



Universidade do Estado do Rio De Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciências

Instituto de Química

Miguel Angel de la O Herrera

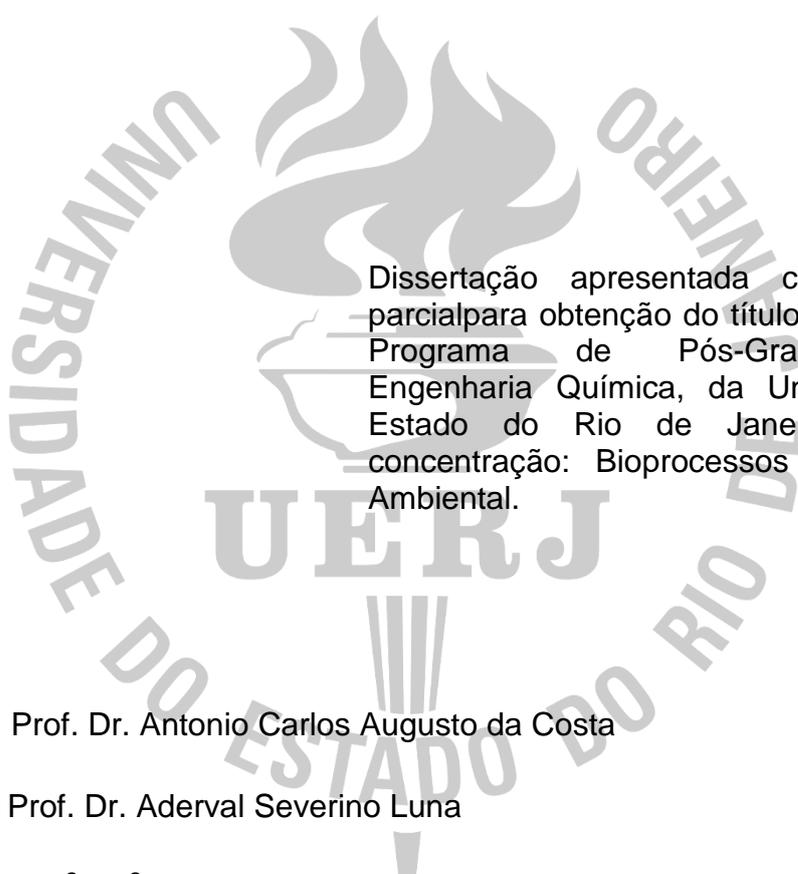
**Utilização de técnica de análise de risco numa unidade de produção
de proteínas recombinantes: estudo de caso da ferramenta de
análise de risco - HAZOP**

Rio de Janeiro

2013

Miguel Angel de la O Herrera

Utilização de técnica de análise de risco numa unidade de produção de proteínas recombinantes: estudo de caso da ferramenta de análise de risco - HAZOP



Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Bioprocessos e Tecnologia Ambiental.

Orientadores: Prof. Dr. Antonio Carlos Augusto da Costa

Prof. Dr. Aderval Severino Luna

Prof^a. Dr^a. Elezer Monte Blanco Lemes

Rio de Janeiro

2013

Miguel Angel de la O Herrera

Utilização de técnica de análise de risco numa unidade de produção de proteínas recombinantes: estudo de caso da ferramenta de análise de risco - HAZOP

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de Concentração: Bioprocessos e Tecnologia Ambiental.

Aprovado em 30 de abril de 2013.

Banca Examinadora:

Prof. D.Sc. Antonio Carlos Augusto da Costa (Orientador)
Instituto de Química - UERJ

Prof. D.Sc. Aderval Severino Luna (Orientador)
Instituto de Química - UERJ

Dra. Elezer Monte Blanco Lemes (Orientadora)
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos/Fiocruz

Prof. D.Sc. Marco Antonio Gaya de Figueiredo
Instituto de Química - UERJ

Dr. Luiz Vidal Conde
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos/Fiocruz

Dr. Alvaro Paiva Braga de Souza
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos/Fiocruz

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

A Deus, por ter me colocado neste caminho de bênçãos e pela graça de me permitir concluir este trabalho.

Aos meus pais, irmãos, sobrinhos, cunhados, cunhadas e meus sogros que sempre estão no meu coração e são o meu apoio em todos os momentos.

E especialmente para a minha esposa e meu filho, que amo com todas as forças do meu coração, e são a alegria da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Elezer Monte Blanco Lemes – mestra e amiga que me guiou sempre a procurar novos desafios e metas.

Aos professores Aderval Luna e Antonio Carlos Augusto da Costa - pelo apoio e orientação essenciais durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Fernando Orozco Ferreira *in memoriam* – porque seu ensino fomentou a minha vocação de ser engenheiro químico.

A Regina Santos de Azevedo Alves, M. Sc. e ao Eng. Gilberto Talina – por compartilharem seus conhecimentos, indispensáveis à realização desta dissertação.

Aos senhores Axel Gerhard Häselser e Ulrich Alexander Dettmar pelo suporte técnico fundamental durante a execução deste trabalho.

Aos amigos e colegas de trabalho – pela companhia, amizade e todas as experiências vivenciadas.

À Tatiana Mattos – pela paciência e dedicação mostrada ao revisar o meu trabalho e pela persistência em me ensinar a Língua Portuguesa.

Ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos – por ter me dado a honra de fazer parte de tão ilustre instituição.

A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita.

Mahatma Gandhi

RESUMO

DE LA O HERRERA, Miguel Angel. *Utilização de técnica de análise de risco numa unidade de produção de proteínas recombinantes: estudo de caso da ferramenta de análise de risco – HAZOP*. 2013. 141f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química)- Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

Em novembro de 2005, com o guia de Gestão de Riscos à Qualidade (Q9) - a Conferência Internacional de Harmonização (ICH), em conjunto com as agências regulatórias dos Estados Unidos, Japão e Europa, passaram a recomendar que seja aplicado o gerenciamento de riscos para regulação da indústria farmacêutica. Em concordância, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 17/2010 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos que possibilita a comercialização de produtos farmacêuticos. Esta resolução preconiza que a validação de um processo produtivo seja efetuada com base em uma análise de risco. Seguindo as orientações da RDC este trabalho se propôs a aplicar a ferramenta de análise de risco de Estudos de Perigos e Operabilidade – HAZOP num sistema de biorreação bacteriana para produção de proteínas recombinantes instalado no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz. Este sistema é formado por fermentadores de 100 (FE01) e 600 (FE02) litros, um tanque de colheita de 600 litros (HT01) e um tanque de preparo de meios de cultura de 600 litros (MT01). Através da aplicação desta ferramenta de análise de riscos foi possível classificar os riscos dos sistemas identificando os nós, palavras-guia primárias (parâmetros) e secundárias (desvios), assim como a severidade e frequência dos eventos. Foram identificados 82 riscos associados aos fermentadores FE01 e FE02, sendo 8,5% riscos insignificantes, 65,9% riscos aceitáveis e 25,6% riscos não desejáveis. No tanque de colheita HT01 foram identificados 55 riscos, dos quais 14,5% são insignificantes, 67,3% são aceitáveis e 18,2% não desejáveis. Para o tanque de preparo de meios MT01 foram identificados 66 riscos que estão divididos em 9% de riscos insignificantes, 69,7% de riscos aceitáveis e 21,3% de riscos não desejáveis. Foi percebido que não houve riscos catastróficos que pudessem comprometer os equipamentos fabricados, porém somente com utilização dos mesmos na rotina de produção e o ciclo de melhoria continua dos equipamentos será possível validar este estudo prospectivo.

Palavras-chave: Risco. ICH. ANVISA. HAZOP. AMFE. APPCC. RDC. Proteínas recombinantes. Biorreação.

ABSTRACT

DE LA O HERRERA, Miguel Angel. *Use of technical risk analysis unit of production of recombinant proteins: a case study of risk analysis tool - HAZOP*. 2013. 141f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química)- Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

In November 2005, with the guidance of the Quality Risk Management (Q9) – the International Conference on Harmonization (ICH) in conjunction with regulatory agencies in the United States, Japan and Europe started recommending applying risk management for regulation of the pharmaceutical industry. Following this argument, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) published the Board Resolution – RDC 17/2010 which establish the Good Manufacturing Practices in Pharmaceutical Manufacturing, allowing the commercialization of pharmaceutical products. This resolution states to perform the production process validation on a risk analysis basis. Following the guidelines, this work intend to use the risk analysis tool Hazards and Operability Studies – HAZOP in a bacterial bioreaction system for recombinant protein installed in Bio-Manguinhos/Fiocruz. This system consists of 100 (FE01) and 600 (FE02) liters fermenters, a harvest tank of 600 Liters (HT01) and a 600 Liters tank for culture media preparation (MT01). By applying, this tool was possible to classify the system risk identifying nodes, primary and secondary (deviations) guidewords, as well as, the severity and frequency of events. Thus, ones identified 82 risks within FE01 and FE02 fermenters, with 8.5% being irrelevant risks, 65.9% acceptable risks and 25.6% undesirable risks. In the harvest tank HT01 were identified 55 risks, which 14.5% are significant, 67.3% are acceptable and 18.2% undesirable. For media preparation tank, MT01 were identified 66 risks divided into 9% negligible risks, 69.7% acceptable risks and 21.3% of unwanted risks. With these data, it is possible to ensure that there was not fatal risks that could harm the manufactured equipment, but only operation of this equipment during production routine and continual improvement cycle can validate this prospective study.

Keywords: Risk. ICH. ANVISA. HAZOP. AMFE. APPCC. RDC. Recombinant proteins. Bioreaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Modelo de Processo de Gerenciamento de Riscos à Qualidade.....	24
Figura 2	Proposta de Yin da metodologia de estudo de caso.....	37
Figura 3	Fluxo de aplicação da ferramenta de análise de risco HAZOP para avaliação do nível de risco de um sistema para produção de proteínas recombinantes.....	40
Figura 4	Etapas do processo de produção de proteínas recombinantes.....	51
Figura 5	Sistema de fermentação de 100 L.....	52
Figura 6	Sistema de fermentação de 600 L.....	53
Figura 7	Nó 01: Sistema de distribuição de utilidades para os fermentadores FE01, FE02 e o tanque de colheita HT01.....	53
Figura 8	Nó 02: Sistema de adição de soluções para controle de pH, adição de pre-inóculo e fonte de carbono ao fermentador FE01.....	57
Figura 9	Nó 01: Sistema de adição de soluções para controle de pH, indutor, fonte de carbono e cultivo bacteriano no fermentador FE02.....	57
Figura 10	Nó 03: Trocadores de calor para controle de temperatura da camisa do fermentador FE01.....	61
Figura 11	Nó 02: Trocadores de calor para controle de temperatura da camisa do fermentador FE02.....	61
Figura 12	Nó 04: Sistema de filtros de entrada e exaustão de gases do fermentador FE01.....	64
Figura 13	Nó 03: Sistema de filtros de entrada e exaustão de gases do fermentador FE02.....	65
Figura 14	Nó 05: Vaso e acessórios do fermentador FE01.....	69
Figura 15	Nó 04: Vaso e acessórios do fermentador FE02.....	69
Figura 16	Tanque de Colheita HT01.....	73
Figura 17	Nó 01: Entrada de utilidades e cultivo bacteriano no tanque de colheita HT01.....	74
Figura 18	Nó 02: Filtro de gases e linha de vapor no tanque de colheita HT01.....	75
Figura 19	Nó 03: Vaso e acessórios do tanque de colheita HT01.....	80

Figura 20	Nó 04: Sistema de válvulas de distribuição do retorno da solução CIP e produto do tanque de colheita HT01.....	83
Figura 21	Sistema de preparo de meios 600 L.....	86
Figura 22	Nó 01: Linha de entrada de solução de higienização, esterilização e utilidades do tanque de preparo de meios MT01.....	87
Figura 23	Nó 02: Entrada de ar de processo e exaustão do tanque de preparo de meios MT01.....	89
Figura 24	Nó 03: Tanque de preparo de meios MT01 de 600 L.....	92
Figura 25	Nó 04: Distribuição de solução CIP, vapor puro e meio de cultura..	95
Figura 26	Nó 05: Filtros de meio de cultura.....	98
Figura 27	Seleção de Nós do sistema de biorreação para produção de proteínas recombinantes.....	100
Figura 28	Análise do grau de severidade dos nós para os fermentadores FE01 e FE02.....	101
Figura 29	Análise do grau de severidade entre nós do tanque de colheita HT01.....	102
Figura 30	Análise do grau de severidade entre nós do tanque de preparo de meios de cultura MT01.....	103
Figura 31	Análise de frequência de desvios para os fermentadores FE01 e FE02.....	104
Figura 32	Análise de frequência de desvios para o tanque de colheita HT01..	104
Figura 33	Análise de frequência de desvios para o tanque de preparo de meios MT01.....	105
Figura 34	Análise do nível dos riscos associados aos fermentadores FE01 e FE02.....	106
Figura 35	Análise do nível dos riscos associados ao tanque de colheita HT01.....	106
Figura 36	Análise do nível dos riscos associados ao tanque de preparo de meios MT01.....	107
Figura 37	Palavras-guia padronizadas da ferramenta HAZOP para plantas e processos.....	111
Figura 38	Lista de possíveis causas que dão origem aos desvios em plantas industriais.....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Exemplo de palavras - guia mais comuns.....	31
Tabela 2	Palavras -guia primárias mais utilizadas durante a aplicação da ferramenta HAZOP.....	43
Tabela 3	Palavras -guia secundárias mais utilizadas durante a aplicação da ferramenta HAZOP.....	43
Tabela 4	Critérios de identificação do impacto da severidade dos desvios considerando dano a operadores, danos estruturais, impacto ambiental, dano aos clientes, exigência regulatória e dano ao produto.....	45
Tabela 5	Frequência por campanha que representa a porcentagem quantitativa do número de lotes atingidos por desvios durante a campanha de produção de proteínas recombinantes.....	46
Tabela 6	Frequência por tempo que representa a frequência com que um desvio pode acontecer ao longo de um intervalo de tempo determinado.....	47
Tabela 7	Frequência por campanha que representa a probabilidade do evento ocorrer considerando sistemas similares ou experiências prévias.....	47
Tabela 8	Matriz que representa a frequência e severidade dos desvios para determinar a classificação do risco.....	48
Tabela 9	Planilha de registro de aplicação da ferramenta HAZOP para avaliação do risco de um sistema de produção de proteínas recombinantes.....	49
Tabela 10	Lista de documentos e diagramas do sistema biorreação e preparo de meios utilizados na aplicação da ferramenta HAZOP.....	51
Tabela 11	Descrição e listagem de componentes e acessórios do Nó 01.....	54
Tabela 12	Parâmetros e Desvios do Nó 01 do Fermentador FE01.....	54
Tabela 13	Classificação do Risco considerando a frequência e severidade dos desvios para o nó 01 do fermentador FE01.....	56
Tabela 14	Lista de componentes e acessórios do Nó 02 do fermentador FE01.....	58

Tabela 15	Lista de componentes e acessórios do Nó 01 do fermentador FE02..	58
Tabela 16	Parâmetros e Desvios do Nó 02 do Fermentador FE01 e do Nó 01 do fermentador FE02.....	59
Tabela 17	Classificação do Risco para o Nó 02 do fermentador FE01 e do Nó 01 do fermentador FE02.....	60
Tabela 18	Lista de componentes e acessórios do Nó 03 do fermentador FE01...	62
Tabela 19	Lista de componentes e acessórios do nó 02 do fermentador FE01...	62
Tabela 20	Parâmetros e Desvios do Nó 03 do Fermentador FE01 e do Nó 02 do fermentador FE02.....	63
Tabela 21	Classificação do Risco para o nó 03 do fermentador FE01 e o nó 02 do fermentador FE02.....	64
Tabela 22	Descrição e listagem de componentes e acessórios do Nó de sistema de filtros do Fermentador FE01 e FE02.....	65
Tabela 23	Parâmetros e Desvios do Nó 04 para a linha de gases e trocadores de calor do Fermentador FE01 e do Nó 03 do Fermentador FE02.....	66
Tabela 24	Classificação do Risco do Nó 04 e 03 do fermentador FE01 e FE02 para a linha de entrada e exaustão de gases.....	68
Tabela 25	Classificação do Risco do Nó 04 e 03 do fermentador FE01 e FE02 para os trocadores de calor.....	68
Tabela 26	Descrição e listagem de componentes e acessórios do Fermentador FE01.....	70
Tabela 27	Descrição e listagem de componentes e acessórios do Fermentador FE02.....	70
Tabela 28	Parâmetros e Desvios do Nó 05 do Fermentador FE01 e do Nó 04 do Fermentador FE02 para a linha de gases e trocadores de calor....	71
Tabela 29	Classificação do Risco para o Nó 05 do fermentador FE01.....	72
Tabela 30	Descrição e listagem de componentes e acessórios da linha de utilidades e produto no tanque de colheita HT01.....	75
Tabela 31	Parâmetros e Desvios do Nó 01 do tanque de colheita HT01.....	75

