e NPR, respectivamente:



Figura 41: Distribuição percentual do NR para o sistema de mistura final
 Fonte: O autor (2019).

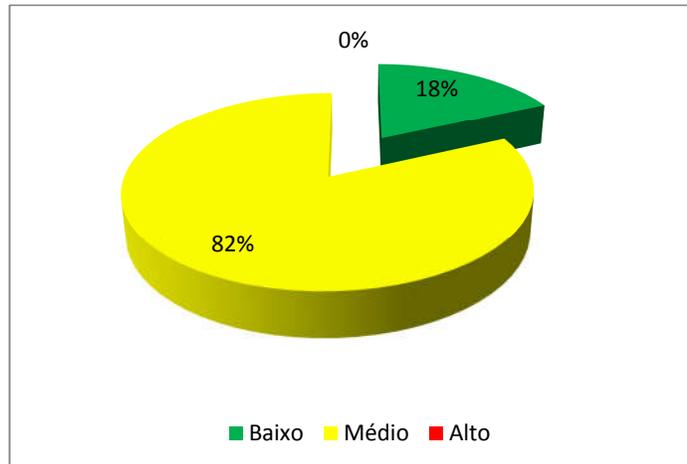


Figura 42: Distribuição percentual do NPR para o sistema de mistura final
Fonte: O autor (2019).

O Nível de Risco classificado como **NÃO DESEJÁVEL** representou 91% dos resultados obtidos. No que diz respeito aos NPR, 82% dos desvios foram considerados como **MÉDIOS**. Não houve NR considerado inaceitável, bem como não houve NPR que demandasse ação imediata.

No que tange à mistura final é preciso tomar cuidado, caso haja diferenças significativas no tamanho das partículas presentes, já que existe a possibilidade de acontecer segregação (AULTON & TAYLOR, 2016).

A fim de determinar o tempo de mistura apropriado, o processo deve ser monitorado por meio da retirada e da análise de amostras representativas após diferentes intervalos de tempo de mistura. Desse modo, pode-se detectar se está acontecendo segregação dentro do misturador e se poderiam ocorrer problemas caso fosse prolongado o tempo de mistura (AULTON & TAYLOR, 2016).

6.6 APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE COMPRESSÃO

6.6.1 Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de compressão

Segundo Aulton & Taylor (2016) um comprimido consiste em um ou mais fármacos (insumos farmacêuticos ativos), assim como uma série de outras substâncias (adjuvantes) usadas na formulação de uma preparação completa. A técnica dominante de formação de comprimidos é pela compressão de pó, isto é, redução em volume de um pó, devido à aplicação de uma força. A compressão ocorre em uma matriz pela ação de dois punções, o inferior e o superior, pelos quais a força

de compressão é aplicada. Por causa da proximidade aumentada das superfícies das partículas obtida durante a compressão, formam-se ligações entre as partículas, que fornecem coesão ao pó, isto é, forma-se um compacto (AULTON & TAYLOR, 2016).

O sistema de compressão é formado, além da máquina compressora rotativa e seus periféricos como desempoeirador, pelos dispositivos de transferência e armazenamento de material.

O sistema de válvula de isolamento deverá operar com o princípio de válvulas de “dupla-borboleta”, garantindo a transferência de materiais entre equipamentos com exposição máxima de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ OEL, ou seja, nível 5 OEB, medido durante oito horas de produção. A limpeza das válvulas deve ocorrer de forma automática, sem intervenção manual e validada.

O contêiner tipo BIN deverá possuir um formato que garanta a homogeneidade das misturas dos produtos do portfólio do LFO e futuros produtos que possam ser incorporados. A parte interna do equipamento deverá ser livre de arestas que podem facilitar o acúmulo de material. Os contêineres receberão as válvulas de alta contenção passiva para carga e descarga, sendo mandatório o seu desenho, compatível para transporte com rodízios próprios, integração com colunas e torres de elevação, assim como também nos demais equipamentos que terão acoplamento nos processos atuais e futuros.

O dispositivo de elevação deverá conter coluna para transporte de elevação e *drivers* para integração dos equipamentos necessários para o processo fechado de descarga de produto sem exposição de produto e também ser compatível para processos de simples carga de contêineres.

A compressora rotativa deverá ter no mínimo 30 estações de trabalho com sistema de limpeza e lavagem *in locu* e nível com exposição máxima de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ OEL, ou seja, nível 5 OEB, medido durante oito horas de produção, de acordo com as normas internacionais. O equipamento deverá ser preparado e compatível para a comunicação com as válvulas de transferência de alta contenção para carga e descarga em container ou tambores metálicos, considerando, portanto, que todo o processo de carga, compressão, descarga e limpeza devem acontecer sem exposição de produto. A máquina deverá ter no mínimo 2 (duas) portas de transferência rápida e deverá apresentar luvas para manuseio das partes internas do equipamento. O sistema de compressão deverá considerar um isolador equipado com desempoeirador, detector de metal e *checkmaster*. Com o isolador, a exposição máxima ao pó pode ser

reduzida para $<1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. O checkmaster deve ser projetado para medição automatizada da dureza, da espessura, do diâmetro e do peso do comprimido. A construção do *checkmaster* deverá permitir uma limpeza fácil no isolador, usando a tecnologia WIP, onde a limpeza de toda a máquina de compressão deve ocorrer de forma automática, fechada e sem intervenção dos operadores. Um sistema de filtragem absoluta, com estágio em aço inox também deverá fazer parte do sistema de compressão para evitar qualquer tipo de exposição de produto na exaustão do sistema na cabine de compressão. A Figura 43 mostra o sistema de compressão.

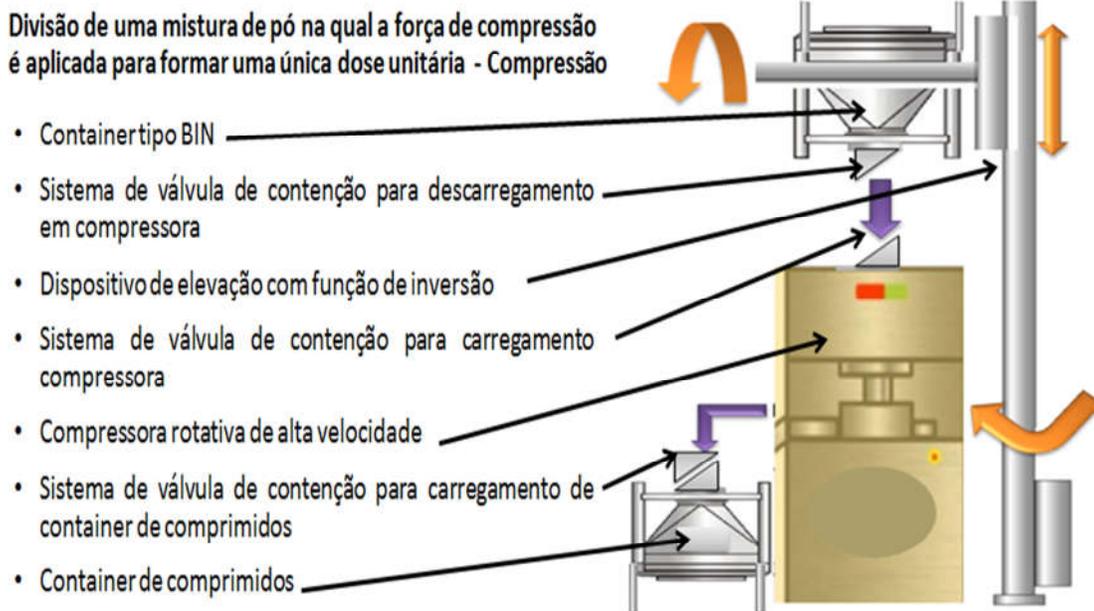


Figura 43: Sistema de compressão.
Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

6.6.2 Análise de risco do sistema de compressão

Foi aplicada na análise de risco da etapa de compressão, a ferramenta integrada de HAZOP/FMEA, onde as etapas críticas foram mapeadas no módulo:

- **Módulo 01** – Compressora rotativa - *High containment*, composto por 6 nós de análise;
- **Módulo 02** - Coluna elevatória para BIN, composto por 1 nó de análise; e
- **Módulo 03** - Contêiner tipo BIN para comprimidos, composto por 2 nós de análise.

A seguir são apresentados os principais resultados dos diferentes nós

avaliados individualmente:

Módulo 01 – Compressora rotativa - *High containment*. A compressão é realizada em máquinas circulares, geralmente cabinadas, para cumprir requisitos de qualidade e segurança, e o processo ocorre com auxílio de punções (inferiores e superiores), matrizes, guias e rolos compressores. Equipamentos modernos apresentam a parte funcional (onde ocorre a alimentação do pó/ granulado e compressão) separada da parte mecânica (porção inferior da máquina), permitindo que interferências de manutenção, quando ocorrerem, durante o processo de compressão, aconteçam mantendo as condições de boas práticas, com o granulado isolado em compartimento protegido (MOISES, 2006). Esse é composto por 6 nós de análise: sistema de válvula ativa de alta contenção; painel de controle; alimentação, estação de compressão; conjunto pulsões e matrizes; e isoladores do processo de compressão.

Nó 01 – Sistema de válvula ativa de alta contenção

Para o sistema de válvula ativa de alta contenção, considera-se os mesmos resultados do Nó 4 do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 19 a 22, referentes aos Parâmetros (pressão, composição, dimensão e posição).

Nó 02 – Painel de controle

a) Parâmetro: Comunicação.

Critério de seleção: o CLP do equipamento (sistemas embarcado) tem o propósito de controle e monitoramento das etapas do processo (ANVISA, 2010). Desse modo, foi definida a necessidade de avaliação desse parâmetro pela equipe multidisciplinar.

Palavras-guia: segundo a metodologia utilizada neste trabalho, foi selecionado o desvio NÃO para os limites operacionais estabelecidos.

Causas: existe uma classificação que pode dar origem aos desvios, causados por falhas do equipamento. A seguir são citadas as principais causas:

- **Equipamentos:** falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos; falha na programação de alarmes previstos no projeto; falha na programação de intertravamentos previstos no projeto; falha na programação de sensores previstos no projeto.

Consequências: como principais efeitos, pode-se esperar a elevação do

risco de segurança operacional; eventuais danos aos equipamentos; eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas).

Salvaguardas: a realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT), além da checagem da comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a qualificação de instalação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência é PEQUENA por toda a tecnologia embarcada para evitar a desvio, como sensores de pressão, posição, etc. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA, pois sua falha pode resultar em problemas na qualidade do produto, bem como a segurança dos operadores. A presença de sensores para o funcionamento adequados das válvulas, intertravamentos, alarmes, podendo inferir que a detecção é MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 69.

Quadro 69: NR e NPR do parâmetro comunicação para o nó painel de controle na etapa de compressão.

Etapa: compressão					
Equipamento: Compressora rotativa					
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2020).

b) Parâmetro: Acesso.

Critério de seleção: o controle de acesso é uma das partes mais importantes do processo de validação de sistemas computadorizados. Deve ser entendido que nenhum sistema estará devidamente habilitado se o controle de acesso for feito de forma inadequada (ANVISA, 2010). Por isso, o parâmetro deve ser avaliado.

Palavras-guia: OUTRO QUE e NÃO foram os dois desvios identificados, indicando acesso não autorizado e falta de acesso, respectivamente.

Causas: durante a definição das causas, a equipe multidisciplinar apontou como causa do desvio o seguinte:

- **Instrumentos:** falhas no software do sistema de supervisão e controle.

Consequências: Dentre as principais consequências com problemas de acesso ao painel do equipamento, destacam-se a permissão de acessos a funções não autorizadas; permissão de alteração de dados arquivados; permissão da inserção

de parâmetros fora das faixas especificadas, para o desvio OUTRO QUE. Para a negação do parâmetro, as principais consequências do desvio são: não permissão do acesso aos arquivos de dados; não rastreamento da alteração de dados de parâmetros durante o processo; não permissão da impressão de dados; e o não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto.

Salvaguardas: como proteções ao funcionamento do acesso estão às exigências de controle de acesso durante as negociações de compra; a definição de acesso aos operadores pelos coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação); a impressão de dados do processo; o arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto; a proteção eletrônica de dados (criptografia); e a checagem da lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a qualificação de operação.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência, para ambos os desvios foi considerada PEQUENA, devido à execução da validação dos sistemas computadorizados, ou seja, do CLP do equipamento. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA pra ambos os desvios, pois inviabiliza a execução do processo ou facilita o acesso de pessoal não autorizado. O usuário pode identificar problemas do aceso imediatamente no caso da negação do parâmetro. Para acesso não autorizado, os mesmo podem ser identificados na validação de sistema computadorizado, resultando em uma detecção é MUITO ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 70.

Quadro 70: NR e NPR do parâmetro acesso para o nó painel de controle na etapa de compressão.

Etapa: compressão						
Equipamento: Compressora rotativa						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2020).

Nó 03 – Alimentação

a) Parâmetro: Transferência.

Critério de seleção: de acordo com Moises (2006), o pó/granulado flui do funil de alimentação e enche a câmara formada pela matriz e pelo punção inferior, denominada de câmara de compressão. O processo de transferência de pó/

granulado ao funil de alimentação da compressora pode ser realizado: manualmente, com auxílio de conchas; por gravidade, com a instalação de recipientes sobre o funil da máquina; e sistema a vácuo que exige uso de mangueiras e filtros dedicados por produto (MOISES, 2006). A equipe multidisciplinar sugere a avaliação dos desvios do parâmetro, uma vez que a ERU consta a alimentação por gravidade. A Figura 44 mostra a alimentação por gravidade para compressoras rotativas.



Figura 44: Alimentação por gravidade para compressoras rotativas de alta velocidade.
Fonte: Adaptado de Temoche (2019).

Palavras-guia: o principal desvio poderia se manifestar quando fosse utilizado método de alimentação diferente do especificado no ERU, materializada pela palavra-guia OUTRO QUE.

Causas: as possíveis causas identificadas pela equipe multidisciplinar foram definidas como: falhas de mão de obra e do equipamento.

- **Mão de obra:** ERU inadequada, aprovação da construção do sistema de alimentação inadequado e aprovação inadequada do recebimento desse componente.
- **Equipamentos:** avarias no sistema de alimentação - distribuição automática de pós.

Consequências: o sistema de alimentação por vácuo oferece risco mínimo para o operador e para o produto, porém favorece a separação dos componentes do pó/granulado, sendo prejudicial ao processo; já para a alimentação por concha pode

acarretar em contaminação do operador e meio ambiente, por se tratar de processo aberto, não indicado para manipulação de medicamentos contendo HPAPI; por fim, a alimentação por gravidade ocorre em sistema fechado com o mínimo de risco para o operador e para o produto e apresenta apenas a restrição do pé direito adequado, para elevação do recipiente com auxílio de coluna na sala de compressão (MOISES, 2006).

Salvaguardas: a realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT), a checagem das sequências operacionais previstas nos manuais dos equipamentos durante a qualificação de operação e verificação do estado de conservação dos componentes durante a qualificação de instalação são proteções para o bom funcionamento dos componentes do equipamento.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência da falha para o desvio total do parâmetro ou desvio total da função é considerada como REMOTA, pois a falha é a própria escolha da forma de alimentação. A severidade é MUITA ALTA, de acordo com Moises (2006) pelo comprometimento da uniformidade de conteúdo do comprimido (vácuo) ou risco à saúde do operador e ao meio ambiente (manual), por se tratar de HPAPI. O fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que a forma de alimentação da máquina de compressão e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio do FAT e do SAT, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 71.

Quadro 71: NR e NPR do parâmetro transferência para o nó alimentação na etapa de compressão.

Etapa: compressão						
Equipamento: Compressora rotativa						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Remota	Aceitável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2020).

Nó 04 – Estação de compressão

a) Parâmetro: Posição.

Critério de seleção: segundo Aulton & Taylor (2016), as matrizes são montadas em um círculo na mesa de matrizes e tanto a mesa quanto os punções giram juntos durante a operação da máquina, de modo que uma matriz sempre está associada a um par de punções. O peso é determinado pela massa de pó/ granulado

que ocupa a câmara de compressão, formada pelo punção inferior e matriz. O aumento ou diminuição da câmara de compressão depende da regulagem do punção inferior, que é feita por meio do nivelador de pó. A dureza é ajustada por meio do dispositivo de pressão, que determina a posição do rolo compressor inferior, e garante maior ou menor intensidade de pressão aplicada ao pó/granulado e, conseqüentemente, maior ou menor dureza ao comprimido. A espessura está diretamente relacionada com a pressão exercida na compressão, sendo assim definida juntamente com o ajuste de dureza. A densidade aparente do granulado interfere na espessura ou altura dos comprimidos; desta forma poderemos ter necessidade de ajuste de altura entre lotes de mesmo produto (MOISES, 2006). Força de compressão e força de pré-compressão são ajustados de forma independente pelo posicionamento vertical dos rolos em relação à matriz, definindo a dureza e a espessura do comprimido (SINKA *et al.*, 2009). A maioria das prensas de produção em grande escala é equipada com um mecanismo de alimentação de pó que consiste em uma tremonha de fluxo de massa acoplada a uma estrutura de alimentação. A estrutura de alimentação geralmente contém várias rodas de pás que transferem o pó da saída da tremonha para a abertura da matriz. O pó flui para a matriz sob o efeito da gravidade e é auxiliado pelas rodas de pás (alimentação forçada), movimento para baixo do punção inferior (enchimento de sucção), mecanismo de ajuste de peso (o pó é parcialmente ejetado), roda dosadora (para aumentar uniformidade de peso) e as forças centrífugas e vibrações no sistema (AULTON & TAYLOR, 2016). A ejeção ou expulsão ocorre através das guias onde o punção inferior sobe ao nível da mesa ou platô ejetando/expulsando o comprimido e com auxílio de um raspador, o comprimido se desloca e é lançado para fora da máquina (MOISES, 2006). A Figura 45 ilustra, à direita, a seqüência de eventos envolvidos na formação de comprimidos e, à esquerda, mostra a ilustração esquemática dos eventos envolvidos na formação de comprimidos em máquinas de comprimir rotativas.

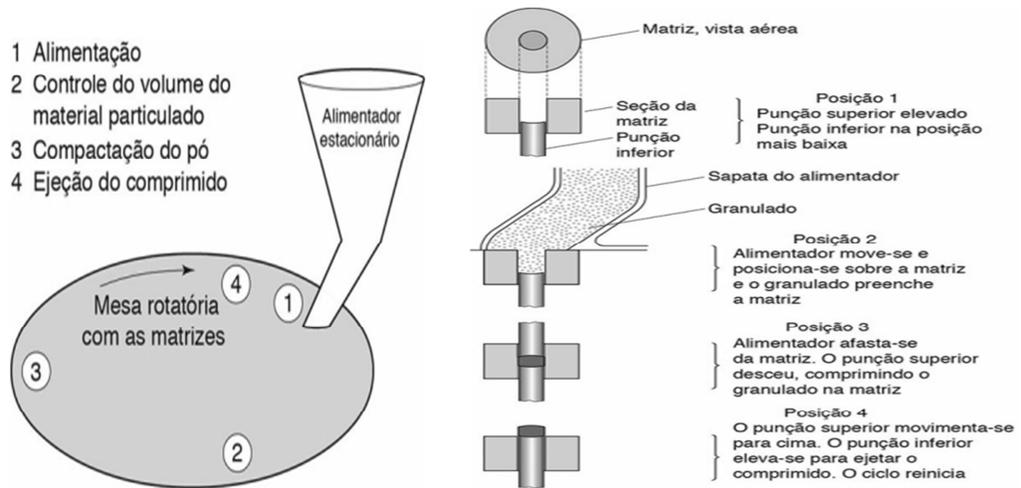


Figura 45: A sequência de eventos envolvidos na formação de comprimidos e ilustração esquemática dos eventos envolvidos na formação de comprimidos em máquinas de comprimir rotativa.
 Fonte: Adaptado de Aulton & Taylor (2016).

A Figura 46 mostra o diagrama da trilha dos percursos dos punções em máquinas de comprimir rotativas.

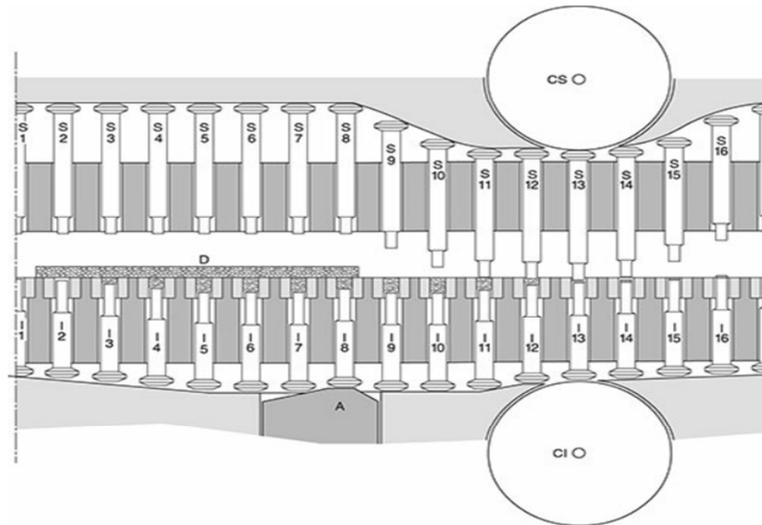


Figura 46: Diagrama da trilha dos percursos dos punções em máquinas de comprimir rotativas.
 Fonte: Aulton & Taylor (2016).

O CS representa o rolo de compressão superior; já o CI, exemplifica o rolo inferior; A mostra o ajuste de volume da coluna de pó; D demonstra o distribuidor contendo o granulado. Os punções superiores na posição elevada são representados por S1 a S8; o punção inferior, na posição de elevação máxima (I1), indica o comprimido ejetado; Já I2 a I7, mostra o abaixamento dos inferiores à posição mais baixa e alimentação das matrizes com enchimento em excesso em I7; o I8 representa

o punção inferior sendo elevado para expulsar o excesso de granulados, fornecendo o volume correto; S9 a S12 mostra os punções superiores descendo para adentrar na matriz em S12; o I13 e S13 são os punções superiores e inferiores que passam entre os rolos, assim os pós/granulados são compactados para formar o comprimido; S14 a S16 são os punções superiores sendo elevados para a posição máxima. Por fim, I14 a I16, punção inferior subindo para ejetar o comprimido (AULTON & TAYLOR, 2016).

Dessa forma a equipe sugere a avaliação da posição dos diversos componentes que provomem a formação dos comprimidos farmacêuticos.

Palavras-guia: a equipe multidisciplinar determinou que o principal desvio pudesse se manifestar quando a posição dos punções superiores e inferiores, durante o ciclo de compressão, encontrassem-se fora da especificação nominal, definido pela palavra-guia OUTRO QUE.

Causas: as causas dos desvios podem ser explicadas segundo Sinka e cols. (2009), a partir de problemas nas falhas humanas e por parâmetros operacionais do equipamento.

- **Humanas:** componentes mal instalados.
- **Equipamentos:** componentes não intercambiáveis e avarias no equipamento.

Consequências: as consequências das falhas são o comprometimento do acionamento da compressora, alterações nos parâmetros de qualidade dos comprimidos como dureza, peso e espessura, eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas) e queda de produtividade são consequências para uma montagem inadequada ou presença de componentes deteriorados da compressora.

Salvaguardas: como na maioria dos casos, o equipamento dispõe de dispositivos em que, ao se detectar alguma não-conformidade, a atividade é interrompida e alarmes sonoro e visuais são emitidos, além de exposição de mensagem de erro no CLP. Verificar na qualificação se estes ajustes incorretos serão detectados.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio foi considerada pela equipe multidisciplinar como MODERADA, haja vista, que o processo pode exigir posições variadas dos diversos componentes para a manutenção das características de qualidade dos comprimidos produzidos. Para a inversão total do parâmetro, a funcionalidade do equipamento fica comprometida, ocorre a elevação

dos riscos de segurança operacional e descumprir a padronização dos processos, gera produtos fora das especificações, além de atrasos e perdas de produtos, podendo causar também acidentes sendo a severidade considerada ALTA. A detecção é considerada MUITO ELEVADA pela presença de inúmeros sensores e alarmes, e sua visualização imediata no CLP do equipamento. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 72.

Quadro 72: NR e NPR do parâmetro posição para o nó estação de compressão na etapa de compressão.

Etapa: compressão					
Equipamento: Compressora rotativa - High containment					
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR
Outro que	Alta	Moderada	Não desejável	Muito elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2020).

b) Parâmetro: Sinal.

Critério de seleção: de acordo com Aulton & Taylor (2016) na produção, máquinas de produção instrumentadas (com detecção de parâmetros de processo em tempo real), são usadas para controlar a operação de compressão e para garantir que comprimidos de qualidade consistente sejam produzidos. Normalmente, apenas sinais de força são usados e a variação no sinal da força durante o processo é monitorada, pois ela reflete variações na massa dos comprimidos. Os transdutores de força comumente usados na instrumentação de máquinas de comprimidos são de dois tipos. O tipo mais comum é chamado de extensômetro, que consiste em fios pelos quais passa uma corrente elétrica. Outro tipo menos comum de transdutor de força emprega cristais piezelétricos. Eles são dispositivos que, quando carregados, emitem uma carga elétrica, cuja magnitude é proporcional à força aplicada (AULTON & TAYLOR, 2016). Após expulsos, os comprimidos são conduzidos através de calhas, para sistemas desempoeiradores e detectores de metal, daí para os recipientes de acondicionamento. Equipamentos sofisticados, com controle de processo automático, têm instalado na calha de descarga canais que selecionam os comprimidos cujas especificações são atendidas daqueles que não as cumpriram durante o processo (MOISES, 2006). Segundo Moises (2006), aparelhos como Checkmaster[®], Multitest[®] e Farmatest[®] determinam, com uma única amostra, valores de peso, diâmetro, espessura e dureza, e seus resultados ficam registrados no banco de dados do computador, podendo ser acessados pelos colaboradores da produção e

do controle de qualidade.

Palavras-guia: a equipe definiu as palavras-guia desta etapa como desvios da função quando não cumpre os parâmetros de processo, portanto, o desvio MENOR é o mais importante para analisar neste parâmetro.

Causas: a possível causa identificada pela equipe multidisciplinar foi definida como: do equipamento.

- **Equipamento:** instrumento não calibrado ou defeituoso.

Consequências: Falta de controle real na força de compressão aplicada durante o processo, ou seja, do controle do peso, da dureza, das dimensões e da presença de metais.

Salvaguardas: para obter dados confiáveis, a calibração dos sinais, a resolução dos sistemas de medição e a reprodutibilidade dos valores devem ser cuidadosamente consideradas.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio foi considerada pela equipe multidisciplinar como PEQUENA, pela robustez da instrumentação. Quando o parâmetro não é atingido, a severidade é considerada MODERADA, pois sua falha em si, não interfere no processo, apenas uma salvaguarda para a produção de comprimidos com qualidade e segurança, fica prejudicada. Por fim, os instrumentos de medição, ou seja, os diversos tipos de sensores de força, presença de metais, etc, são os próprios elementos da avaliação dos riscos. Assim, o seu funcionamento puro e simples, não é suficiente para garantir que haverá a percepção do desvio facilmente, tornando a sua detecção BAIXA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 73.

Quadro 73: NR e NPR do parâmetro sinal para o nó estação de compressão na etapa de compressão.

Etapa: compressão						
Equipamento: Compressora rotativa						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Menor	Moderada	Pequena	Aceitável	Baixa	Médio	

Fonte: O próprio autor (2020).

c) Parâmetro: Velocidade.

Critério de seleção: a velocidade máxima da estação de compressão, na qual a matriz é completamente preenchida com pó é denominada "velocidade crítica". A velocidade crítica depende das propriedades de fluidez do pó e da geometria do

sistema (SINKA *et al.*, 2009). A produtividade de uma compressora rotativa é proporcional à velocidade da coroa e ao número de estações de compressão e afeta todos os processos durante compactação dos comprimidos (MOISES, 2006). Dessa forma, a equipe multidisciplinar sugere a avaliação dos desvios do parâmetro.

Palavras-guia: MAIS, MENOS e NÃO foram os três desvios identificados e avaliados neste nó. Variações de velocidade para valores superiores ou inferiores ao estabelecido, assim como a parada total, geram problemas para o processo, não só nesta etapa, como também nas etapas subsequentes.

Causas: existem três categorias que podem dar explicação aos desvios, àqueles definidos como externos, onde a falha encontra-se fora os limites de estudo, os relacionados ao equipamento e os relacionados à operação:

- **Externas:** a utilidade não é fornecida ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (energia elétrica).
- **Equipamentos:** falha no motor e falha no inversor de frequência.
- **Operação:** ajuste de velocidade inadequado e falha no monitoramento da velocidade.

Consequências: uma velocidade de compressão mais alta afeta o comportamento da consolidação do pó, o que deve favorecer a ocorrência de capeamento (SHUBHAJIT & CHANGQUAN, 2017). Segundo Stahl (2014), as variações de conteúdo são mais pronunciadas nas velocidades mais altas da prensa. Com as velocidades cada vez maiores de rotação, a velocidade da régua também aumenta, significando que o período que o molde permanece sob a unidade de preenchimento diminui. Por isso, com velocidades cada vez maiores, deve ser feita maior exigência sobre a fluidez do material de alimentação. Defeitos como clivagem, aderência e laminação podem ocorrer e os comprimidos ficam sujeitos a variações de peso e conteúdo (STAHL, 2014). Uma velocidade de compressão mais alta resulta em maior força de ejeção durante a compactação do pó (SINKA *et al.*, 2009). Uma alta força de ejeção é indicativa de alto atrito na interface da parede do molde. O atrito excessivo pode danificar o comprimido e reduzir a vida útil do equipamento (SUN, 2015). As velocidades de carga e descarga variam independentemente uma da outra.

Salvaguardas: uma pequena porcentagem em peso de excipientes lubrificantes é rotineiramente adicionada às formulações farmacêuticas para reduzir a força de ejeção durante a formação de comprimidos, uma prática conhecida como

"lubrificação interna" (SUN, 2015). Impor uma velocidade circunferencial máxima para cada comportamento de fluidez do pó pode garantir o preenchimento uniforme da matriz (STAHL, 2014).

A melhoria oferecida pela sucção nos fenômenos de preenchimento da matriz pode ajudar na seleção dos parâmetros do processo para maximizar a velocidade operacional de uma compressora rotativa (JACKSON; SINKA; COCKS, 2007).

A maioria dos comprimidos farmacêuticos não são produzidos na velocidade de compressão máxima da máquina, porque não é trivial produzir comprimidos de qualidade aceitável em altas velocidades de rotação. Em muitos casos, reduzir a velocidade de rotação pode evitar esses problemas. Por isso, será observada a relação simples entre a velocidade reduzida de rotação e menos comprimidos fora da especificação (STAHL, 2014).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, quando o parâmetro especificado extrapola, não é atingido ou não ocorre. A severidade é considerada MUITO ALTA quando o parâmetro ultrapassa o limite superior ao especificado e também quando o parâmetro é nulo, pois pode acarretar eventuais retrabalhos e perdas de produtos. Não atingir o mínimo especificado no parâmetro, pode ocasionar em impacto de severidade MODERADA, pois geram queda de produtividade e eventuais dificuldades para cumprir a programação de produção. Sensores de operação e sistemas de alerta permitem a identificação imediata do desvio, apesar da impossibilidade de visualização do processo por se tratar de sistema fechado, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 74.

Quadro 74: NR e NPR do parâmetro velocidade para o nó estação de compressão na etapa de compressão.

Etapa: compressão						
Equipamento: Compressora rotativa						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Maior	Muito alta	Pequena	Não desejável	Elevada	Médio	
Menor	Moderada	Pequena	Aceitável	Elevada	Médio	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2020).

Nó 05 – Conjunto de punções e matrizes

a) Parâmetro: Dimensão

Critério de seleção: segundo Lieberman, Lachman & Schwartz (1990), as seguintes especificações de punção devem ser verificadas para garantir um produto uniforme: comprimento do punção da ponta à cabeça; comprimento do punção desde a profundidade de concavidade até a cabeça; diâmetro do corpo; diâmetro da ponta; concentricidade geral; ângulos de cabeça; profundidade das concavidades; dimensões de gravação. Já as especificações da matriz incluem: diâmetros internos; diâmetros externos; concentricidade interna; e concentricidade externa. Os punções e as matrizes para compressoras rotatórias são desenhadas de forma padronizada (AULTON & TAYLOR, 2016). Assim, a equipe multidisciplinar indica a avaliação dos desvios para o parâmetro.

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Pessoal:** ERU inadequada; a aprovação da construção do componente do equipamento inadequada; e a aprovação inadequada do recebimento do componente do equipamento.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou, quando o parâmetro for diferente ao estimado, a inviabilidade de montagem do conjunto punções/matrizes e prováveis problemas de qualidade dos comprimidos fabricados.

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro dimensão para punções inferior, superior e matrizes, na elaboração do Requerimento do Usuário, solicitar que todas as medidas desses ferramentais conforme normas internacionais de padronização de medidas. Além disso, para medidas que possuem dependência direta com o medicamento fabricado como o diâmetro da ponta dos punções ou diâmetro interno da matriz, solicitar na ERU de forma harmonizada. Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA para o parâmetro, pela garantia da escolha

do ferramental na montagem, por operador treinado e de todas as salvaguardas para que o componente esteja dentro dos padrões especificados. A severidade do desvio ao esperado é considerada como MUITO ALTA, o componente com dimensões diferentes do especificado inviabiliza a montagem, impedindo o funcionamento adequado, que é a formação do comprimido. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí todas as dimensões dos punções e matrizes; e poder haver a aprovação do FAT e do SAT, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 75.

Quadro 75: NR e NPR do parâmetro dimensão para o nó conjunto de punções e matrizes na etapa de compressão.

Etapa: compressão						
Equipamento: Compressora rotativa						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio

Fonte: O próprio autor (2020).

b) Parâmetro: Composição

Critério de seleção: as ferramentas normalmente são fabricadas de aço e diferentes aços podem ser usados. Devido às altas forças aplicadas ao leito de pó, as ferramentas podem ser danificadas e, com o uso normal, ficam desgastadas. A tenacidade, a resistência ao desgaste e a corrosividade podem variar entre diferentes tipos de aço e a escolha da especificação do aço depende de fatores como a configuração do ferramental, a formulação a ser compactada e o custo. Além disso, a superfície de punções e matrizes pode ser revestida com uma fina camada de outro metal, como o cromo, para modificar as suas propriedades superficiais, como a dureza e a corrosividade (AULTON & TAYLOR, 2016).

Palavras-guia: a escolha foi realizada considerando desvios do parâmetro esperado, portanto foi selecionado o desvio OUTRO QUE para o limite operacional estabelecido.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: como principais consequências, a equipe multidisciplinar evidenciou a possível contaminação do produto por possível desprendimento de

material (oxidação).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro composição, manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento e manter a qualificação do equipamento em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade do desvio é considerada como MUITO ALTA, dado que poderá haver contaminação do produto fabricado. Finalmente, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se aí que o material do ferramental e poder haver verificação da procedência desse material solicitado, por meio de certificados de material, resultando em uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 76.

Quadro 76: NR e NPR do parâmetro composição para o nó o nó conjunto de punções e matrizes na etapa de compressão.

Etapa: compressão						
Equipamento: Compressora rotativa						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outro que	Muito alta	Pequena	Não Desejavel	Elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2020).

Nó 06 – Isoladores do processo de compressão

a) Parâmetro: Vedação.

Critério de seleção: segundo Manual de Contenção do ISPE (2016), em termos de contenção primária, os isoladores são instalações de proteção individual com uma possibilidade protegida de intervenção, na qual o operador é separado dos materiais que estão sendo trabalhados por uma barreira física e potencialmente dinâmica. Esses isoladores são compostos principalmente por uma caixa selada, conhecida como *Restricted Access Barrier System* (RABS) e janelas de inspeção com a possibilidade de manusear (*Glove boxes* - GB) e transferir materiais (*Rapid Transfers Ports* - RTP), por exemplo, usando luvas e servem para proteger o operador (ISPE, 2016). Daí a importância do parâmetro na avaliação de risco do sistema. A Figura 47 mostra métodos de contenção primária – Isoladores para produtos de alta potência.

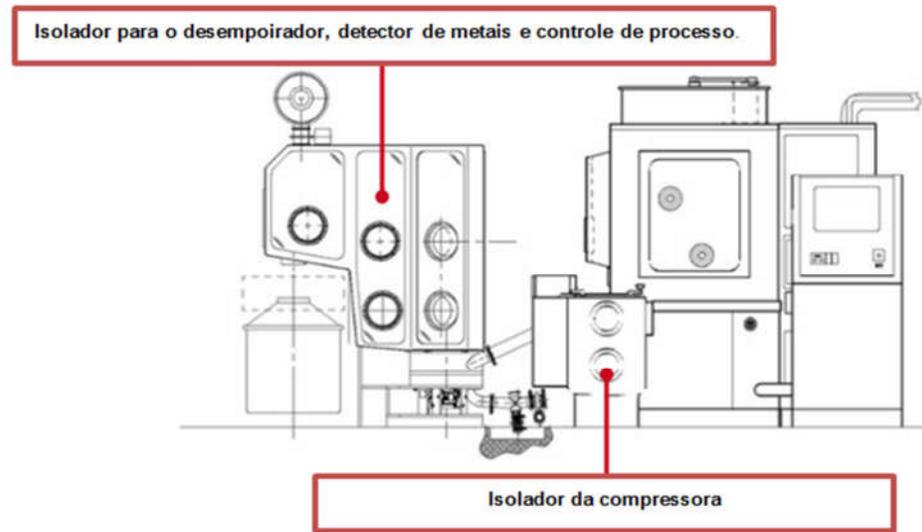


Figura 47: Isoladores para produtos de alta potência.
Fonte: Adaptado de Temoche (2019).

Palavras-guia: apenas um desvio foi identificado e ele está relacionado à perda da integridade do RABS. O desvio é NÃO, e indica que a câmara do isolador, por alguma razão, não está mais íntegra.

Causas: as principais causas identificadas para a perda de integridade estão relacionadas à mão de obra, ao equipamento e aos materiais.

- **Mão de obra:** teste de integridade feito de maneira errada; montagem errada das luvas (JÚNIOR, 2017).
- **Equipamento:** presença de furo nas luvas, má vedação das RTP; falhas das gaxetas infláveis e nas válvulas que controlam o fluxo de ar para os selos infláveis (JÚNIOR, 2017).
- **Materiais:** má qualidade dos materiais de tubulações abastece todo o interior do sistema isolador, das gaxetas infláveis das portas, das conexões, dos flaps das luvas e das portas de serviço (JÚNIOR, 2017).

Consequências: para qualquer uma das causas identificadas, a consequência é sempre a mesma, e representa uma exposição ocupacional e ambiental, pois em caso de perda de integridade da RABS, tem-se o risco de exposição do HPAPI (ISPE, 2016).

Salvaguardas: as principais proteções para os desvios relacionados ao parâmetro foram à solicitação, na Especificação do Requerimento de Usuário, de tecnologia adequada da contenção do sistema; verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes analíticos; e

manter a qualificação, a calibração dos sensores e a manutenção preventiva em dia.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência é PEQUENA por toda a tecnologia embarcada para evitar a desvio, como sensores de pressão, posição, etc. A severidade para o desvio é considerada MUITO ALTA, pois pode ocasionar a exposição ocupacional de materiais potentes e/ou tóxicos. Embora existam sensores para a vedação dos selos, não há disponíveis testes de comissionamento ou rotina para detectar a exposição operacional com o IFA perigoso que ali será produzido, podendo inferir que a detecção é MUITO BAIXA. O resultado dessa avaliação é demonstrado no Quadro 77.

Quadro 77: NR e NPR do parâmetro vedação para o nó isoladores do processo de compressão na etapa de compressão.

Etapa: compressão						
Equipamento: Compressora rotativa						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável	Muito baixa	Alto	

Fonte: O próprio autor (2020).

b) Parâmetro: Queda de Pressão.

Critério de seleção: o sistema de exaustão do isolador controla a pressão interna do RABS. O isolador de contenção é operado em pressão negativa, para proteção ocupacional e ambiental (ISPE, 2016). Oscilações do parâmetro para fora das faixas pré-estabelecidas podem comprometer as operações, culminando com a contaminação da área de trabalho.

Palavras-guia: foram três os desvios identificados para o parâmetro queda de pressão: NÃO, MAIS e MENOS, e indicam a ausência total de pressão, valores de queda de pressão maiores do que o determinado para a operação e valores menores, respectivamente.

Causas: diversas foram as causas identificadas que podem contribuir para a ocorrência dos desvios citados acima:

- **Equipamentos:** filtros saturados, tubulação obstruída, uma ou várias válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas para ausência do parâmetro. O filtro HEPA não foi instalado ou está rompido. Motor de exaustão danificado.

Consequências: quando o parâmetro especificado é nulo, não retirada do pó

em suspensão no interior da cabine de compressão. Quando o parâmetro excede ao especificado, podem ocorrer danos na estrutura do elemento filtrante e contaminação ambiental. Por fim, se a queda de pressão no interior da cabine de compressão não for atingida, não há a retirada suficiente dos pós-suspensos necessárias para operação, com risco de contaminação na área de trabalho.

Salvaguardas: reguladores de pressão e sensores de diferencial de pressão estão distribuídos por diferentes pontos do sistema e alertam para excursão de valores de pressão específicos para o modo em que o sistema isolador se encontra. Os flaps de entrada e exaustão de ar possuem monitoramento automático, assim como as válvulas de controle. Além disso, mensagens de alarme são exibidas no CLP quando ocorrem variações irregulares.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a equipe multidisciplinar determinou que a probabilidade de ocorrência dos desvios do parâmetro como PEQUENAS. Quando o parâmetro especificado é nulo, severidade é MUITO ALTA, pois não retira pó em suspensão no interior da cabine de compressão. Quando o parâmetro excede ao especificado, a severidade também é MUITO ALTA, pois podem ocorrer danos na estrutura do elemento filtrante e contaminação ambiental. Por fim se a queda de pressão no interior da cabine de compressão não for atingida, não há a retirada suficiente dos pós-suspensos, promovendo uma exaustão ineficiente, resultando uma severidade MUITO ALTA. Na identificação do nível de detecção, foi percebido a existencia de sensores de pressão na região da instalação do elemento filtrante. Estes sensores de pressão, em conjunto com o sistema de alarmes e processos recorrentes de validação, permitiram definir a detecção como MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 78.

Quadro 78: NR e NPR do parâmetro queda de pressão para o nó isoladores do processo de compressão na etapa de compressão.

Etapa: compressão							
Equipamento: Compressora rotativa							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio	
Mais	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio	
Menos	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Médio	

Fonte: O próprio autor (2020).

c) **Parâmetro: Separação.**

Critério de seleção: segundo o Manual de Contenção do ISPE (2016), o sistema de filtragem HET é usado para limpar o ar de exaustão do isolador e é projetado para o uso de misturas de ar de IFA altamente ativo. Composto por filtro primário e filtro secundário para uma aplicação contínua e troca de filtro via *Bag-in Bag-out* (BIBO) (ISPE, 2016). Assim a equipe sugere a avaliação dos desvios do parâmetro.

Palavras-guia: os potenciais desvios sugerem que a operação esteja sendo realizada fora dos limites do processo. Portanto, as palavras guias NÃO e ONDE MAIS, exemplificam essas falhas.

Causas: as principais causas identificadas pela equipe multidisciplinar, para os desvios dos filtros do sistema de entrada de ar estão relacionadas ao equipamento:

- **Equipamento:** filtros saturados, tubulação obstruída, uma ou várias válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas para ausência do parâmetro. O filtro HEPA não foi instalado ou está rompido.

Consequências: como consequências do desvio, a equipe multidisciplinar apontou a interrupção ou atraso no processo para a negação total do parâmetro e os filtros não são capazes de reter contaminação microbológica ou particular no ar de processo, provocando uma contaminação ambiental com partículas de HPAPI.

Salvaguardas: equipamento qualificado e verificado antes da operação e teste de integridade dos filtros são proteções para os desvios. O sistema isolador possui sensores de fluxo e monitoramento automático de abertura e fechamento de válvulas que protegem o sistema da ocorrência dos desvios.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência da filtração inadequada do ar de exaustão é considerada PEQUENA. A severidade do desvio é considerada MUITO ALTA, pois pode promover contaminação ocupacional na ausência do parâmetro e ambiental, podendo afetar a qualidade final do produto. A presença de sensores de pressão e os alarmes permite a identificação imediata dos desvios, assim a detecção da falha é considerada MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 79.

Quadro 79: NR e NPR do parâmetro separação para o nó isoladores do processo de compressão na etapa de compressão.

Etapa: compressão						
Equipamento: Compressora rotativa						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR
Não	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Média
Onde mais	Muito alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Média

Fonte: O próprio autor (2020).

Módulo 02 - A Coluna elevatória para BIN composto por 1 nó de análise (coluna). Para este equipamento, considera-se os mesmos resultados do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 23 e 24, referentes ao Nó (coluna).

Módulo 03 - O contêiner tipo BIN - *High containment* é o Recipientes a Granel Intermediário (RGI) comumente usado para mistura/agitação de grânulos ou pós com propriedades de fluxo livre, por meio de misturadores por tombamento. Esse é composto por 2 nós (câmara interna e sistema de válvula passiva de alta contenção), selecionados a partir de suas relevâncias para o processo. Para este equipamento, considera-se os mesmos resultados do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 25 a 28, referentes aos Nós (câmara interna e sistema de válvula passiva de alta contenção). Para o contêiner de comprimidos, foram considerados os mesmos desvios do contêiner tipo BIN.

6.6.3 Discussão dos resultados do sistema de compressão

Após a aplicação da análise de risco das ferramentas integradas de HAZOP/FMEA, demonstradas nos Quadro 69 a 79, além dos Quadros 19 a 22 (válvula ativa de alta contenção), Quadros 23 e 24 (dispositivo de elevação de BIN), Quadros 25 e 26 (contêiner tipo BIN) e Quadros 27 e 28 (válvula passiva de alta contenção), redundâncias do sistema 1, além do Apêndice F – “Relatório de análise de risco utilizando a ferramenta integrada de HAZOP E FMEA para o sistema de compressão”, foi possível sintetizar os resultados com os nós, parâmetros de processo, número de desvios e palavras-guias. Na Tabela 7 é apresentado um resumo dos nós, os diferentes parâmetros avaliados e os seus respectivos desvios.

Tabela 7: Nós no sistema de compressão e seus respectivos desvios nos parâmetros de processo.

Módulos	Nós	Parâmetros	Nº de desvio	Palavra-guia
Compressora	Válvula ativa	Pressão, Dimensão, Composição e Posição	5	Não, Menos e Outro que
	Painel de controle	Comunicação e Acesso	3	Não e Outro que
	Alimentação	Transferência	1	Outro que
	Estações de compressão	Posição, Sinal e Velocidade	5	Outro que, menor, maior e não
	Punções e matrizes	Dimensão e Composição	2	Outro que
	Isoladores	Vedação, Queda de pressão e Separação	6	Não, mais, menos e onde mais
Coluna	Coluna	Dimensão e Pressão	4	Menor, Maior, Não e Menos
BIN	Câmara interna	Composição e Dimensão	2	Outro que e Menor
	Válvula passiva	Dimensão e Composição	2	Outro que

Fonte: O autor (2020).

A partir da análise anterior dos Nós (total de 9, representando o sistema de compressão), foi realizada a quantificação dos riscos utilizando como base o relatório de análise de risco apresentado no Apêndice F onde foram identificados nos módulos: 7 palavras-guia, e 30 desvios. Dos 30 desvios identificados no sistema, foram demonstradas a distribuição do Nível de Risco percentual em aceitáveis, não desejáveis, inaceitáveis, além do Número de Priorização de Risco da distribuição percentual dos desvios, como baixo, médio e alto. Os Gráficos 48 e 49 mostram a distribuição e NR e NPR, respectivamente.



Figura 48: Distribuição percentual do NR para o Sistema de Compressão
 Fonte: O autor (2020).

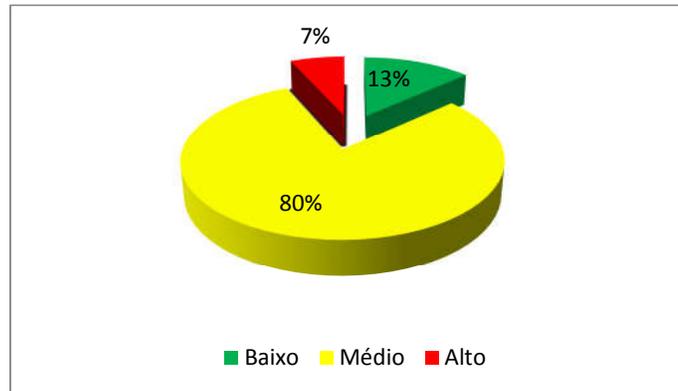


Figura 49: Distribuição percentual do NPR para o Sistema de Compressão
Fonte: O autor (2020).

O Nível de Risco classificado como **NÃO DESEJÁVEL** representou 70% dos resultados obtidos. No que diz respeito aos NPR, 80% dos desvios foram considerados como **MÉDIOS**. NR considerado inaceitável (10%) e NPR ditos como altos (7%) a falhas do cumprimento de requisitos mínimos de exposição ocupacional de HPAPI, ou seja, no nível de contenção nos processos, na carga e na desgarga dos materiais. A qualidade do comprimido é garantida pelo cumprimento de normas e instruções descritas nos Procedimentos Operacionais Padrão, nas Fichas de Fabricação e nos Manuais Técnicos de Análise do Controle da Qualidade, associados à qualificação dos fornecedores envolvidos nestes itens: químicas (pureza e teor); microbiológicas (pureza); físicas (peso, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução) (MOISES, 2006).

6.7 APLICAÇÃO DA FERRAMENTA INTEGRADA DE ANÁLISE DE RISCO NO SISTEMA DE REVESTIMENTO

6.7.1 Descrição dos requerimentos do usuário do sistema de revestimento

O processo de revestimento de filme envolve depositar e secar consistentemente uma formulação de revestimento uniforme na superfície de um substrato, de modo a formar um uma película uniforme. Assim, para um bom revestimento de comprimidos, o controle dos parâmetros do processo é muito importante. Um processo de revestimento de filme mal desenvolvido pode resultar em vários defeitos do comprimido, como lascas, erosão das bordas, entrelaçamento, variação de cor de comprimido para comprimido, variações na dissolução, elegância e estabilidade do produto (NAYAK; ELCHIDANA; SAHU, 2017).

Além de problemas do revestimento relacionados à própria formulação,

existem questões de processamento, tipicamente associadas a um desequilíbrio entre a taxa de aplicação de líquido de revestimento e a taxa de evaporação durante o processo de secagem. Esse desequilíbrio resulta ou em umidade excessiva (quando os comprimidos podem aderir uns aos outros) ou em sobressecação, o que pode resultar em erosão superficial dos comprimidos, assim como lascagem das bordas do comprimido (AULTON & TAYLOR, 2016).

O equipamento de revestimento deve considerar sistema fechado de alta contenção nível OEB 5 nas etapas de carga, processo e descarga, assim como na limpeza. É mandatório que a caçamba seja perfurada e que essa superfície seja acima de 40% do recipiente com perfurações cônicas para facilitar acesso ao sistema de lavagem automática. O equipamento deve garantir processos de revestimento homogêneos para todos os produtos do LFO do portfólio atual e futuro, sem perdas de lotes, comprimidos ou suspensão de revestimento. O sistema deve estar preparado para *upgrade* futuro para revestimento de drágeas e/ou pellets. É mandatório que todo sistema de carga e descarga esteja contemplado utilizando contêineres e/ou tambores metálicos com válvulas de alta contenção. A Figura 50 mostra um sistema de revestimento de comprimidos.

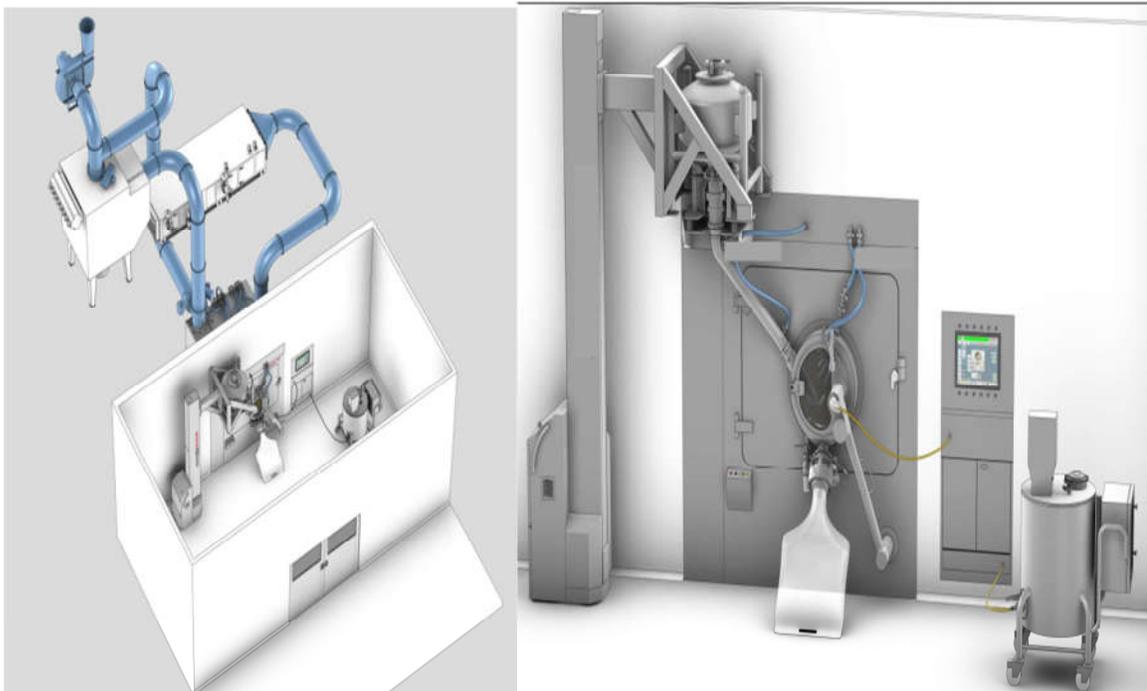


Figura 50: Sistema de Revestimento.
Fonte: Adaptado de Temoche (2019).

Todo o sistema de revestimento deve considerar o conceito de proteção contra explosão. Deve ter suporte para a unidade de revestimento com porta frontal contendo janela de visão integrada com monitoramento de temperatura do produto e do ar de entrada e de saída, sistema fechado de amostragem, com braço retrátil coberto para a válvula de pulverização, medida da temperatura do produto, de ar de exaustão para carga inferior a 30% do volume nominal, interruptor para monitoramento do flap para o ar de exaustão. O equipamento deve possuir recipiente para revestimento com misturadores defletores para carregamento de 30 a 100% da capacidade nominal. O carregamento fechado da unidade de revestimento deve ser realizado com válvula de contenção. A revestidora deve possuir sistema de exaustão de ar com conversor de frequência para o ventilador de retorno no sistema de ar de exaustão com monitoramento de temperatura para a exaustão da unidade.