Tabela 32	Classificação do Risco para o Nó 01 do Tanque de Colheita HT01....	76
Tabela 33	Descrição e listagem de componentes e acessórios da linha de entrada de gases e vapor puro no tanque de colheita HT01.....	77
Tabela 34	Parâmetros e Desvios do Nó 02 do tanque de colheita HT01.....	78
Tabela 35	Classificação do Risco do Nó 02 do tanque de colheita para a linha de entrada e exaustão de gases.....	79
Tabela 36	Descrição e listagem de componentes e acessórios do Nó 03 do tanque de colheita HT01.....	81
Tabela 37	Parâmetros e Desvios do Nó 03 do tanque de colheita HT01.....	81
Tabela 38	Classificação do risco para o Nó 03 do tanque de colheita HT01.....	82
Tabela 39	Descrição e listagem de componentes e acessórios do sistema de distribuição de soluções CIP, SIP e produto do tanque de colheita HT01.....	84
Tabela 40	Parâmetros e Desvios do Nó 03 do tanque de colheita HT01.....	84
Tabela 41	Classificação do Risco para o Nó 04 do tanque de colheita.....	85
Tabela 42	Componentes do Nó 01 do tanque de preparo de meios MT01.....	87
Tabela 43	Parâmetros e Desvios do Nó 01 do tanque de preparo de meios MT01.....	88
Tabela 44	Classificação do Risco para o Nó 01 do tanque de preparo de meios.....	89
Tabela 45	Componentes do Nó 02 do tanque de preparo de meios MT01.....	90
Tabela 46	Parâmetros e Desvios do Nó 02 do tanque de meios MT01.....	90
Tabela 47	Classificação do Risco para o Nó 02 do tanque de preparo de meios.	91
Tabela 48	Componentes do Nó 03 do tanque de preparo de meios MT01.....	93
Tabela 49	Parâmetros e Desvios do Nó 03 do tanque de meios MT01.....	93
Tabela 50	Classificação do Risco para o Nó 03 do tanque de preparo de meios.	94
Tabela 51	Componentes do Nó 04 do tanque de preparo de meios MT01.....	96
Tabela 52	Parâmetros e Desvios do Nó 04 do tanque de meios MT01.....	96

Tabela 53	Classificação do Risco para o Nó 04 do tanque de preparo de meios.	97
Tabela 54	Componentes do Nó 05 do tanque de preparo de meios MT01.....	98
Tabela 55	Parâmetros e Desvios do Nó 04 do tanque de meios MT01.....	99
Tabela 56	Classificação do Risco para o Nó 05 do tanque de preparo de meios.	99
Tabela 57	Priorização de ações para tratamento de riscos.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAF	Análise de Árvore de Falhas
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
APR	Análise Preliminar de Riscos
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BRAINSTORMING	Reunião criativa organizada para a criação de conceitos, produtos e tentar procurar soluções para diferentes situações.
CIP	Sanitização - Limpeza in situ
CIPBR	Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos
DEGAQ	Departamento de Garantia da Qualidade
FDA	Administração Federal para Drogas e Alimentos
FDS	Diagramas de tubulação e instrumentos
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FMEA	Análise de Modos de Falha e Efeitos
HAZOP	Estudo de perigo e operabilidade
ICH	Conferencia Internacional de Harmonização
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&ID	Diagramas de Tubulação e Instrumentação
POP	Procedimento Operacional Padrão
PW	Água purificada
QD	Qualificação do Desempenho
QI	Qualificação da Instalação

QO	Qualificação da Operação
QP	Qualificação do Projeto
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SIP	Esterilização - Vapor in situ
SUS	Sistema Único de Saúde
UPSTREAM	Etapa de fermentação e recuperação de produtos biológicos de um bioprocessos
DOWNSTREAM	Etapa de purificação de produtos biológicos de um bioprocessos
WFI	Água para Injeção

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	20
1.1	Gerenciamento de Riscos à Qualidade	20
1.1.1	<u>Histórico geral – Avaliação de riscos na Indústria Farmacêutica</u>	20
1.1.2	<u>Conferência Internacional de Harmonização – ICH</u>	22
1.1.3	<u>Gerenciamento de Risco em Bio-Manguinhos</u>	24
1.2	Ferramentas De Análise De Risco	25
1.2.1	<u>Análise Preliminar de Riscos (APR)</u>	25
1.2.1.1	Etapas da Análise Preliminar de Riscos.....	27
1.2.2	<u>Análise de Modos de Falha e Efeitos (AMFE)</u>	28
1.2.2.1	Etapas para aplicação do AMFE.....	29
1.2.3	<u>Análise de Operabilidade de Perigos (HAZOP)</u>	29
1.2.3.1	Identificação dos Nós de Estudo.....	31
1.2.3.2	Classificação do Nível de Risco.....	32
1.2.4	<u>Análise de Árvore de Falhas (AAF)</u>	32
1.3	Biofármacos em Bio-Manguinhos	34
2	OBJETIVOS	35
2.1	Objetivo Geral	35
2.2	Objetivos Específicos	35
3	METODOLOGIA	36
3.1	Metodologia de Estudo de Caso	36
3.1.1	<u>Desenho do Estudo de Caso</u>	37
3.1.2	<u>Gerenciamento Caso do Estudo: Preparo da aquisição de dados</u>	38
3.1.3	<u>Gerenciamento do Estudo de Caso: Aquisição de dados</u>	38
3.1.4	<u>Análise do Estudo de Caso</u>	39
3.1.5	<u>Elaboração do Relatório do Estudo de Caso</u>	39

3.2	Utilização da ferramenta HAZOP (<i>Hazard and Operability Study</i>) para avaliação de riscos	39
3.2.1	<u>Definição da fronteira da instalação do equipamento</u>	41
3.2.2	<u>Coleta de dados</u>	41
3.2.3	<u>Seleção de Nós</u>	42
3.2.3.1	Critérios utilizados durante a determinação dos Nós.....	42
3.2.4	<u>Palavras-guia</u>	42
3.2.5	<u>Causas e consequências</u>	44
3.2.6	<u>Identificação de salvaguardas</u>	44
3.2.7	<u>Classificação do Risco</u>	44
3.2.7.1	Severidade.....	45
3.2.7.2	Frequência.....	46
3.2.8	<u>Matriz de Risco</u>	47
3.2.9	<u>Elaboração de sugestões e recomendações</u>	48
3.2.10	<u>Elaboração do Relatório HAZOP</u>	48
4	RESULTADOS	50
4.1	Descrição do processo de biorreação e identificação das unidades para aplicação da ferramenta de análise de risco	50
4.2	Relação de documentação e diagramas do sistema de biorreação	51
4.3	Aplicação da ferramenta HAZOP nos fermentadores FE01 de 100 L e FE02 de 600 L	52
4.3.1	<u>Nó 01 – Header de distribuição de utilidades para os fermentadores FE01, FE02 e o tanque de colheita HT01</u>	53
4.3.2	<u>Nó 02 – Linhas de adição de soluções para o processo de fermentação nos fermentadores FE01 e FE02</u>	56
4.3.3	<u>Nó 03 – Trocadores de calor para controle de temperatura do fermentador FE01 e FE02</u>	61
4.3.4	<u>Nó 04 – Sistema de filtração de gases de processo</u>	64
4.3.5	<u>Nó 05 – Vaso, entradas e saídas do fermentador FE01 e FE02</u>	68

4.4	Aplicação da ferramenta HAZOP no tanque de colheita HT01 - 600 L..	73
4.4.1	<u>Nó 01 – Entrada de soluções para CIP, SIP e produto no tanque de colheita HT01.....</u>	74
4.4.2	<u>Nó 02 – Filtro de entrada de Ar e Vapor no tanque de colheita HT01.....</u>	77
4.4.3	<u>Nó 03 – Vaso, entradas e saídas do tanque de colheita HT01.....</u>	79
4.4.4	<u>Nó 04 – Distribuição de retorno da solução CIP e transferência de produto do tanque de colheita HT01.....</u>	83
4.5	Aplicação da ferramenta HAZOP no tanque de preparo de meios de cultura de 600 L.....	85
4.5.1	<u>Nó 01 – Linha de entrada e recirculação das soluções de sanitização e entrada de vapor puro para esterilização.....</u>	86
4.5.2	<u>Nó 02 – Sistema de filtros de entrada e exaustão de gases.....</u>	89
4.5.3	<u>Nó 03 – Entrada de soluções e saída de produtos do tanque de preparo de meios de 600 L MT01.....</u>	92
4.5.4	<u>Nó 04 – Distribuição e retorno da solução CIP, esterilização da linha e transferência do meio de cultura.....</u>	95
4.5.5	<u>Nó 05 – Filtros de meio de cultura.....</u>	97
4.6	Análise quantitativa dos nós.....	100
4.7	Lista de Sugestões e Recomendações.....	107
5	DISCUSSÃO GLOBAL.....	109
5.1	Seleção de nós.....	109
5.2	Palavras-guia.....	110
5.3	Causas e Consequências.....	111
5.4	Salvaguardas e fatores relevantes.....	112
5.5	Classificação de Risco.....	113
	CONCLUSÕES.....	116
	REFERENCIAS	118
	ANEXO 1	127

INTRODUÇÃO

1 GERENCIAMENTO DE RISCOS A QUALIDADE

1.1 Histórico geral – Avaliação de riscos na Indústria Farmacêutica

A compreensão da importância de ter uma avaliação em nível de qualidade dos medicamentos por um órgão regulador independente, antes de serem autorizados para distribuição e venda no mercado, foi atingida em momentos e regiões diferentes no setor farmacêutico. Nos Estados Unidos, um erro trágico na formulação de xarope para crianças na década de 1930 foi o principal fator para a criação do sistema de autorização de produtos sob a responsabilidade da Administração de Drogas e Alimentos (FoodandDrugAdministration) (Camargo, 2005). No Japão, as regulamentações do governo, que exigiram que todos os medicamentos para venda fossem registrados, começaram a ser implementadas na década de 1950. Em muitos países da Europa, a causa que motivou a criação de regulamentações foi a tragédia da talidomida dos anos 1960, este evento revelou que a nova geração de drogas sintéticas, com potencial de revolucionar a medicina na época, tinham tanto o potencial de danificar, como de curar (Camargo, 2005).

Durante as décadas de 1960 e 1970 houve um aumento rápido das leis, regulamentos e orientações para a elaboração de relatórios e avaliação dos dados sobre a segurança, qualidade e eficácia dos novos medicamentos para a maioria dos países, (que tinham ou não iniciado o controle de registro de produtos em épocas anteriores). A indústria aumentava sua presença internacional e procurava novos mercados globais, mas o registro de medicamentos continuava sob responsabilidade nacional. Apesar de diferentes sistemas de regulamentação terem sido baseados nas mesmas obrigações fundamentais para avaliar a qualidade, segurança e eficácia, as exigências técnicas específicas se afastaram ao longo do tempo, de tal forma que a indústria achou necessário duplicar o tempo investido em procedimentos de ensaio analíticos custosos, a fim de inserir novos produtos no mercado internacional.

Normalmente as empresas operam dentro de um ambiente em constante mudança e altamente competitivo, caracterizado por fatores como o aumento do índice de globalização dos negócios, projetos e produção, aumento do uso

das tecnologias da informação e produtiva, reestruturação organizacional e reengenharia de processos, assim como a constante evolução dos mercados e da concorrência, estes fatores podem criar níveis de risco e incertezas corporativas.

A análise de riscos é uma atividade recomendada por vários órgãos regulatórios internacionais, como o Departamento de Serviços de Saúde Humana no Escritório de Proteções para Pesquisa Humana, a Administração de Drogas e Alimentos, a Conferência Internacional em Harmonização (ICH) que consiste num plano de harmonização internacional da interpretação e aplicações das orientações de exigências técnicas para o registro dos produtos farmacêuticos da Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, a Análise de Risco deixou de ser uma recomendação e passou a ser uma exigência das inspeções nacionais e internacionais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), apesar de não estar explícito no texto da RDC 17/2010 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) (ANVISA 2010). Por esse motivo, as empresas produtoras de insumos farmacêuticos começaram a adaptar a Gestão de Risco a um processo através do qual pretendem reduzir o nível de risco que existe na manufatura dos produtos e fomentar processos de construção de novas oportunidades de produção e gestão a partir do alcance do desenho destes processos, de forma a garantir as condições de segurança, qualidade e eficácia dos produtos no presente e para o futuro. Como processo, a Gestão de Risco não pode existir como uma atividade individual prática ou como uma ação isolada, pelo contrário, deve ser considerada como parte integrante e funcional do processo de gestão do desenvolvimento global, local e pontual na organização.

Levando-se em consideração que a nova RDC 17/2010 estabelece que a qualificação é um conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é frequentemente uma parte da validação, mas as etapas individuais de qualificação não constituem uma validação do processo (RDC 17, ANVISA, 2010). Esse conceito envolve diretamente a necessidade de considerar metodologias que sejam compatíveis com os critérios internacionais estabelecidos pelo ICH que visa a harmonização dos quesitos de registro dos produtos farmacêuticos a partir dos seus

diferentes guias orientativos. O processo de qualificação é realizado em, pelo menos, três fases distintas:

- Qualificação de instalação (IQ);
- Qualificação de operação (OQ);
- Qualificação de desempenho (PQ).

Estas fases são interdependentes, sendo a aprovação de uma fase pré-requisito para o início da outra etapa. É conveniente que o processo de qualificação seja uma atividade de equipe, integrada pelo usuário do equipamento, pelo responsável do setor onde o equipamento será instalado, pela garantia da qualidade e pela equipe de manutenção de equipamentos, se houver esta função na empresa.

1.2 Conferência Internacional de Harmonização – ICH

Devido à internacionalização do mercado farmacêutico, a indústria identificou a necessidade de racionalizar e harmonizar a regulamentação para que novos medicamentos e produtos farmacêuticos possam concorrer no emergente mercado internacional, visando a redução dos custos para atingir novos alvos de saúde e permitir uma melhor acessibilidade dos doentes aos novos medicamentos, garantindo em todo momento um processo de qualidade. Desde a década de 1990, algumas indústrias farmacêuticas já realizam esse trabalho, utilizando guias de outras áreas como a indústria alimentícia e fabricação de dispositivos médicos, porém a implantação do gerenciamento de riscos não era padronizada e frequentemente não estava integrada ao sistema de qualidade destas organizações.

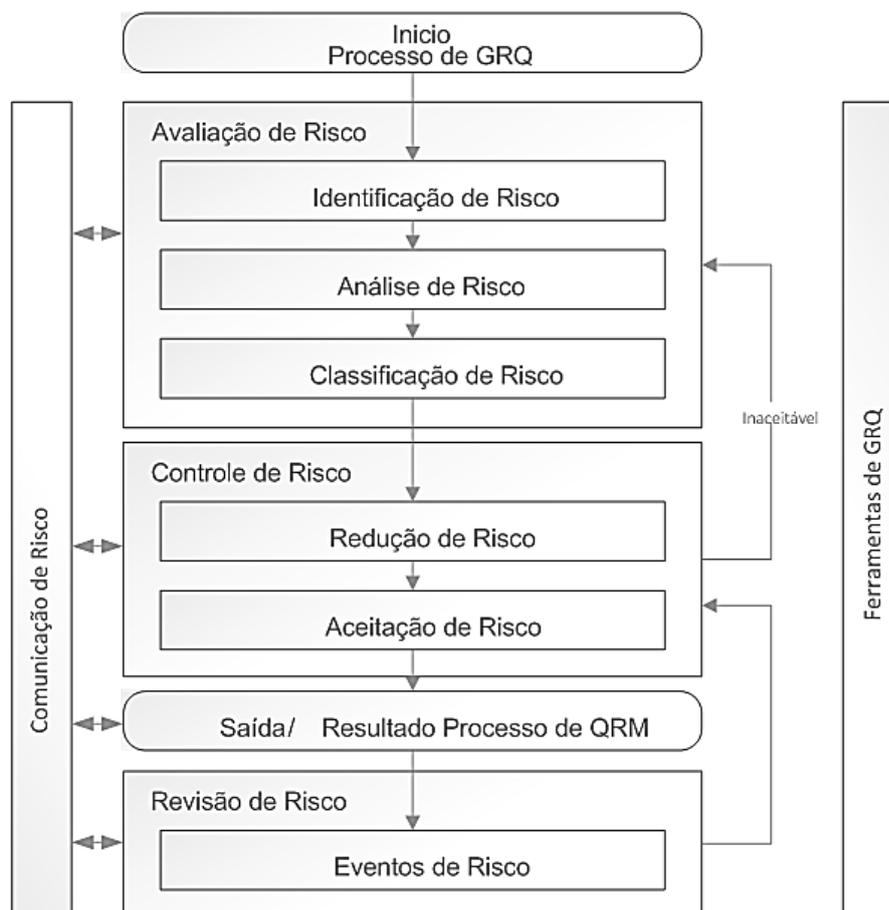
Este cenário foi alterado com a publicação do guia Q9 para Gerenciamento de Riscos à Qualidade da Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano (Quality Risk Management ICHQ9 – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (ICH 2005). O guia Q9 foi publicado em novembro de 2005 e integralmente aceito pela Administração Federal para Drogas e Alimentos em 2006 (Carvalho, 2009).