Como periférico, deve contar com bomba peristáltica de múltiplas cabeças com rolamento e velocidade controlada remotamente, com 4 (quatro) pulverizadores, medida de massa e controle do automático de spray líquido. A Figura 51 mostra diagrama esquemático do fluxo de ar através de um tambor de revestimento.

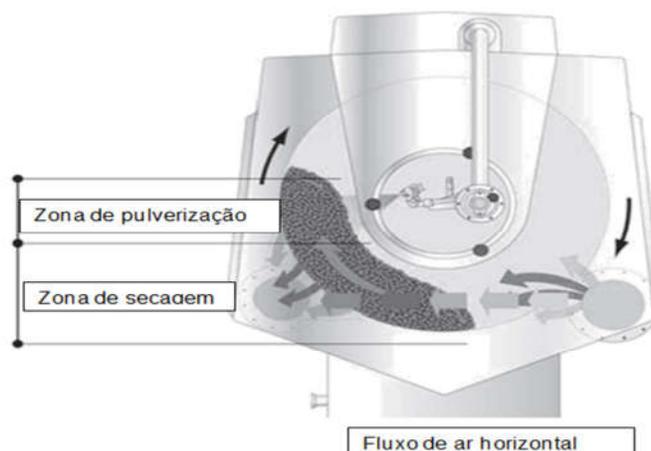


Figura 51: Diagrama esquemático do fluxo de ar através de uma panela de revestimento Glatt. (Cortesia de Glatt GmbH).
Fonte: Adaptado de Felton (2017).

6.7.2 Análise de risco do sistema de revestimento

- **Módulo 01** - Revestidora - *High containment*, composto por 5 nós de análise;
- **Módulo 02** - Tanque com misturador interligado à bomba peristáltica

para adição solução aglutinante, composto por 2 nós de análise;

- **Módulo 03** - Coluna elevatória para BIN, composto por 1 nó de análise; e
- **Módulo 04** - Contêiner tipo BIN para comprimidos *High containment*, composto por 2 nós de análise.

A seguir são apresentados os principais resultados dos diferentes nós avaliados individualmente:

Módulo 01 – Segundo Aulton & Taylor (2016), o revestimento pelificado envolve a deposição, geralmente por pulverização, de um sistema líquido de revestimento, de um filme fino de uma formulação baseada em polímero sobre a superfície de um núcleo de comprimido, cápsula ou multiparticulados. Segundo Cole, Hogan e Aulton (2002), os parâmetros de processamento do processo de revestimento podem ser divididos em dois grupos: independente e dependente. Considera-se que quatro variáveis independentes têm um efeito direto na qualidade do comprimido revestido: taxa de pulverização; pressão de atomização por spray; volume de ar de secagem de entrada; temperatura do ar de entrada. Já as variáveis dependentes resultam do valor das configurações para as variáveis independentes: ponto de orvalho do ar de exaustão; temperatura do ar de saída; temperatura do comprimido; qualidade do casaco (COLE; HOGAN; AULTON, 2002). Assim, esse sistema será composto por 5 nós, selecionados a partir de suas relevâncias para o processo: sistema de válvula ativa de alta contenção, painel de controle, sistema de pulverização de solução/suspensão de revestimento, câmara de revestimento e unidade de aquecimento, resfriamento, ventilação e exaustão de ar.

Nó 01 – Sistema de válvula ativa de alta contenção

Para o sistema de válvula ativa de alta contenção considera-se os mesmos resultados do Nó 4 do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 19 a 22, referentes aos Parâmetros (pressão, composição, dimensão e posição).

Nó 02 – Painel de controle

O objetivo deve ser obter um comprimido revestido satisfatoriamente com o tempo mínimo de revestimento. Isso significa otimizar a taxa de pulverização com os outros três parâmetros. Em um sistema dinâmico como esse, é difícil registrar todos os parâmetros operacionais sem o uso de um sistema de gravação computadorizado

(COLE; HOGAN; AULTON, 2002). Para o painel de controle do sistema de revestimento, considera-se os mesmos resultados do Nó 2 do Módulo 1 do sistema de secagem, presentes nos Quadros 52 e 53, referentes aos parâmetros (Comunicação e acesso).

Nó 03 – Sistema de pulverização de solução/suspensão de revestimento

Segundo Cole, Hogan e Aulton (2002) existem três tipos de sistemas de pulverização de solução de revestimento: atomização ultrassônica - sujeitando o fluido a vibrações intensas de alta frequência, não indicada para preparações farmacêuticas; atomização hidráulica (sem ar) - as gotas são produzidas forçando um líquido sob alta pressão através de um pequeno orifício, mais indicado para revestimentos com solventes orgânicos; e atomização pneumática é o método de escolha para o revestimento de filme farmacêutico aquoso. A energia para a atomização é derivada de uma corrente de ar de alta velocidade que colide com um jato da solução a ser atomizada. Essa é uma das variáveis independentes do processo. O spray ideal é uma das pequenas gotas individuais de tamanho igual. As transferências de calor e massa e os tempos de secagem são os mesmos para todas as gotículas no spray, garantindo dispersão uniforme nos comprimidos. Quando a atomização correta é alcançada, todas as gotas chegam à superfície do comprimido no mesmo estado e, em uma volta do tambor, secam para aumentar a espessura do revestimento do filme sem exagerar (COLE; HOGAN; AULTON, 2002).

a) Parâmetro: Dimensão.

Critério de seleção: Cole, Hogan e Aulton (2002) apontam que o desenho da pistola de pulverização de solução de revestimento e a distância entre a pistola e o leito de comprimidos podem influenciar nas características de rugosidade da película de revestimento. O número de pistolas de pulverização precisa ser adequado para fornecer uma cobertura uniforme de todo o leito do produto. Para maximizar a uniformidade e a aplicação do revestimento, a zona de pulverização deve cobrir da borda frontal até a borda traseira do leito de comprimidos a um ângulo de 90° (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998). Pistolas de diferentes fabricantes não são idênticas e, portanto, diferentes condições de atomização podem ser necessárias para atingir o mesmo tamanho de gota para uma determinada suspensão de revestimento (FELTON, 2017). Dessa forma, a equipe multidisciplinar sugere a avaliação de seus desvios. A Figura 52 mostra uma pistola de pulverização com suprimento de ar independente para atomização e pressão do ar do ventilador.

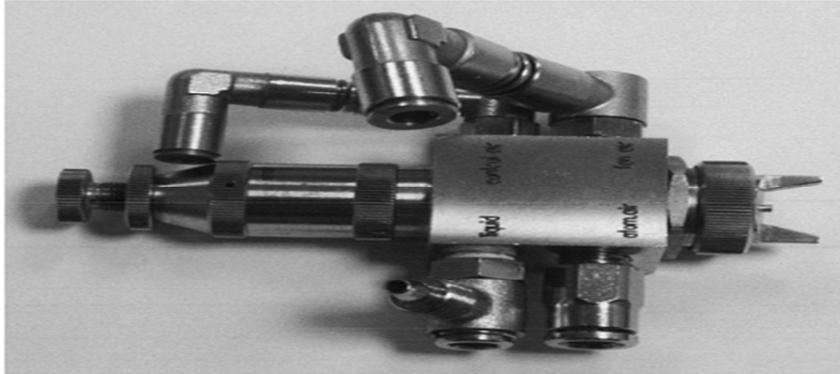


Figura 52: Pistola Schlick 970 com suprimento de ar independente para atomização e pressão do ar do ventilador.

Fonte: Adaptado de Felton (2017).

Palavras-guia: dois desvios foram identificados para o parâmetro dimensão. OUTRO QUE, em o desenho da pistola for diferente ao recomendado para garantir tamanho das gotículas produzidas pela pistola e a área de cobertura no leito de comprimido e MAIOR, quando a distância entre pistola e o leito de comprimidos for maior que o especificado para obter uma película de rugosidade aceitável (NAYAK; ELCHIDANA; SAHU, 2017).

Causas: as causas identificadas para a ocorrência dos dois desvios são as mesmas e estão descritas abaixo:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada: diâmetro interno do bico de líquido; área do espaço anular entre o bico de líquido e a tampa de ar e, a vazão volumétrica, a vazão mássica e a velocidade do ar de atomização no espaço anular; e o volume total de ar que acompanha o spray até o ponto de análise (COLE; HOGAN; AULTON, 2002).
- **Operação:** instalação inadequada da pistola.
- **Equipamento:** avarias na pistola.

Consequências: as principais consequências para os modelos de pistolas inadequadas são diferenças na distribuição do tamanho das gotículas, na forma da pulverização e na distribuição das gotículas dentro da pulverização (COLE; HOGAN; AULTON, 2002).

Se as pistolas de pulverização estiverem direcionadas à borda anterior do leito de comprimidos, é possível que o spray possa ser aplicado no tambor ou aos defletores de mistura quando eles começarem a emergir do leito de comprimidos. Por outro lado, se as pistolas de pulverização estiverem direcionadas abaixo da base do

comprimido, o spray aplicado poderá não ter tempo suficiente para secar (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998).

Aumentar a distância da pistola de pulverização a partir do ponto de revestimento resulta num aumento do diâmetro médio das gotículas no centro da pulverização, causado principalmente por coalescência das gotículas e, portanto, contribuem para o aumento consistente dos valores de rugosidade da superfície (COLE; HOGAN; AULTON, 2002).

Ambas as situações podem provocar o aparecimento de um fenômeno conhecido como “casca de laranja”, definido como um filme áspero que tem a aparência da casca de uma laranja (COLE; HOGAN; AULTON, 2002).

Salvaguardas: as situações irregulares, como avarias ou má instalação, são exibidas no CLP do equipamento e alarmes sonoros e visuais são emitidos. Além disso, manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento constituem proteções para evitar os desvios.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA para ambos os desvios do parâmetro, pela garantia das salvaguardas, para que o equipamento esteja dentro dos padrões especificados. A severidade para ambos os desvios é considerada ALTA, pois pode provocar a formação de película áspera, ou seja, comprometimento da qualidade do produto. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se ali as dimensões da pistola e sua distancia entre essa e o leito de comprimidos; poder haver a aprovação do FAT e do SAT; e a presença de sensores e alarmes, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 80.

Quadro 80: NR e NPR do parâmetro dimensão para o nó sistema de pulverização de solução/ suspensão de revestimento na etapa de revestimento.

Etapa: Revestimento							
Equipamento: Revestidora							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR		
Outro que	Alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Pequena	
Maior	Alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Pequena	

Fonte: O próprio autor (2020).

b) Parâmetro: Pressão.

Critério de seleção: segundo Cole, Hogan e Aulton (2002), a pressão do ar usada para atomizar as soluções de revestimento influencia não apenas a distribuição dos tamanhos das gotículas, mas também o volume e a velocidade do ar atomizado. A energia para a atomização é derivada de uma corrente de ar de alta velocidade que colide com um jato da solução a ser atomizada. Para produzir gotículas, essa corrente de ar precisa acelerar o líquido acima de uma velocidade crítica e fornecer energia para superar as forças de viscosidade e tensão superficial que resistem à formação de gotículas, como nas soluções de revestimento de filme. O equilíbrio correto entre o fluxo de ar e fluido de atomização é essencial para a formação correta de gotículas (COLE; HOGAN; AULTON, 2002). Portanto, em consenso com a equipe de especialistas, este foi considerado como parâmetro a ser caracterizado e os seus riscos avaliados.

Palavras-guia: tendo em conta a experiência da equipe multidisciplinar e trabalhos semelhantes (NAYAK; ELCHIDANA; SAHU, 2017), os desvios característicos deste parâmetro foram: NÃO, MENOS e MAIS.

Causas: diversas foram as causas identificadas e que podem contribuir para a ocorrência dos desvios citados acima:

- **Equipamento:** entupimentos na pistola.
- **Externas:** a utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (ar comprimido e energia elétrica).
- **Operação:** parâmetro de operação errado.

Consequências: se a pressão do ar de atomização for ausente, pode ocorrer pelo bloqueio dos bicos da pistola, especialmente com soluções mais viscosas, causando a interrupção do processo (COLE; HOGAN; AULTON, 2002).

Não atingir a pressão do ar de atomização aumentará o tamanho médio das gotículas, as quais viajarão para a superfície do substrato com menor velocidade, aumentando do ar retido no filme (COLE; HOGAN; AULTON, 2002) com aumento da rugosidade da superfície do filme. Como efeitos de não se atingir os valores dos parâmetros estão o aumento da rugosidade da superfície do filme (“casca de laranja”); *picking* – destacamento local do revestimento, expondo o núcleo, após o afastamento de comprimidos previamente aderidos (*twinning*); revestimento com crateras, expondo a superfície do comprimido (*erosion/cratering*) (ESERIAN & LOMBARDO, 2014).

Uma pressão do ar de atomização superior ao máximo permitido pode reduzir a resistência mecânica do comprimido revestido e levar a um aumento da tensão interna, causando uma maior incidência de divisão da borda do filme (COLE; HOGAN; AULTON, 2002).

Salvaguardas: reguladores de pressão e sensores de diferencial de pressão estão presentes no sistema e alertam para valores de pressão específicos.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a probabilidade de ocorrência de desvios na pressão de ar atomizado é considerada PEQUENA. As severidades dos desvios são consideradas ALTAS, pois a alta pressão do ar pode causar secagem por pulverização e menos pressão do ar pode causar defeitos como aderência e picagem devido à formação de um tamanho da gotícula (NAYAK; ELCHIDANA; SAHU, 2017). A rugosidade do comprimido também depende da pressão do ar de atomização. A presença de sensores de pressão e os alarmes permite a identificação imediata dos desvios, assim a detecção da falha é considerada ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 81.

Quadro 81 NR e NPR do parâmetro pressão para o nó sistema de pulverização de solução/suspensão de revestimento na etapa de revestimento.

Etapa: Revestimento							
Equipamento: Revestidora							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Não	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Média	
Menos	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Média	
Mais	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Média	

Fonte: O próprio autor (2020).

c) Parâmetro: Vazão.

Critério de seleção: o volume de ar padrão controla a largura geral do spray e os principais fatores que limitam a taxa máxima de pulverização por pistola são a viscosidade da solução de revestimento, o tipo de pistola usada e o nível de qualidade do filme que o cliente considera aceitável (COLE; HOGAN; AULTON, 2002). Assim, os desvios do parâmetro foram avaliados.

Palavras-guia: os desvios característicos do parâmetro são: NÃO e MAIS.

Causas: Diversas foram as causas identificadas e que podem contribuir para a ocorrência dos desvios citados acima:

- **Equipamento:** entupimentos na pistola.
- **Externas:** a utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (ar comprimido e energia elétrica).
- **Operação:** parâmetro de operação errado.

Consequências: a ausência do parâmetro acarreta no atraso do processo. Uma taxa de pulverização inadequadamente alta pode causar um efeito inadequado de secagem, aumento do tamanho médio das gotículas, entrelaçamento, aderência, casca de laranja (NAYAK; ELCHIDANA; SAHU, 2017). Este efeito pode ser atribuído à redução na razão de massa do ar de atomização para o líquido de revestimento de filme (COLE; HOGAN; AULTON, 2002).

Salvaguardas: uma proporção crescente de massa ar/líquido até um valor em torno de 4 para 1 tenderá a produzir gotículas menores (COLE; HOGAN; AULTON, 2002). O tamanho da gota deve ser avaliado na taxa exata de pulverização que será usada no revestimento (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: em ambos os desvios, a probabilidade foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. A severidade da ausência do parâmetro é semelhante ao parâmetro pressão, ou seja, ALTA. A severidade causada pela extrapolação do parâmetro é considerada também ALTA, pois pode prejudicar a qualidade do produto. Por fim, o fato contar com sensores e alarmes para que os desvios possam ser rapidamente identificados, dando como resultado uma detecção ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 82.

Quadro 82: NR e NPR do parâmetro vazão para o nó sistema de pulverização de solução/suspensão de revestimento na etapa de revestimento.

Etapa: Revestimento							
Equipamento: Revestidora							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Não	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Média	
Mais	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Média	

Fonte: O próprio autor (2020).

Nó 04 – Câmara de revestimento

a) Parâmetro: Velocidade.

Critério de seleção: a velocidade da câmara deve ser ajustada de modo a garantir uma mistura uniforme do comprimido durante todo o processo de revestimento, com base na forma e tamanho do comprimido (NAYAK; ELCHIDANA; SAHU, 2017). Para otimizar a qualidade do revestimento, os comprimidos devem ser misturados para que cada comprimido tenha a mesma probabilidade de estar no spray por igual período de tempo. A velocidade selecionada deve ser a mais baixa possível que produza um fluxo rápido e contínuo do produto através da zona de pulverização (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998). Dessa forma, os desvios do parâmetro foram avaliados.

Palavras-guia: assim, a equipe definiu as palavras-guia desta etapa como desvios da função quando não cumpre os parâmetros de processo: MENOS e MAIS.

Causas: existem duas classificações que podem dar origem aos desvios, primeiramente os desvios originados por erro humano, e os desvios originados por falhas do equipamento, a seguir são citadas as principais causas:

- **Operação:** programação da velocidade inadequada.
- **Equipamento:** falhas no motor e falhas no inversor de frequência.

Consequências: segundo Avis, Shukla e Chang (1998), os problemas relacionados à velocidade da máquina incluem deslizamento dos comprimidos (geralmente vistos com cápsulas grandes ou comprimidos ovais), "pontos mortos" ou movimento lento do produto (um problema extremamente sério se ocorrer enquanto os comprimidos estiverem na zona de pulverização) ou produto jogado na zona de pulverização pelos defletores de mistura. A velocidade abaixo do recomendado, pode acarretar em um maior período de exposição do leito de comprimidos na zona de pulverização, ocasionando *Erosion/Cratering* (Erosão) e *Picking* (Aderência); já para velocidades superiores ao especificado, os núcleos podem sofrer um desgaste excessivo, provocando *Chipping* (Lascamento) (ESERIAN & LOMBARDO, 2014).

Salvaguardas: a área de revestimento também pode ser equipada com barras antiderrapantes, posicionadas na parte plana da bandeja de revestimento e perpendiculares ao fluxo do produto. Elas são usadas para impedir que comprimidos com superfícies grandes e planas deslizem para dentro da panela. Na maioria das bandejas de revestimento, é necessário usar um tamanho reduzido de defletor ao trabalhar com lotes menores (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998). A velocidade de

rotação deve ser mantida baixa para garantir que os comprimidos fiquem tempo suficiente longe da zona de revestimento para esfriar e secar antes de entrar na zona de pulverização (DUBEY, *et al.*, 2011).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: em ambos os desvios, a probabilidade foi estimada como PEQUENA, mas com potencial de acontecer. Quando o parâmetro de processo não for atingido, a severidade do desvio é MUITA ALTA, pois a exposição elevada à atomização, quando da velocidade baixa, pode prejudicar a qualidade da película. Quando o parâmetro for superior ao estabelecido, a severidade do desvio é considerada como ALTA. Finalmente, o fato de contar com indicadores elevados, a validação de sistemas e o monitoramento ao longo do processo, é possível que os desvios possam ser rapidamente identificados, dando como resultado, que a detecção seja ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 83.

Quadro 83: NR e NPR do parâmetro velocidade para o nó câmara de revestimento na etapa de revestimento.

Etapa: Revestimento							
Equipamento: Revestidora							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Detecção	NPR	
Menos	Muito alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Média	
Mais	Alta	Pequena	Não desejável		Elevada	Média	

Fonte: O próprio autor (2020).

b) Parâmetro: Volume.

Critério de seleção: segundo propostas comerciais do equipamento, para quantidade de carga, uma ocupação de 30 – 100 % do volume nominal de 150 litros. Como mencionado acima, as combinações de tamanho do lote / defletor são críticas para obter um movimento aceitável do produto. Uma faixa aceitável de tamanho do lote para o revestimento de filme é geralmente de 50 a 95% do volume nominal da borda (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998).

Palavras-guia: são dois os desvios associados ao volume da câmara de revestimento: MAIOR e MENOR.

Causas: por meio da técnica de *brainstorming*, foram determinadas as causas dos desvios identificados:

- **Mão de obra:** ERU inadequada e aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.

Consequências: usando apenas 95% em vez de 100% do volume nominal, o derramamento do bocal da câmara durante o revestimento pode ser eliminado. Ocasionalmente, o que parece ser uma carga aceitável inicialmente, pode se tornar excessivo para os produtos que exibem uma mudança no movimento do produto à medida que um filme é aplicado ou revestimentos com um ganho de peso extremamente alto (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998).

Um problema ao trabalhar com lotes menores 50% é que, a menos que parte da exaustão seja bloqueada, o ar do processo passará preferencialmente nos espaços vazios, devido a menos restrições ou queda de pressão. Lotes desse tamanho podem ser revestidos com sucesso; no entanto, a eficiência de secagem deve ser reduzida (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998).

Salvaguardas: no caso específico do parâmetro volume, avaliar e aprovar o volume adequado para inserir no ERU.

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como REMOTA, quando do ERU for elaborado corretamente, além da aprovação adequada do FAT. A severidade do desvio é considerada como ALTA, para valores inferiores e superiores ao especificado. Por fim, o fato de contar com avaliação da ERU, definindo-se alí que o volume nominal ideal, refletindo dessa forma os volumes de operação máximos e mínimos e poder haver verificação desse parâmetro, com uso de suas medições como altura, diâmetro, etc, resultando em uma detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 84.

Quadro 84: NR e NPR do parâmetro volume para o nó câmara de revestimento na etapa de revestimento.

Etapa: Revestimento						
Equipamento: Revestidora						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Menor	Alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixa	
Maior	Alta	Remota	Aceitável	Muito elevada	Baixa	

Fonte: O próprio autor (2020).

c) Parâmetro: Resistência.

Para o parâmetro resistência da câmara de revestimento, considera-se os mesmos resultados do Nó 3 do Módulo 1 do sistema de secagem, presentes nos Quadros 55.

d) Parâmetro: Composição.

Para o parâmetro composição da câmara de revestimento, considera-se os mesmos resultados do Nó 3 do Módulo 1 do sistema de secagem, presentes nos Quadros 56, referentes ao desvios.

e) Parâmetro: Rugosidade.

Para o parâmetro rugosidade da câmara de revestimento, considera-se os mesmos resultados do Nó 3 do Módulo 1 do sistema de secagem, presentes nos Quadros 57, referentes ao desvios.

f) Parâmetro: Vedação.

Para o parâmetro vedação da câmara de revestimento, considera-se os mesmos resultados do Nó 3 do Módulo 1 do sistema de secagem, presentes nos Quadros 58, referentes ao desvios. A Figura 53 mostra o isolamento da área de processamento da revestidora.

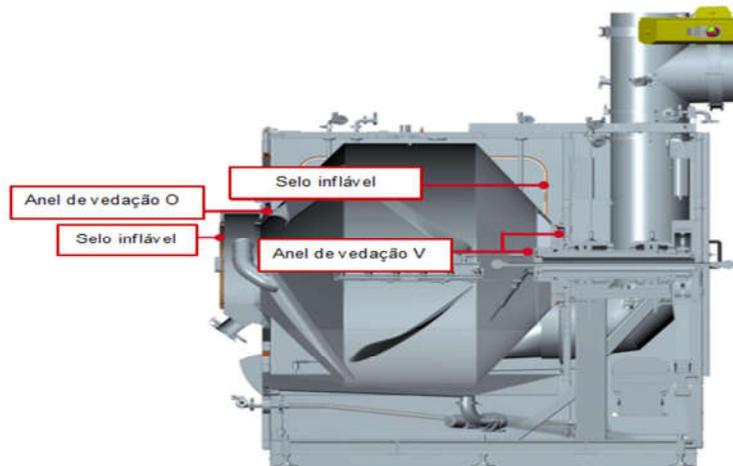


Figura 53: Isolamento da área de processamento da revestidora.
Fonte: Adaptado de Temoche (2019).

O uso de selos infláveis nas portas dianteira e traseira cria uma área de processamento completamente fechada e isolada (TEMOCHE, 2019).

Nó 05 – Unidade de aquecimento, resfriamento, ventilação e exaustão de ar

a) Parâmetro: Temperatura.

Critério de seleção: segundo Cole, Hogan e Aulton (2002), evaporação da água de uma pulverização de gotículas contendo sólidos dissolvidos e suspensos

envolve transferência simultânea de calor e massa. Com o contato entre gotículas atomizadas e ar seco, o calor é transferido por convecção do ar para as gotículas e convertido em calor latente durante a evaporação da umidade. A umidade vaporizada é transportada para o ar por convecção através da camada limite que circunda cada gota. A taxa de transferência de calor e massa é uma função da temperatura, entre outros parâmetros (COLE; HOGAN; AULTON, 2002). Dessa forma, os desvios do parâmetro temperatura foram avaliados.

Palavras-guia: MAIS e MENOS foram os dois desvios identificados, indicando temperaturas acima da faixa especificada e abaixo, respectivamente.

Causas: as causas de ambos os desvios são resultado de problemas nos parâmetros operacionais e no equipamento:

- **Operacional:** ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura; tempo de aquecimento curto ou longo; falha no aquecimento ou resfriamento.
- **Equipamento:** falha no trocador de calor; falha na válvula de balanceamento; e falha no isolamento térmico.
- **Instrumento:** falha no monitoramento automático da temperatura; falha no sensor de monitoramento de temperatura.
- **Externas:** a utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (Vapor, ar comprimido e energia elétrica e água gelada).

Consequências: Se a temperatura do ar for tão alta que as forças motrizes da temperatura permitir que a evaporação comece a uma taxa em que a migração de umidade não possa manter a umidade da superfície desde o início, a gota sofrerá pouca secagem de taxa constante. Uma camada seca se formará instantaneamente na superfície da gota. Para a pulverização do comprimido, isso reduzirá as propriedades de adesão da suspensão e produzirá um efeito de casca de laranja na superfície do comprimido (COLE; HOGAN; AULTON, 2002). Além disso, pode provocar o *Blistering/Wrinkling* (bolhas), *Pitting* (buracos), *Dulling/Blooming* (opacidade) pela temperatura de secagem excessiva (ESERIAN & LOMBARDO, 2014).

Os comprimidos podem se grudar *Picking* (Aderência) devido à umidade excessiva de uma taxa de pulverização muito alta ou de uma temperatura e volume muito baixo de ar de secagem (COLE; HOGAN; AULTON, 2002). A Figura 42 mostra os componentes da unidade de tratamento de ar do sistema de revestimento:

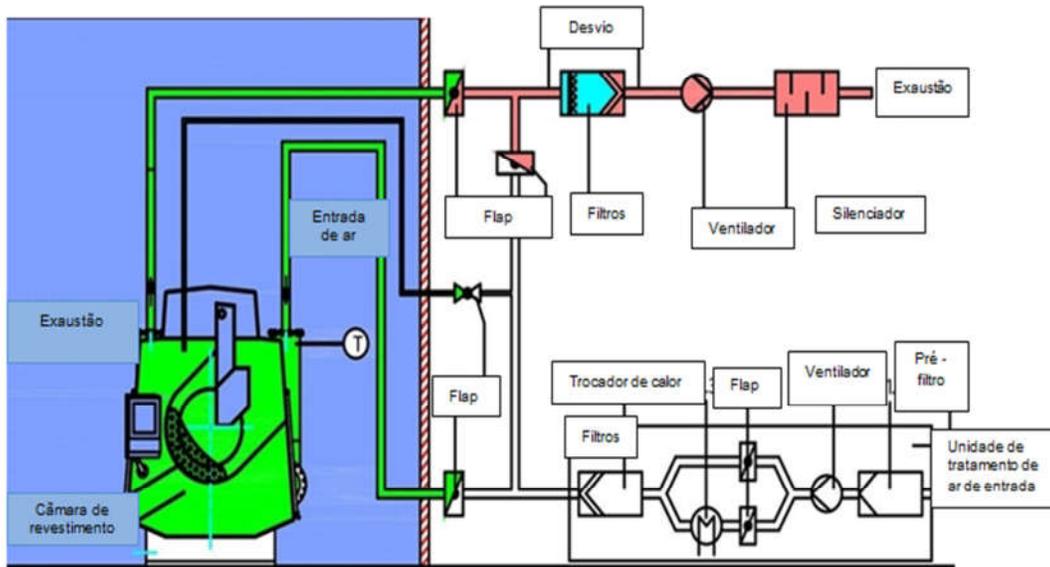


Figura 54: Unidade de tratamento de ar do sistema de revestimento.
 Fonte: Adaptado de Glatt Project SPN004416/004453 (2018).