As diretrizes do ICH Q8, Q9 e Q10 estão divididas em quatro categorias: S (Safety) Segurança, E (Efficacy) Eficácia, M (Multidisciplinary) Multidisciplinar e Q (Quality) Qualidade (ICH website). Nesta última categoria incluem-se as diretrizes destinadas à garantia da qualidade farmacêutica e que respondem ante a nova iniciativa anunciada pela Administração Federal para Drogas e Alimentos em 2002 de Boas Práticas de Fabricação Farmacêuticas Atuais (CGMPs) para o Século XXI. Esta iniciativa recomenda modernizar a regulamentação da produção e da qualidade dos produtos farmacêuticos, baseando-se na abordagem a gestão de sistemas de qualidade e do risco para a qualidade farmacêutica (ICH website). Para aplicar este conceito, o ICH Q9 apresenta o procedimento geral das potenciais metodologias que podem ser utilizadas e das possíveis aplicações do processo de gestão do risco para a qualidade.

Todas as etapas do gerenciamento de risco à qualidade devem ser baseadas em conhecimento técnico e científico, considerando prioritariamente a proteção ao paciente (ANVISA, 2009). O ICH propõe um modelo padrão de gerenciamento de riscos à qualidade demonstrado na Figura 1 que define as etapas e elementos estruturais para o desenvolvimento de um sistema de gerenciamento de riscos para a indústria. Da mesma forma, outros modelos podem ser considerados, sempre e quando incorporem as fases de avaliação previstas. A extensão de cada passo deve ser proporcional ao risco específico para a indústria, porém não se deve desconsiderar nenhuma das etapas (ICH, 2005).

A sequência dos passos do modelo é compreendida de cima para baixo no fluxograma, seguindo o sentido das setas. No entanto, também são previstos retornos às etapas anteriores, sempre que seja percebida a necessidade de revisão de informações adicionais ou de análise de conceitos anteriores. O termo “inaceitável” na figura não se refere apenas a requisitos regulatórios, mas também à necessidade de rever o processo de avaliação de risco (ANVISA, 2009; ICH, 2005).

Figura 1 –Modelo de Processo de Gerenciamento de Riscos à Qualidade



Fonte: ICH, 2005.

1.3 Gerenciamento de risco em Bio-Manguinhos

Recentemente, no Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ) em Bio-Manguinhos – FIOCRUZ foi elaborado PROGRAMA DE GERENCIAMENTO DE RISCOS À QUALIDADE, que tem como objetivo definir a estrutura para o gerenciamento de riscos à qualidade de processos, sistemas e equipamentos (operantes ou em fase de projeto) ou que estejam sujeitos a exigências regulatórias. Da mesma forma, foram estabelecidas, como instrução de trabalho a Análise de Modos de Falha e Efeitos (AMFE) destinada à avaliação de riscos de salas limpas, equipamentos e processos em operação; e o Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC) destinado à avaliação de riscos dos processos produtivos de Bio-Manguinhos. Não obstante, a definição da ferramenta de análise de risco para a avaliação de riscos em novos equipamentos e instalações,

especificamente tratando-se de sistemas inovadores, deve ser bem fundamentada em conhecimento técnico e científico procurando satisfazer os padrões de qualidade da empresa.

A implantação de diferentes ferramentas de análise de riscos bem como a combinação destas (qualitativas, quantitativas ou semi-quantitativas) vem sendo exploradas em diferentes processos internos no Instituto chegando-se a conclusão que não existe um padrão específico e sim um potencial infinito de possibilidades de áreas de aplicação.

2 FERRAMENTAS DE ANÁLISE DE RISCO

As ferramentas de análise de riscos são abase da metodologia de identificação e estudo dos riscos. São extremamente flexíveis e uteis, demaneira geral podem ser usadas de forma qualitativa, quantitativa ou semi-quantitativa e ainda podem ser utilizadas isoladamente ou em conjunto (nesse caso uma ferramenta da suporte ou complementa as características de outra). Independentemente da ferramenta utilizada, dois pressupostos básicos devem ser obedecidos: a) deve haver um líder ou facilitador do estudo (com competência e experiência na ferramenta em questão) e um secretário para registrar os resultados e informações geradas no decorrer do estudo; b) o escopo específico, as fronteiras do processo e os objetivos do estudo devem ser bem definidos.

2.1 Análise Preliminar De Riscos (APR)

A Análise Preliminar de Riscos (APR), também chamada de Análise Preliminar de Perigos (APP), consiste na avaliação, durante a fase de concepção ou desenvolvimento de um novo sistema ou projeto, com o objetivo de determinar os riscos que poderão estar presentes na fase operacional.

A APR é, por conseguinte, uma análise prévia "qualitativa", aplicada na fase do projeto e no desenvolvimento de qualquer processo, produto ou sistema. Essa ferramenta é importanteno desenvolvimento de novos sistemas de alta inovação, que ainda pouco conhecidos, e quando a experiência em riscos na sua operação é carente, deficiente ou simplesmente inexistente. Apesar das características básicas

da análise inicial, é muito útil como ferramenta para revisar a segurança em sistemas em operação, revelando aspectos que poderiam passar por despercebidos durante as operações de rotina.

A APR foi concebida na área militar, primeiramente como revisão nos novos sistemas de mísseis. A necessidade, neste caso, era o fato de que tais sistemas possuíam características de alto risco, já que os mísseis tinham sido desenvolvidos para operar com combustíveis líquidos altamente perigosos. Assim, a APR foi aplicada com a intenção de verificar a possibilidade de evitar a utilização de materiais e procedimentos de alto risco e, no caso de tais materiais e procedimentos serem inevitáveis, fosse possível estudar e implantar medidas preventivas de acidentes (Cicco e Fantazzini, 1994).

A ferramenta de APR não é uma técnica aprofundada de análise de riscos e geralmente torna-se necessário aplicar outras técnicas mais detalhadas de análise, dado que seu objetivo é determinar os riscos e as medidas preventivas antes da fase de operação. Cicco e Fantazzini (1994) estabelecem os princípios da ferramenta APR que consistem em proceder inicialmente com uma revisão geral dos aspectos de segurança de forma padronizada, descrevendo e categorizando todos os riscos possíveis de um processo.

A partir da descrição dos riscos, são identificadas as causas e efeitos ou consequências dos mesmos, o que permitirá conceituar e elaborar ações e medidas de prevenção ou correção das possíveis falhas detectadas no sistema em estudo.

A priorização das ações é determinada pela hierarquia dos riscos, considerando que quanto mais prejudicial ou maior for o risco, mais rapidamente deve ser tratado. Essa é a importância da APR no que se refere à determinação de uma série de medidas de controle e prevenção de riscos desde o início operacional do sistema, que permite revisões do projeto em tempo hábil, no sentido de dar maior segurança, além de definir responsabilidades para o controle dos riscos.

O desenvolvimento da APR segue as etapas definidas por Cicco e Fantazzini (1994), mas cabe ao responsável pela execução da ferramenta aplicar novos conceitos criados pela equipe multidisciplinar. A seguir são descritas as etapas da Análise Preliminar de Riscos.

2.1.1 Etapas da Análise Preliminar de Riscos

a) Revisão de problemas conhecidos: consiste na busca de analogia ou similaridade com outros sistemas, para determinação de riscos que poderão estar presentes no sistema que está sendo desenvolvido, tomando como base a experiência passada.

b) Revisão da missão a que se destina: atentar para os objetivos, exigências de desempenho, principais funções e procedimentos, ambientes onde se darão as operações, entre outros.

c) Determinação dos riscos principais: identificar os riscos potenciais com potencialidade para causar lesões diretas e imediatas, perda de função (valor), danos a equipamentos e perda de materiais.

d) Determinação dos riscos iniciais e contribuintes: elaborar séries de riscos, determinando para cada risco principal detectado, os riscos iniciais e contribuintes associados.

e) Revisão dos meios de eliminação ou controle de riscos: elaborar um *brainstorming* dos meios passíveis de eliminação e controle de riscos, a fim de estabelecer as melhores opções, desde que compatíveis com as exigências do sistema.

f) Analisar os métodos de restrição de danos: pesquisar os métodos possíveis que sejam mais eficientes para restrição geral, ou seja, para a limitação dos danos gerados, caso ocorra perda de controle sobre os riscos.

g) Indicação de quem será o responsável pelas ações corretivas e/ou preventivas: indicar claramente os responsáveis pela execução de ações preventivas e/ou corretivas, designando também, para cada unidade, as atividades a desenvolver.

A APR é útil em novos projetos e novos dispositivos, no entanto, necessita ser complementada por técnicas mais detalhadas, resultando na maioria dos casos em trabalho durante a avaliação de riscos, porém em sistemas nos quais exista um domínio e que sejam amplamente conhecidos, a técnica fornece informações fundamentais que podem complementar outros estudos.

2.2 Análise de Modos de Falha e Efeitos (AMFE)

A ferramenta de Análise de Modos de Falha e Efeitos (também conhecida em inglês como Failure Modes and Effects Analysis - FMEA) é caracterizada por ser uma análise detalhada, podendo ser qualitativa ou quantitativa e que permite analisar as causas pelas quais um equipamento ou sistema pode falhar e os efeitos resultantes, estimando ainda as taxas de falha. A ferramenta também oferece as possíveis medidas e tratamentos que possibilitem uma diminuição das probabilidades da falha, aumentando a confiabilidade do sistema (Cicco e Fantazzini, 1994).

Essa ferramenta é utilizada frequentemente na indústria de processos. É constituída por uma análise dos componentes individuais para quantificar o impacto de uma falha no comportamento do sistema. Esta análise é sistemática e requer um conhecimento detalhado do processo que será avaliado.

No contexto dessa análise, o modo de falha de um componente pode ser caracterizado como:

- Perda de função do componente (falha no funcionamento).
- Função prematura (agir prematuramente, antes do necessário).
- Função fora dos parâmetros, falha, ou característica física não desejável.

Durante a aplicação da ferramenta, as falhas são consideradas individualmente e as consequências de cada falha são avaliadas e registradas separadamente

Assim como todas as metodologias de análise de risco, a AMFE é realizada por uma equipe multidisciplinar, que precisa de informações detalhadas sobre o sistema em avaliação (por exemplo: diagramas de instrumentação e controle, diagramas elétricos, procedimentos operacionais, diagramas lógico-instrumentais, informações sobre sistemas de controle e diagramas de tubulação, entre outros). O conjunto de informações deve ser estudado a fundo, de modo que cada participante tenha uma visão clara da natureza das operações e entendimento das características dos componentes (Alberton, 1996).

Antes de proceder ao desenvolvimento da ferramenta AMFE ou de qualquer outra técnica de análise de risco, é primordial que se conheça e compreenda

completamente o sistema em que se está atuando e qual a função e os objetivos do mesmo, as restrições sob as quais irá operar, além dos limites que podem representar sucesso ou falha do processo. O bom conhecimento do sistema é o primeiro passo para o sucesso na aplicação de qualquer técnica, seja ela de identificação de perigos, análise ou avaliação de riscos. Cicco e Fantazzini (1994) estabeleceram o procedimento para aplicação dessa ferramenta.

2.2.1 Etapas para aplicação do AMFE.

- a) Dividir o sistema em subsistemas que podem ser efetivamente controlados.
- b) Traçar diagramas de blocos funcionais do sistema e subsistemas para determinar as ligações existentes;
- c) Preparar uma lista de verificação dos componentes de cada subsistema e sua função específica.
- 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 tratamento de desvios.
- g) Indicar os métodos usados 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.

2.3 **Análise De Operabilidade De Perigos (HAZOP)**

A ferramenta de análise de risco HAZOP é uma técnica considerada como a mais abrangente utilizada durante a identificação de risco na indústria de processos. A metodologia teve origem no procedimento conhecido como exame crítico, desenvolvido por LAWLEY(1974), com o objetivo de propor uma metodologia para a Divisão Petroquímica da ICI (Imperial Chemical Industries) porque, devido à complexidade dos sistemas do grupo muitos detalhes eram passados

superficialmente. Sendo assim, Trevor Kletz, em 1984, desenvolveu o método HAZOP (como é conhecido atualmente) utilizando como referência o trabalho do seu predecessor na ICI. O método HAZOP é indicado principalmente durante a implantação de novos processos ou àqueles na fase de projeto, assim como quando exista modificação de processos ou equipamentos existentes. Quando o resultado do HAZOP for conhecido e, caso haja necessidade de modificações no equipamento ou nas instalações construídas, é recomendável que o HAZOP seja aplicado antes da fase de engenharia de detalhamento do projeto. É importante destacar que o HAZOP é útil para projetos e modificações em qualquer escala (de grande ou pequeno porte). Isso se deve ao fato de existirem acidentes ocasionados por efeitos secundários de pequenos detalhes ou por modificações que não foram consideradas porque inicialmente mostraram-se insignificantes. Além disso, o caráter de trabalho em equipe que o HAZOP possibilita que pessoas de funções diferentes, dentro da organização, trabalhem em conjunto, fazendo com que a criatividade individual seja estimulada, os esquecimentos evitados e a compreensão dos problemas das diferentes áreas e interfaces do sistema sejam atingidos. Uma pessoa, mesmo competente, trabalhando sozinha, frequentemente está sujeita a erros por desconhecer os aspectos alheios à sua área de trabalho. Assim, o desenvolvimento do HAZOP alia a experiência e a competência individuais às vantagens indiscutíveis do trabalho em equipe (Alberton, 1996).

Em termos gerais, pode-se dizer que o HAZOP é bastante semelhante ao AMFE, contudo a análise realizada pelo primeiro método é feita através de palavras-chave que guiam o raciocínio dos grupos de estudo multidisciplinares, fixando a atenção nos perigos mais significativos para o sistema. As palavras-chave ou palavras-guia são aplicadas às variáveis identificadas no processo (pressão, temperatura, fluxo, composição, nível, entre outros) gerando os desvios, que nada mais são do que os perigos a serem examinados.

Para evitar que algum detalhe seja omitido, a reflexão deve ser executada sistematicamente, analisando cada circuito, linha por linha, para cada tipo de desvio passível de ocorrer nos parâmetros de funcionamento. Para cada linha analisada, uma série de palavras-guia são aplicadas, identificando os desvios que podem ocorrer caso a condição proposta pela palavra-guia ocorra. A tabela 1 estabelece a

lista de palavras-guia mais utilizadas nos estúdios HAZOP e o significado de cada uma delas.

Tabela 1 – Exemplo de palavras-guia mais comuns

Não ou Nenhum A completa negação das intenções do projeto
Mais de... Aumento quantitativo de uma propriedade física relevante
Menos de... Diminuição quantitativa de uma propriedade física relevante
Também, Bem como... Um aumento qualitativo
Parte de... Uma diminuição qualitativa
Reverso O oposto lógico da intenção do projeto
Outro que... Substituição completa

É importante destacar que a lista de palavras-guia depende diretamente das características do sistema ou processo em estudo e comumente duas ou mais palavras são aplicadas no mesmo nó em estudo.

2.3.1 Identificação dos Nós de Estudo

Os nós são definidos como seções específicas do sistema, no qual os desvios do projeto ou processo são avaliados. Um nó pode ser um subsistema, um grupo de funções, uma função ou função básica secundária assim como partes de um equipamento ou acessórios (ICH 2005).

A avaliação do risco potencial através da metodologia HAZOP, estabelece que, para o cálculo do risco, é necessário considerar a frequência ou probabilidade do desvio e o impacto resultante, caso o desvio aconteça.

Existem diferentes critérios para avaliar a severidade segundo o alvo do impacto, como: danos a operadores, efeitos negativos, danos a estrutura, impacto ambiental, danos a clientes, exigências regulatórias, custos na produção, mas fica a critério da organização selecionar a principal categoria da severidade e propor uma nova severidade caso seja necessário. Assim, a frequência de um evento ou desvio

dentro de um nó, pode ser determinada pelo responsável pela aplicação da ferramenta, porém é importante manter um critério discreto de seleção, considerando as características do processo e da organização, sem especular a frequência dos eventos e com fundamento baseado em processos similares dentro da instituição ou empresa.