Uma unidade de ar quente que incorpora um ventilador, trocador de calor e filtro, juntamente com o acionador de partida do ventilador e a válvula de amortecimento (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998).

Salvaguardas: sensores de temperatura; indicação de variações de temperatura no CLP e sensor a prova de falhas e parada de máquina são proteções para o sistema. O controle do processo baseado no ajuste da temperatura do ar de entrada para manter a temperatura de exaustão desejada é comumente usado. A temperatura de exaustão é um dos parâmetros do processo que geralmente são mantidos constantes durante a ampliação do processo de revestimento. A temperatura de exaustão mostrou-se até 10 ° C mais alta que a temperatura do leito do comprimido, e a magnitude da diferença foi uma função das condições do processo e do tamanho do lote (PANDEY; BINDRA; FELTON, 2013).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA. A severidade para não atingir ou extrapolar do parâmetro é considerada ALTA, pois a alta temperatura do ar de entrada pode causar a secagem excessiva do comprimido e a superfície rugosa resultante da pulverização; já a baixa temperatura do ar de entrada pode levar à aderência dos comprimidos, podendo afetar a estabilidade do produto (NAYAK; ELCHIDANA; SAHU, 2017). A presença de sensores permite identificação imediata dos desvios, tornando a detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 85.

Quadro 85: NR e NPR do parâmetro temperatura para o nó unidade de aquecimento, resfriamento e ventilação e exaustão de ar na etapa de revestimento.

Etapa: Revestimento						
Equipamento: Revestidora						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Mais	Alta	Pequena	Não desejável	Muito Elevada	Baixo	
Menos	Alta	Pequena	Não desejável	Muito Elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2020).

b) Parâmetro: Vazão.

Critério de seleção: a taxa de fluxo de ar de entrada determina a cinética de secagem das gotas de spray à medida que elas viajam do bico de pulverização para a superfície do comprimido e, portanto, é outro parâmetro crítico de processamento no revestimento de filme (PANDEY; BINDRA; FELTON, 2013). A Figura 55 mostra o esquema do fluxo de ar através de um tambor perfurado.

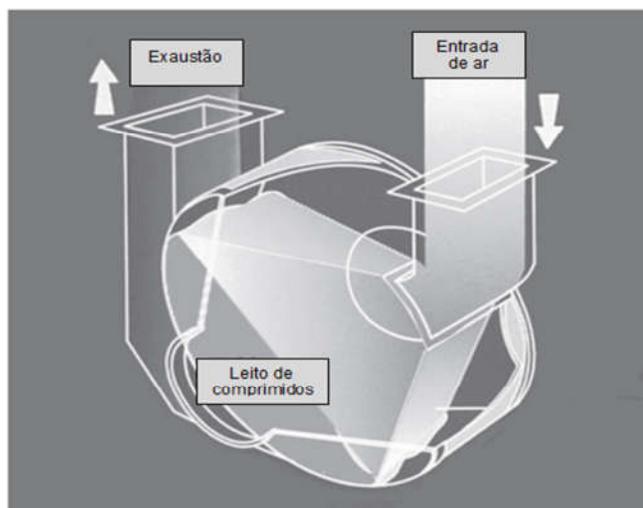


Figura 55: Esquema do fluxo de ar através de um tambor perfurado (Cortesia da Bosch Packaging Technology Ltd).
 Fonte: Adaptado de Felton (2017).

A quantidade ideal de ar varia com a taxa de evaporação necessária; a queda de pressão total dependerá da resistência ao fluxo de ar do leito do comprimido, da resistência do duto de exaustão e de qualquer equipamento adicional, como filtros que possam ser instalados (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998).

Palavras-guia: segundo a metodologia utilizada neste trabalho, existem três

tipos de desvios característicos para este parâmetro, os quais são, NÃO (falta total da função ou parâmetro), MENOS e MAIS, que representam a execução da operação fora dos limites de processo.

Causas: existem quatro classificações que podem dar origem aos desvios, primeiramente desvios originados por falhas do material, do equipamento, do instrumental e as externas, a seguir são citadas as principais causas:

- **Material:** rompimento dos filtros e obstrução dos pré-filtros.
- **Equipamento:** falha de motores; vazamento na linha de fornecimento da utilidade.
- **Instrumental:** falha de sensores e controladores do parâmetro.
- **Externas:** a utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (ar comprimido e energia elétrica).

Consequências: a secagem insuficiente pode resultar em superfícies excessivamente úmidas dos comprimidos, produzindo efeitos prejudiciais, como geminação, aglomeração de comprimidos e dissolução da superfície. No outro extremo, se a secagem ocorrer muito rapidamente, as gotas contendo polímero podem secar antes de atingir a superfície do comprimido (secagem por pulverização) ou não se espalhar suficientemente pela superfície do comprimido, resultando em uma superfície de filme mais áspera. Como esperado, com o fluxo de ar de entrada aumentado, a umidade relativa do leito do comprimido diminui, enquanto a temperatura do leito do comprimido não foi significativamente afetada pelas alterações na taxa de fluxo de ar de entrada (PANDEY; BINDRA; FELTON, 2013).

Salvaguardas: é essencial ter um sistema de controle e instrumentação que modifique a condição do ar ao entrar na área de revestimento, dependendo das condições climáticas locais. A panela perfurada, por sua vez, possui furos de aproximadamente 3 mm de diâmetro através dos quais o ar passa. Acredita-se que a manutenção constante da razão da taxa de fluxo de ar de entrada para pulverização permita uma correlação mais próxima entre as temperaturas de entrada e de escape em diferentes escalas (PANDEY; BINDRA; FELTON, 2013).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA. A severidade para a ausência, não atingir ou extrapolar o parâmetro é considerada ALTA, pois as taxas de evaporação aumentam com o aumento da velocidade relativa entre a gota e o ar devido à

transferência de massa adicional permitida pela convecção na camada limite ao redor da gota. A presença de sensores permite identificação imediata dos desvios, tornando a detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 86.

Quadro 86: NR e NPR do parâmetro vazão para o nó unidade de aquecimento, resfriamento e ventilação e exaustão de ar de revestimento.

Etapa: Revestimento							
Equipamento: Revestidora							
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco		Deteção	NPR	
Não	Alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Baixo	
Menor	Alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Baixo	
Maior	Alta	Pequena	Não desejável		Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2020).

c) Parâmetro: Umidade.

Critério de seleção: umidade do ar de entrada também desempenha um papel significativo na formação do filme. Manter uma temperatura constante de exaustão não compensa as diferenças na umidade relativa do ar de entrada e o ajuste de outros parâmetros de processamento (como a taxa de pulverização) para manter um leito constante de umidade relativa do ar produz comprimidos revestidos de qualidade semelhante (PANDEY; BINDRA; FELTON, 2013). A temperatura do ponto de orvalho é uma medida direta da umidade contida no ar. As temperaturas do ponto de orvalho podem ser medidas usando um sensor de capacitância ou um sensor de ponto de orvalho resfriado, do tipo espelho. Para reproduzir a taxa de secagem é recomendável manter o ponto de orvalho dentro de uma faixa controlada (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998). Quanto mais crítico for o revestimento, mais apertada será a faixa, sendo recomendada a avaliação de seus desvios.

Palavras-guia: OUTRO QUE foi o desvio identificado para este parâmetro e está associado a valores de umidade fora da faixa permitida.

Causas: as principais causas identificadas para a presença de umidade fora da especificação foram:

- **Equipamento:** suprimento de ar com presença de água; falha no secador de ar; falha no dreno de água condensada; presença de vazamento na linha de ar; mau funcionamento das válvulas de controle.

Consequências: Se não for feita nenhuma tentativa de limitar a variação do

ponto de orvalho da entrada, as flutuações nas condições do ar ambiente podem levar a uma eficiência reduzida do revestimento (secagem por pulverização), tempos de processamento mais longos ou defeitos do filme devido à umidade excessiva (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998). Assim consequências foram a condensação na área de trabalho; contaminação na área de trabalho; operação fora dos parâmetros pré-definidos; crescimento microbiológico; contaminação do produto.

Salvaguardas: As altas temperaturas do ponto de orvalho podem ser controladas usando bobinas de água gelada por desumidificação ou um sistema dessecante. Os sistemas de água gelada são geralmente especificados para controlar o ponto de orvalho de 10 °C a 12 °C. Com um sistema de desumidificação dessecante, o ponto de orvalho pode ser rotineiramente controlado até -6 °C. As temperaturas do ponto de orvalho podem ser controladas na extremidade baixa umidificando o ar através da injeção de vapor limpo no ar do processo (AVIS; SHUKLA; CHANG, 1998).

Ocorrência, Severidade, Detecção, NR e NPR: a ocorrência do desvio do parâmetro foi estimada como PEQUENA. A severidade para não atingir ou extrapolar do parâmetro é considerada ALTA, não retirar a umidade do ar para o sistema pode levar à aderência dos comprimidos, podendo afetar a estabilidade do produto. A presença de sensores permite identificação imediata dos desvios, tornando a detecção MUITO ELEVADA. O resultado da análise é apresentado no Quadro 87.

Quadro 87: NR e NPR do parâmetro umidade para o nó unidade de aquecimento, resfriamento, ventilação e exaustão de ar na etapa de revestimento.

Etapa: Revestimento						
Equipamento: Revestidora						
Desvio	Severidade	Ocorrência	Nível de Risco	Detecção	NPR	
Outra que	Alta	Pequena	Não desejável	Muito elevada	Baixo	

Fonte: O próprio autor (2020).

d) Parâmetro: Separação.

Para o parâmetro separação da câmara de revestimento, consideram-se os mesmos resultados do nó 05 – sistema de exaustão - presente no Quadro 61 do Módulo 1 do sistema de secagem.

Módulo 02 - o tanque de preparação de solução de revestimento, composto por 2 nós de análise: nó 1 representado pela câmara de mistura, onde foram avaliados

os desvios dos parâmetros: volume, resistência, composição, rugosidade, representados nos Quadros 40 a 44 do Módulo 2 do sistema de granulação.

Módulo 03 – A coluna elevatória para BIN composto por 1 nó de análise (coluna). Para este equipamento, considera-se os mesmos resultados do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 23 e 24, referentes ao nó (coluna). A Figura 56 mostra o sistema automático para carregamento do produto por gravidade.

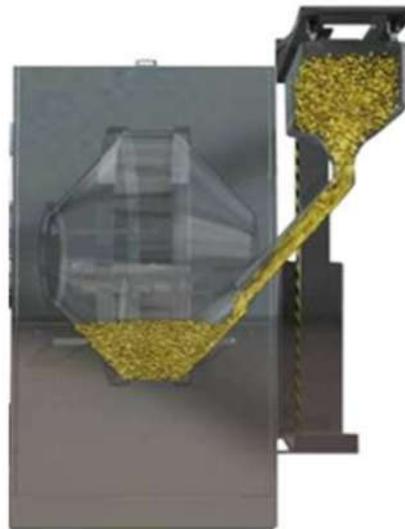


Figura 56: Sistema automático para carregamento do produto, onde RGI que contém os núcleos é elevado por uma coluna de elevação e o produto é então carregado por gravidade.
Fonte: Adaptado de Temoche (2019).

Módulo 04 - O contêiner tipo BIN - *High containment* são Recipientes a Granel Intermediários (RGI) comumente usados para mistura/agitação de grânulos ou pós com propriedades de fluxo livre, por meio de misturadores por tombamento. Esse é composto por 2 nós (câmara interna e sistema de válvula passiva de alta contenção), selecionados a partir de suas relevâncias para o processo. Para este equipamento, considera-se os mesmos resultados do Módulo 1 do sistema de dispensação/classificação, presentes nos Quadros 25 a 28, referentes aos nós (câmara interna e sistema de válvula passiva de alta contenção). Para o contêiner de comprimidos, foram considerados os mesmos desvios do contêiner tipo BIN.

6.7.3 Discussão dos resultados do sistema de revestimento

Após a aplicação da análise de risco das ferramentas integradas de

HAZOP/FMEA, demonstradas nos Quadros 80 a 87, além dos Quadros 19 a 22 (Válvula ativa de alta contenção); Quadros 23 e 24 (Dispositivo de elevação de BIN); Quadros 25 e 26 (Contêiner tipo BIN); e Quadros 27 e 28 (Válvula passiva de alta contenção), redundâncias do sistema 1; Quadros 40 a 44 do nó 1 (Câmara de mistura) do módulo 02 – Tanque de preparação de solução aglutinante do sistema de granulação; Quadros 52 e 53 do nó 2 – painel de controle; Quadros 55 a 58 do nó 3 – câmara de secagem 3; Quadro 61 do nó 05 – sistema de exaustão, todos do sistema de secagem; além do Apêndice G – “Relatório de análise de risco utilizando a ferramenta integrada de HAZOP e FMEA para o sistema de revestimento”, foi possível sintetizar os resultados com os nós, parâmetros de processo, número de desvios e palavras-guias. Na Tabela 8 é apresentado um resumo dos nós, os diferentes parâmetros avaliados e os seus respectivos desvios.

Tabela 8: Nós no sistema de revestimento e seus respectivos desvios nos parâmetros de processo.

Módulos	Nós	Parâmetros	Nº de desvio	Palavra-guia
Revestidora	Válvula ativa	Pressão, Dimensão, Composição e Posição	5	Não, Menos e Outro que
	Painel de controle	Comunicação e Acesso	3	Não e Outro que
	Atomização	Dimensão, Pressão e Vazão	7	Outro que, Maior, Não, Menos e Mais
	Câmara de revestimento	Velocidade, Volume, Resistência, Composição, Rugosidade e Vedação	8	Menos, Mais, Menor, Maior, Outro que e Não
	Entrada e exaustão de ar	Temperatura, Vazão, Umidade e Separação	8	Maior, Menor, Não, Menos, Mais, Outra que e Onde mais
Tanque de solução aglutinante	Bomba peristáltica	Vazão	3	Não, Menor e Maior
	Câmara interna de mistura	Volume, Resistência, Composição e Rugosidade	5	Menor, Maior, Menor, Outro que, Maior
Coluna	Coluna	Dimensão e Pressão	4	Menor, Maior, Não e Menos
BIN	Câmara interna	Composição e Dimensão	2	Outro que e Menor
	Válvula passiva	Dimensão e Composição	2	Outro que

Fonte: O autor (2020).

A partir da análise anterior dos nós (total de 10, representando o sistema de revestimento), foi realizada a quantificação dos riscos utilizando como base o relatório de análise de risco apresentado no Apêndice G onde foram identificados nos módulos: 7 palavras-guia, e 47 desvios. Dos 47 desvios identificados no sistema, foram demonstradas a distribuição do Nível de Risco percentual em aceitáveis, não desejáveis e inaceitáveis, além do Número de Priorização de Risco da distribuição percentual dos desvios, como baixo, médio e alto. As Figuras 57 e 58 mostram a distribuição e NR e NPR, respectivamente.

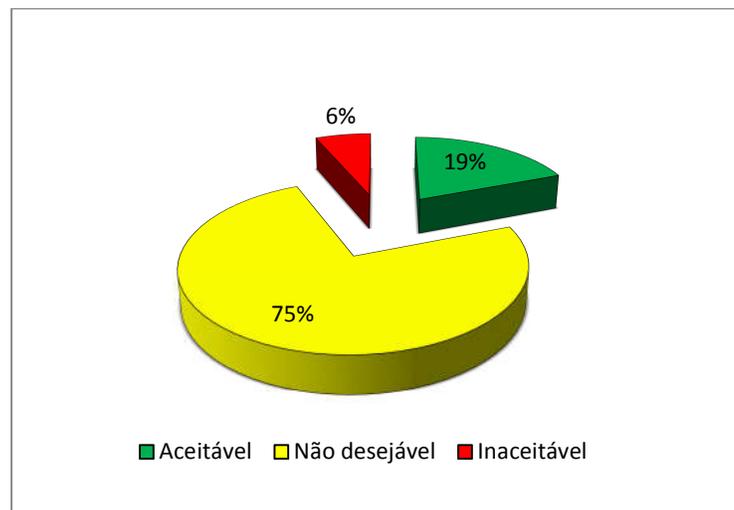


Figura 57: Distribuição percentual do NR para o Sistema de Revestimento.
Fonte: O autor (2020).

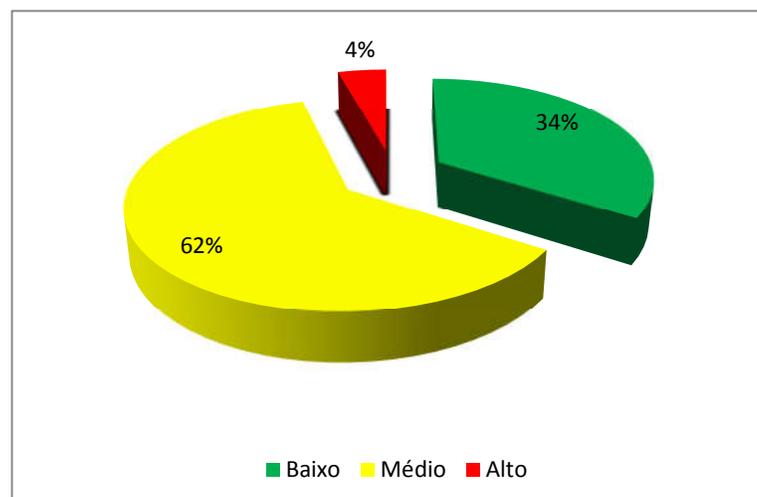


Figura 58: Distribuição percentual do NPR para o Sistema de Revestimento.
Fonte: O autor (2020).

O Nível de Risco classificado como **NÃO DESEJÁVEL** representou 75% dos resultados obtidos. No que diz respeito aos NPR, 62% dos desvios foram considerados como **MÉDIOS**. NR considerado inaceitável (6%) e NPR ditos como altos (4%), relacionadas a falhas do cumprimento de requisitos mínimos de exposição ocupacional de HPAPI, ou seja, no nível de contenção nos processos, na carga e na desgarga dos materiais.

6 CONCLUSÃO

A fabricação de medicamentos com ingredientes farmacêuticos ativos de alta potência exigem planejamento significativo através de um profissional com experiência nesta área, equipamentos adequados e *design* das instalações, treinamento extensivo dos funcionários, além da implementação dos procedimentos internos necessários para o manuseio seguro dos compostos.

A aplicação de uma metodologia integrada a partir das ferramentas de análise de risco HAZOP e FMEA ofereceu o suporte necessário para identificar nós mais críticos presentes nos módulos de todos os sistemas de produção de comprimidos, sob o regime de alta contenção, além de ajudar na determinação dos riscos que precisam ser atendidos prioritariamente.

A fabricação de medicamentos sólidos orais sob o regime de vedação absoluta envolveu a análise de todas as etapas do processo, compreendendo os 7 sistemas que compõem a linha de produção. No total foram analisados 53 nós e 202 desvios, onde mais da metade do Nível de Risco de todos os desvios de cada sistema foram considerados não aceitáveis, bem como a maior parte da priorização do risco foi considerada média para todos os desvios.

A grande maioria das severidades dos desvios é tida como muito alta, ou seja, pode ter impactos importantes nos operadores, meio ambiente, pacientes, etc. Contudo, a alta tecnologia disponível, somada a uma escolha assertiva dos principais tópicos para o atendimento da ERU, nos permite observar que as probabilidades de ocorrência são prioritariamente baixas e a capacidade de detecção da falha são na maioria muito elevadas. Os relatórios completos de análise de risco produzidos serão uma ferramenta valiosa para um desafio posterior, nas tratativas de Qualificação de Desenho dos equipamentos.

Embora existam linhas de equipamentos em sistema aberto, onde a segurança operacional é garantida por meio do uso de sistema de fornecimento de ar em EPI próprio, o conceito de *high containment*, permite a utilização da instalação no modelo de multipropósito, ou seja, fabricação de comprimidos revestidos com insumos ativos de alta potência.

Ainda que o custo total dos equipamentos seja consideravelmente superior pela tecnologia adicional, ou seja, os investimentos de capital sejam significativos, sistemas robustos devem ser empregados em todos os aspectos do programa de manuseio da HPAPI, desde a avaliação inicial do projeto até o comissionamento. À

medida que o número de compostos potentes no desenvolvimento farmacêutico continua a aumentar, também aumentam as oportunidades para os fabricantes de medicamento contendo HPAPI.

Os relatórios de análise de riscos produzidos neste trabalho permitirão uma maior proficiência, quando da elaboração dos protocolos/relatórios da Qualificação de Desenho, haja vista que houve estudo aprofundado na literatura científica dos critérios de seleção para a escolha dos parâmetros que foram desafiados pelas palavras-guia.

Este trabalho contribui muito para suprir um *gap* de literatura sobre a qualificação de desenho de equipamentos de alta performance, mostrando que as análises pró ativas de riscos de funcionalidade são fundamentais para as etapas de confecção como os desenhos e P&D, entre outros.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACELOR MITTAL. **Aços Inoxidáveis: aplicações e especificações**. Brasil, p. 29, 2008.

ADER; A. W.; FARRIS, J. P.; KU, R. H. Occupational health, categorization and compound handling practice systems – roots, application and future. **Chemical Health and Safety**, v. 12 n. 4, p. 20-26, 2005.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guias Relacionados à Garantia da Qualidade**. Brasília, 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia de Validação de Sistemas Computadorizados**. Brasília, 2010.

AJRASH, M. J.; ZANGANEH, J.; MOGHTADERI, B. Effects of ignition energy on fire and explosion characteristics of dilute hybrid fuel in ventilation air methane. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, n. 40, p. 207-216, 2016.

AJRASH, M. J., ZANGANEH, J.; MOGHTADERI, B. Methane-coal dust hybrid fuel explosion properties in a large scale cylindrical explosion chamber. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, n. 40, p. 317-328, 2016.

ALLAN, W.; SKIBO, A. D. A Practical Guide to Construction, Commissioning and Qualification Documentation – and its Critical Role in Achieving Compliance. **Reprinted from Pharmaceutical Engineering, The Official Journal of ISPE**, Vol. 25 No. 4, 2005.

ALLEM, H.; ZHAO, Y.; LORD, S.; MCCHARTY, T.; SHARRATT, P. N. Pharmaceutical process validation: a overview. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers**, v. 217, p. 141-150, 2002.

APONTE, O. F. G.; DÍAZ, B. M. V.; HUERTAS, C. E. M. La calidad desde el diseno: principios y oportunidades para la industria farmacêutica. **Estudios Gerenciales**, v.31, p. 68-78, 2015.

ARNUM, P. V. Strategies for high containment: experts share insight on facility design and operations for high-potency manufacturing. **Pharmaceutical Technology Europe**, p.1-7, set. 2012. Disponível em: <<http://go-galegroup.ez29.capes.proxy.ufrj.br/ps/i.do?&id=GALE|A305994819&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w>> Acesso em: 16 set. 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ISO/IEC 73**: Gestão de riscos – vocabulário. Rio de Janeiro, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ISO/IEC 31000**: Gestão de riscos - Princípios e diretrizes. Rio de Janeiro, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ISO/IEC 31010**: Gestão de riscos - Técnicas para o processo de avaliação de riscos. Rio de Janeiro, 2012.

ATEX 94/9/CE. Directive **94/9/EC** of the European Parliament and of the Council of 23 March 1994.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton delineamento de formas farmacêuticas**. 4ª ed. Tradução: Francisco Sandro Menezes. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

AVIS, K. E.; SHUKLA, A. J.; CHANG, R. K. **Pharmaceutical Unit Operations – Coating. Drug Manufacturing Technology Series**. V. 3, New York: Taylor & Francis Group, 1998.

BECK, U. **Risk Society: towards a new modernity**. Cambridge: Polity Press; 1993.

BERG J.M.; ANDERSON, R.; ANAYA, M.; LAHLOUH, B.; HOLTZ, M.; DALLAS, T. A two-stage discrete peristaltic micropump. **Sensors and Actuators A: Physical**, v. 104, p. 6-10, 2003.

BAHRAMI, M.; BAZZAZ, D.H.; SAJJADI, S.M. Innovation and improvements in project implementation and management, using FMEA technique. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, v.41, p.418–425, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 ago. 2019. Seção 1, p. 64.

BRITISH STANDARDS INSTITUTION - INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION. **BS IEC 61882**. Hazard and operability studies (HAZOP studies) – Application guide. U. K., 2001.

CALKINS, T.; BORMETT, D. Effective containment: The key to safe HPAPI manufacture. **Chemistry Today**, v. 30, p. 40–42, 2012.

CARPINETTI, L.C.R. **Gestão da qualidade: conceitos e técnicas**. São Paulo: Atlas, 2010.

CASHDOLLAR, K. L. Overview of dust explosibility characteristics. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, v. 13, i. 3–5, p. 183-199, May, 2000.

CHALLENGER, C. A. Minimizing Risk during HPAPI Manufacture. **Pharm. Technol**, v. 39, p. 29–31, 2015.

CHITU, T. M.; OULAHNA, D.; HEMATI, M. Wet granulation in laboratory-scale high shear mixers: Effect of chopper presence, design and impeller speed. **Powder Technology**, v. 206, ed. 1–2, p. 34-43, jan. 2011.

COLOROFFSET - NEUBERGER - DESIGN COMPANY FOUNDER. **Fluid bed systems - Glatt GmbH Binzen WSG/GPCG – 7221/301**, Germany, 2005.

CONTE, A. L.; DURSCHI, G. R. **Coleção Gestão Empresarial: Qualidade**. FAE Business School, Gazeta do Povo. Editora RPC. Curitiba, v.2 cap.5, 2002.

CORDEIRO, J. V. B. M. Reflexões sobre a Gestão da Qualidade Total: fim de mais um modismo ou incorporação do conceito por meio de novas ferramentas de gestão? **Revista da FAE**, v.7, n.1, p.19-33, 2004.

CRAWLEY, F.; TYLER, B. **HAZOP: Guide to Best Practice. Guidelines to Best Practice for the Process and Chemical Industries.** Third Edition. Amsterdam: Elsevier, 2015.

CRESWELL, J. W. **Projeto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto.** Porto Alegre: Artmed, 2008.

CROSBY, P. B. **Quality is free.** New York: New American Library, 1979.

CROSBY, P. B. **Zero Defects.** Quality Progress, Febr. 1992.

DAVIS, B.; LUNDSBERG, L.; COOK, Y. G. PQLI. Control strategy model and concepts. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v.3, n. 2, p.95-104, 2008.

DE CICCIO, F; FANTAZZINI, M.L. A identificação e análise de riscos. **Revista Proteção – Suplemento especial**, v. 2, n. 28, 1994.

DUBEY, A.; HSIA, R.; SARANTEAS, K.; BRONE, D.; MISRA, T.; MUZZIO, F. J. Effect of speed, loading and spray pattern on coating variability in a pan coater. **Chemical Engineering Science**, v. 66, p. 5107–5115, 2011.

DUNJÓ, J; FTHENAKIS, V; VÍLCHEZ, J.A; ARNALDOS, J. Hazard and operability (HAZOP) analysis. **A literature review. Journal of Hazardous Materials**, v. 173, p. 19–32, 2010.

DUNJÓ, J.; FTHENAKIS, V. M.; DARBRA, R.M.; VÍLCHEZ, J. A.; ARNALDOS, J. Conducting HAZOPs in continuous chemical processes: Part I. Criteria, tools and guidelines for selecting nodes. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 89, n. 4, p. 214-223, 2011.

DUNNY, E.; O'CONNOR, I.; BONES J. Containment challenges in HPAPI manufacture for ADC generation. **Drug Discovery Today - Elsevier**, Ireland, v. 22, n. 6, p. 947-951, June. 2017.

EISENHARDT, K. M. Building Theories from Case Study Research. **Academy of Management Review**, v. 14, n. 4, p. 532-550, 1989.

ELETROBRAS/PROCEL. **Conservação de Energia: Eficiência Energética de Equipamentos e instalações.** 3º Ed. Itajuba: Fupai, p. 597, 2006.

ELGUETA, C. E. S. **Control de ruido aplicado a un sistema de ventilación.** 2002. 79 f. Tesis (presentada para optar al grado de Licenciado em Acústica y al título profesional de Ingeniero Acústico) - Universidad Austral De Chile, Facultad de Ciencias de la Ingeniería, Escuela de Ingeniería Acústica, Valdivia, Chile, 2002.

ESERIAN, J. K.; LOMBARDO, M. Comprimidos revestidos por película: tipos de não-conformidades e suas causas. **Revista eletrônica de farmácia**, v. 11 n.3, p. 32-47, set. 2014. Disponível em: <[http://file:///D:/Documents/Desktop/25567 Texto%20do%20artigo-135154-1-10-20140930.pdf](http://file:///D:/Documents/Desktop/25567%20Texto%20do%20artigo-135154-1-10-20140930.pdf)>. Acessos em: 13 jan. 2020.

ESPANHOL, V. **Análise dos esforços de corte e acabamento superficial no torneamento de aço com ferramenta de superfície lisa e com quebra-cavaco.** 2008. 96 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Escola de Engenharia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

FABER, M. J.; GALATI, G.; DINYER, J. S. Handling of Highly Potent Pharmaceutical Compounds - Effective strategies for Contract Manufacturing Organizations. **Chimica Oggi - Chemistry Today**, Canada, vol. 32, n. 3, p. 34-37, may/jun. 2014.

FARRIS, J. P.; ADER, A. W.; KU, R. H. History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system. **Chimica Oggi - Chemistry Today**, v. 24, n. 2, p. 5-10, 2006.

FIELD, P. **Dust explosions. Handbook of powder technology**, vol. 4. Amsterdam: Elsevier, 1982.

FISCHI, J; NICHIANI, R. Complexity based risk evaluation in engineered systems. **Procedia Computer Science**, v. 44, p. 31-41, 2015.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). **SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum Guidance for Industry**. U.S.: FDA, 2014.

GARCÍA, F. M. Los riesgos en la empresa moderna. Gerencia de Riesgos. **Fundacion MAPFRE Studios**, v.11, n.44, p.25-36, 1994.

GARCIA, T.; COOK, G; NOSAL, Y. R. PQLI key topics - criticality, design space, and control strategy. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 3 n. 2, p. 60–68, 2008.

GARVIN, D. A. **Gerenciando a qualidade: a visão estratégica e competitiva**. Rio de Janeiro: Quality mark, 2002.

GIL, A. C. **Estudo de caso**. São Paulo, Atlas, 2009.

GLATT PROJECT. **Project overview - LAQFA, Ilha do Governador, Brazil. SPN004416/004453**, Germany, 2018.

GONÇALVES, J. D. Critérios para projeto sanitário de equipamentos. **Food Safety Brazil**, Campinas, abr. 2015. Disponível em: <<https://foodsafetybrazil.org/criterios-para-projeto-sanitario-de-equipamentos/>>. Acesso em: 28 out. 2019.

COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. E. **Pharmaceutical Coating Technology**. Taylor & Francis Library, UK, 2002.

GREINER, J. HEPA Filter Leak Testing Using the Particle Counter Scan Method. **Clean Rooms**, v. 4, n. 9, p.36–39, 1990.

GUEBITZ, B.; SCHNEDL, H. Y.; KHINAST, J. A risk management ontology for quality-by-design based on a new development approach according GAMP 5.0. **Expert Systems with Applications**, v. 39, p. 7291–7301, 2012.

HABIBI, E.; ZARE, M.; BARKHORDARI, A.; MIRMOHAMMADI, S. J.; HALVANI, G. H. H. Application of a hazard and operability study method to hazard evaluation of a chemical unit of the power station. **Journal Of Research In Health Sciences**, v. 8, p.13-20, 2008.

HAEHL, K. Choosing a CMO for your highly potent pharmaceutical. Looking beyond the isolator. **Chemistry Today Magazine**, v. 31, p. 24–27, 2013.

HAIDER, S. I. **Validation standard operating procedures: a step-by-step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries**. 2. ed. Boca Raton: CRC, 2002.

HAQ, J., & LIPOL, L. S. Risk analysis method: FMEA/FMECA in the organizations. **International Journal of Basic & Applied Sciences**, v. 11, n. 05, p. 74-82, 2011.

HERRERA, M.A.O. **Aplicação de ferramentas de análise de riscos para qualificação de equipamentos das principais operações unitárias de uma planta de produção de biomassa recombinante**. 2018.194f. Tese (Doutorado em Processos Químicos, Petróleo e Meio Ambiente Engenharia Química) – Centro de Tecnologia e Ciências, Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

HERRERA, M.A.O. **Utilização de técnica de análise de risco numa unidade de produção de proteínas recombinantes: estudo de caso da ferramenta de análise de risco – HAZOP**. Rio de Janeiro; 2013. Dissertação (Mestrado em Bioprocessos e Tecnologia Ambiental) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

HAPGOOD, K. P.; AMELIA, R.; ZAMAN, M. B.; MERRETT, B. K.; LESLIE, P. Improving liquid distribution by reducing dimensionless spray flux in wet granulation - A pharmaceutical manufacturing case study. **Chemical Engineering Journal**, v. 164, ed. 2-3, p. 340-349, nov. 2010.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL ENGINEERING. 2. ed. **Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment: Good Practice Guide**. Tampa, Florida: ISPE, 2012.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL ENGINEERING. **Containment Manual**. Germany/Austri/Switzerland: Afiliate ISPE, 2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Guidance for industry: **Q9** quality risk management. UK: ICH, 2005.

JACOB, M. Chapter 9 - Granulation equipment. In: SALMAN, A.D.; HOUNSLOW, M. J.; SEVILLE, J. R. K. **Granulation**. Germany. Elsevier B.V, 2007. p. 417-476.

JACKSON, S.; SINKA, I. C.; COCKS, A. C. F. The effect of suction during die fill on a rotary tablet press. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 65, p. 253-256, 2007.

JAGTAG, M. Hazard and operability (HAZOP) analysis: A review of basics. **Clinition's Science Journal**, v. 1, n. 1, p.1-15, 2017.

JÚNIOR, E. J. C. **Avaliação e Gerenciamento de Risco de Linha de Envase de Imunobiológicos com Sistema Isolador**. 2017. 180f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Imunobiológicos) - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. FundaçãoOswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

KASHUTSKII, S. N.; RUSANOVA, S. V.; DIKHTYAREV, S. I.; DOROVSKOI, A. V. Some Aspects Of Quality Risk Management For The Fenspiride Hydrochloride (0.08 G Coated Tablets) Production Process At The Pharmaceutical Development Stage **Pharmaceutical Chemistry Journal**, Russian, v. 49, n. 11, pp. 49 – 53, November, 2015.

- KU, R. H. An overview of setting occupational exposure limits (OELs) for pharmaceuticals. **Chemical Health & Safety**, v. 7, ed. 1, p. 34-37, feb. 2000.
- KUCHTA, J. M. Investigation of fire and explosion accidents in the chemical, mining, and fuel-related industries. **Dep. Inter. Bureau Mines**, U. S., n. 680, p. 9-13, 1985.
- KUNDU, S.; ZANGANEH, J.; MOGHTADERI, B.. A review on understanding explosions from methane-air mixture. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, Callaghan, n. 40, p. 507-523, feb. 2016.
- LAWLEY, H. G. Loss Prevention Operability studies and hazard analysis. American Institute of Chemical Engineers, n. 8 p.105, 1974.
- LELIEVELD, H. L. M. Hygienic Design of Factories and Equipment. The microbiological safety and quality of food. **Aspen Publication**, v. II, p. 1656-1690, 2000.
- LEMIEUX, M.; BERTRAND, F.; CHAOUKI, J.; GOSELIN, P. Comparative study of the mixing of free-flowing particles in aV-blender and a bin-blender. **Chemical Engineering Science**, Canada, v. 62, ed. 6, p. 1783–1802, març. 2007.
- LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets**. 2º ed. v 3. United States of America: Marcel Dekker, 1990.
- LIU, H. C.; LIU, L.; BIAN, Q. H.; LIN, Q. L.; DONG, N.; XU, P.C. Failure mode and effects analysis using fuzzy evidential. Reasoning approach and grey theory. **Expert Systems with Applications**, v. 38, p. 4403-4415, 2011.
- LUNDIN, J.; JÖNSSON, R. Master of science in risk management and safety engineering, at Lund University. Sweden, **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, v. 15, p. 111-177, 2002.
- MACDONALD, A. Do You DQ? Design Qualification Challenges and Considerations. **Reprinted from Pharmaceutical Engineering - The Official Journal of ISPE**, March/April, v. 25 n. 2, 2005.
- MACEDO, E. V.; DELGADO, I. F.; GEMAL, A. L. Ferramenta para avaliação do Risco Potencial no âmbito dos Laboratórios Oficiais. **Revista Visa em Debate – sociedade, ciência e tecnologia**, v. 3, n. 3, p.4-10, 2015.
- MAITI, S. M. J. Risk analysis using FMEA: Fuzzy similarity value and possibility theory based approach. **Expert Systems with Applications**, v. 41, p. 3527–3537, 2014.
- MANUAL DE OSLO: **Diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação**. 3ª ed. Tradução: Flávia Gouveia. FINEP — Financiadora de Estudos e Projetos, 1997.
- MARTINEZ, J. A. B. Em busca da qualidade total. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 1, São Paulo, 2007.
- MCDERMOTT, R; MIKULAK, R; BEAUREGARD, M. **The basics of FMEA**. 2. ed. New York: Productivity Press, 2009.
- MILES, M. B., HUBERMAN, A. M. **Qualitative data analysis**. London: Sage Publications, 1994.

MILLER, R. Failure Mode and Effects Analysis (FMEA, FMECA). **Clinic and Laboratory Standards Institute**, 2006.

MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. **Norma Regulamentadora nº 15:** Atividades e Operações Insalubres. Brasília, 1978.

MOISES, R. P. Tecnologia de Produção de Comprimidos. **Fármacos e Medicamentos**, v. 7, n. 38, p. 38-46, 2006.

MORTIER, S. T. F. C.; BEER, T. D.; GERNAEY, K. V.; REMON, J. P.; VERVAET, C.; NOPEN, I. Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: A review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.79, p. 205–225, 2011.

MUJUMDAR, A. S. **Handbook of Industrial Drying - Revised and Expanded**. Volume 1. Second Edition. Canada: Marcel Dekker, Inc, 1995.

NAYAK, B. K.; ELCHIDANA, P.; SAHU, P. K. A Quality by Design Approach for Coating Process Parameter Optimization. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, n. 3, p. 345-352, 2017.

NAIK, S. U. Risk Management in Pharma using FMEA, 2015. Disponível em: <<https://es.slideshare.net/sandeepleansixsigma/risk-management-using-fmea-inpharma>> Acesso em: 14 abr. 2019.

NASH, R. A. **Pharmaceutical Process Validation**. 2nd edition, New York: Marcel Dekker, 1993.

NIAZI, S. K. **Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations. Pharmaceutical Manufacturing Formulations Uncompressed Solid Products Sarfaraz**. v. 2. Florida: CRC Press LLC, 2000 N.W. Corporate Blvd., 2004.

NOSEI, L.; FARINA, S.; ÁVALOS, M.; NÁCHEZ, L.; GÓMEZ, B. J.; FEUGEAS, J. Corrosion behavior of ion nitrided AISI 316L stainless steel. **Thin Solid Films**, Argentina, v. 516, n. 6, p. 1044–1050, jan. 2008.

PALADINI, E.P. **Gestão da qualidade: teoria e prática**. 2ª ed. São Paulo: Atlas, 2008.

PALADY, P. **Análise dos modos de falha e efeitos: prevendo e prevenindo problemas antes que ocorram**. 4. ed. São Paulo: IMAM, 2007.

PALMIERI, M. P. S. M. *et al.* FMEA como Ferramenta da Qualidade: O Caso do Departamento de Embalagens de uma Indústria do Setor Farmacêutico. In: XXVIII **Encontro Nacional de Engenharia de Produção - ENEGEP**. Rio de Janeiro, 2008.

PAN, Y., JIANG, J., WANG, R., CAO, H. Advantages of support vector machine in QSPR studies for predicting auto-ignition temperatures of organic compounds. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 92, n. 2, p. 169-178, 2008.

PANDEY, P.; BINDRA, D. S.; FELTON, L. A. Influence of Process Parameters on Tablet Bed Microenvironmental Factors During Pan Coating. **American Association of Pharmaceutical Scientists - PharmSciTech**, v. 15, n. 2, p. 296–305, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3969493/>> Acesso em: 15 jan. 2020.

- PARÉ, G. Investigating Information Systems with Positivist Case Research. **Communications of the Association for Information Systems**, 2004.
- PATNAIK, T. HPAPI: when less is more. **Contract Pharma**, v. 7, 2011.
- PEITHER, T. How to Document Design Qualification. **Maas & Peither AG-GMP Publishing**, Germany, n. 8, p.1-4, august, 2011. Disponível em: <https://www.gmppublishing.com/media/files/logbuch/Logfile-8-2011-design-qualification_AC.pdf> Acesso em: 23 out. 2018.
- PEREIRA FILHO, W. R.; BARROCO, R. **Gestão da qualidade na indústria farmacêutica**. In: OLIVEIRA, O. J. (Org.) *Gestão da qualidade: tópicos avançados*. São Paulo: Thompson, p. 211-215, 2004.
- PINHEIRO, A. D. N. Indicadores de Qualidade em Indústria Farmacêutica. **Infarma – Ciências Farmacêuticas**, v. 29, n. 4, p. 364-370, 2017.
- POULOSE, S. M.; MADHU, G. Hazop Study for Process Plants: A Generalized Approach. **International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering**, v. 2, Issue 7, July, 2012.
- FELTON, L. A. **Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms**. 4^o ed. US. CRC PressTaylor & Francis Group, 2017.
- QUINTELLA, M. C. **Gestão de risco em atividades de biossegurança: Estudo de Caso**. 2006. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - HEMOCENTRO, UNICAMP, Campinas, 2006.
- ROBINSON, C.; SMITH, D. The auto-ignition temperature of methane. **Journal Hazardous Materials**. v. 8, n. 3, p.199-203, 1984.
- RICHTER, S. M. Collective Analysis of Pharmaceutical Dust Explosion Testing Data. **Process Safety Progress - American Institute of Chemical Engineers**, US. v.31, n.2, p. 165-169, jun. 2012.
- ROHRER, T. Consideration for the safe and effective manufacturing of antibody drug conjugates. **Chemistry Today**, v. 30, p. 76–79, 2012.
- RUEGGER, C. E.; ÇELICK, M. The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 5, n. 4, p.485-494, 2000.
- SELAN *et al.* apud MONTEIRO, Alexsandro. **Cenário da indústria farmacêutica e a relevância da relação nacional de medicamentos essenciais do Brasil**. Monografia (especialização). Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos. Rio de Janeiro. 2015.
- SHUBHAJIT, P.; CHANGQUAN C. S. Gaining insight into tablet capping tendency from compaction simulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 524, p. 111–120, 2017.
- SILVA, R. **Organização e Normas**, 2014. Disponível em: ><http://www.4shared.com/web/preview/doc/EBiXEGkV>>. Acesso em 25 out. 2018.

SINKA, I. C.; MOTAZEDIAN, F.; COCKS, A. C. F.; PITT, K. G. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. **Powder Technology**, v. 189, p. 276–284, 2009.

SPINK, M. J. P. Tópicos do Discurso Sobre o Risco: Risco-Aventura como metáfora na modernidade tardia. **Caderno de Saúde Pública**. v. 17, n. 6, p. 1277-1311, 2001.

STAHL, H. Problemas de compressão: Causas e soluções. **GEA Company**, 11 out. 2014. Disponível em: <<https://www.gea.com/pt/stories/compression-issues.jsp>>. Acesso em: 08 jan. 2020.

STAMATIS, D. H., **Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from theory to execution**. ASQ Quality Press, 2nd ed., Milwaukee, Winsconsin, 2003.

STEPHAN, C. R. Coal dust as fuel for fires and explosions. Report No. 01-066-90, **Health Administration and US Mine Safety**, Pittsburgh, PA, p. 10, 1990.

SUN, C. C. Dependence of ejection force on tableting speed - A compaction simulation study. **Powder Technology**, v. 279, p. 123–126, 2015.

TOWLER, G.; SINNOTT, R. **Chemical Engineering Design. Principles, Practice and Economics of Plant and Process Design**. 6ª ed. USA: Butterworth-Heinemann, 2008.

TEMOCHE, P. Contenção Primária: Abordagem, sistemas e aplicações. In: SEMINÁRIO DE CONTENÇÃO. **Seminário**. São Paulo: ISPE Brasil, 2019.

TSOTSAS, E.; MUJUMDAR, A. S. **Modern Drying Technology – Process Intensification**. v. 5, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014.
UNITED STATES PATENT. Charge point technology Limited. Richard Athol Barton. Manchester. **Valve**. US 2015/0027563A1, 29 jan. 2015.

UNITED STATES PATENT. Claude K. Myers, Gary A. Myers. **Mixer with different speed impellers**. US3342459A, 19 set. 1967.

VAN 'T LAND, C. M. **Drying In The Process Industry**. Canada: A John Wiley & Sons, 2012.

VATSA, K. Trends in CMO Market of High Potency Drugs. **American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology**, 2019. Disponível em: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/363901-Trends-in-CMO-Market-of-High-Potency-Drugs/>. Acesso em 05 de nov de 2019.

XIAO, N.; HUANG, H. Z.; LI, Y.; HE, L.; JIN, T. Multiple failure modes analysis and weighted risk priority number evaluation in FMEA. **Engineering Failure Analysis**, v. 18, n. 4, p. 1162-1170, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles: annex 2**. Technical report series, Vol. 986. Geneva: WHO, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chedule for the proposed adoption process of document QAS/16.673/Rev.2: Guidelines on qualification - appendix 6 validation guidelines on qualification**. Geneva: WHO, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Working document QAS/13.527**: Proposal for revision of the supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation, appendix 7: non-sterile process validation. Geneva: WHO, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Technical Report Series, No. 957, Annex 3**: Good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances. Geneva: WHO, 2010.

YIN, R. K. **Estudo de caso: planejamento e métodos**. 4^a ed. Tradução: Daniel Grassi. Porto Alegre: Bookman, 2010.

APÊNDICE A – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE DISPENSAÇÃO/CLASSIFICAÇÃO

Relatório de Análise de Risco com metodologia integrada FMEA e HAZOP										
ID Empresa/ ID Instituto:	Etapa		Equipamentos envolvidos:						Data:	
LFO militar	Sistema de Dispensação/classificação		Moinho granulador rotativo cônico; Coluna elevatória para BIN e <i>Contêiner</i> tipo BIN.						25/09/2019	
Responsável: AG	Operações Unitárias: Dispensação, transferência de material, classificação e armazenamento para etapas seguintes.									
	Descrição: O processo consiste na eliminação de possíveis aglomerados de pós, formados durante o processo de armazenamento, provocados principalmente pela umidade e a pela eletricidade estática, através de moinhos rotativos cônicos.									
Módulo 1: Moinho granulador rotativo cônico - High containment com coluna de suporte										
Nó 1 - Hélice										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Rotação	Menos	- Erro humano na montagem e operação. - Má conservação do equipamento.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Disponibilidade dos manuais de operação. - Trabalhadores devidamente treinados.	- Aumento no tempo de transferência do produto. - Rotação irregular com trepidação fora do normal.	4	3	2	24	- Estabelecer programas de treinamento. - Elaboração de procedimentos de verificação antes da operação. - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão.
		Mais			- Perda do controle da transferência do produto através da peneira, culminando na diminuição indesejada das partículas e não apenas a quebra dos aglomerados de pó.	5	2	2	20	
2	Composição	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Na elaboração do Requerimento do usuário, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
3	Dimensão	Maior	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Impossibilidade de montagem do equipamento.	5	1	1	5	- Na elaboração do Requerimento do Usuário, solicitar o formato compatível com o tamis cônico do equipamento.
		Menor			- Baixa eficiência do processo de classificação.	4	1	1	4	
Nó 2 - Tamis										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Composição	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Na elaboração do Requerimento do usuário, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.

2	Dimensão	Maior	<ul style="list-style-type: none"> - Requerimento do usuário inadequado; - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a calibração do tamis em dia. - Providenciar a troca da peneira ao sinal menor sinal de má conservação. - Manter os colaboradores treinados para a montagem e operação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falha no processo de classificação com a possível não quebra dos grumos de matéria-prima. 	4	2	2	16	- Na elaboração da ERU, solicitar o tamanho do orifício do tamis compatível com o produto que ali será processado.
		Menor	<ul style="list-style-type: none"> - Escolha do tamis de tamanho de furo inadequado antes da montagem do equipamento. 		<ul style="list-style-type: none"> - Moagem idesejada do material. 	4	2	2	16	- Na elaboração do Requerimento do Usuário, solicitar o tamanho do orifício do tamis compatível com o produto que ali será processado.
Nó 3 - Inversor de frequência										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Sinal	Bem como	<ul style="list-style-type: none"> - Componentes mal instalados e/ou faltando. - Má conservação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a manutenção preventiva em dia. - Manter o instrumento calibrado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falha no controle da velocidade do conjunto da haste/hélice. 	3	3	3	27	<ul style="list-style-type: none"> - Verificar a disponibilidade durante Qualificação de - Instalação e na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Parte de				3	3	3	27	
Nó 4 – Sistema de válvula ativa de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Pressão	Não	<ul style="list-style-type: none"> - A utilidade não é fornecida por problemas no sistema de ar comprimido. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a manutenção preventiva em dia. - Presença de sensores de pressão. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interrupção no funcionamento da válvula. 	5	3	1	15	<ul style="list-style-type: none"> - Verificar a disponibilidade durante Qualificação de - Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	<ul style="list-style-type: none"> - A utilidade se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. - Vazamentos nas tubulações. - Obstruções nas tubulações. 			<ul style="list-style-type: none"> - Mau funcionamento da válvula. 	5	3	1	
2	Dimensão	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falha no processo de transferência de material entre equipamentos. 	5	2	1	10	Na elaboração do Elaboração do Requerimento do Usuário, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
3	Composição	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - Requerimento do usuário inadequado; - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Na elaboração do Requerimento do usuário, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Contaminação dos produtos (cruzada, ou microbiológica). 	5	2	2	20	<ul style="list-style-type: none"> - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
4	Posição	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - Componentes mal instalados e/ou faltando, - Má conservação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a manutenção preventiva em dia. - Manter a qualificação do equipamento em dia. - Presença de sensores de abertura/fechamento e sensores de travamento e destravamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação do ambiente pela exposição do produto perigoso - Exposição do operador aos efeitos dos HPAPI. 	5	3	3	45	<ul style="list-style-type: none"> - Proceder à verificação a presença da HPAPI na face externa do disco da válvula por meio da validação de limpeza.

Módulo 2: Coluna de elevatória de BIN										
Nó 1 - Coluna										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Dimensão	Menor	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- Impossibilidade de se atingir o ponto de acoplamento com o equipamento que receberá o material por gravidade.	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que a altura máxima da coluna seja compatível com altura do ponto do acoplamento do equipamento que receberá o HPAPI.
		Maior			- Inviabilidade da instalação na coluna na área.	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que a altura máxima da coluna seja compatível com altura do pé direito da sala onde a coluna será instalada.
2	Pressão	Não	- A utilidade não é fornecida por problemas no sistema de ar comprimido.	- Manter a manutenção preventiva em dia.	Interrupção no funcionamento da coluna.	4	3	1	12	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de - Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	- A utilidade se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. - Vazamentos nas tubulações. - Obstruções nas tubulações.	- Presença de sensores de pressão.	Mau funcionamento da coluna.	4	3	1	12	
Módulo 3: Contêiner tipo BIN - High containment.										
Nó 1 – Câmara interna										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Composição	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado; - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração do Requerimento do usuário, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	10	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
2	Dimensão	Menor	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- O volume do contêiner não ser suficiente para armazenar	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que o volume da câmara interna do BIN seja compatível com o volume do produto que ali será armazenado/processado.
Nó 2 – Sistema de válvula passiva de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Dimensão	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	Na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
2	Composição	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado; - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração do Requerimento do usuário, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.