2.3.2 Classificação do Nível de Risco

O nível risco será estimado tomando como referencia a matriz de risco através da identificação da severidade e frequência por coordenadas. O resultado do risco é qualitativo, diferenciando quatro tipos de forma crescente: Insignificante, Aceitável, Não desejável e Não aceitável, com o objetivo de priorizar a mitigação do risco do maior e, posteriormente, do menor. Para concluir a aplicação da metodologia HAZOP, o relatório ou planilha de resultados mostrará a lista dos possíveis desvios identificados, com suas causas e efeitos resultantes se o desvio acontecer. Assim também, uma série de recomendações, sugestões e comentários podem ser registrados e utilizados como base para futuras revisões ou adequações, segundo a evolução do projeto (Alberton, 1996).

2.4 **Análise de Árvore de Falhas (AAF)**

A ferramenta de Análise de Árvore de Falhas – AAF – foi primeiramente concebida por H.A. Watson, dos Laboratórios *Bell Telephone* em 1961, a pedido da Força Aérea Americana para avaliação do sistema de controle do Míssil Balístico Minuteman.

A AAF é um método focado para o estudo dos fatores que poderiam causar um evento indesejável (falha) e tenta explicar as causas durante o estudo de situações complexas. A ferramenta determina as frequências de eventos indesejáveis (topo do diagrama) a partir da combinação lógica das falhas dos diversos componentes do sistema.

O evento indesejado recebe o nome de evento topo porque na construção da árvore de falhas este item é colocado no nível mais alto. A partir deste nível o sistema é dissecado de cima para baixo, enumerando todas as causas ou combinações que levem ao evento indesejado. Os eventos do nível inferior recebem

o nome de eventos básicos ou primários, pois são eles que dão origem a todos os eventos de nível mais alto.

Segundo Oliveira e Makaron (1987), a AAF é uma técnica dedutiva que se focaliza em um acidente ou evento particular e fornece um método para determinar as suas causas. É um modelo gráfico que dispõe de várias combinações de falhas, entre equipamentos e erros humanos, que possam resultar em um acidente. Consideram o método como “uma técnica de pensamento-reverso, ou seja, o analista começa com um acidente ou evento indesejável que deve ser evitado e identifica as causas imediatas do evento, cada uma destas causas é examinada até que o analista tenha identificado as causas básicas de cada evento”. Portanto, é possível considerar que a árvore de falhas é um diagrama que mostra a inter-relação lógica entre estas causas básicas e o evento indesejado.

A AAF pode ser executada em quatro etapas básicas: definição do sistema, construção da árvore de falhas, avaliação qualitativa e avaliação quantitativa.

Embora tenha sido desenvolvida com o intuito principal de determinar probabilidades, como técnica quantitativa, é comumente usada por seu aspecto qualitativo porque, desta forma, os vários fatores, em qualquer situação a ser investigada, podem ser visualizados de maneira sistemática.

Assim, a avaliação qualitativa pode ser usada para analisar e determinar quais as combinações de falhas de componentes, erros operacionais ou outros defeitos podem ser as causas do evento topo. Já a avaliação quantitativa é utilizada para determinar a probabilidade de falha no sistema, pelo conhecimento das probabilidades de ocorrência de cada evento em particular (Alberton 1996).

Existe um amplo número de ferramentas de análise de risco com características diferentes que podem ser aplicadas dentro da indústria farmacêutica, porém a seleção da ferramenta adequada para identificar e avaliar os riscos depende unicamente dos interesses da empresa (ICH, 2005). Neste caso, Bio-Manguinhos – Fiocruz encontra-se com a tarefa de definir a ferramenta para avaliação de riscos em equipamentos e instalações novos ou que passaram por uma etapa de atualização ou modificação recentemente.

3 BIOFÁRMACOS EM BIO-MANGUINHOS

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é uma unidade da Fundação Oswaldo Cruz criada em 1976 voltada especialmente para atender as demandas de vacinas e reativos para diagnóstico do Ministério da Saúde. Como forma de diversificação do seu ramo de atividades nas linhas produtivas, Bio-Manguinhos assumiu em 2004 um novo desafio para atender as mais novas demandas do Ministério da Saúde e passou a produzir no Brasil proteínas terapêuticas também conhecidas como biofármacos, em parceria com as Secretarias Estaduais de Saúde, através da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e do Programa de Medicamentos Excepcionais. Esta união permitiu que a população brasileira tivesse acesso gratuito a produtos de alto valor agregado e de qualidade, fortalecendo os princípios de universalidade, integralidade e equidade que norteiam as ações do SUS. A produção nacional dos biofármacos foi concebida através de contratos de transferência de tecnologia com Institutos Cubanos. No escopo da transferência de tecnologia, a produção nacional dos biofármacos depende da construção de plantas industriais que Bio-Manguinhos idealizou, dentro do seu novo empreendimento, o Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos – CIPBR, e da compra de equipamentos e sistemas de processo.

Durante a elaboração deste trabalho, foi instalado no CIPBR Bio-Manguinhos (destinado à produção de biofármacos), o sistema de biorreação para produção de proteínas recombinantes, em plataforma procariótica (bactérias) que foi considerado como caso de estudo desta dissertação. A instalação estrutural do equipamento foi concluída no mês de outubro de 2012, e a segunda etapa de instalação do sistema consiste na interligação com sistemas de geração de utilidades, assim como interligação com o sistema elétrico e supervisor central. Uma vez terminada essa etapa, o sistema passará pelo processo de qualificação, no entanto, esse processo será efetuado integralmente no CIPBR, pois a geração de utilidades e fornecimento de serviços é realizada para o prédio como um todo e não para um único processo

produtivo, no caso a produção de proteínas recombinantes na plataforma procariótica.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

O objetivo principal deste trabalho é utilizar a ferramenta de análise de risco HAZOP como suporte para a qualificação de um sistema de biorreação bacteriana, produção de meios de cultura e linhas de transferência de utilidades e soluções para a produção de proteínas recombinantes em Bio-Manguinhos/Fiocruz em atendimento às exigências regulatórias nacionais e internacionais.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar e analisar as possíveis vulnerabilidades de um sistema de biorreação e preparo de meios de cultura, considerando as causas, consequências, sugestões ou recomendações para evitar ou reduzir o impacto de falhas nos sistemas.
- Elencar os principais nós para a proposta de qualificação do sistema de biorreação e preparo de meios de cultura.
- Propor a ferramenta de análise de risco HAZOP para identificação de pontos críticos durante a qualificação de novos equipamentos e instalações em Bio-Manguinhos FIOCRUZ.

5 METODOLOGIA

5.1 Metodologia de Estudo de Caso

Nesta dissertação foi utilizada a metodologia de estudo de caso com base nas recomendações de Yin (1993). Este método permite estudar um objeto, fenômeno ou evento, considerando que todos os resultados obtidos são válidos unicamente para este caso em específico. No entanto, pode se obter uma compreensão mais completa do objeto, fenômeno ou evento em estudo se este for considerado como uma entidade holística. Assim, é possível compreender o processo totalmente se todos os componentes forem analisados simultaneamente, estudando o fenômeno como um todo, utilizando questões básicas como *QUÊ?* ou *QUAIS?*, visando obter as informações necessárias durante o processo de análise.

Segundo Martínez (2006), a investigação científica pode ser feita a partir de metodologias quantitativas ou qualitativas. No caso da análise quantitativa, é necessário comparar a teoria existente com uma série de hipóteses geradas a partir da proposta original, sendo necessário obter uma amostra aleatória ou específica da população ou fenômeno em estudo. Portanto, para estudos quantitativos, é essencial ter uma teoria previamente construída porque o método científico utilizado nesta metodologia é dedutivo. Na metodologia qualitativa, uma teoria é gerada a partir de uma série de propostas extraídas de uma base teórica que vai servir como um ponto de partida ao pesquisador, pelo qual não é necessário obter uma amostra representativa e sim uma amostra teórica formada por um ou mais processos.

Considerando que Yin ressalta a importância da utilização do método de estudo de caso como um articulador de dados e teoria, através do qual é possível criar uma série de hipóteses que, em outros contextos específicos podem ser verificados, o que permite uma abordagem teoricamente madura do fenômeno, assim como o melhor entendimento para dados empíricos. A ferramenta de análise de risco HAZOP cumpre com os mesmos princípios, analisando o fenômeno, criando hipóteses que podem ser verificadas ao longo do processo e ampliando o conhecimento do objeto em estudo.

O procedimento aplicado, segundo as recomendações de Yin (1984) para estabelecer a metodologia de estudo de caso, é mostrado na Figura 2.

Figura 2- Proposta de Yin da metodologia de estudo de caso (1984)



5.1.1 Desenho do Estudo de Caso

O projeto de pesquisa consiste na ligação dos dados a serem coletados com as questões iniciais do estudo (Yin, 1993). Os cinco componentes de um projeto de pesquisa aplicados nesta dissertação foram:

- Questões de Estudo; questões básicas de tipo indagatório utilizadas durante a pesquisa, por exemplo: Quê e Quais.
- Análise da proposta de respostas ou resultados: segundo Yin (1984) cada proposta é desenhada para tentar explicar os fenômenos que foram analisados dentro dos limites do estudo.
- Unidades de análise: o caso de estudo do presente trabalho foi um sistema de biorreação para produção de proteínas recombinantes em plataforma procariótica, no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz.

- A relação lógica entre questionamentos e respostas; as questões foram desenhadas com a premissa de explicar particularmente cada fenômeno ou acontecimento dentro do sistema em estudo.
- Critérios para interpretar os resultados: especificamente para este caso, os resultados permitem a comparação do efeito dos riscos inerentes em um novo sistema de biorreação e as medidas existentes para reduzir o impacto deles, porém a correlação foi feita unicamente através de dados qualitativos, considerando que o sistema ainda não está em funcionamento e pela falta de dados estatísticos para realizar a comparação.

5.1.2 Gerenciamento do Caso em Estudo: Preparo da aquisição de dados

O procedimento na aquisição de dados contém não apenas a ferramenta para coletar os dados, como também todos os procedimentos e regras gerais seguidas para aplicá-la corretamente. Segundo Yin (1993), o protocolo de aquisição de dados deve conter os seguintes itens:

- Visão geral do projeto de estudo de caso: inclui informação prévia do sistema em estudo, assim como a finalidade dele.
- Procedimento de campo: este aspecto define o grau de acessibilidade ao sistema em estudo, assim como a disponibilidade de informações necessárias para a análise.
- Questões do estudo de caso: estas questões foram utilizadas pelo investigador e que não foram aplicadas no sistema, podem ser definidas como lembretes para justificar a necessidade, assim como o motivo da coleta de informação.

5.1.3 Gerenciamento do Estudo de Caso: Aquisição de dados

A metodologia estabelece que os dados dos estudos de caso sejam coletados de diferentes fontes, como documentos, arquivos, entrevistas, observação direta, observação com interação e análise de objetos. Portanto, para o desenvolvimento deste trabalho, a coleta de dados foi realizada basicamente com a obtenção de

informações de fontes técnicas, como diagramas técnicos, processos manuais e entrevistas com especialistas relacionados diretamente com o objeto em estudo.

5.1.4 Análise do Estudo de Caso

O processo de análise de dados consistiu em examinar, catalogar, indexar e utilizar a evidência ou informação disponível para tentar responder às questões do estudo definidas previamente.

5.1.5 Elaboração do Relatório do Estudo de Caso

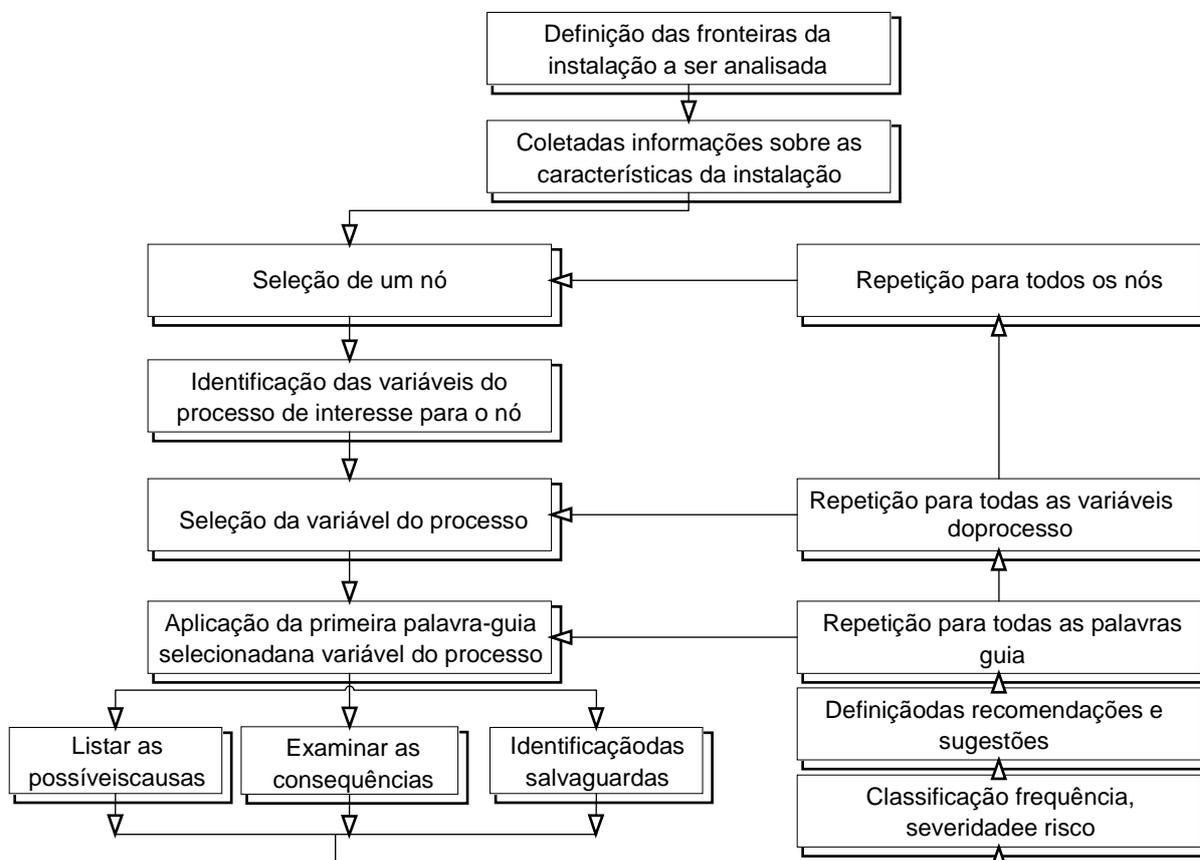
A estrutura do relatório será apresentada de forma detalhada considerando todos os itens testados durante a elaboração deste trabalho, tendo em vista que cada um dos componentes do objeto em estudo foram submetidos a uma revisão, com o objetivo de identificar a origem, a criticidade e frequência de ocorrência de cada um deles, as medidas de contenção existentes no sistema, assim como recomendações ou ações corretivas segundo o caso para servir como base na aplicabilidade em outros sistemas similares.

5.2 Utilização da ferramenta HAZOP (*Hazard and Operability Study*) para avaliação de riscos

A aplicação da ferramenta HAZOP consistiu em elaborar uma descrição completa do processo de biorreação e analisá-la sistematicamente, etapa por etapa. Foram elaboradas questões para tentar explicar como desvios fora do cenário durante a operação normal do processo poderiam ser gerados. Depois de ter definido as possíveis causas do desvio identificado, foi determinado se os desvios poderiam ter influência sobre a área de produção, na sequência do processo produtivo, no equipamento em operação (biorreatores de 100 L, 600 L ou tanques) e se existem desvios na segurança do pessoal envolvido na operação desse sistema de biorreação. Quando necessário, foram consideradas medidas corretivas apropriadas, chamadas também na literatura de medidas de mitigação. Esta análise crítica foi realizada de forma estruturada, baseada na técnica de *brainstorming* identificando as possíveis causas para cada desvio. Na prática, muitas das causas

foram óbvias (como, por exemplo, a parada de uma bomba resultando na falta de vazão em uma linha do sistema). No entanto, a grande vantagem do método é que foi possível facilitar a identificação das causas não óbvias dos desvios, embora pudessem parecer implausíveis inicialmente (como desvios originados pelo fator humano ou pela falta de seguimento dos procedimentos de operação). O resultado final mostrou que é possível identificar problemas que não aconteceram previamente em outras plantas ou sistemas existentes na unidade. Previamente à aplicação da ferramenta HAZOP, foi elaborada uma estratégia de trabalho para facilitar o desenvolvimento do projeto, agilizar o processo de avaliação e reduzir o tempo do estudo. Para conseguir esses objetivos, foi realizada uma pesquisa bibliográfica e foram revisados fundamentos teóricos das diferentes áreas de conhecimento envolvidas no trabalho em estudo, por exemplo: Biologia molecular, Microbiologia, Transferência de Massa e Calor, Estatística, além das áreas tecnológicas, como Informática, Boas Práticas de Fabricação (BPF) e Controle de processos. Para a aplicação da ferramenta de análise de risco HAZOP no sistema de produção de proteínas recombinantes, foi seguido o procedimento sistemático descrito na Figura 3.

Figura 3- Fluxo de aplicação da ferramenta de análise de risco HAZOP para avaliação do nível de risco de um sistema de biorreação para produção de proteínas recombinantes



5.2.1 Definição da fronteira da instalação do equipamento

Considerando que as instalações, equipamentos e serviços envolvidos na produção de proteínas recombinantes geralmente são complexos e de grande porte, para este estudo foram considerados para aplicação da ferramenta somente os fermentadores FE01 de 100 L e FE02 de 600 L, o tanque de colheita HT01 de 600 L e de preparo de meios MT01 de 600 L incluindo as linhas de transferência e acessórios envolvidos no sistema; o processo completo de produção de proteínas recombinantes inclui mais equipamentos que poderiam ser estudados, mas não é possível terminar um estudo completo de toda a planta devido ao longo tempo que se precisaria para elaborar um projeto dessa magnitude.

5.2.2 Coleta de Dados

Foram coletadas informações relevantes do sistema, previamente à aplicação da ferramenta HAZOP. A lista de dados coletados incluiu:

- Diagrama de fluxo de processo: é um diagrama comumente utilizado para indicar o esquema geral do processo e seus fluxos de materiais, substâncias, misturas, subprodutos, efluentes e equipamentos de uma planta que trabalha com produtos químicos ou biológicos.
- Documentos com especificações dos elementos utilizados no processo: como exemplo: certificados de materiais, manuais de operação, propriedades ou descrição dos componentes envolvidos no sistema.
- Diagramas de tubulação e instrumentos (P&IDs) do sistema completo: os P&IDs mostram como o equipamento de processo industrial é interconectado por um sistema de tubulações. Os esquemas de P&ID também mostram os instrumentos e as válvulas que monitoram e controlam o fluxo de materiais através das tubulações.
- Diagramas de especificação funcional (FDS): são diagramas que representam os diferentes ciclos, dos quais os componentes do sistema envolvido agem durante as operações que o equipamento pode executar automaticamente, por exemplo, ciclos de sanitização e esterilização, transferência de soluções.
- Matriz de risco para quantificação do risco: é uma matriz que avalia a partir da severidade de um desvio e a frequência de este ocorrer, o grau de risco dos desvios de um sistema.

5.2.3 Seleção de Nós

Para facilitar a análise, o sistema foi dividido em unidades chamadas "nós". Visando defini-los, o sistema de biorreação foi analisado por completo, incluindo a análise de serviços, tais como drenos, exaustão, utilidades. Não foi necessário considerar cada linha dos equipamentos da planta separadamente, pois tal processo poderia ter aumentado excessivamente o tempo de elaboração do trabalho, sendo assim, diversos componentes foram agrupados em um único nó. Cada nó

representaria um subsistema ou operação crítica dentro do sistema de biorreação, em que as consequências dos desvios de cada elemento seriam similares.

5.2.3.1 Critérios utilizados durante a determinação dos Nós

- Ocorrência de mudança de estado ou composição relevante;
- Grandes equipamentos separados, com parâmetros de processo distintos, como pressão, temperatura, fluxo, viscosidade, composição, etc;
- Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo;
- Linhas e equipamentos relacionados aos maiores inventários de produtos perigosos;
- Reatores de processo;
- Caldeiras ou fornos;
- Trocadores de Calor;
- Equipamentos sujeitos à pressurização excessiva;
- Interfaces com sistemas de tocha e de abatimento de gases tóxicos.

5.2.4 Palavras-guia

Uma característica essencial, utilizada no processo de análise sistemática dos desvios, foi o uso de palavras-guia, visando focar a atenção nos desvios do equipamento e suas possíveis causas. Tais palavras foram divididas em duas categorias:

- Palavras-guia primárias (parâmetros): Focam a atenção sobre um aspecto particular do equipamento, ou em uma condição de processo definida como parâmetro;
- Palavras-guia secundárias (desvios), em complemento a uma palavra-guia primária, sugerem os possíveis desvios que podem se manifestar, como falhas dos parâmetros que não estão alinhados com a operação normal do nó.

A aplicação da técnica HAZOP foi baseada no uso efetivo dessas palavras-guia; sendo assim, foi necessário entender os conceitos básicos de cada uma delas,

por exemplo: as palavras-guia primárias refletiram tanto o objetivo da operação como o funcionamento esperado do equipamento. Na tabela a seguir (Tabela 2) mostra-se a lista das palavras-guia primárias (parâmetros) mais utilizadas durante a utilização do HAZOP, no entanto podemos considerar que os elementos da lista podem variar dependendo do sistema ou processo em estudo.

Tabela 2 - Palavras-guia primárias mais utilizadas durante a aplicação da ferramenta HAZOP

Palavras-guia primárias - Parâmetros	
Fluxo	Reação
Pressão	Composição
Temperatura	Corrosão
Viscosidade	Mistura
Nível	Adição

As palavras-guia secundárias foram combinadas com uma primária para sugerir um possível desvio. As palavras-guia secundárias (desvios) fazem parte de uma lista padronizada, independente do tipo de processo. Tais palavras constam na Tabela 3.

Tabela 3- Palavras-guia secundárias mais utilizadas durante a aplicação da ferramenta HAZOP

PALAVRA-guia	DESVIO CONSIDERADO
<i>NÃO OU NENHUM</i>	A completa negação das intenções do projeto
<i>MAIS DE</i>	Aumento quantitativo de uma propriedade física relevante
<i>MENOS DE</i>	Diminuição quantitativa de uma propriedade física relevante
<i>TAMBÉM, BEM COMO</i>	Um aumento qualitativo
<i>PARTE DE</i>	Uma diminuição qualitativa
<i>REVERSO</i>	O oposto lógico da intenção do projeto
<i>OUTRO QUE</i>	Substituição completa

Deve notar-se que nem todas as combinações de palavras primárias e secundárias são adequadas. Por exemplo, os seguintes desvios: Temperatura-Não ou Pressão-Reversa podem ser consideradas sem significado, foi assim que, previamente à aplicação da ferramenta, foi elaborada uma lista considerando os desvios mais comuns e específicos utilizados pela ferramenta, por exemplo; Fluxo-Menor, Pressão-Mais ou Maior, etc. Esta lista foi utilizada ao longo do desenvolvimento do projeto e encontra-se disponível no relatório final da ferramenta HAZOP localizado nos anexos desta dissertação.

5.2.5 Causas e consequências

Uma vez definidos os desvios dentro de cada nó, foram determinadas as possíveis causas e consequências de cada um deles. Este trabalho foi desenvolvido em conjunto com um grupo de especialistas das áreas de engenharia, processo produtivo, validação, garantia da qualidade e áreas ligadas à produção de proteínas recombinantes.

5.2.6 Identificação de salvaguardas

Para cada desvio, causa e consequências foram consideradas as medidas de mitigação existentes no sistema. A inclusão dos elementos de redução do impacto dos desvios teve o objetivo de tentar reduzir o nível de risco das possíveis falhas no sistema. A identificação de salvaguardas baseou-se em análise dos diagramas mencionados no item 3.2.2, conhecimento das especificações e funcionamento dos equipamentos, estudo de protocolos de operação e procedimentos de emergência.

5.2.7 Classificação do Risco

A avaliação do potencial risco segundo a metodologia HAZOP estabelece que para o cálculo do risco seja necessário considerar a frequência ou probabilidade do desvio e o impacto resultante, caso este evento ocorra. Para conseguir estimar esse impacto, foram considerados diferentes critérios de avaliação da severidade e da frequência de um evento ou desvio dentro de um nó definidos a seguir.

5.2.7.1 Severidade

A Tabela 4 mostra as considerações utilizadas para a avaliação da severidade dos desvios ao longo do projeto, a tabela foi elaborada pela equipe multidisciplinar, considerando as categorias de severidade de maior impacto dentro da indústria farmacêutica especificamente, porém no caso em que o desvio envolve mais de dois impactos diferentes, foi considerada a severidade de maior nível em todo caso.

Esta tabela foi dividida em diferentes cores segundo o grau de severidade, não entanto, a severidade crítica e catastrófica são representadas com a mesma cor levando em consideração que qualquer evento dentro desse grau de severidade não foi aceito e foi considerado de grande impacto.

Tabela 4- Critérios de identificação do impacto da severidade dos desvios considerando dano a operadores, danos à estrutura, impacto ambiental, dano aos clientes, exigência regulatória e dano ao produto.

	Denominação	Danos a operadores	Danos à estrutura	Impacto ambiental	Danos aos clientes	Exigência Regulatória	Dano ao produto
1	Insignificante (Facilmente reversível)	Sem efeito à saúde de trabalhadores e sem afastamento	Sem danos à propriedade	Sem danos ao meio ambiente	Sem danos aos clientes	Não existe descumprimento regulatório	Sem paralisação e sem perda de produto
2	Baixa (Reversível)	Poucos danos de trabalhadores, sem afastamento	Dano pequeno à propriedade, afetando apenas os equipamentos da área (sala) do evento	Dano pequeno ao meio ambiente	Dano imperceptível aos clientes	Não existe descumprimento regulatório	Sem paralisação e com perda insignificante de produto
3	Moderada (Possibilidade de reversível)	Danos de trabalhadores e possibilidade de afastamento	Dano moderado à propriedade, afetando os equipamentos, estrutura da área (sala) do evento	Dano moderado ao meio ambiente	Impacto moderado aos clientes	Existem pendências regulatórias	Breve paralisação e perda parcial de produto
4	Crítica (Possibilidade de não reversível)	Invalidez e possibilidade de morte do trabalhador	Dano significativo à propriedade, afetando as áreas (salas) do entorno do evento	Dano significativo ao meio ambiente	Danos significativos aos clientes	Descumprimento da regulamentação	Paralisação prolongada e grande quantidade de produto perdido
5	Catastrófica (Não reversível)	Morte de trabalhadores ao redor da área do evento	Destruição da propriedade, afetando todas as unidades	Dano ao meio ambiente	Morte dos clientes	Descumprimento de diferentes regulamentações	Paralisação total irreversível e perda total do produto

5.2.7.2 Frequência

Para determinar a frequência dos desvios identificados no sistema, foram utilizados diferentes critérios, dependendo das características do desvio. Nessa escala, os eventos improváveis ou remotos não são prioridade no tratamento de desvios e unicamente podem ser tratados se qualquer mudança não implique custos para a empresa, para eventos ocasionais é importante que exista uma interação para tentar diminuir o valor da frequência, já para eventos prováveis, frequentes e contínuos, é necessário que existam estratégias para reduzir a ocorrência dos

eventos. Esta categoria é prioritária para tratamento e não pode ser aceita durante a operação do sistema. Considerando que o sistema estudado é novo e não está em operação, não existem dados históricos ou registros de desvios que determinem a frequência de eventos. Ante esta situação, a frequência utilizada como referência foi a tabela de frequência de tempo, que utiliza como intervalo de eventos as recomendações dos fabricantes para manutenção do equipamento, prazos de garantia de peças e acessórios, entre outros (SERPA, 2005).

- A Tabela 5 mostra o número de lotes que sofreram desvios ao longo de uma campanha de produção de uma proteína recombinante.
- A Tabela 6 avalia a frequência dos desvios cronologicamente em um período de tempo determinado.
- A Tabela 7 avalia a probabilidade de que um desvio aconteça ao longo do tempo.

Tabela 5 – Frequência por campanha que representa a porcentagem quantitativa do nº de lotes atingidos por desvios durante a campanha de produção de proteínas recombinantes.

Denominação	Campanha (porcentagem do nº de lotes atingidos)
Improvável	Menor ou igual a 1%
Remoto	Maior que 1% e menor ou igual a 3%
Ocasional	Maior que 3% e menor ou igual a 10%
Provável	Maior que 10% e menor ou igual a 25%
Frequente	Maior que 25% e menor ou igual a 50%
Contínuo	Maior que 50% e menor ou igual a 100%

Tabela 6- Frequência por tempo que representa frequência em que um desvio pode acontecer ao longo de um intervalo de tempo determinado.

Denominação	Tempo
Improvável	Menos de 1 vez por ano
Remoto	1 vez por ano
Ocasional	1 vez por mês
Provável	1 vez por semana
Frequente	Todos os dias
Contínuo	Contínuo

Tabela 7- Frequência por campanha que representa a probabilidade do evento ocorrer considerando sistemas similares ou experiências prévias.

Denominação	Campanha (porcentagem do evento ocorrer)
Improvável	Menor ou igual a 0,5%
Remoto	Maior que 0,5% e menor ou igual a 2%
Ocasional	Maior que 2% e menor ou igual a 5%
Provável	Maior que 5% e menor ou igual a 25%
Frequente	Maior que 25% e menor ou igual a 50%
Contínuo	Maior que 50% e menor ou igual a 100%

5.2.8 Matriz de Risco

O risco (probabilidade dos eventos e das consequências dos desvios ocorrer) foi calculado após a identificação da severidade e frequência por coordenadas dentro da matriz de risco mostrada na Tabela 8. O resultado do nível de risco foi definido diferenciando quatro níveis de importância: Insignificante, Aceitável, Não desejável e Não aceitável com o objetivo de priorizar a mitigação do risco do maior para o menor posteriormente (Palma 2011).

Tabela 8- Matriz que representa a frequência e severidade dos desvios para determinar a classificação do risco

Matriz de Risco							
Frequência		Improvável	Remoto	Ocasional	Provável	Frequente	Contínuo
Severidade		1	2	3	4	5	6
Insignificante	1	Insignificante	Insignificante	Insignificante	Aceitável	Não desejável	Inaceitável
Baixa	2	Insignificante	Insignificante	Aceitável	Não desejável	Inaceitável	Inaceitável
Moderada	3	Insignificante	Aceitável	Não desejável	Não desejável	Inaceitável	Inaceitável
Crítica	4	Insignificante	Aceitável	Não desejável	Inaceitável	Inaceitável	Inaceitável
Catastrófica	5	Aceitável	Não desejável	Inaceitável	Inaceitável	Inaceitável	Inaceitável

5.2.9 Elaboração das sugestões e recomendações

Em conjunto com o grupo de especialistas definido previamente no item 3.2.5, foram registradas sugestões e recomendações visando mitigar o nível de risco calculado para cada desvio, mas é importante salientar que algumas dessas medidas de mitigação poderão ser aplicadas a fim de comprovar sua eficácia somente após o funcionamento do sistema apresentar sua rotina normal.

5.2.10 Elaboração do Relatório HAZOP

Todo o procedimento descrito anteriormente foi realizado para cada palavra-guia e, posteriormente, para cada parâmetro de processo, seguido da aplicação para cada um dos nós definidos e para cada uma das unidades de processo (fermentadores de 100 e 600 L, tanque de colheita e tanque de 600 L de preparo de meios e linhas de transferência). Para concluir a aplicação da metodologia HAZOP, foram gerados relatórios ou planilhas de resultados utilizando o modelo da Tabela 3.8, que apresenta a lista dos desvios identificados, com as causas e efeitos resultantes, caso o desvio ocorra, bem como uma série de recomendações, sugestões e comentários. Alguns nós foram utilizados como base para outros sistemas com as mesmas características.

Tabela 9- Planilha de registro de aplicação da ferramenta HAZOP para avaliação do risco de um sistema de produção de proteínas recombinantes.

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
ID Empresa				Equipamento:				Data:	
Responsável				Referência:					
				Descrição:					
				Componentes:					
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Efeitos	Frequência	Severidade	Risco	Recomendações / Observações
Componente									
1									
2									
3									
4									
.									
.									
n									

Durante a avaliação do nível de risco, foram necessários documentos com as especificações do sistema, porém depois de gerados os relatórios de avaliação do nível de risco dos equipamentos, esses relatórios foram validados com a equipe responsável pela construção, montagem e instalação do sistema, a fim de validar o resultado obtido nesta dissertação.