APÊNDICE B – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE GRANULAÇÃO

Relatório de Análise de Risco com metodologia integrada FMEA e HAZOP										
ID Empresa/ ID Instituto:		Etapa	Equipamentos envolvidos:						Data:	
LFO militar		Sistema de Granulação Úmida	Granulador vertical de alta velocidade (misturador <i>High Shear</i>), Tanque com bomba peristáltica e Moinho granulador rotativo cônico (via úmida).						01/10/2019	
Responsável: AG		Operações Unitárias: Aglomeração de pó pela incorporação de um fluido de granulação, através de forças rotativas de alto cisalhamento.								
		Descrição: Segundo Aulton & Taylor (2016), os pós-secos, ainda não misturados, são colocados na cuba e misturados pela lâmina do Impeller. Esta é posicionada na parte central no fundo do misturador e gira em alta velocidade, lançando o material na direção da parede da cuba do misturador, sob o efeito da força centrífuga. O líquido de granulação é adicionado, então, por uma porta na tampa do granulador, enquanto o Impeller está girando, e promove a formação dos grânulos <i>in situ</i> , utilizando uma velocidade mais lenta e a ação da lâmina em hélice lateral (Chopeer). Esta é geralmente ligada quando a massa úmida é formada, já que a sua função é quebrar a massa úmida para produzir um leito de material granular. Uma vez que um grânulo satisfatório tenha sido produzido, o produto granular é descarregado, passando por uma malha, que quebra quaisquer agregados grandes, para a cuba de uma secadora de leito fluidizado.								
Módulo 1: Granulador vertical de alta velocidade (misturador <i>High Shear</i>) High containment										
Nó 1 – Hélices de mistura (Impeller e Choper)										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Velocidade	Maior	- Falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos. - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas.	- Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). - Checar as sequências operacionais previstas nos manuais dos equipamentos durante a Qualificação de Operação.	- Eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas).	4	2	2	16	- Montagem e instalação dos equipamentos pelos próprios fabricantes ou por empresas especializadas. - Manual de operação (exigência durante a negociação de compra).
		Menor		- Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). - Comprovar a eficiência dos equipamentos em atingir os parâmetros nominais especificados, durante a Qualificação.	- Não atingir os parâmetros nominais especificados pelo fabricante. - Desempenho de produção abaixo do esperado. - Queda de produtividade. - Eventuais dificuldades para cumprir a programação de produção.	3	3	2	18	- Montagem e instalação dos equipamentos pelos próprios fabricantes ou por empresas especializadas. - Manual de operação (exigência durante a negociação de compra).
		Não	- Componentes danificados (danos aparentes). - Falha no motor. - Falta de energia elétrica ou ar comprimido (utilidades).	- Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). - Verificar o estado de conservação dos componentes durante a Qualificação de Instalação. - Esta verificação poderá ser realizada durante o <i>start up</i> dos equipamentos e ser relatada nos roteiros de testes de Qualificação de Instalação.	- Queda de produtividade. - Eventuais dificuldades para cumprir a programação de produção. - Atrasos ou perdas de produtos.	4	2	2	16	- Montagem e instalação dos equipamentos pelos próprios fabricantes ou por empresas especializadas. - Manual de operação (exigência durante a negociação de compra).
		Reverso	- Componentes mal conectados (encaixes, soldas, fios, cabos, clamps).	- Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). - Verificar se os componentes estão devidamente conectados durante a Qualificação de Instalação. - Esta verificação poderá ser realizada durante o <i>start up</i> dos equipamentos e ser relatada nos roteiros de testes de Qualificação de Instalação.	- Funcionalidade do equipamento comprometida. - Elevação dos riscos de segurança operacional. - Descumprir a padronização dos processos. - Produtos fora das especificações. - Atrasos ou perdas de produtos. - Elevação do risco de acidentes.	5	1	2	10	- Montagem e instalação dos equipamentos pelos próprios fabricantes ou por empresas especializadas. - Manual de operação (exigência durante a negociação de compra).
2	Composição	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado; - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração do Requerimento do usuário, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316l. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
3	Rugosidade	Maior	- Polimento ineficiente. - Desgaste do metal.	- Solicitar, na Especificação do Requerimento de Usuário, o polimento do metal menor que 0,5 µm. - Proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	3	3	3	27	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.

Nó 2 – Câmara de Mistura										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Volume	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.	- Avaliar e aprovar o volume adequado do recipiente, para inserir no ERU.	- O material a ser processado extrapolar o volume nominal da máquina.	4	1	1	4	- Aferir o volume especificado durante o FAT.
		Maior			- O leito de pó a ser misturado/granulado não atingir a lâmina de corte lateral (Chopper), prejudicando a eficiência do processo de granulação. - Aumento do custo do equipamento pelo superdimensionamento.	5	1	1	5	
2	Resistência	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Falta de consciência dos perigos.	- Avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada do recipiente, para inserir no ERU. - Avaliar e aprovar componentes elétricos e eletrônicos que apresentem o conceito ATEX.	- Explosões poderosas e destrutivas.	5	2	2	20	- As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos e fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.
						5	2	2	20	
3	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316l. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
						5	2	2	20	
4	Rugosidade	Maior	- Polimento ineficiente. - Desgaste do metal.	- Solicitar, na ERU, o polimento do metal menor que 0,5 µm. - Proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	3	3	3	27	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
						3	3	3	27	
5	Vazão	Não	- Problemas operacionais durante a manipulação dos filtros. - Falhas das válvulas, obstruções nas tubulações.	- Verificação frequente dos meios filtrantes e sua troca, se necessário.	- Saturação de solventes inflamáveis no interior do recipiente e assim aumentar a probabilidade de uma explosão. Aumento na pressão do sistema.	5	2	1	10	- Realizar testes de integridade nos filtros absolutos. - Manter os sensores de pressão e alarmes calibrados e qualificados.
		Onde mais				- Esquecimento ou instalação errada dos filtros. - Rompimento dos filtros.	5	2	1	
		Reverso	- Mau funcionamento do sistema de exaustão.	- Manter a manutenção preventiva e treinamento de operação do sistema de exaustão.	- Sobrepressão no interior do equipamento.	5	2	1	10	- Manter os sensores de pressão e alarmes calibrados e qualificados.
6	Vedação	Não	- Falhas nos encaixes de peças metálicas e não metálicas. - Falhas nas utilidades como energia elétrica e ar comprimido. - Falhas na operação do sistema de válvula de contenção. - Má conservação ou má qualidade de materiais que compõem os selos de vedação. - Tipo de tecnologia de válvulas-duplas ineficiente. - Montagem incorreta dos componentes do equipamento.	- Na Especificação do Requerimento de Usuário, solicitar tecnologia adequada da contenção do sistema. - Verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes analíticos. - Manter em dia a qualificação e manutenção preventiva do equipamento e a calibração dos sensores.	- Exposição ocupacional de materiais potentes e/ou tóxicos que podem provocar efeitos de mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e efeitos no sistema reprodutivo, permanentes e potencialmente graves, mesmo em doses baixas.	5	2	5	50	-Solicitar a quantificação do limite de exposição do HPAPI processados na planta, na validação de limpeza.
						5	2	5	50	

Nó 3 – Painel de controle										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Comunicação	Não	- Falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos. - Falha na programação de alarmes previstos no projeto. - Falha na programação de intertravamentos previstos no projeto. - Falha na programação de sensores previstos no projeto.	- Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT).	- Elevação do risco de segurança operacional. - Eventuais danos aos equipamentos. - Eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas).	5	2	1	10	- Checar a comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a Qualificação de Instalação.
2	Acesso	Outro que	- Falhas no software do sistema de supervisão e controle.	-Exigência de controle de acesso durante as negociações de compra. - Definição de acesso aos operadores pelos Coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação). - Impressão de dados do processo. -Arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto. - Proteção eletrônica de dados (criptografia).	- Permitir de acessos à funções não autorizadas. - Permitir alteração de dados arquivados. - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas.	5	2	1	10	- Checar a lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a Qualificação de Operação.
		Não			- Não permitir o acesso aos arquivos de dados. - Não rastrear a alteração de dados de parâmetros durante o processo. - Não permitir impressão de dados. - Não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto.	5	2	1	10	
Nó 4 – Sistema de válvula ativa de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Pressão	Não	- A utilidade não é fornecida por problemas no sistema de ar comprimido.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Presença de sensores de pressão.	Interrupção no funcionamento da válvula.	5	3	1	15	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de – Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	- A utilidade se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. - Vazamentos nas tubulações. - Obstruções nas tubulações.		Mau funcionamento da válvula.	5	3	1	15	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de – Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
2	Dimensão	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	Na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
3	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. -Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
4	Posição	Outro que	- Componentes mal instalados e/ou faltando. - Má conservação.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Manter a qualificação do equipamento em dia. - Presença de sensores de abertura/fechamento e sensores de travamento e destravamento.	- Contaminação do ambiente pela exposição do produto perigoso - Exposição do operador aos efeitos dos HPAPI.	5	3	3	45	- Proceder à verificação a presença da HPAPI na face externa do disco da válvula por meio da validação de limpeza.

Módulo 2: Tanque de preparação de solução aglutinante										
Nó 1 – Câmara interna de mistura										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Volume	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Avaliar e aprovar o volume adequado do recipiente, para inserir no ERU. - A tubulação flexível é semitransparente permitindo inspeção visual. - Possibilidade de visualização do nível no interior do tanque ao e monitoramento <i>on line</i> ao longo da transferência para o High Shear.	- A solução aglutinante a ser misturado no tanque, extrapolar o volume nominal da máquina.	4	1	1	4	- Aferir o volume especificado durante o FAT.
		Maior			- A solução aglutinante a ser misturado não atingir a lâmina do reator, inviabilizando o processo de homogeneização. - Aumento do custo do equipamento pelo superdimensionamento.	5	1	1	5	
2	Resistência	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Falta de consciência dos perigos.	- Avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada do recipiente, para inserir no ERU. - Avaliar e aprovar componentes elétricos e eletrônicos que apresentem o conceito ATEX.	- Explosões poderosas e destrutivas.	5	2	2	20	- As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos e fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.
3	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração do ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
4	Rugosidade	Maior	- Polimento ineficiente. - Desgaste do metal.	- Solicitar, na Especificação do Requerimento de Usuário, o polimento do metal menor que 0,5 µm. - Proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	3	3	3	27	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
Nó 2 – Bomba peristáltica										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Vazão	Não	- Tubulação flexível rompida. - Tubulação flexível obstruída. - Equipamento com defeito.	- A tubulação flexível é semitransparente permitindo inspeção visual. - Validar o equipamento antes da operação.	- Não há transferência para o High Shear. - A operação deve ser interrompida.	4	2	1	8	- Estabelecer procedimentos de verificação visual contínua ao longo do processo. - Estabelecer programas de treinamento. - Monitoramento da vazão da solução
		Menor	- Tubulação flexível rompida. - Tubulação flexível obstruída. - Equipamento com defeito (RPM baixo).		- Incremento do tempo de transferência.	3	2	2	12	
		Maior	- Equipamento com defeito (RPM alto).		- Perda de controle da velocidade de transferência, acarretando em grânulos frágeis.	5	2	2	20	

Módulo 3: Moinho granulador rotativo cônico (via úmida) - High containment

Nó 1 - Hélice										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Rotação	Menos	- Erro humano na montagem e operação. - Má conservação do equipamento.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Disponibilidade dos manuais de operação. - Trabalhadores devidamente treinados.	- Aumento no tempo de transferência do produto. - Rotação irregular com trepidação fora do normal.	4	3	2	24	- Estabelecer programas de treinamento. - Elaboração de procedimentos de verificação antes da operação. - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão.
		Mais			- Perdado controle da transferência do produto através da peneira, culminando na diminuição indesejada das partículas e não apenas a quebra dos aglomerados de pó.	5	2	2	20	- Estabelecer programas de treinamento. - Elaboração de procedimentos de verificação antes da operação. - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão.
2	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	20	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316l. - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
3	Dimensão	Maior	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Impossibilidade de montagem do equipamento.	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar o formato compatível com o tamis cônico do equipamento.
		Menor			- Baixa eficiência do processo de classificação.	4	1	1	4	- Na elaboração da ERU, solicitar o formato compatível com o tamis cônico do equipamento.
Nó 2 – Tamis										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316l. - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
2	Dimensão	Maior	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada; - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. - Escolha do tamis de tamanho de furo inadequado antes da montagem.	- Calibração do tamis em dia. - Providenciar a troca da peneira ao sinal menor sinal de má conservação. - Manter os colaboradores treinados para a montagem e operação.	- Falha no processo de classificação com a possível não quebra dos grumos de matéria-prima.	4	2	2	16	- Na elaboração da ERU, solicitar o tamanho do orifício do tamis compatível com o produto que ali será processado.
		Menor			- Moagem idejada do material.	4	2	2	16	- Na elaboração da ERU, solicitar o tamanho do orifício do tamis compatível com o produto que ali será processado.

Nó 3 - Inversor de frequência										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Sinal	Bem como	<ul style="list-style-type: none"> - Componentes mal instalados e/ou faltando. - Má conservação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a manutenção preventiva em dia. - Manter o instrumento calibrado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falha no controle da velocidade do conjunto da haste/hélice. 					<ul style="list-style-type: none"> - Verificar a disponibilidade durante Qualificação de Instalação e na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
						3	3	3	27	
		Parte de					3	3	3	
Nó 4 - Câmara de moagem										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Resistência	Menor	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Falta de consciência dos perigos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada da câmara, para inserir no ERU. 	<ul style="list-style-type: none"> - Explosões poderosas e destrutivas. 	5	2	2	20	<ul style="list-style-type: none"> - As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos e fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE SECAGEM

Relatório de Análise de Risco com metodologia integrada FMEA e HAZOP										
ID Empresa/ ID Instituto:		Etapa		Equipamentos envolvidos:				Data:		
LFO militar		Sistema de Secagem		Secador de leite fluidizado				15/11/2019		
Responsável: AG		Operações Unitárias: Secagem de pós e granulados farmacêuticos. Descrição: O processo de secagem de pó e granulados úmidos em leite fluidizado se baseia nos princípios gerais da técnica de fluidização, no qual matéria particulada está contida em um recipiente, cuja base é perfurada, permitindo que um fluxo de ar, por se tratar da secagem, passe através do leito de sólidos de baixo para cima (AULTON & TAYLOR, 2016). Os leitos fluidizados propiciam uma grande área de contato entre os sólidos e o fluxo de ar, um alto grau de mistura dos sólidos e altos coeficientes de transferência de calor e umidade entre sólidos e fluxo de ar.								
Módulo 1: Secador de leite fluidizado - High containment										
Nó 1 – Sistema de entrada de ar										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Vazão	Não	- Falhas no motor do ventilador da exaustão. - Obstrução total dos filtros. - Obstrução total da tubulação. - Válvulas na linha fechadas/bloqueadas totalmente. - Falhas nos sensores de vazão.	- A presença de sensores de vazão de ar para medir e controlar o fluxo de volume do ar de entrada - Presença de alarmes para identificar as falhas na vazão de ar de entrada.	- Interrupção do processo, podendo levar a perda do produto pelo tempo elevado da parada.	5	2	1	10	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	- Programação dos parâmetros fora da faixa ideal de processo. - Falhas no motor do ventilador da exaustão. - Obstrução parcial dos filtros. - Obstrução parcial da tubulação. - Válvulas na linha fechadas/bloqueadas parcialmente. - Falhas nos sensores de vazão.		- A baixa vazão da entrada do ar, não é suficiente para se gerar um estado de fluidificação mínimo, permanecendo no estado estacionário. - Atraso no processo de secagem.	4	2	2	16	
		Mais	- Programação dos parâmetros fora da faixa ideal de processo. Falta de integridade dos filtros - Falhas nos sensores de vazão.		- Fluidização irregular, com a maioria do ar fluindo em bolhas. - A velocidade do ar é suficiente para capturar as partículas sólidas e transportá-las para fora do topo do leito, em um processo conhecido como transporte pneumático.	4	2	2	16	
2	Posição	Outra que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- Aumento do risco de explosão pela alta pressão de comburente no interior da câmara de secagem e o aumento considerável do risco de contaminação da sala, caso o ventilador esteja instalado na entrada de ar e não na exaustão.	5	1	3	15	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
3	Pressão	Outro que	- Programação dos parâmetros fora da faixa ideal de processo. Falta de integridade dos filtros - Falhas nos sensores de vazão. - Desenho da câmara de secagem.	- A presença de sensores para medir as variações de pressão durante o processo de secagem. - Presença de alarmes para identificar as variações de pressão.	- Fluidização irregular, com a maioria do ar fluindo em bolhas. - A velocidade do ar é suficiente para capturar as partículas sólidas e transportá-las para fora do topo do leito, em um processo conhecido como transporte pneumático.	4	3	1	12	- Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT).
4	Temperatura	Menor	- Utilidade fora dos parâmetros. - Válvulas de alimentação das utilidades para controle da temperatura parcialmente bloqueadas/fechadas	- A presença de sensores para medir as variações de temperatura durante o processo de secagem. - Presença de alarmes para identificar as variações de temperatura.	- Secagem ineficiente, com impacto na qualidade do granulado a ser seco. - Umidade do granulado acima do especificado.	5	2	1	10	- Monitoramento constante da temperatura. - Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica de sensores e motores. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.
		Maior	- Trocador de calor com defeito. - Ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura. - Falha no sensor de temperatura.		- Granulado muito seco. - Deteriorização do material pelo excesso de temperatura. - Problemas de qualidade dos comprimidos obtidos.	5	2	1	10	

5	Umidade	Maior	<ul style="list-style-type: none"> - Suprimento de ar com presença de água. - Falha no secador de ar. - Falha no dreno de água condensada - Presença de vazamento na linha de ar - Mau funcionamento das válvulas de controle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensores de umidade. - Sensor de ponto de condensação. - Exposição contínua do parâmetro na IHM. - Controle automático de funcionamento das válvulas - Alarme em caso de registro de umidade fora da faixa de trabalho especificada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Condensação na área de trabalho. - Contaminação na área de trabalho. - Operação fora dos parâmetros pré-definidos. - Crescimento microbiológico. - Contaminação do produto. - Secagem ineficiente. 	4	3	1	12	<ul style="list-style-type: none"> - Manutenção periódica dos componentes. - Monitoramento dos indicadores de umidade. - Programa de calibração periódica dos sensores de umidade relativa. - Plano de manutenção preventiva. - Treinamento dos operadores.
6	Separação	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Filtros saturados. - Tubulação obstruída. - Uma ou várias válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Equipamento qualificado e verificado antes da operação. - Teste de integridade dos filtros. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interrupção ou atrasos no processo. 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Estabelecer procedimentos de inspeção visual dos filtros prévios à operação. - Estabelecer limites de saturação do filtro - Trocar periodicamente os filtros antes de chegar a saturação.
		Onde mais	<ul style="list-style-type: none"> - O filtro HEPA não foi instalado ou está rompido. 			<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação microbiológica ou particular no ar de processo. 	5	2	1	10
Nó 2 – Painel de controle										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Comunicação	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Falha nas seqüências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos. - Falha na programação de alarmes previstos no projeto. - Falha na programação de intertravamentos previstos no projeto. - Falha na programação de sensores previstos no projeto. 	<ul style="list-style-type: none"> - Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). 	<ul style="list-style-type: none"> - Elevação do risco de segurança operacional. - Eventuais danos aos equipamentos. - Eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas). 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Checar a comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a Qualificação de Instalação.
2	Acesso	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - Falhas no software do sistema de supervisão e controle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exigência de controle de acesso durante as negociações de compra. - Definição de acesso aos operadores pelos Coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação). - Impressão de dados do processo. - Arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto. - Proteção eletrônica de dados (criptografia). 	<ul style="list-style-type: none"> - Permitir de acessos à funções não autorizadas. - Permitir alteração de dados arquivados. - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas. 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Checar a lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a Qualificação de Operação.
		Não			<ul style="list-style-type: none"> - Não permitir o acesso aos arquivos de dados. - Não rastrear a alteração de dados de parâmetros durante o processo. - Não permitir impressão de dados. - Não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto. 	5	2	1	10	
Nó 3 – Câmara de secagem										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Volume	Menor	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do componente do equipamento inadequada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliar e aprovar o volume adequado da câmara de secagem, para inserir no ERU. 	<ul style="list-style-type: none"> - O material a ser processado extrapolar o volume nominal da máquina. 	4	1	1	4	<ul style="list-style-type: none"> - Aferir o volume especificado durante o FAT.
		Maior			<ul style="list-style-type: none"> - Aumento do custo do equipamento pelo superdimensionamento. 	5	1	1	5	
2	Resistência	Menor	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Falta de consciência dos perigos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada do recipiente, para inserir no ERU. - Avaliar e aprovar componentes que apresentem o conceito ATEX. 	<ul style="list-style-type: none"> - Explosões poderosas e destrutivas. 	5	2	2	20	<ul style="list-style-type: none"> - As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos e fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.

3	Composição	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica). 	5	2	2	20	<ul style="list-style-type: none"> - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
4	Rugosidade	Maior	<ul style="list-style-type: none"> - Polimento ineficiente. - Desgaste do metal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Solicitar, na ERU, o polimento do metal menor que 0,5 µm. - Proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva). 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica). 	3	3	3	27	<ul style="list-style-type: none"> - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
5	Vedação	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Falhas nos encaixes de peças metálicas e não metálicas. - Falhas nas utilidades como energia elétrica e ar comprimido. - Falhas na operação do sistema de válvula. - Má conservação ou má qualidade de materiais que compõem os selos de vedação. - Montagem incorreta dos componentes do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Na ERU, solicitar tecnologia adequada da contenção do sistema. - Verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes analíticos. - Manter em dia a qualificação e manutenção preventiva do equipamento e a calibração dos sensores. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposição ocupacional de materiais potentes e/ou tóxicos que podem provocar efeitos de mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e efeitos no sistema reprodutivo, permanentes e potencialmente graves, mesmo em doses baixas. 	5	2	5	50	<ul style="list-style-type: none"> - Solicitar a quantificação do limite de exposição do HPAPI processados na planta, na validação de limpeza.
Nó 4 – Filtro de processo										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Composição	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - ERU, inadequada. - A aprovação da construção do componente do equipamento inadequada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento. - Manter a qualificação do equipamento em dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inviabiliza o processo de limpeza em sistema fechado. 	5	2	2	20	<ul style="list-style-type: none"> - Verificar a disponibilidade durante Qualificação de Instalação.
2	Pressão	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Sistema de ar comprimido com problemas. - Vazamento na linha de fornecimento da utilidade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alarmes na tela do sistema de controle - Monitoramento do diferencial de pressão por sensores. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interrupção do processo. - Entupimento dos filtros, alterando a dinâmica de vazão e pressão no sistema. 	4	2	1	8	<ul style="list-style-type: none"> - Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica de sensores, das válvulas e utilidades. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.
		Tarde	<ul style="list-style-type: none"> - Falhas no sistema de controle de ativação da purga 		<ul style="list-style-type: none"> - Interrupção do processo. - Entupimento dos filtros, alterando a dinâmica de vazão e pressão no sistema. 	4	2	1	8	
		Maior	<ul style="list-style-type: none"> - Falhas nas válvulas e tubulações. - Falha no sensor de pressão. 		<ul style="list-style-type: none"> - Danos na estrutura do cartucho filtrante e contaminação no interior da câmara. 	5	2	1	10	

Nó 5 – Sistema de exaustão										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Separação	Não	- Filtros saturados. - Tubulação obstruída. - Uma ou várias válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas.	- Equipamento qualificado e verificado antes da operação. - Teste de integridade dos filtros.	- Interrupção ou atrasos no processo.	5	2	1	10	- Estabelecer procedimentos de inspeção visual dos filtros prévios à operação. - Estabelecer limites de saturação do filtro. - Trocar periodicamente os filtros antes de chegar a saturação.
		Onde mais	- O filtro HEPA não foi instalado ou está rompido. - Vazamentos das tubulações.		- Contaminação ambiental e ocupacional com partículas de HPAPI.	5	2	1	10	- Estabelecer procedimentos de inspeção visual dos filtros e tubulações, prévias à operação.
2	Ruído	Maior	- Ruído magnético: forças magnéticas que atuam no espaço entre o rotor e o estator. - Ruído mecânico: desequilíbrio do motor, rolamentos, atrito da escova, atrito entre os componentes dos estatores e rotores ou ruído dos componentes soltos. - Ruído aerodinâmico: Causado pelo movimento das pás do rotor contra elementos estacionários, o que produz vórtices e fluxo turbulento.	- Detector de vibração e exibição de alarmes na tela do sistema. - Manutenções preventivas regulares e qualificações em dia.	- A exposição ocupacional ao ruído - Possíveis falhas mecânicas no ventilador do exaustor, previamente sinalizadas pela presença anormal de ruídos no componente.	2	3	2	12	- Na elaboração da ERU, solicitar o silenciador do ventilador.
3	Rotação	Não	- Componentes danificados (danos aparentes). - Falha no motor. - Falta de energia elétrica ou ar comprimido (utilidades).	- Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). - Checar as seqüências operacionais previstas nos manuais dos equipamentos durante a Qualificação de Operação.	- Eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas). - Queda de produtividade.	4	2	1	8	- Montagem e instalação dos equipamentos pelos próprios fabricantes ou por empresas especializadas. - Manual de operação (exigência durante a negociação de compra).
		Reverso	- Falha nas seqüências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos. - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas. - Componentes mal conectados (encaixes, soldas, fios, cabos, clamps).	- Verificar o estado de conservação dos componentes durante a Qualificação de Instalação.	- Funcionalidade do equipamento comprometida. - Elevação dos riscos de segurança operacional. - Descumprir a padronização dos processos. - Produtos fora das especificações. - Atrasos ou perdas de produtos. - Elevação do risco de acidentes.	5	1	1	5	

APÊNDICE D – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE CALIBRAÇÃO

Relatório de Análise de Risco com metodologia integrada FMEA e HAZOP										
ID Empresa/ ID Instituto:	Etapa	Equipamentos envolvidos:							Data:	
LFO militar	Sistema de Calibração	Moinho granulador rotativo cônico; Sistema de transporte pneumático com coluna suporte e Containers de BIN.							30/11/2019	
Responsável: AG	Operações Unitárias: Transferência entre equipamentos e calibração de granulado seco									
	Descrição: Após a secagem, os grânulos são calibrados em um moinho de tamanho de malha pré-definido. Uma tela retém os grânulos na câmara, onde um rotor de alta velocidade está girando. Grânulos menores que o tamanho do orifício da tela passam rapidamente com pouca trituração, enquanto grânulos maiores são mantidos na câmara de moagem e sujeitos a impacto e cisalhamento, até que sejam pequenos o suficiente para passar pelos orifícios da tela e sair da câmara de moagem (HAPGOOD et al., 2010). Os sistemas de transportadores pneumáticos, a pressão negativa é gerada em um ponto ou recipiente de alimentação por uma bomba de vácuo conectada por meio de tubulações. Para manter o vácuo, o sistema é operado fechado. A mistura produto-gás flui através de uma válvula de entrada de produto e entra na câmara do equipamento do transportador a vácuo. O ciclo de sucção termina quando a câmara de separação é preenchida com o produto. A descarga no sistema conectado inicia a operação quando a válvula de saída do produto é aberta e, em vez de uma pressão negativa, a direção do fluxo de gás é revertida por meio de ar comprimido (ou nitrogênio). Quaisquer componentes finos conectados ao filtro são limpos para que o filtro seja limpo e pronto para o próximo ciclo de sucção (ISPE, 2016).									
Módulo 1: Moinho granulador rotativo cônico - High containment com coluna de suporte										
Nó 1 – Hélice										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Rotação	Menos	<ul style="list-style-type: none"> - Erro humano na montagem e operação. - Má conservação do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a manutenção preventiva em dia. - Disponibilidade dos manuais de operação. - Trabalhadores devidamente treinados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento no tempo de transferência do produto. - Rotação irregular com trepidação fora do normal 	4	3	2	24	<ul style="list-style-type: none"> - Estabelecer programas de treinamento. - Elaboração de procedimentos de verificação antes da operação. - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão.
		Mais				<ul style="list-style-type: none"> - Perda do controle da transferência do produto através da peneira, culminando na diminuição indesejada das partículas e não apenas a calibração dos granulados secos. 	5	2	2	
2	Composição	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a qualificação do equipamento em dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica). 	5	2	2	20	<ul style="list-style-type: none"> - Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
3	Dimensão	Maior	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a qualificação do equipamento em dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Impossibilidade de montagem do equipamento. 	5	1	1	5	<ul style="list-style-type: none"> - Na elaboração da ERU, solicitar o formato compatível com o tamis cônico do equipamento.
		Menor				<ul style="list-style-type: none"> - Baixa eficiência do processo de calibração. 	4	1	1	
Nó 2 – Tamis										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Composição	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a qualificação do equipamento em dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica). 	5	2	2	20	<ul style="list-style-type: none"> - Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.