6 RESULTADOS

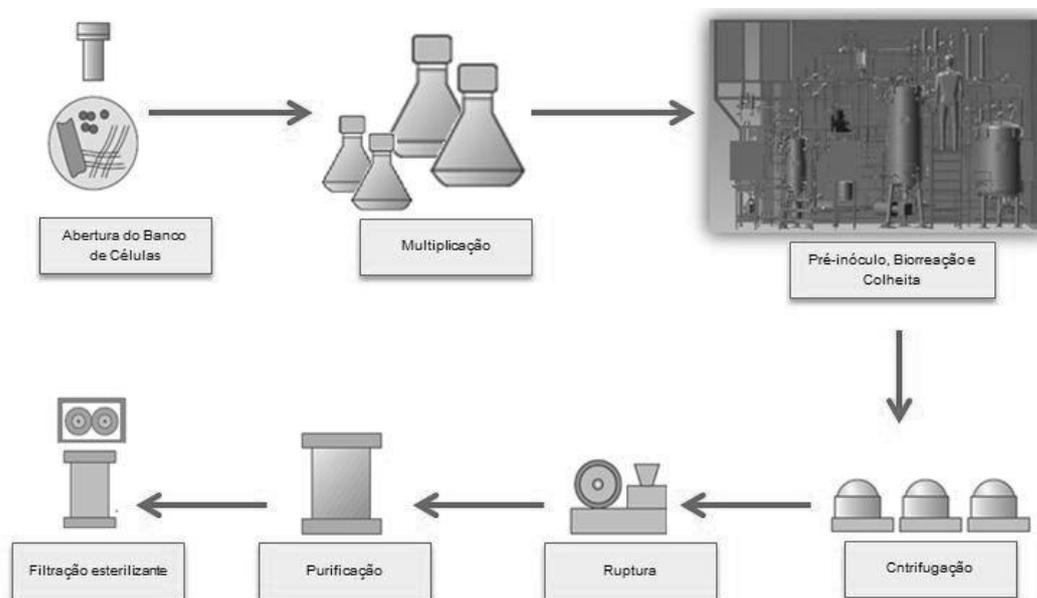
A aplicação da ferramenta HAZOP está centrada exclusivamente para os equipamentos envolvidos na etapa de biorreação, colheita e preparo de meios de cultura em um sistema de produção de proteínas recombinantes em plataforma procariótica no CIPBR em Bio-Manguinhos/FIOCRUZ.

6.1 Descrição do processo de biorreação e identificação das unidades para aplicação da ferramenta de análise de risco

Para garantir que um processo produtivo de proteínas recombinantes em plataforma procariótica seja eficiente, é necessário que a tecnologia disponível seja recente ou esteja atualizada, visando cumprir os padrões de qualidade e requerimentos estabelecidos pelos órgãos regulatórios. O sistema de biorreação estudado faz parte da etapa *upstream* do processo de produção de proteínas recombinantes, este sistema foi concebido, desenhado e instalado cumprindo as etapas de transferência de tecnologia para este sistema de produção e as necessidades particulares especificadas pelo usuário.

Os resultados foram obtidos a partir da avaliação do nível de risco unicamente do sistema de biorreação, tanque de colheita de produto, tanque de preparo de meios e linhas de transferência entre sistemas. Considerando a complexidade do sistema e o tempo disponível para execução do trabalho, não seria possível avaliar todas as etapas do processo *upstream* que compreende ainda as etapas de centrifugação, ruptura celular e lavagem dos corpos de inclusão, além das operações da etapa de *downstream*. Na figura 4 são mostradas as etapas gerais do processo de produção (*upstream*, *downstream*) de proteínas recombinantes em células procarióticas da planta industrial projetada no CIPBR – Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Figura 4- Etapas do processo de produção de proteínas recombinantes.



6.2 Relação de documentação e diagramas do sistema de biorreação

A primeira etapa para aplicação da ferramenta de análise de risco HAZOP consiste em compilar todas as informações e documentação disponíveis referentes ao sistema. A documentação técnica, como diagramas, tubulação e instrumentação (*P&ID*) e diagrama de fluxo de processo (*PF*) foi fornecida pelo fabricante – SARTORIUS –STEDIM. A tabela 10 mostra a relação dos documentos utilizados durante a elaboração deste trabalho¹.

Tabela 10 - Lista de documentos e diagramas do sistema biorreação e preparo de meios utilizados na aplicação da ferramenta HAZOP.

TIPO DE DOCUMENTO	CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO	EQUIPAMENTO
<i>Diagrama P & I</i>	PI – 24000004 - FE01	Fermentador 01:100 L
	PI – 24000004 - FE02	Fermentador 02:600 L
	PI – 24000004 - HT01	Tanque de Colheita:600 L
	PI – 24000004 - MT01	Tanque de preparo de meios:600 L
<i>Diagrama PF</i>	PFD – 24000004 - PCFE	Todos os equipamentos incluindo as linhas de transferência envolvidos durante o processo e para cada um dos ciclos de operação: esterilização - SIP e cada uma das etapas de sanitização - CIP

¹ Os diagramas PFD não estão inclusos no presente trabalho devido á extensão do documento

6.3 Aplicação da ferramenta HAZOP nos fermentadores FE01 de 100 L e FE02 de 600 L.

Inicialmente foi efetuada a seleção de nós para aplicação da ferramenta HAZOP considerando os critérios estabelecidos no item 3.2.3 do capítulo anterior, por exemplo: reatores de processo, trocadores de calor, equipamentos sujeitos a pressurização excessiva e utilizando como referência os diagramas PI&D PI-24000004-FE01 do fermentador FE01 de 100 L representado na figura 5, e o diagrama PI&D PI-24000004-FE02 do fermentador FE02 de 600 L mostrado na figura 6.

Considerando que as características técnicas dos vasos, acessórios, linhas de adição de gases e soluções, linha de transferência do produto e sistema de filtragem dos fermentadores FE01 e FE02 são similares, foram utilizados os mesmos critérios para seleção de nós em cada equipamento. Por esse motivo, não foi necessário registrar os resultados, separadamente, para cada equipamento dentro deste capítulo. No anexo 01 consta a lista completa do estudo de análise de riscos utilizando a ferramenta HAZOP, mostrando cada um dos nós, parâmetros, desvios, causas, consequências, salvaguardas, classificação de risco e sugestões-recomendações dos fermentadores FE01 e FE02.

Figura 5- Sistema de Fermentação de 100 L - Sartorius PI&D PI – 24000004-FE01.

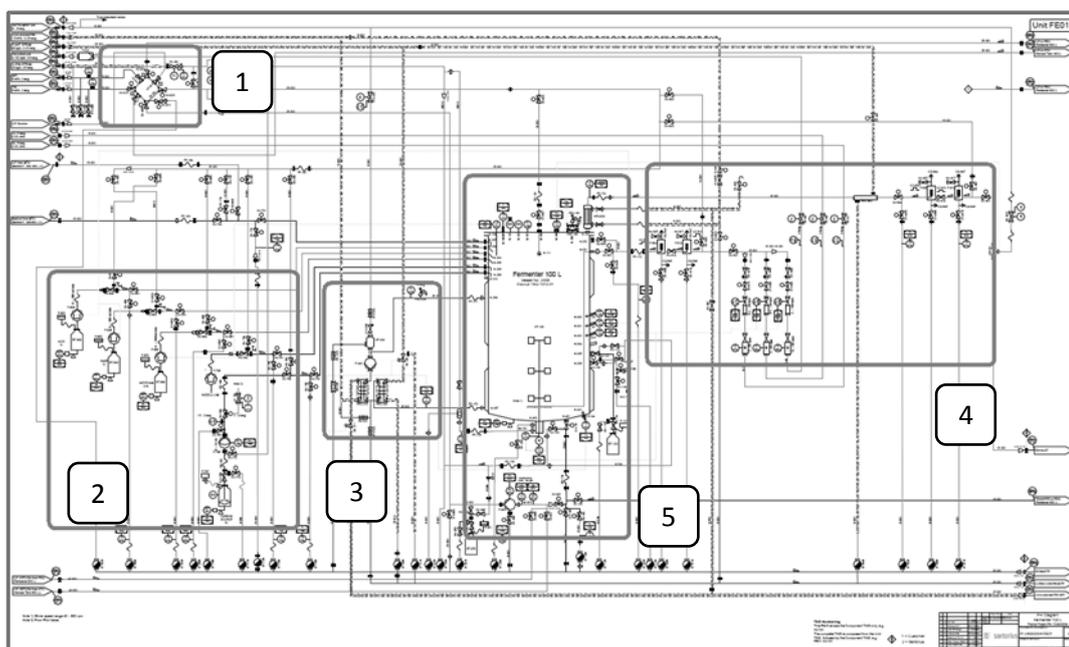
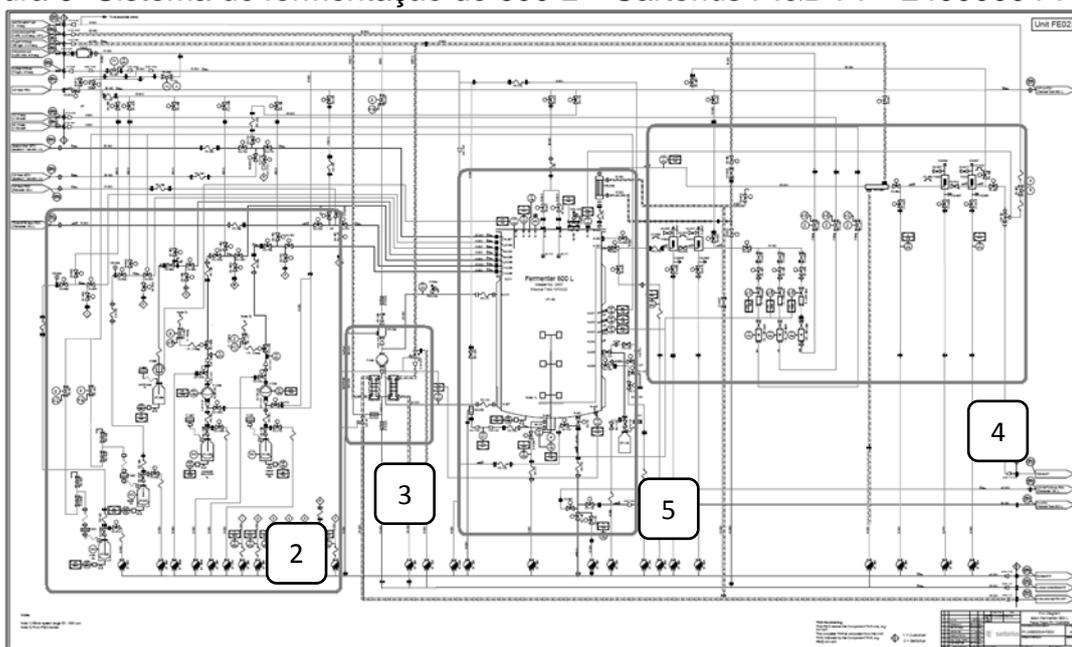


Figura 6- Sistema de fermentação de 600 L – Sartorius PI&D PI – 2400004-FE02.

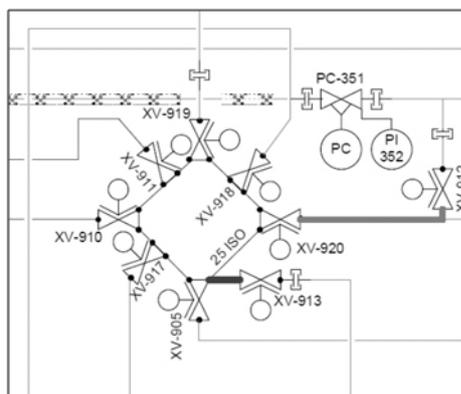


6.3.1 Nó 01 - Header de distribuição de utilidades para os fermentadores FE01, FE02 e o tanque de colheita HT01

Descrição do sistema

Este sistema tem a função de distribuir as utilidades, como água para injeção (WFI), água purificada (PW), vapor puro e solução de sanitização (NaOH) para cada um dos equipamentos e acessórios necessários durante os processos de sanitização “in situ” (CIP) e esterilização “in situ” (SIP) dos fermentadores FE01, FE02 e tanque de colheita HT01, comomostrado na figura 7.

Figura 7- Nó 01 - Sistema de distribuição de utilidades para os fermentadores FE01, FE02 e o tanque de colheita HT01.



1. Critério de seleção do Nó

A seleção deste nó foi baseada seguindo os critérios definidos no item 3.2.3 do capítulo de Metodologia do presente trabalho.

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo;* Pode ser observado através da tabela 11, em que, dentro do sistema de distribuição de utilidades estão envolvidos elementos com composição e parâmetros de operação diferentes (pressão, temperatura e vazão). Da mesma forma o nó tem uma interface direta com outros sistemas e equipamentos do processo (fermentadores, tanques, linhas, etc.).

Tabela 11- Descrição e listagem de componentes e acessórios do Nó 01.

Nó 01							
Descrição: Distribuição de PW, WFI, Vapor puro, Solução CIP para os fermentadores FE01, FE02 e tanque de colheitaHT01							
Componentes		Entrada			Saída		
WFI	5 m ³ /h, 3 bar	Válvula	XV-911	XV-920			
PW	5 m ³ /h, 3 bar	Válvula	XV-910		Válvula	XV-913	
Vapor Puro	30 kg/h, 2.5 bar	Válvula	XV-912		Válvula	XV-905	
Solução CIP		Válvula	XV-918		Válvula	XV-917	XV-919

Palavras-guia

A seleção de palavras-guia primárias (parâmetros) e palavras-guia secundárias (desvios) baseou-se na avaliação e análise das características dos nós em estudo. A tabela 4.3 mostra os parâmetros e desvios identificados para este nó.

Tabela 4.3: Parâmetros e Desvios do Nó 01 do Fermentador FE01.

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não	Menos
	Menos	Menos	Mais
	Além de		

Causas e Consequências

A determinação das causas e consequências dos desvios foi desenvolvida utilizando a técnica de *brainstorming*, que conceitua de forma geral os modos de falha. A relação objetiva e técnica de causas e consequências dos desvios são relatadas no anexo 01 do presente trabalho.

Causas

- Falhas mecânicas, falhas durante a operação ou automação das válvulas na linha de cada utilidade podem ser as principais causas dos desvios de fluxo e pressão dos parâmetros selecionados. É importante considerar que qualquer falha no conjunto de válvulas das outras linhas envolvidas no sistema impactaria diretamente no parâmetro em estudo.
- Da mesma forma, foi identificado que o fornecimento das utilidades, fora dos parâmetros de operação, pode conduzir a desvios na temperatura das utilidades necessárias durante os ciclos de sanitização e esterilização.

Consequências

- As consequências que podem ser consideradas as mais críticas e ocasionadas por desvios nos parâmetros ou por um conjunto de falhas no sistema, são a parada do processo, baixa eficiência nas operações envolvidas (SIP-CIP) e descumprimentos na regulamentação. O relatório final mostrado no anexo 01 contempla a lista completa de causas e consequências dos desvios para cada parâmetro estudado.

Salvaguardas e fatores relevantes

Para cada nó existem dois tipos diferentes de salvaguardas ou fatores relevantes, considerados durante o trabalho. Os globais se caracterizam por não formar diretamente parte do nó, porém num contexto geral podem interferir na redução do impacto do desvio ou propiciar uma rápida identificação, por exemplo, automação, protocolos de operação, treinamentos, etc. Os fatores específicos também reduzem o impacto dos desvios, mas são exclusivos do nó em estudo, por exemplo, medidores de vazão e pressão instalados na linha, sensores, etc.

Globais	Específicos
- Indicador de temperatura	- Indicadores de pressão para cada linha
- Indicador de peso	- Controle automático das válvulas
- POPs	
- Certificados de materiais	

Classificação do Risco

Foram identificadas as possíveis causas e consequências para cada desvio, porém, neste capítulo, são mostrados unicamente desvios considerados como o

“pior caso” ou mais críticos na classificação do risco a partir do grau de severidade e frequência.

Esta premissa foi utilizada para cada nó do sistema de biorreação estudado. A tabela 13 mostra a classificação do risco para o nó 01. A classificação de risco completa para cada nó está registrada no **anexo 01** do presente trabalho.

Tabela 13- Classificação do Risco considerando a frequência e severidade dos desvios para o nó 01 do fermentador FE01.

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Além de	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Danos de trabalhadores e possibilidade de afastamento	1 vez por mês	Não desejável

6.3.2 Nó 2 - Linhas de adição de soluções para o processo de fermentação nos fermentadores FE01 e FE02

Descrição do sistema

A função do sistema de adição das soluções de processo para os fermentadores mostrado na figura 8 (fermentador FE01) e na figura 9 (fermentador FE02), é transferir as soluções ácido-base necessárias para controle do pH, a solução antiespumante, a fonte de carbono, o indutor (no caso do fermentador FE02) e cultivo bacteriano durante o processo de fermentação. O processo de adição das soluções tem que ser controlado e adicionado continuamente, dependendo das necessidades do bioprocessos.

são adicionadas ao longo do processo, faz necessário considerar o sistema como um nó de estudo de análise de risco.