2	Dimensão	Maior	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento. - Escolha do tamis de tamanho de furo inadequado.	- Manter a calibração do tamis em dia. - Providenciar a troca da peneira ao sinal menor sinal de má conservação. - Manter os colaboradores treinados para a montagem e operação.	- Falha no processo de classificação com a possível não quebra dos grumos de matéria-prima.	4	2	2	16	- Na elaboração da ERU, solicitar o tamanho do orifício do tamis compatível com o produto que ali será processado.
		Menor			- Moagem idesejada do material.	4	2	2	16	
Nó 3 - Inversor de frequência										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Sinal	Bem como	- Componentes mal instalados e/ou faltando. - Má conservação.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Manter o instrumento calibrado.	- Falha no controle da velocidade do conjunto da haste/hélice.					- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de - Instalação e na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
						3	3	3	27	
		Parte de				3	3	3	27	
Nó 4 – Sistema de válvula ativa de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Pressão	Não	- A utilidade não é fornecida por problemas no sistema de ar comprimido.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Presença de sensores de pressão.	Interrupção no funcionamento da válvula.	5	3	1	15	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de - Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	- A utilidade se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. - Vazamentos nas tubulações. - Obstruções nas tubulações.		Mau funcionamento da válvula.	5	3	1	15	
2	Dimensão	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	Na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
3	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316l. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Contaminação dos produtos (cruzada, ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
4	Posição	Outro que	- Componentes mal instalados e/ou faltando. - Má conservação.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Manter a qualificação do equipamento em dia. Presença de sensores de abertura/fechamento e sensores de travamento e destravamento.	- Contaminação do ambiente pela exposição do produto perigoso - Exposição do operador aos efeitos dos HPAPI.	5	3	3	45	- Proceder à verificação a presença da HPAPI na face externa do disco da válvula por meio da validação de limpeza.

Módulo 2: Sistema de transporte pneumático - High containment.										
Nó 1: Sistema de vácuo										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Pressão	Não	- Falhas nas válvulas e tubulações - Falha no sensor de pressão. - Componentes danificados (danos aparentes). - Falha no motor	- Presença de alarmes na tela do sistema de controle - Monitoramento do diferencial de pressão por sensores.	- Eventuais retrabalhos. - Atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas) - Queda de produtividade.	4	2	1	8	- Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menor	- Componentes mal conectados (encaixes, soldas, fios, cabos, clamps). - Falta de energia elétrica ou ar comprimido (utilidades). - Falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos. - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas.			4	2	1	8	
Módulo 3: Contêiner tipo BIN - High containment.										
Nó 1 – Câmara interna										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. -Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	10	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
						5	2	2	10	
2	Dimensão	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- O volume do contêiner não ser suficiente para armazenar	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que o volume da câmara interna do BIN seja compatível com o volume do produto que ali será armazenado/processado.
						5	1	1	5	
Nó 2 – Sistema de válvula passiva de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Dimensão	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	Na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
						5	2	1	10	
2	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. -Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
						5	2	2	20	

APÊNDICE E – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE MISTURA FINAL

Relatório de Análise de Risco com metodologia integrada FMEA e HAZOP										
ID Empresa/ ID Instituto:		Etapa		Equipamentos envolvidos:				Data:		
LFO militar		Sistema de Mistura final		Misturador tipo BIN e Contêiner tipo BIN.				15/12/2019		
Responsável: AG		Operações Unitárias:								
		Descrição: Quando o misturador tomba, o leito se dilata (expansão do leito). Isso possibilita que as partículas se desloquem para regiões inferiores pela influência da força gravitacional, promovendo a mistura por difusão. A maior parte do processo de mistura ocorrerá próximo à superfície do leito, onde os gradientes de velocidade são mais altos e o leito está mais dilatado. Durante uma operação de mistura, provavelmente ocorrerão todos os três mecanismos de mistura. O mecanismo predominante e a extensão da ocorrência de cada mecanismo dependerão do tipo de misturador (condições do processo de mistura: nível de carga, velocidade etc.), das características intrínsecas das partículas e das propriedades de fluxo dos componentes da mistura de pós (AULTON & TAYLOR, 2016). Segundo Aulton & Taylor (2016) quando partículas se movimentam no misturador, ocorre fricção de umas com as outras e esse atrito pode gerar cargas estáticas. Isso favorece a formação de "aglomerados", afeta a mistura por difusão e promove a adesão do material às superfícies da máquina ou dos recipientes. Para evitar que isso aconteça, os misturadores devem estar adequadamente aterrados (fio-terra) para dissipar a carga estática e o processo deve ser realizado em umidade relativa superior a aproximadamente 40% (não muito superior a esse valor).								
Módulo 1: Misturador de BIN										
Nó 1 – Painel de controle										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Comunicação	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos. - Falha na programação de alarmes previstos no projeto. - Falha na programação de intertravamentos previstos no projeto. - Falha na programação de sensores previstos no projeto. 	<ul style="list-style-type: none"> - Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). 	<ul style="list-style-type: none"> - Elevação do risco de segurança operacional. - Eventuais danos aos equipamentos. - Eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas). 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Checar a comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a Qualificação de Instalação.
2	Acesso	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - Falhas no software do sistema de supervisão e controle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exigência de controle de acesso durante as negociações de compra. - Definição de acesso aos operadores pelos Coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação). - Impressão de dados do processo. - Arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto. - Proteção eletrônica de dados (criptografia). 	<ul style="list-style-type: none"> - Permitir de acessos à funções não autorizadas. - Permitir alteração de dados arquivados. - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas. 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Checar a lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a Qualificação de Operação.
		Não				<ul style="list-style-type: none"> - Não permitir o acesso aos arquivos de dados. - Não rastrear a alteração de dados de parâmetros durante o processo. Não permitir impressão de dados. Não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto. 	5	2	1	
Nó 2 – Unidade de mistura										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Velocidade	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de energia elétrica ou ar comprimido (utilidades). - Componentes danificados (danos aparentes) e falha no motor. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manter a manutenção preventiva em dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Eventuais retrabalhos. - Atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas) - Queda de produtividade. 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Intertravamentos de segurança integrados aos controles para impedir/interrromper a operação se as condições de segurança não forem atendidas. - Os misturadores devem estar adequadamente aterrados (fio-terra) para dissipar a carga estática. - Processo deve ser realizado em umidade relativa superior a aproximadamente 40% (não muito superior a esse valor).
		Maior	<ul style="list-style-type: none"> - Falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilidade dos manuais de operação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uma velocidade de rotação muito alta fará com que o material fique aderido às paredes do misturador pela força centrífuga 	3	3	2	18	
		Menor	<ul style="list-style-type: none"> - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Trabalhadores devidamente treinados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uma velocidade muito baixa não será capaz de gerar suficiente expansão do leito e haverá uma escassa mistura por cisalhamento. 	3	3	2	18	

2	Posição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- FAT; Start up dos equipamentos pelo fabricante.	- Problemas de encaixe dos BINs; Impossibilidade de mistura do produto.	5	1	1	5	- Verificar, na Qualificação de Instalação, o dimensional e o estado de conservação da estrutura "U".
Módulo 2: Contêiner tipo BIN - High containment.										
Nó 1 – Câmara interna										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	10	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
2	Dimensão	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- O volume do contêiner não ser suficiente para armazenar	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que o volume da câmara interna do BIN seja compatível com o volume do produto que ali será armazenado/processado.
Nó 2 – Sistema de válvula passiva de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Dimensão	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	Na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
2	Composição	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado; - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.

APÊNDICE F – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE COMPRESSÃO

Relatório de Análise de Risco com metodologia integrada FMEA e HAZOP										
ID Empresa/ ID Instituto:		Etapa	Equipamentos envolvidos:					Data:		
LFO militar		Sistema de Compressão	Compressora rotativa e Coluna elevatória para BIN, Contêiner tipo BIN e Contêiner para comprimidos					30/12/2019		
Responsável: AG		Operações Unitárias: Compressão de comprimidos com testes de controle em processo (peso, dureza, dimensão).								
		Descrição: A técnica dominante de formação de comprimidos, embora procedimentos alternativos estejam em uso, como indicado na definição de comprimidos, é pela compressão de pó, isto é, forçando as partículas à grande proximidade entre elas por compressão confinada. Isso permite que as partículas adiram em um espécime sólido poroso, de geometria definida. A compressão ocorre em um matriz pela ação de dois punções, o inferior e o superior, pelos quais a força de compressão é aplicada. A compressão do pó é definida como a redução em volume de um pó, devido à aplicação de uma força. Por causa da proximidade aumentada das superfícies das partículas obtida durante a compressão, formam-se ligações entre as partículas, que fornecem coesão ao pó, isto é, forma-se um compacto. A compactação é definida como a formação de um espécime sólido de geometria definida por compressão de pó (AULTON & TAYLOR, 2016).								
Módulo 1: Compressora rotativa - High containment										
Nó 1 – Sistema de válvula ativa de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Pressão	Não	- A utilidade não é fornecida por problemas no sistema de ar comprimido.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Presença de sensores de pressão.	Interrupção no funcionamento da válvula.	5	3	1	15	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de – Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	- A utilidade se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. - Vazamentos nas tubulações. - Obstruções nas tubulações.		Mau funcionamento da válvula.	5	3	1	15	
2	Dimensão	Outro que	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	Na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
3	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Contaminação dos produtos (cruzada, ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
4	Posição	Outro que	- Componentes mal instalados e/ou faltando, - Má conservação.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Manter a qualificação do equipamento em dia. Presença de sensores de abertura/fechamento e sensores de travamento e destravamento.	- Contaminação do ambiente pela exposição do produto perigoso - Exposição do operador aos efeitos dos HPAPI.	5	3	3	45	- Proceder à verificação a presença da HPAPI na face externa do disco da válvula por meio da validação de limpeza.

Nó 2 – Painel de controle										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Comunicação	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Falha nas sequências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos. - Falha na programação de alarmes previstos no projeto. - Falha na programação de intertravamentos previstos no projeto. - Falha na programação de sensores previstos no projeto. 	<ul style="list-style-type: none"> - Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). 	<ul style="list-style-type: none"> - Elevação do risco de segurança operacional. - Eventuais danos aos equipamentos. - Eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas). 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Checar a comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a Qualificação de Instalação.
2	Acesso	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - Falhas no software do sistema de supervisão e controle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exigência de controle de acesso durante as negociações de compra. - Definição de acesso aos operadores pelos Coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação). - Impressão de dados do processo. - Arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto. - Proteção eletrônica de dados (criptografia). 	<ul style="list-style-type: none"> - Permitir de acessos à funções não autorizadas. - Permitir alteração de dados arquivados. - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas. 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Checar a lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a Qualificação de Operação.
		Não			<ul style="list-style-type: none"> - Não permitir o acesso aos arquivos de dados. - Não rastrear a alteração de dados de parâmetros durante o processo. Não permitir impressão de dados. Não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto. 	5	2	1	10	
Nó 3 – Alimentação										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Transferência	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do sistema de alimentação inadequado. - Aprovação inadequada do recebimento desse componente. - Avarias e má instalação do sistema de alimentação. 	<ul style="list-style-type: none"> - A realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT). - Checagem das sequências operacionais previstas nos manuais dos equipamentos durante a Qualificação de Operação. - Verificar do estado de conservação dos componentes durante a Qualificação de Instalação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Separação dos componentes do pó/granulado, sendo prejudicial ao processo (vácuo). - Contaminação do operador e meio ambiente, por se tratar de processo aberto, não indicado para manipulação de medicamentos contendo HPAPI (manual). 	5	1	2	10	<ul style="list-style-type: none"> - Na ERU, solicitar que a alimentação da máquina seja por gravidade em sistema fechado. - Na alimentação por gravidade, avaliar o pé direito adequado, para elevação do recipiente com auxílio de coluna na sala de compressão.
Nó 4 – Estação de compressão										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Posição	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - Componentes mal instalados. - Componentes não intercambiáveis e avarias no equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alarme sonoro e visual de parada de máquina. - Indicação de parada no CLP. 	<ul style="list-style-type: none"> - Comprometimento do acionamento - Alterações nos parâmetros de qualidade dos comprimidos como dureza, peso e espessura. - Eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas) - Queda de produtividade. 	4	3	1	12	<ul style="list-style-type: none"> - Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica da estação de compressão. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.
2	Sinal	Menor	<ul style="list-style-type: none"> - Instrumento não calibrado ou defeituoso. 	<ul style="list-style-type: none"> - Para obter dados confiáveis, a calibração dos sinais, a resolução dos sistemas de medição e a reprodutibilidade dos valores devem ser cuidadosamente consideradas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de controle real na força de compressão aplicada durante o processo, ou seja, do controle do peso, da dureza, das dimensões e da presença de metais. 	3	2	4	24	<ul style="list-style-type: none"> - Qualificação do equipamento. - Estabelecimento de plano de manutenção de sensores. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.

3	Velocidade	Maior	- Falha no motor. - Falha no inversor de frequência. - Ajuste de velocidade inadequado. - Falha no monitoramento da velocidade.	- Funções e parâmetros da velocidade continuamente checados e informados no CLP em caso de desvios.	- Afeta o comportamento da consolidação do pó, podendo causar capeamento. - Favorece a as variações de conteúdo. - Diminui que o período que o molde permanece sob a unidade de preenchimento. -Clivagem. - Aderência. - Laminação. - Maior força de ejeção durante a compactação do pó, indicativa de alto atrito na interface da parede do molde, podendo danificar o tablet e reduzir a vida útil das ferramentas ao desgastá-lo. - A dureza do comprimido diminui.	5	2	2	20	- Uma pequena porcentagem em peso de lubrificante de limite é rotineiramente adicionada às formulações farmacêuticas para reduzir a força de ejeção durante a formação de comprimidos, causada pelo aumento da velocidade de compressão, uma prática conhecida como "lubrificação interna". - A melhoria oferecida pela sucção nos fenômenos de preenchimento da matriz pode ajudar na seleção dos parâmetros do processo para maximizar a velocidade operacional de uma prensa rotativa. - Impor uma velocidade circunferencial máxima para cada velocidade de fluidez do pó, para garantir o preenchimento uniforme do molde.
		Menor				3	2	2	12	
		Não	- A utilidade não é fornecida (energia elétrica). - Utilidade encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (energia elétrica). - Falha no motor.	- Funções e parâmetros da velocidade continuamente checados e informados no CLP em caso de desvios.	- Queda de produtividade e eventuais dificuldades para cumprir a programação de produção.	5	2	2	20	- Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica da compressora. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.
Nó 05 – Conjunto de punções e matrizes										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Dimensão	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do componente do equipamento inadequada; - Aprovação inadequada do recebimento do componente do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Inviabilidade de montagem do conjunto punções/matrizes. - Problemas de qualidade dos comprimidos fabricados.	5	2	2	20	- Na elaboração da ERU, solicitar que todas as medidas desses ferramentais conforme normas internacionais de padronização de medidas. - Para medidas que possuem dependência direta com o medicamento fabricado como o diâmetro da ponta dos punções ou diâmetro interno da matriz, solicitar no ERU de forma harmonizada.
2	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada do recebimento do equipamento. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material.
Nó 06 – Isoladores do processo de compressão										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Vedação	Não	- Teste de integridade feito de maneira errada. - Montagem errada das luvas. - Presença de furo nas luvas. - Má vedação das RTP. - Falhas das gaxetas infláveis e nas válvulas que controlam o fluxo de ar para os selos infláveis. - Má qualidade dos materiais de tubulações abastece todo o interior do sistema isolador, das gaxetas infláveis das portas, das conexões, dos flaps das luvas, e das portas de serviço.	- Na ERU, de tecnologia adequada da contenção do sistema; - Verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes analíticos. - Manter a qualificação, a calibração dos sensores e a manutenção preventiva em dia.	- Exposição ocupacional e ambiental, pois em caso de perda de integridade do RABS, tem-se o risco de exposição do HPAPI.	5	2	5	50	-Solicitar a quantificação do limite de exposição do HPAPI processados na planta, na validação de limpeza.

2	Queda de pressão	Não	- Tubulação obstruída. - Válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas. - Motor de exaustão danificado.	- Reguladores de pressão e sensores de diferencial de pressão. - Mensagens de alarme são exibidas no CLP quando ocorrem variações irregulares.	- Não retira pó em suspensão no interior da cabine de compressão. - Contaminação ocupacional.	5	2	1	10	- Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica da compressora. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.
		Mais	- O filtro HEPA não foi instalado ou está rompido. - Ajuste da força de exaustão inadequada.		- Danos na estrutura do elemento filtrante. - Contaminação ambiental.	5	2	1	10	
		Menos	- Filtros saturados. - Válvulas na linha estão parcialmente bloqueadas. - Ajuste da força de exaustão inadequada.		- Não retira pó em suspensão no interior da cabine de compressão. - Contaminação ocupacional.	5	2	1	10	
3	Separação	Não	- Filtros saturados. - Tubulação obstruída. - Uma ou várias válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas.	- Equipamento qualificado e verificado antes da operação. - Teste de integridade dos filtros.	- Interrupção ou atrasos no processo.	5	2	1	10	- Estabelecer procedimentos de inspeção visual dos filtros prévios à operação. - Estabelecer limites de saturação do filtro. - Trocar periodicamente os filtros antes de chegar a saturação.
		Onde mais	- O filtro HEPA não foi instalado ou está rompido. - Vazamentos das tubulações.		- Contaminação ambiental e ocupacional com partículas de HPAPI.	5	2	1	10	- Estabelecer procedimentos de inspeção visual dos filtros e tubulações, prévios à operação.
Módulo 2: Coluna de elevatória de BIN										
Nó 1 – Coluna										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Dimensão	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada da ERU e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- Impossibilidade de se atingir o ponto de acoplamento com o equipamento que receberá o material por gravidade.	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que a altura máxima da coluna seja compatível com altura do ponto do acoplamento do equipamento que receberá o HPAPI.
		Maior			- Inviabilidade da instalação na coluna na área.	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que a altura máxima da coluna seja compatível com altura do pé direito da sala onde a coluna será instalada.
2	Pressão	Não	- A utilidade não é fornecida por problemas no sistema de ar comprimido.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Presença de sensores de pressão.	Interrupção no funcionamento da coluna.	4	3	1	12	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de – Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	- A utilidade se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. - Vazamentos nas tubulações. - Obstruções nas tubulações.		Mau funcionamento da coluna.	4	3	1	12	
Módulo 3: Contêiner tipo BIN - High containment										
Nó 1 – Câmara interna										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316l. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	10	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.

2	Dimensão	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada da ERU e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- O volume do contêiner não ser suficiente para armazenar	5	1	1	5	- Na elaboração da a ERU, solicitar que o volume da câmara interna do BIN seja compatível com o volume do produto que ali será armazenado/processado.
Nó 2 – Sistema de válvula passiva de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Dimensão	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	Na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
2	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316l. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.

APÊNDICE G – RELATÓRIO DE ANÁLISE DE RISCO UTILIZANDO A FERRAMENTA INTEGRADA DE HAZOP E FMEA PARA O SISTEMA DE REVESTIDORA

Relatório de Análise de Risco com metodologia integrada FMEA e HAZOP										
ID Empresa/ ID Instituto:		Etapa		Equipamentos envolvidos:				Data:		
LFO militar		Sistema de Revestimento		Contêiner tipo BIN para comprimidos e Máquina de revestimento e Coluna elevatória de BIN.				15/01/2020		
Responsável: AG		Operações Unitárias: Transferência de materiais entre o RGI e o equipamento e vice versa; aplicação de revestimento de películas nos núcleos.								
		Descrição: O processo de revestimento de filme envolve depositar e secar consistentemente uma formulação de revestimento uniforme na superfície de um substrato, de modo a formar um filme uniforme. Assim, para um bom revestimento de comprimidos, o controle dos parâmetros do processo é muito importante. Um processo de revestimento de filme mal desenvolvido pode resultar em vários defeitos do comprimido, como lascas, erosão das bordas, entrelaçamento, variação de cor de comprimido para comprimido, baixa solubilidade, elegância e estabilidade do produto (NAYAK; ELCHIDANA; SAHU, 2017).								
Módulo 01 - Revestidora - High containment										
Nó 1 – Sistema de válvula ativa de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Pressão	Não	- A utilidade não é fornecida por problemas no sistema de ar comprimido.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Presença de sensores de pressão.	Interrupção no funcionamento da válvula.	5	3	1	15	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de – Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	- A utilidade se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. - Vazamentos nas tubulações. - Obstruções nas tubulações.		Mau funcionamento da válvula.	5	3	1	15	
2	Dimensão	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	Na elaboração da ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
3	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316l. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Contaminação dos produtos (cruzada, ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
4	Posição	Outro que	- Componentes mal instalados e/ou faltando, - Má conservação.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Manter a qualificação do equipamento em dia. Presença de sensores de abertura/fechamento e sensores de travamento e destravamento.	- Contaminação do ambiente pela exposição do produto perigoso - Exposição do operador aos efeitos dos HPAPI.	5	3	3	45	- Proceder à verificação a presença da HPAPI na face externa do disco da válvula por meio da validação de limpeza.
Nó 2 – Painel de controle										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Comunicação	Não	- Falha nas seqüências operacionais definidas nos manuais dos equipamentos. - Falha na programação de alarmes previstos no projeto. - Falha na programação de intertravamentos previstos no projeto. - Falha na programação de sensores previstos no projeto.	- Realização de testes funcionais na presença do fabricante (SAT).	- Elevação do risco de segurança operacional. - Eventuais danos aos equipamentos. - Eventuais retrabalhos, atrasos e perdas de produtos (produtos fora das especificações técnicas).	5	2	1	10	- Checar a comunicação entre CLP/Atuadores/CLP para cada ponto de entrada/saída analógica/digital prevista no projeto, durante a Qualificação de Instalação.

2	Acesso	Outro que	- Falhas no software do sistema de supervisão e controle.	<ul style="list-style-type: none"> - Exigência de controle de acesso durante as negociações de compra. - Definição de acesso aos operadores pelos Coordenadores de produção (de acordo com o treinamento e capacitação). - Impressão de dados do processo. - Arquivo dos registros impressos junto com dossiê do produto. - Proteção eletrônica de dados (criptografia). 	<ul style="list-style-type: none"> - Permitir de acessos à funções não autorizadas. - Permitir alteração de dados arquivados. - Permitir a inserção de parâmetros fora das faixas especificadas. 	5	2	1	10	<ul style="list-style-type: none"> - Checar a lógica de gestão de acessos de pessoas aos sistemas de controle durante a Qualificação de Operação.
		Não				<ul style="list-style-type: none"> - Não permitir o acesso aos arquivos de dados. - Não rastrear a alteração de dados de parâmetros durante o processo. - Não permitir impressão de dados. - Não fornecimento de um descritivo de telas previstas no projeto. 	5	2	1	
Nó 03 – Sistema de pulverização de solução/suspensão de revestimento										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Dimensão	Outro que	<ul style="list-style-type: none"> - ERU inadequada. - Aprovação da construção do componente do equipamento inadequada. - Má instalação da pistola. - Avarias na pistola. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de alarmes sonoros e visuais para evidenciar situações irregulares. - Manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário. - Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diferenças na distribuição do tamanho das gotículas, na forma da pulverização e na distribuição das gotículas dentro da pulverização. - Aumento os valores de rugosidade da superfície (<i>Orange peel</i>). 	4	2	1	8	<ul style="list-style-type: none"> - Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica de sensores e motores. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.
		Maior				<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da distância da pistola de pulverização a partir do ponto de revestimento, aumenta o diâmetro médio das gotículas por coalescência. - Aumento os valores de rugosidade da superfície (<i>Orange peel</i>). 	4	2	1	
2	Pressão	Não	<ul style="list-style-type: none"> - A utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (ar comprimido e energia elétrica). 	<ul style="list-style-type: none"> - Reguladores de pressão e sensores de diferencial de pressão estão presentes no sistema e alertam para valores de pressão específicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interrupção do processo. - Atrasos de programação. - Perda de produto. 	4	2	2	16	<ul style="list-style-type: none"> - Para esses tipos de sistemas, é obrigatório que o sistema seja calibrado regularmente para garantir que todas as pistolas de pulverização ofereçam a mesma quantidade de suspensão.
		Menos				<ul style="list-style-type: none"> - Parâmetro de operação errado. - Entupimentos ou avarias na pistola. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento do tamanho médio das gotículas. - Aumento da rugosidade da superfície do filme (<i>Orange peel</i>). - <i>Picking</i> - Destacamento local do revestimento, expondo o núcleo, após o afastamento de comprimidos previamente aderidos (<i>Twinning</i>). - Revestimento com crateras, expondo a superfície do comprimido (<i>Erosion/Cratering</i>). 	4	2	
		Mais	<ul style="list-style-type: none"> - Parâmetro de operação errado. 		<ul style="list-style-type: none"> - Reduzir a resistência mecânica do comprimido revestido. - Aumento da tensão interna, causando uma maior incidência de divisão da borda do filme. 	5	2	2	20	

3	Vazão	Não	- Entupimentos na pistola. - A utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (ar comprimido e energia elétrica).	- Manutenção preventiva. - Treinamento dos operadores.	- Interrupção do processo. - Atrasos de programação. - Perda de produto.	4	2	2	16	- Para esses tipos de sistemas, é obrigatório que o sistema seja calibrado regularmente para garantir que todas as pistolas de pulverização ofereçam a mesma quantidade de suspensão.
		Maior	- Parâmetro de operação errado. - Falta de calibração.	- Presença de Sensores e alarmes. - Manter a massa ar/líquido até um valor em torno de 4 para 1.	- Efeito inadequado de secagem. - Aumento do tamanho médio das gotículas. - Entrelaçamento. - Aderência. - Casca de laranja.	4	2	2	16	
Nó 04 – Câmara de revestimento										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Velocidade	Menos	- Programação da velocidade inadequada. - Falhas no motor e falhas no inversor de frequência.	- Sensores velocidade e alarmes. Qualificação de Instalação e Operação.	- Maior período de exposição do leito de comprimidos na zona de pulverização, ocasionando <i>Erosion/Cratering</i> (Erosão) e <i>Picking</i> (Aderência).	5	2	2	20	- Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica de sensores e motores. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação
		Mais			- Os núcleos podem sofrer um desgaste excessivo, provocando <i>Chipping</i> (Lascamento).	4	2	2	20	
2	Volume	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do componente do equipamento inadequada.	- Avaliar e aprovar o volume adequado para inserir no ERU.	- O material a ser processado extrapolar o volume nominal da máquina.	4	1	1	4	- Aferir o volume especificado durante o FAT.
		Maior			- Aumento do custo do equipamento pelo superdimensionamento.	4	1	1	4	
3	Resistência	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Falta de consciência dos perigos.	- Avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada do recipiente, para inserir no ERU. - Avaliar e aprovar componentes elétricos e eletrônicos que apresentem o conceito ATEX.	- Explosões poderosas e destrutivas.	5	2	2	20	- As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos e fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.
4	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração do Requerimento do usuário, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
5	Rugosidade	Maior	- Polimento ineficiente. - Desgaste do metal.	- Solicitar, na ERU, o polimento do metal menor que 0,5 µm. - Proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	3	3	3	27	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
6	Vedação	Não	- Falhas nos encaixes de peças metálicas e não metálicas. - Falhas nas utilidades como energia elétrica e ar comprimido. - Falhas na operação do sistema de válvula. - Má conservação ou má qualidade de materiais que compõem os selos de vedação. - Montagem incorreta dos componentes do equipamento.	- Na ERU, solicitar tecnologia adequada da contenção do sistema. - Verificar a procedência do material solicitado, pela avaliação de certificados de fornecedores ou testes analíticos. - Manter em dia a qualificação e manutenção preventiva do equipamento e a calibração dos sensores.	- Exposição ocupacional de materiais potentes e/ou tóxicos que podem provocar efeitos de mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e efeitos no sistema reprodutivo, permanentes e potencialmente graves, mesmo em doses baixas.	5	2	5	50	-Solicitar a quantificação do limite de exposição do HPAPI processados na planta, na validação de limpeza.

Nó 05 – Unidade de aquecimento, resfriamento, ventilação e exaustão de ar										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações/ Observações
1	Temperatura	Maior	<ul style="list-style-type: none"> - Ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura. - Tempo de aquecimento longo. - Falha no resfriamento. - Falha no trocador de calor. - Falha na válvula de balanceamento. - Falha no monitoramento automático da temperatura. - Falha no sensor de monitoramento de temperatura. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensores de temperatura. - Indicação de variações de temperatura no CLP. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uma camada seca se formará instantaneamente na superfície da gota impedindo a retirada da umidade. - Efeito de casca de laranja - Orange peel/Roughness. - Blistering/Wrinkling (bolhas). - Pitting (buracos). - Dulling/Blooming (opacidade). 					<ul style="list-style-type: none"> - Monitoramento constante da temperatura. - Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica de sensores e motores. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.
		Menor	<ul style="list-style-type: none"> - Ajuste incorreto dos parâmetros de temperatura. - Tempo de aquecimento curto. - Falha no aquecimento. - Falha no trocador de calor. - Falha na válvula de balanceamento. - Falha no isolamento térmico. - Falha no monitoramento automático da temperatura. - Falha no sensor de monitoramento de temperatura. - A utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (Vapor, ar comprimido e energia elétrica e água gelada). 		<ul style="list-style-type: none"> - Picking (Aderência) devido à umidade excessiva. 					
2	Vazão	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrução dos pré-filtro. - Falha de motores. - Vazamento na linha de fornecimento da utilidade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensores de vazão. - Monitoramento automático das válvulas. - Alerta e alarmes de monitoramento de vazão. 	<ul style="list-style-type: none"> - Atrasos de programação. - Perda de produto. 					<ul style="list-style-type: none"> - Qualificação do equipamento. - Manutenção periódica de sensores, válvulas e motores. - Treinamento dos operadores. - Elaboração de procedimento de operação.
		Menos	<ul style="list-style-type: none"> - Falha de sensores e controladores do parâmetro. - A utilidade não é fornecida, ou se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo (ar comprimido e energia elétrica). 		<ul style="list-style-type: none"> - Superfícies excessivamente úmidas dos comprimidos. - Geminação. - Aglomeração de comprimidos. - Dissolução da superfície. 					
		Mais	<ul style="list-style-type: none"> - Rompimento dos filtros. - Falha de sensores e controladores do parâmetro. 		<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação ambiental ou da área de revestimento. 					
3	Umidade	Outra que	<ul style="list-style-type: none"> - Suprimento de ar com presença de água. - Falha no secador de ar. - Falha no dreno de água condensada. - Presença de vazamento na linha de ar. - Mau funcionamento das válvulas de controle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensor de umidade relativa. - Sensor de ponto de condensação. - Exposição contínua dos parâmetros no CLP. - Alarmes. - Controle automático de funcionamento das válvulas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tempos de processamento mais longos. - Defeitos do filme devido à umidade excessiva. - Contaminação na área de trabalho. - Operação fora dos parâmetros pré-definidos. - Crescimento microbiológico. - Contaminação do produto. 					<ul style="list-style-type: none"> - Manutenção periódica dos componentes. - Monitoramento dos indicadores de umidade. - Programa de calibração periódica dos sensores de umidade relativa. - Plano de manutenção preventiva. - Treinamento dos operadores.
4	Separação	Não	<ul style="list-style-type: none"> - Filtros saturados. - Tubulação obstruída. - Uma ou várias válvulas na linha estão fechadas/bloqueadas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Equipamento qualificado e verificado antes da operação. - Teste de integridade dos filtros. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interrupção ou atrasos no processo. 					<ul style="list-style-type: none"> - Estabelecer procedimentos de inspeção visual dos filtros prévios à operação. - Estabelecer limites de saturação do filtro. - Trocar periodicamente os filtros antes de chegar a saturação.
		Onde mais	<ul style="list-style-type: none"> - O filtro HEPA não foi instalado ou está rompido. - Vazamentos das tubulações. 		<ul style="list-style-type: none"> - Contaminação ambiental e ocupacional com partículas de HPAPI. 					<ul style="list-style-type: none"> - Estabelecer procedimentos de inspeção visual dos filtros e tubulações, prévias à operação.

Módulo 2: Tanque de preparação de solução de revestimento										
Nó 1 – Câmara interna de mistura										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Volume	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Avaliar e aprovar o volume adequado do recipiente, para inserir no ERU. - A tubulação flexível é semitransparente permitindo inspeção visual. - Possibilidade de visualização do nível no interior do tanque ao e monitoramento <i>on line</i> ao longo da transferência para a revestidora.	- A solução de revestimento a ser misturada no tanque, extrapolar o volume nominal da máquina. - A solução de revestimento a ser misturada não atingir a lâmina do reator, inviabilizando o processo de homogeneização. - Aumento do custo do equipamento pelo superdimensionamento.	4	1	1	4	- Aferir o volume especificado durante o FAT.
		5				1	1	5		
2	Resistência	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Falta de consciência dos perigos.	- Avaliar e aprovar a resistência à explosão adequada do recipiente, para inserir no ERU. - Avaliar e aprovar componentes elétricos e eletrônicos que apresentem o conceito ATEX.	- Explosões poderosas e destrutivas.	5	2	2	20	- As observações desses dados fornecem informações sobre o comportamento de explosão de pós-farmacêuticos e fornecem uma base para o projeto de equipamentos e práticas operacionais.
3	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração do Requerimento do usuário, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
4	Rugosidade	Maior	- Polimento ineficiente. - Desgaste do metal.	- Solicitar, na Especificação do Requerimento de Usuário, o polimento do metal menor que 0,5 µm. - Proceder ao eletropolimento quando necessário (manutenção preventiva).	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação). - Maior probabilidade de pontos de retenção de partículas (viáveis e não viáveis). - Elevação do risco de contaminação dos produtos (cruzada, partículas ou microbiológica).	3	3	3	27	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
Nó 2 – Bomba peristáltica										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Vazão	Não	- Tubulação flexível rompida. - Tubulação flexível obstruída. - Equipamento com defeito.	- A tubulação flexível é semitransparente permitindo inspeção visual. - Validar o equipamento antes da operação.	- Não há transferência para o High Shear. - A operação deve ser interrompida.	4	2	1	8	- Estabelecer procedimentos de verificação visual contínua ao longo do processo. - Estabelecer programas de treinamento. - Monitoramento da vazão da solução
		Menor	- Tubulação flexível rompida. - Tubulação flexível obstruída. - Equipamento com defeito (RPM baixo).		- Incremento do tempo de transferência.	3	2	2	12	
		Maior	- Equipamento com defeito (RPM alto).		- Perda de controle da velocidade de transferência, acarretando em grânulos frágeis.	5	2	2	20	

Módulo 3: Coluna de elevatória de BIN										
Nó 1 – Coluna										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Dimensão	Menor	- Requerimento do usuário inadequado. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada da Especificação de Requerimento do Usuário e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- Impossibilidade de se atingir o ponto de acoplamento com o equipamento que receberá o material por gravidade.	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que a altura máxima da coluna seja compatível com altura do ponto de acoplamento do equipamento que receberá o HPAPI.
		Maior			- Inviabilidade da instalação na coluna na área.	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que a altura máxima da coluna seja compatível com altura do pé direito da sala onde a coluna será instalada.
2	Pressão	Não	- A utilidade não é fornecida por problemas no sistema de ar comprimido.	- Manter a manutenção preventiva em dia. - Presença de sensores de pressão.	Interrupção no funcionamento da coluna.	4	3	1	12	- Verificar a disponibilidade durante Qualificação de – Instalação. - Na Qualificação de Operação verificar o funcionamento.
		Menos	- A utilidade se encontra fora dos parâmetros necessários para o processo. - Vazamentos nas tubulações. - Obstruções nas tubulações.		Mau funcionamento da coluna.	4	3	1	12	
Módulo 4: Contêiner tipo BIN para comprimidos - High containment										
Nó 1 – Câmara interna										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	10	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
						5	2	2	10	
2	Dimensão	Menor	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada.	- Manter sistema para aprovação adequada da da ERU e dos Testes de Aceitação em Fábrica e Local de operação do equipamento.	- O volume do contêiner não ser suficiente para armazenar	5	1	1	5	- Na elaboração da ERU, solicitar que o volume da câmara interna do BIN seja compatível com o volume do produto que ali será armazenado/processado.
						5	1	1	5	
Nó 2 – Sistema de válvula passiva de alta contenção										
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Controles, Salvaguardas	Efeitos	S	O	D	NPR	Recomendações / Observações
1	Dimensão	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Manter os operadores responsáveis pela montagem sempre com o treinamento em dia.	- Falha no processo de transferência de material entre equipamentos.	5	2	1	10	- Na elaboração do ERU, solicitar o número do diâmetro do disco, compatível com a abertura dos equipamentos de armazenamento e transporte de produtos (Contêiner tipo BIN).
						5	2	1	10	
2	Composição	Outro que	- ERU inadequada. - Aprovação da construção do equipamento inadequada. - Aprovação inadequada do recebimento do equipamento.	- Na elaboração da ERU, solicitar que o material em contato com o produto seja o aço 316L. - Manter a qualificação do equipamento em dia.	- Contaminação do produto por possível desprendimento de material (oxidação).	5	2	2	20	- Proceder à verificação da procedência do material solicitado, pela verificação de certificados de material ou testes químicos.
						5	2	2	20	

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de Risco para Qualificação de Desenho de Equipamentos de Produção Farmacêutica

Pesquisador: ANDRE LUIZ DO CARMO GUANABENS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17824819.0.0000.5262

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.598.453

Apresentação do Projeto:

O projeto propõe a integração da metodologia de Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA), e o Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP) considerando os componentes de cada ferramenta mais adequados para avaliação de riscos nas operações unitárias de uma linha de equipamentos, para produção farmacêutica de sólidos orais revestidos, utilizando ativos altamente tóxicos ou sensibilizantes, com carregamento e descarregamento automático, com nível de vedação absoluta (high containment) nas etapas do processo de dispensação, classificação, mistura, granulação via úmida, secagem, calibração, mistura com adição de excipientes, compressão e revestimento, para dar suporte prospectivo a uma Qualificação de Desenho a ser realizada no momento da aquisição da linha de equipamentos, usando a metodologia de estudo de caso.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Realizar uma análise de risco, utilizando as ferramentas Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP) integrada à Análise dos Efeitos do Modo de Falha (FMEA), para dar suporte a uma Qualificação de Desenho de linha de equipamentos de produção de medicamentos perigosos e de alta potência.

Objetivos Secundários:

a) Elaborar Especificações do Requerimento do Usuário (ERU) dos equipamentos de produção

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 3.598.453

farmacêutica para produtos perigosos com ilustração do sistema para a visualização geral das operações unitárias;

- b) Identificar e classificar as etapas mais críticas do processo para aplicação da ferramenta de análise de risco;
- c) Aplicar a ferramenta de análise de risco HAZOP, integrada à ferramenta FMEA, para avaliar os desvios nas intenções de projetos;
- d) Elaborar um relatório com as causas e consequências de potenciais desvios, as salvaguardas e o número de priorização dos riscos;
- e) Propor medidas para mitigar os riscos potenciais e dar suporte para a elaboração de uma Qualificação de Desenho da linha de equipamentos a ser adquirida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- Considera possível invasão de privacidade;
- Discriminação e estigmatização a partir do conteúdo revelado;
- Embarço de interagir com estranhos, medo de repercussões eventuais;
- Divulgação de dados confidenciais (cuidados a serem tomados devidamente registrados no TCLE);
- Tomar o tempo do sujeito ao participar da reunião de Brainstorming; e
- Considerar riscos relacionados à divulgação de imagem, quando houver filmagens ou registros fotográficos.

Benefícios:

A concretização de um projeto de produção nacional de medicamentos altamente tóxicos começa pela modernização racional das instalações e equipamentos, pleiteados mediante a avaliação de risco e harmonizados com os processos produtivos. Considerando-se que ainda não há contrato de aquisição dos equipamentos de produção de medicamentos sólidos orais perigosos, uma das intenções do projeto é, de forma prospectiva, dar suporte, nas etapas da Qualificação de Desenho dos equipamentos. Além disso, a identificação prévia de falhas e perigos podem gerar ações preventivas, fazendo com que os equipamentos sejam adquiridos de forma mais assertiva. Assim, espera-se que este estudo, seja profícuo dentro da área acadêmica, por meio da sua utilização como referência para futuras pesquisas relacionadas à

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 3.598.453

análise de risco industrial, servindo também, como pontapé inicial para a multiplicação da metodologia nos meandros dos LFO brasileiros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa altamente relevante pela aplicação de técnicas de análise e gestão de riscos na linha de produção (QD) de medicamentos de alta complexidade em LFOs. A iniciativa de propor uma análise de risco, para subsidiar uma futura QD dos equipamentos a serem instalados é inédita no LFO do estudo, onde os estudos existentes são mais voltados para a instalação e operação das máquinas. Além disso, a tecnologia de fabricação proposta é praticamente inexistente no Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos anexados:

- formulário de encaminhamento ao CEP,
- autorização do LFO onde será realizada a pesquisa,
- folha de rosto do projeto,
- projeto,
- informações básicas do projeto,
- cronograma, e
- TCLE reformulado, incluindo autorização para gravações ou filmagens por parte dos participantes do estudo, em resposta a pendência considerada no último parecer.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1381602.pdf	28/08/2019 21:38:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEANDREGUANABENSREV1.doc	28/08/2019 21:37:02	ANDRE LUIZ DO CARMO GUANABENS	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.598.453

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	15/07/2019 21:40:26	ANDRE LUIZ DO CARMO GUANABENS	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	11/07/2019 21:55:30	ANDRE LUIZ DO CARMO GUANABENS	Aceito
Outros	ENVIIOINI.pdf	11/07/2019 21:54:57	ANDRE LUIZ DO CARMO GUANABENS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao.pdf	11/07/2019 21:52:14	ANDRE LUIZ DO CARMO GUANABENS	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	10/07/2019 22:02:45	ANDRE LUIZ DO CARMO GUANABENS	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	10/07/2019 21:43:11	ANDRE LUIZ DO CARMO GUANABENS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Setembro de 2019

Assinado por:
Mauro Brandão Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

ANEXO B – ESPECIFICAÇÃO DE REQUERIMENTO DO USUÁRIO – ERU

	LABORATÓRIO QUÍMICO-FARMACÊUTICO DA AERONÁUTICA	MAPA.467/01	
REFERÊNCIA: POP SDPR.195	ESPECIFICAÇÃO DE REQUERIMENTO DO USUÁRIO - ERU	Emissão: 06/12/2018	
		Revisão: 06/12/2021	
. IDENTIFICAÇÃO DA ERU:			
Nome do Item:		Linha de equipamento de produção de comprimidos revestidos sob o regime de <i>High Containment</i>	
Número de Identificação da ERU:		LAQFA-SDPR-001/2019	
Área Solicitante:		Setor de Produção do LAQFA	
Responsável pela Solicitação:		Cap. André	Data: 25/09/2019
2. IDENTIFICAÇÃO DO ITEM:		Anexo A “Estudos Preliminares” do <i>Bidding Process</i> nº 011/BACE/2019	
2.1. Código do Equipamento:			
2.2. Descrição do Equipamento: Conforme os itens 6.1.1; 6.2.1; 6.3.1; 6.4.1; 6.5.1; 6.6.1; e 6.7.1; deste trabalho.			
3. JUSTIFICATIVAS – ESTRATÉGIAS E TÉCNICAS:			
O equipamento é necessário para evitar contatos dos operadores aos produtos manipulados durante a operação para a linha de produção.			
4. LIMPEZA:			
Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
4.1	Os materiais de fabricação dos componentes do equipamento deverão ser resistente à ação dos agentes de limpeza usados na fabricação de rotina.	NA	Informativo
4.2	O fornecedor deve considerar o uso dos seguintes materiais dentro do invólucro do isolador: Solventes (metanol, acetona, etanol).	NA	Conceitual
4.3	Os produtos de limpeza a serem utilizados rotineiramente são: - Água Potável; - Detergentes; - Acetona; - Metanol; - Etanol; - Solução de hipoclorito (5%).	NA	Conceitual
5. REQUISITOS TÉCNICOS E FUNCIONAIS DO EQUIPAMENTO:			
Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
5.1	A estrutura deve ser feita de aço inoxidável AISI 304 L, e compatível com a operação com solventes orgânicos. Rugosidade de Ra<= 1,2 micron.	NA	Construtivo

5.2	O suporte do equipamento deve ser feito de aço inoxidável AISI 304 ou superior.	NA	Conceitual
5.3	Todas as peças que não entrarem em contato com o produto, exceto a parte estrutural, devem ser feitas de aço inoxidável AISI 304 ou superior.	NA	Conceitual
5.4	O dispositivo deve ter uma capacidade adequada para trabalhar em equilíbrio com a operação.	NA	Construtivo
5.5	O dispositivo deve ter uma capacidade adequada para trabalhar em equilíbrio com a operação da área.	NA	Construtivo
5.6	Partes em contato com produto devem ser em INOX 316L e superfície polida com rugosidade $\leq 0,5$ Ra.	NA	Construtivo
5.7	Selos e outras peças não metálicas devem ser em material sintético e grau farmacêutico.	NA	Construtivo
5.8	O sistema de lavagem deve ser "in situ" sem interferência humana	NA	Construtivo
5.9	Classificação mínima ATEX 3G 3D Zona 1-20 no interior do equipamento e zona 1-22 na área de processo.	NA	Construtivo
5.10	As características construtivas do equipamento são: Dimensões indicativas gerais: - Desenho de layout deverá ser submetido ao LAQFA logo após contratação do fornecedor. O equipamento deve ser instalado convenientemente dentro da sala especificada em planta do prédio.	NA	Construtivo
5.11	O equipamento deve ter um sistema de lavagem com pelo menos: - Aplicação automática de pelo menos dois tipos de detergente. - Aplicação automática de água potável e água purificada. (águas disponibilizadas pelo LAQFA). - Drenagem - Secagem automática ao final do ciclo. - Emissão de relatórios de limpeza. -	NA	Construtivo
5.12	O equipamento possui um sistema de segurança que garante a eliminação de riscos de explosão.	NA	Construtivo

6. DOCUMENTAÇÃO TÉCNICA:

Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
6.1	O manual de instruções do equipamento deve ser fornecido. O manual deve conter as instruções de instalação, operação e manutenção, lista de alarmes e erros e plano de contingência (diagnóstico e resolução de problemas).	NA	Construtivo
6.2	O procedimento recomendado de limpeza do equipamento deve ser indicado.	NA	Construtivo
6.3	Protocolos de Qualificação de Desenho (QD), Qualificação de Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO), Qualificação de Performance (QP) e documentos de validação.	NA	Construtivo

7. REQUISITOS DE SEGURANÇA:

Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
------	-----------	------------	-----------------------

7.1	O conjunto (equipamento / acessórios) não deve ter nenhum componente que pode representar um risco para seus usuários.	NR10 NR12	Construtivo
7.2	Durante a operação, o equipamento não deve gerar ruído nível acima de 80 decibéis (dBA).	NR15	Construtivo
7.3	Os equipamentos, em seu desenho construtivo e operacional, devem ser totalmente ergonômicos, a fim de prevenir doenças ocupacionais causadas por Lesões por Esforços Repetitivos ou Sonambulismo.	NR17	Construtivo
7.4	O manual do equipamento deve incluir informações específicas de segurança para instalação, operação e manutenção (em Português).	NR10 NR12	Conceitual
7.5	A identificação de perigos e avisos deve ser devidamente colocada em lugares visíveis pelos usuários (em Português).	NR26	Construtivo
7.6	Quando aplicável, a tubulação e as superfícies quentes devem ser isoladas para evitar queimaduras nos operadores e técnicos de manutenção.	NR12 NR13	Construtivo
7.7	Os instrumentos de segurança, quando aplicáveis, devem ser instalados, devidamente calibrados e testados quanto à sua eficiência de desempenho.	NR10 NR12	Construtivo
7.8	O Fornecedor deverá disponibilizar um Relatório de Inspeção de Segurança preparado e assinado por um Engenheiro adequado e com a correspondente Nota Técnica de Responsabilidade (ART).	ABNT NBR 16.280	Construtivo
7.9	Quando aplicável, o Fornecedor deve garantir a segurança do equipamento em relação a vazamentos do ambiente interno do equipamento para o ambiente externo durante todas as operações, incluindo: produção, manutenção, lavagem/descontaminação, substituição de filtros / acessórios saturados, etc.	NR20 Lei: 997/76 Decreto: 8468/76	Construtivo
7.10	Todo o equipamento deve ser aterrado de acordo com o projeto.	NR10 NR12	Construtivo
7.11	O equipamento deve estar em conformidade com NR15 / ACGIH com relação aos TL (limites de tolerância) de agentes químicos. (Se aplicável).	NR15	Construtivo
7.12	Todos os componentes energizados devem ser isolados para evitar choque elétrico aos operadores e técnicos de manutenção.	NR10	Construtivo
7.13	Quando aplicável, os componentes / equipamentos móveis movidos por fontes de energia perigosas (por exemplo, mecânico, hidráulico, pneumático, etc.) devem ter proteções fixas e / ou móveis para proteger os operadores e técnicos de manutenção contra acidentes.	NR12	Construtivo
8. REQUISITOS DE ENGENHARIA:			
Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
8.1	O fornecedor deve mencionar todas as regras que foram usadas para o projeto do projeto de construção do equipamento.	NA	Conceitual
8.2	O projeto de construção deve garantir que os componentes eletrônicos estejam em conformidade com pelo menos o índice de proteção IP 55.	NA	Construtivo

8.4	A área tem as seguintes condições ambientais: - Temperatura: 22 ° C ± 2 ° C Umidade relativa: 30% / 70% (com controle máximo, no entanto, sem controle mínimo) - Classificação elétrica da parte interna do equipamento: CE mínima ATEX 22D para instalação em Área Segura.	NA	Informativo
8.5	Os serviços disponíveis possuem as seguintes especificações: - Eletricidade: 380V - 60Hz - 3F - Ponto de drenagem ligado ao sistema de drenagem de inativação de resíduos. - Ponto de ar comprimido, com pressão de até 10 bar. - Ponto de nitrogênio, de acordo com o projeto. - Ponto de água potável, 1,5 bar.	NA	Informativo
8.6	O fornecedor deve fornecer as seguintes informações para a instalação do equipamento: - Fornecimento do projeto contendo as principais dimensões. - Fornecimento do projeto que mostra todas as utilidades com suas respectivas conexões (incluindo desenho detalhado), com dimensões e consumo de cada utilidade. – Detalhes sobre a entrada e insuflação de ar, que devem estar no quarto.	NA	Informativo
9. DOCUMENTAÇÃO DE ENGENHARIA:			
Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
9.1	As Especificações Técnicas e Funcionais do equipamento devem ser fornecidas.	NA	Construtivo
9.2	A lista de alarmes e intertravamento do sistema de controle deve ser fornecida. NOTA: O diagrama de controle do equipamento, mostrando as conexões do dispositivo para as entradas e saídas, deve ser fornecido.	NA	Construtivo
9.3	Os projetos dimensionais do equipamento, de acordo com o formato da norma ABNT ou padrão europeu similar, devem ser fornecidos.	NA	Construtivo
9.4	“As Built” do equipamento devem ser fornecidos, com identificação completa dos TAGs.	NA	Construtivo
9.5	Lista de componentes (componente, modelo, fabricante) com fichas técnicas.	NA	Construtivo
9.6	Diagramas elétricos e pneumáticos (P&ID) com a lista de componentes (componente, modelo, fabricante) e TAGs devem ser fornecidos.	NA	Construtivo
9.7	O seguinte deve ser fornecido: - Certificado de conformidade com o nível de proteção exigido (OEB 5); - Diagramas de instrumentação e controle (P&ID); - Diagrama de Fluxo do Processo (PFD); - Desenho do layout de instalação. Nota: Todos os projetos, diagramas de fluxo e diagramas devem ser fornecidos em cópia física e em formato eletrônico aberto.	NA	Construtivo

9.8	Certificados gerais (materiais de construção de componentes, acabamento superficial do material em contato com o produto, calibração de instrumentos, conformidade, certificação EExd dos componentes internos.	NA	Construtivo
9.9	Documentação de soldagem (consumíveis, procedimento de soldagem, certificado de soldador e rastreabilidade de solda) deve ser fornecida se aplicável.	NA	Construtivo
9.10	Protocolos de testes mecânicos e elétricos realizados no equipamento devem ser fornecidos nas instalações do fabricante.	NA	Construtivo
9.11	Os protocolos IQ e OQ devem ser fornecidos. Esses documentos devem ser revisados e aprovados pelo cliente.	NA	Construtivo
10. REQUISITOS DE MANUTENÇÃO:			
Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
10.1	O fornecedor deve elaborar uma lista de peças de reposição recomendadas e fazer uma cotação para a compra de tais peças.	NA	Conceitual
10.2	O fornecedor deve informar as empresas autorizadas a fornecer assistência técnica (nome, telefone, email, site, contatos, etc.) e compra de peças de reposição. NOTA: Se o fornecedor for de outro país, mencione o escritório de representação mais próximo.	NA	Construtivo
10.3	O fornecedor deve fornecer um Plano de Manutenção Preventiva, detalhando as tarefas e a frequência com que devem ser executadas.	NA	Construtivo
10.4	O fornecedor deve preparar uma lista de instrumentos críticos para calibração.	NA	Construtivo
11. DOCUMENTAÇÃO DE MANUTENÇÃO:			
Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
11.1	Deve ser fornecida uma lista de peças sobressalentes e componentes com códigos de compra recomendados para manter em estoque.	NA	Conceitual
11.2	Os manuais de instalação e manutenção do equipamento e seus componentes devem ser fornecidos.	NA	Construtivo
11.3	Manuais, catálogos e / ou folhas de dados de todos os componentes e instrumentos do equipamento (temperatura, oxigênio, nitrogênio, fluxo, pressão, etc.) devem ser fornecidos.	NA	Construtivo
11.4	Os manuais devem ser escritos em Português, com caracteres de tipo e tamanho que permitam a melhor legibilidade possível, acompanhados de ilustrações explicativas.	NA	Construtivo
12. REQUISITOS GMP – CONCEITO DE DESIGN:			
Item	Descrição	Referência	Classificação do Item
12.1	Substâncias envolvidas na operação do sistema (por exemplo, óleos, graxas) não devem entrar em contato com o produto.	RDC69	Construtivo

12.2	Os instrumentos de medição e monitoramento instalados no sistema devem ser calibrados.	RDC69	Construtivo
12.3	A condição de calibração atual dos instrumentos deve estar sujeita a verificação.	RDC301	Construtivo
12.4	O conceito do projeto de construção deve evitar a formação de locais de difícil acesso, a fim de eliminar ou minimizar tanto quanto possível o risco de contaminação cruzada, bem como o acúmulo de poeira.	RDC301	Construtivo
12.5	O conceito de projeto de construção deve garantir que as intervenções de manutenção necessárias do equipamento não representem um risco para a qualidade dos produtos.	RDC301	Construtivo
12.6	O projeto do equipamento deve assegurar que as condições ambientais da sala onde o equipamento está instalado sejam mantidas durante todo o processo, sem interferência significativa.	RDC301	Construtivo
12.7	As superfícies que entram em contato com o produto não devem alterar a qualidade dos produtos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos durante a operação.	RDC69	Construtivo
Elaboração (SCPR)		Análise Crítica (SDPR)	Aprovação (SPNO)
Ten Alexandre Assen Torres 05/12/2018		Cap André L. do C. Guanabens 05/12/2018	Ten Camila B. Vidal 06/12/2018
		Garantia da Qualidade	
		Cap Ana Paula A. Furtado 06/12/2018	

Rede\SDGQ_4\SDGQ_pública\ MAPA LAQFA PARA IMPRIMIR \ MAPA 467 \ MAPA.467 01.doc