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* existe uma relação direta entre a eficiência do processo e o correto funcionamento do sistema em estudo. Qualquer desvio no desempenho desse sistema teria um impacto negativo no cultivo, resultando na inviabilidade de continuar com o processo. As características e parâmetros de operação do sistema para o fermentador FE01 podem ser observadas na tabela 14 e na tabela 15 para o fermentador FE02.

Tabela 14- Lista de componentes e acessórios do nó 02 do fermentador FE01.

Nó 2 FE01						
Descrição: Linhas de adição de ácido, base, antiespumante, fonte de carbono, cultivo bacteriano.						
Componentes	Vazão	Entrada CIP/SIP	Saída de Solução	Bomba	Filtro	Saída SIP
Ácido	0 - 1000 mL/min	XV-805	HV-804	P-808	F-820	XV-802
		XV-803	XV-801			
		HV-804				
Base	0 - 1000 mL/min	XV-835	HV-834	P-838	F-850	XV-832
		XV-833	XV-831			
		HV-834				
Antiespumante	0 - 1000 mL/min	XV-865	HV-864	P-868	F-870	XV-862
	Bomba -838	XV-863	XV-861			
		HV-864				
Inóculo	0-40 L/h	XV-705	HV-704	P-708	-	XV-702
		XV-703	XV-701			
		HV-704				
Fonte de Carbono	0-24 L/h	XV-765	XV-768	P-768	F-767	XV-783
		XV-763	FP-192			XV-762
		XV-764	XV-768			XV-774
		FP-189	FP-189			
		XV-768	XV-764			
		FP-192	XV-761			
		XV-768				
		XV-774				

Tabela 15- Lista de componentes e acessórios do nó 01 do fermentador FE02.

Nó 1 FE02						
Descrição: Linhas de adição de ácido, base, antiespumante, indutor, fonte de carbono, Cultivo do fermentador FE01						
Componentes	Vazão	Entrada CIP/SIP	Saída de Solução	Flexíveis	Filtro	Saída SIP
Ácido	0 - 1000	XV-803	HV-808	FP-182	F-810	XV-812
	mL/min	XV-804	XV-804	FP-195		XV-802
		HV-808	XV-801			
Base	0 - 1000	XV-833	HV-838	FP-187	F-840	XV-842
	mL/min	XV-834	XV-834	FP-196		XV-832
		HV-838	XV-831			
Antiespumante	0 - 1000	XV-863	HV-864	Bomba	F-880	XV-862
	mL/min	HV-864	XV-861	P-868		
Indutor	0-240 L/h	XV-1053	HV-1058	F-188	F-1057	XV-1052
		XV-1054	XV-1068	F-194		XV-1064
		XV-1068	XV-1054	Bomba		XV-1073
		HV-1058	XV-1051	P-1058		
Fonte de Carbono	0-120 L/h	XV-763	HV-768	F-189	F-767	XV-762
		XV-764	XV-768	F-193		XV-774
		XV-768	XV-764	Bomba		XV-783
		HV-768	XV-761	P-768		
Cultivo Bacteriano	0-100 L/h	CIP	XV-704	FP-184		XV-702
		XV-935	XV-701			
		XV-701				
		SIP				
		XV-703				
		XV-701				

Palavras-guia

A tabela 16 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 02 do fermentador FE01 e para o nó 01 do fermentador FE02.

Tabela 16- Parâmetros e Desvios do Nó 02 do Fermentador FE01 e o Nó 01 do fermentador FE02.

Parâmetro	Fluxo	Esterilidade	Composição	Nível	Corrosão
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Também	Não-Nenhum	Mais
	Menos				
	Mais				

Causas e Consequências

Causas

- Considerando que as soluções são transferidas utilizando bombas peristálticas e que o conjunto de válvulas de transferência opera continuamente segundo os requerimentos do processo, qualquer falha mecânica, falhas na operação assim como falhas na automação dos componentes pode resultar em desvios no fluxo das soluções ou na composição, se houver mistura com outras soluções que compõem o sistema de adição (incluindo a solução CIP).
- O desgaste do material de construção das linhas e acessórios em conjunto com as propriedades químicas das soluções pode acelerar o processo de corrosão dos componentes físicos, principalmente das linhas flexíveis.
- Se for identificada a falta de esterilidade das soluções, a causa pode estar vinculada à qualidade da solução fornecida à linhas de transferência contaminadas ou não esterilizadas.

Consequências

- Qualquer falha no fornecimento das soluções impactaria na eficiência do processo exibindo baixos rendimentos e, na pior das hipóteses, a parada do processo e posteriormente descarte do produto.
- Quando o material das linhas flexíveis sofre desgaste é possível que exista vazamento das soluções na área, falta no fornecimento das soluções e formação de pontos de possível contaminação. A lista completa de causas e consequências dos desvios do nó de linha de adição de soluções para cada parâmetro estudado consta no [anexo 01](#).

Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Indicador de peso
- POPs	- Controle automático das válvulas
- Certificados de materiais	- Indicador de pressão (fonte de carbono)
- Sensor de pH, espuma	- Esterilização de soluções
- Indicador de pressão e temperatura	

Classificação do Risco

A tabela 17 mostra a classificação do risco para o nó 02 do fermentador FE01 e o nó 01 do fermentador FE02.

Tabela 17- Classificação do Risco para o nó 02 do fermentador FE01 e o nó 01 do fermentador FE02.

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por mês	Não desejável
Mais	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Esterilidade			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Composição			
Também	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Nível			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Corrosão			
Além de	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	Menos de 1 vez por ano	Insignificante

6.3.3 Nó 03 - Trocadores de calor para controle de temperatura do fermentador FE01 e FE02

Descrição do sistema

Os trocadores de calor representados na figura 10 para o fermentador FE01 e na figura 11 para o fermentador FE02, têm a função de controlar a temperatura

na camisa dos fermentadores. O ciclo de aquecimento foi concebido para realizar a esterilização dos fermentadores, esterilização do meio de cultivo no início do processo e, em conjunto com o ciclo de resfriamento, controlar a temperatura do fermentador durante a operação do equipamento. Durante o processo, a utilidade quente ou fria (segundo o ciclo) é transferida dentro da camisa do fermentador pelos fundos e o ponto de retorno está localizado na parte superior.

Figura 10- Nó 03 - Trocadores de calor para controle de temperatura da camisa do fermentador FE01.

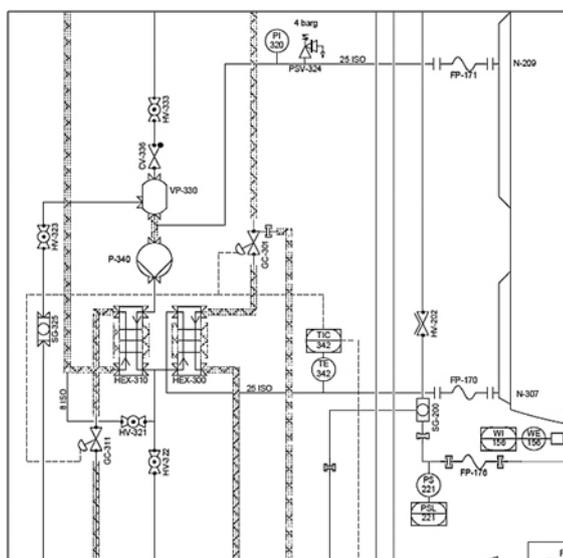
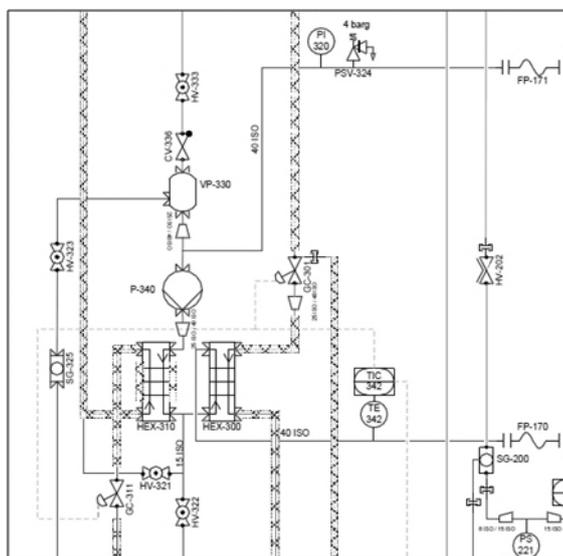


Figura 11- Nó 02 - Trocadores de calor para controle de temperatura da camisa do fermentador FE02.



1. Critério de seleção do Nó

- *Trocadores de calor*: conforme é estabelecida na metodologia, todos os trocadores de calor no sistema de biorreação devem ser considerados como nós para aplicação da ferramenta HAZOP. A tabela 18 mostra os componentes do nó para o fermentador FE01 e a tabela 19 os componentes do fermentador FE02.

Tabela 18- Lista de componentes e acessórios do nó 03 do fermentador FE01.

Nó 3 FE01					
Descrição: Trocadores de calor - Aquecimento, Resfriamento.					
Componentes		Entrada		Saída	
Vapor	90 kg/h, 3-3.5 bar	Bomba	P-340	Válvula	HV - 321
Água de resfriamento	1,5 m ³ /h, 3-3.5 bar			Válvula	HV - 321
Trocador Frio	HEX – 310				
Trocador Quente	HEX - 300			Válvula Válvula de Segurança	PSV -324
Flexíveis	FP-170 Entrada FP-171 Saída				

Tabela 19- Lista de componentes e acessórios do nó 02 do fermentador FE01.

Nó 2 FE02					
Descrição: Trocadores de calor - Aquecimento, Resfriamento da camisa do fermentador FE02					
Componentes		Entrada		Saída	
Vapor	250 kg/h, 3-3.5 bar	Tanque de Expansão	VP-330	Válvula	HV - 321
Água de resfriamento	5 m ³ /h, 3-3.5 bar	Bomba	P-340		HV - 322
Trocador Frio	HEX - 310	Válvula	CV-336		HV - 323 HV - 333
Trocador Quente	HEX - 300			Válvula Válvula de Segurança	PSV -324
Flexíveis	FP-170 Entrada FP-171 Saída				

Palavras-guia

A tabela 20 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 03 do fermentador FE01 e o nó 02 do fermentador FE02.

Tabela 20- Parâmetros e desvios do nó 03 do Fermentador FE01 e do nó 02 do fermentador FE02.

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Menos
	Menos	Menos	Mais

Causas e Consequências

Causas

- Os desvios nos fluxos, pressão e temperatura podem ser originados principalmente por parâmetros de operação fora da especificação como falta no fornecimento de vapor na fase de aquecimento e falta de água gelada na fase de resfriamento.
- Também pode ser considerada origem de desvios, a falha mecânica, de operação ou na automação em um ou vários componentes da linha (válvulas, redutores de pressão, material de construção) que faz que os parâmetros de operação fiquem fora da especificação do processo.

Consequências

- A falta de fluxo ou pressão do vapor e água de resfriamento utilizado no controle de temperatura do trocador de calor impactaria diretamente como uma parada imediata do processo, assim como a perda moderada ou elevada do produto.
- Se o quantitativo de qualquer utilidade fornecida for menor ao parâmetro especificado, os trocadores precisariam de mais tempo para atingir a temperatura necessária durante a operação, ocasionando baixa eficiência do processo. Além disso não seria possível garantir que a esterilização do equipamento bem como a do meio de cultura, fosse eficaz, e ocasionando um descumprimento na regulamentação. A lista completa de causas e consequências dos desvios para cada parâmetro estudado é apresentada no anexo 01.

Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Indicador de pressão e temperatura
- Certificados de materiais	- Controle automático das válvulas
- Parada de emergência	

Classificação do Risco

A tabela 11 mostra a classificação do risco para o nó 03 do fermentador FE01 e o nó 02 do fermentador FE02.

Tabela 11- Classificação do Risco para o nó 03 do fermentador FE01 e o nó 02 do fermentador FE02.

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Pressão			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Mais	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável

6.3.4 Nó 04 - Sistema de filtração de gases de processo

Descrição do sistema

Nas figuras 12 e 13 mostram-se os nós que representam o processo de filtragem de gases na linha de entrada do fermentador com o objetivo de garantir a esterilidade dos elementos que passam através da linha e que serão utilizados no processo fermentativo tanto como insumo (O_2), como também elemento de serviço (ar para pressurização do tanque, secagem durante o ciclo CIP, etc.). A segunda linha de filtragem para gases de exaustão foi desenhada para garantir a retenção de contaminantes biológicos e evitar a fuga de micro-organismos no ambiente.

Figura 12- Nó 4 - Sistema de filtros de entrada e exaustão de gases do fermentador FE01.

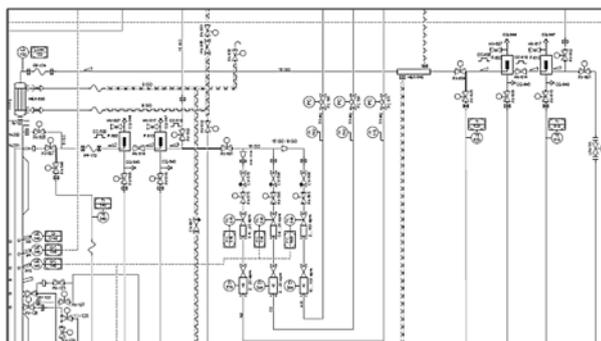
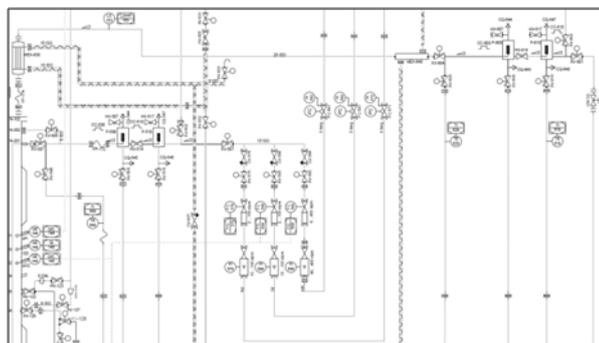


Figura 13- Nó 03 - Sistema de filtros de entrada e exaustão de gases do fermentador FE02.



Uma vez analisados os nós do sistema de filtros de entrada e exaustão de gases mostrados nas figuras anteriores, foi observado que os componentes principais, assim como os acessórios, são similares para cada fermentador e estão registrados dentro dos diagramas com a mesma nomenclatura.

A tabela 22 mostra os elementos envolvidos no processo de filtragem de gases para os fermentadores FE01 e FE02.

1. Critério de seleção do Nó

- *Trocadores de calor:* de acordo com as figuras anteriores, é utilizado o mesmo critério do nó anterior, foram identificados trocadores na saída da linha de exaustão para controle da temperatura dos gases de exaustão.
- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* a interface existente entre a linha e o vaso do fermentador foram os critérios considerados como justificativa de seleção do nó para aplicação da ferramenta de análise de risco.

Tabela 22- Descrição e listagem de componentes e acessórios do Nó de sistema de filtros do Fermentador FE01 e FE02.

Nó 04 FE01 - Nó 03 FE02							
Componentes	Válvula			SIP	Medidores		
	Linha principal	Controle de pressão	Retenção		Entrada	Vazão	Fluxo de massa
Ar de Processo	XV-575	XV-501	PC-561	CV-576	XV-502	FI-574	FC-578

6 -8 bar 0-400 L/min		XV-595	XV-514	PC-591	CV-596	Cond.	FI-594	FC-598
O2	5 bar 0-100 slpm	XV-565	XV-507	PC-571	CV-566	XV-516	FI-564	FC-568
N2	5 bar 0-100 slpm		XV-505			XV-506		
Filtro	F-500 F-510	Flexível	FP-172			XV-546		
Componentes								
Componentes		Válvula			SIP		Trocador de Calor	
Linha de Saída		Linha principal			Controle de pressão	Entrada		
Gases de Exaustão		XV-604	HV-614	XV-601	GC-621	XV-602	Resfriamento	
6 -8 bar 0-400 L/min						Cond.	HEX-630	
						XV-616	Aquecimento	
Filtro	F-600 F-610					XV-606	HEX-640	
						XV-625		

Palavras-guia

A tabela 17 mostra os parâmetros e desvios identificados para este nó.

Tabela 17- Parâmetros e Desvios do Nó 04 para a linha de gases e trocadores de calor do Fermentador FE01 e do Nó 03 do Fermentador FE02.

Linha de Gases

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Composição
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Também
	Menos	Menos	
Trocadores de Calor			
Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Menos
	Menos	Menos	Mais

Causas e Consequências

Causas

- Adição e exaustão de gases
- As falhas mecânicas, falhas de operação e automação das válvulas e acessórios do sistema de filtragem de gases podem originar desvios no sistema.
- Outros desvios podem ser originados pela falta de algum componente, como os filtros.

- Trocadores de calor
- Os desvios no fluxo, pressão e temperatura podem ser ocasionados principalmente por falhas no fornecimento das utilidades ou por falhas nos parâmetros de operação, como vapor fornecido (para aquecimento) e água gelada (para resfriamento).
- Também pode ser considerada como origem de desvios, a falha em algum ou em todos os componentes da linha (válvulas, redutores de pressão, material de construção), desta forma os critérios de causas e consequências podem seguir os mesmos princípios utilizados no terceiro nó dos fermentadores, relatado anteriormente.

Consequências

- Adição e exaustão de gases
- O principal efeito, quando houver falta ou falhas no sistema de adição de gases, é a falta de oxigênio durante a fermentação, ocasionando uma baixa ou nula eficiência do processo, parada da operação e descarte do produto. Da mesma forma qualquer falha no fornecimento das utilidades de sanitização e esterilização vai resultar na falta de cumprimento de parâmetros de limpeza.
- A falta de filtros e esterilização no sistema de adição de gases poderia ocasionar contaminação do cultivo e a falta de filtros na exaustão poderia permitir a fuga de micro-organismos, ocasionando um impacto negativo ao ambiente, resultando em descumprimentos na regulamentação.
- Trocadores de calor
- Desvios em parâmetros de operação, como temperatura dos gases de exaustão, impactaria diretamente com o descumprimento regulatório nos parâmetros estabelecidos pela legislação. A lista completa de causas e consequências dos desvios para cada parâmetro estudado é apresentada no **anexo 01**.

Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Controle automático das válvulas
- POPs	- Indicador de pressão
- Certificados de materiais	- Indicador de vazão
- Sensor de O ₂	

Classificação do Risco

A tabela 24 mostra a classificação do risco do nó 04 e 03 para a linha de entrada e exaustão de gases e a tabela 25 a classificação de risco para os trocadores de calor.

Tabela 24- Classificação do Risco do nó 04 e 03 do fermentador FE01 e FE02 para a linha de entrada e exaustão de gases.

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por mês	Não desejável
Mais	Dano significativo ao meio ambiente Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por mês	Não desejável
Esterilidade			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido Dano significativo ao meio ambiente	1 vez por ano	Aceitável
Composição			
Também	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável

Tabela 25- Classificação do Risco do nó 04 e 03 do fermentador FE01 e FE02 para os trocadores de calor.

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável

6.3.5 Nó 05 – Vaso, entradas e saídas do fermentador FE01 e FE02

Descrição do sistema

Os vasos do sistema de fermentação mostrados na figura 14 para o fermentador FE01 e na figura 15 para o fermentador FE02 foram desenhados como plataforma de operação para a biorreação. O fornecimento das utilidades necessárias (WFI, PW, etc.) tem que ser mantido durante o processo, da mesma forma os parâmetros de operação serão determinados para garantir a distribuição dos meios e soluções necessárias dentro do vaso (temperatura, pressão, etc.), bem como as operações mecânicas envolvidas durante o processo.

Uma vez terminado o processo, será necessário higienizar e esterilizar o vaso, incluindo todas as linhas de entrada e saída de produtos e soluções para garantir que não exista nenhum tipo de contaminação biológica ou química que possa comprometer lotes posteriores.

Figura 14- Nó 05 - Vaso e acessórios do fermentador FE01.

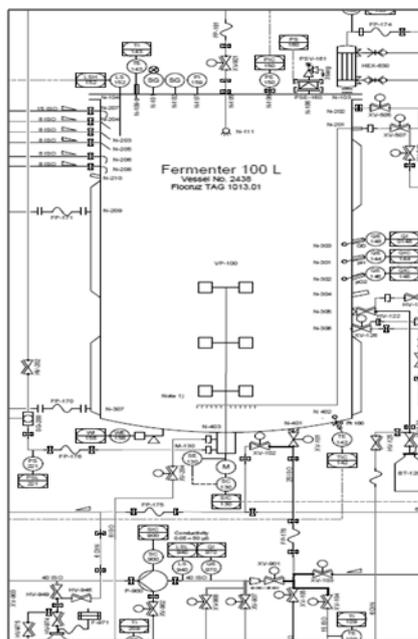
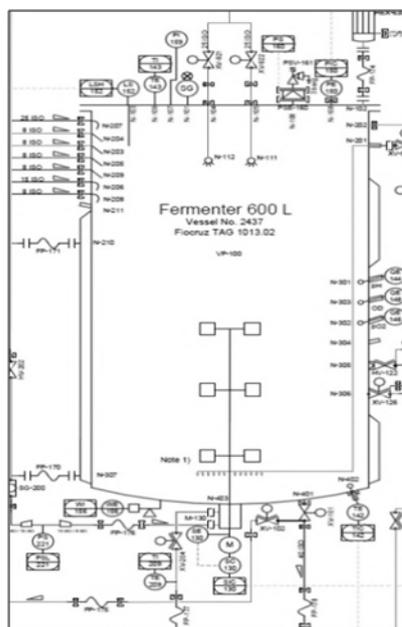


Figura 15- Nó 04 -Vaso e acessórios do fermentador FE02.



Critério de seleção do Nó

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* no final do processo produtivo existe uma interface entre o fermentador FE02 com o tanque de colheita HT01. A transferência do cultivo fermentado é efetuada através de pressurização do fermentador, adicionando ar filtrado no sistema. Na tabela 26 encontra-se a relação de componentes e acessórios que são considerados críticos para aplicação da ferramenta de análise de risco no fermentador FE01 e na tabela 27 para o fermentador FE02.
- *Grandes equipamentos separados, com parâmetros de processo distintos, como pressão, temperatura, fluxo, viscosidade, composição, etc.:* como pode ser observado na figura anterior, o equipamento opera com parâmetros diferentes de processo nas linhas de entrada e saída, assim como na seguinte etapa do processo (transferência entre FE01 e FE02). Utilizando esse conceito, foi possível considerar a unidade como um nó para aplicação da ferramenta de análise de risco.

Tabela 26- Descrição e listagem de componentes e acessórios do Fermentador FE01.

Nó 05 FE01					
Entrada					
Soluções	Camisa	CIP/SIP		By-pass de gases	Gases de processo
N-207	N-209	Superior	XV-924	N-202	N-201
N-204	N-307		FP-181	XV-505	XV-507
N-203			XV-921		
N-205			XV-922		
N-206			N-105		
N-208		Sprayball	N-111		
N-210		Inferior	N-401		
		FP-175	XV-102		
Saída					
Válvula de Segurança	Exaustão	Amostragem	Saída opcional	Linha de transferência	CIP/SIP
PSV-161	N-102	N-305	N-306	N-401	N-401
N-106		HV-122	XV-126	XV-101	FP-178
Bomba CIP			XV-128	FP-178	XV-901
P-900			XV-129	XV-103	XV-102
					FP-175

Tabela 27- Descrição e listagem de componentes e acessórios do Fermentador FE02.

Nó 04 FE02					
Entrada					
Soluções	Camisa	CIP/SIP		By-pass de gases	Gases de processo
N-203	N-210	Superior	XV-924	N-202	N-201
N-204	N-307		FP-181	XV-505	XV-507
N-205			XV-921		
N-206			XV-922		
N-207			N-105		
N-208			N-104		
N-209		Sprayball	N-112		
N211			N-111		
		Inferior	N-401		
		FP-175	XV-102		
Saída					
Válvula de Segurança	Exaustão	Amostragem	Saída opcional	Linha de transferência	CIP/SIP
PSV-161	N-102	N-305	N-306	N-401	N-401
N-106		HV-122	XV-126	XV-101	FP-178

			XV-128	FP-178	XV-901
			XV-129	XV-103	XV-102
					FP-175

Palavras-guia

A tabela 28 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 05 do fermentador FE01 e o nó 04 do fermentador FE02.

Tabela 28 - Parâmetros e Desvios do Nó 05 do Fermentador FE01 e do Nó 04 do Fermentador FE02 para a linha de gases e trocadores de calor.

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura	Nível	Agitação	Adição
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Menos	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Não - Nenhum
	Menos	Menos	Mais	Menos	Menos	Menos
		Mais		Mais	Mais	Mais

Causas e Consequências

Causas

- As principais causas que dão origem aos desvios no fluxo e pressão das utilidades para sanitização e esterilização; e durante o recebimento ou transferência do cultivo, estão relacionadas com a falta de fornecimento da solução ou utilidade, da mesma forma os vazamentos antes do ponto de entrada ou saída do tanque e as falhas no sistema de bombeamento da solução de sanitização durante os ciclos CIP.
- Os desvios em parâmetros de operação da temperatura estão relacionados com o nó de trocadores de calor definidos no 4.3.3 desta dissertação.
- Desvios no nível das utilidades ou produto durante a sanitização, esterilização e operação dentro do tanque e as linhas adjacentes, podem ser originados por várias causas, como falha no fornecimento das soluções ou cultivo, assim como falhas mecânicas, de operação e automação das válvulas e controladores de peso ou vazão de líquido na área.
- Problemas mecânicos ou elétricos do motor, assim como problemas no alinhamento do eixo, podem produzir variabilidade nos parâmetros da agitação durante o processo de fermentação. As causas dos desvios na adição de soluções foram definidas no segundo nó e para gases no quarto nó deste trabalho.

Consequências

- A nula ou baixa eficiência dos processos de sanitização e esterilização do equipamento impacta diretamente na esterilidade do cultivo dando como resultado na interrupção do processo.
- Por outro lado, desvios dos parâmetros de operação de fermentação do cultivo bacteriano, como agitação, adição de soluções durante o processo, etc., além da contaminação, seriam responsáveis pela perda do produto ou descumprimentos regulatórios. A lista completa de causas e consequências dos desvios para cada parâmetro estudado é apresentada no **anexo 01**.

Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Indicador de peso, temperatura, pressão.
- POPS	- Sensor de pH, espuma, O ₂ .
- Certificados de materiais	- Controle automático das válvulas
- Parada de emergência	- Controlador de agitação
	- Válvula de ruptura

Classificação do Risco

A tabela 29 mostra a classificação do risco para o nó 05.

Tabela 29- Classificação do Risco para o nó 05 do fermentador FE01.

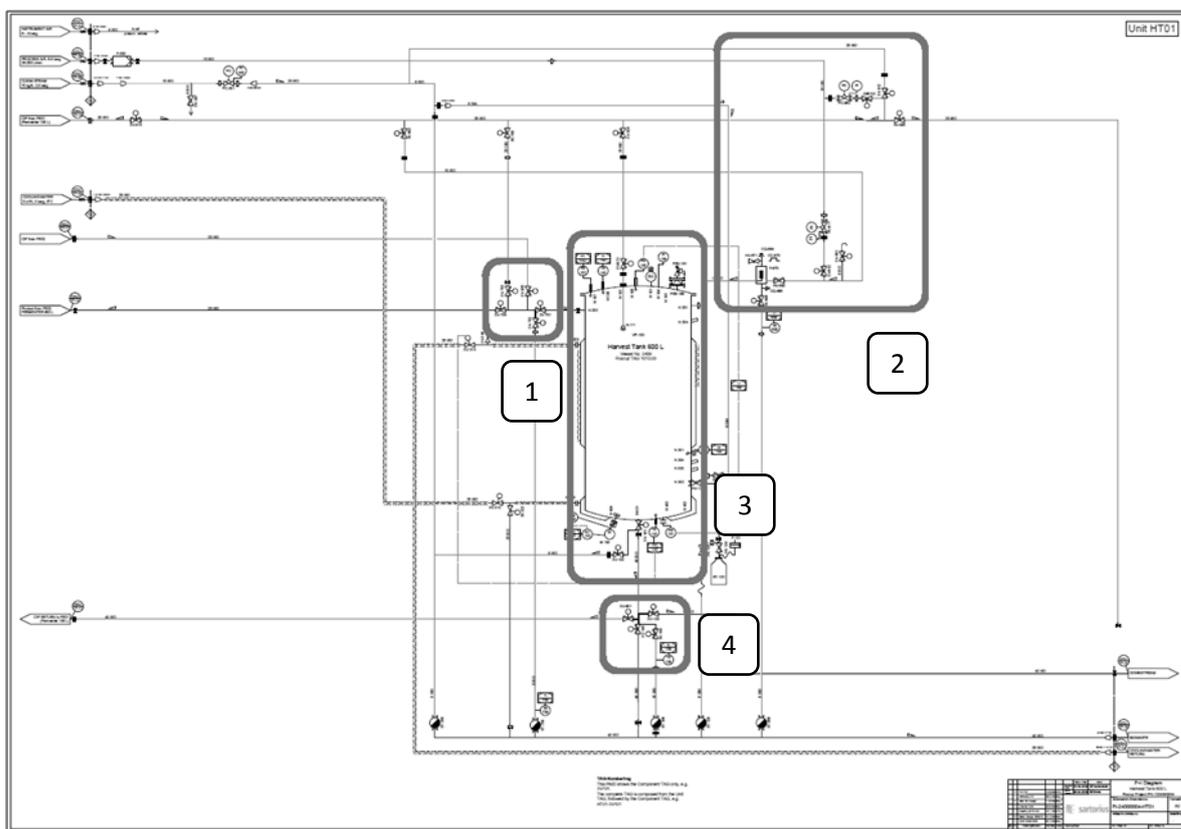
Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Dano significativo à propriedade, afetando as áreas (salas) do entorno do evento	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Mais	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por mês	Não desejável
Nível			
Não - Nenhum	Descumprimento da regulamentação	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Agitação			

Não	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Adição – Referência Nó 2			

6.4 Aplicação da ferramenta HAZOP no tanque de colheita HT01 de 600 L.

A seleção de nós foi realizada considerando os critérios estabelecidos no [item 3.2.3](#) do capítulo anterior e utilizando como referência o diagrama P&D PI - 24000004 - HT01 do tanque de colheita HT01 de 600 L representado na figura 16.

Figura 16- Tanque de Colheita HT01 – Sartorius P&D PI – 24000004-HT01.



O tanque de colheita tem como função controlar a temperatura do cultivo bacteriano após a conclusão da fermentação e fazer com que os parâmetros estabelecidos para o processo sejam atingidos. Quando a temperatura necessária para o processo for atingida e a área de controle em processo aprovar os parâmetros críticos do cultivo, o processo pode ser levado para a próxima etapa. O referido tanque tem a função de transferir o produto para a etapa seguinte que

consiste na centrifugação do cultivo bacteriano para a recuperação da biomassa, utilizando-se de uma centrífuga de fluxo contínuo.

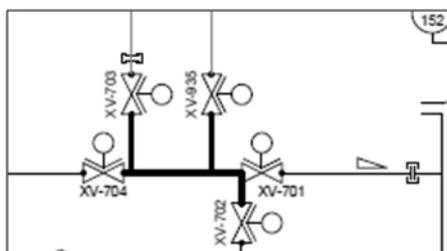
O limite de estudo no presente trabalho não abrange a análise de risco da etapa de centrifugação do cultivo bacteriano. O **anexo 02** mostra a lista completa de nós, parâmetros, desvios, causas, consequências, salvaguardas, classificação de risco e sugestões/recomendações do tanque de colheita HT01.

6.4.1 Nó 01 – Entrada de soluções para CIP, SIP e produto no tanque de colheita HT01

Descrição do sistema

A figura 17 mostra o arranjo de válvulas que tem como função a transferência do cultivo fermentado, produzido no fermentador FE02, e a distribuição de soluções de sanitização e esterilização necessárias durante os ciclos CIP e SIP no tanque de colheita HT01.

Figura 17- Nó 01 - Entrada de utilidades e cultivo bacteriano no tanque de colheita HT01.



1. Critério de seleção do Nó

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* segundo os critérios de seleção de nós, quando houver interface com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo, a ferramenta de análise de risco HAZOP pode ser aplicada. Esse conceito foi utilizado levando em consideração que através desse sistema passam diferentes soluções para sanitização assim o produto de interesse, produzido no fermentador FE02. A tabela 30 lista os componentes do nó 01.

Tabela 30: Descrição e listagem de componentes e acessórios da linha de utilidades e produto no tanque de colheita HT01.

Nó 1 HT01			
Descrição: Linha de entrada de utilidades e produto			
Entrada			
CIP/FE02	CIP/FE01	SIP	Produto/FE02
XV-935	XV-705	XV-705	XV-704
	XV-703	XV-703	
Saída			
XV-702	XV-701	XV-702	XV-701
N-202	N-202	N-202	N-202

2. Palavras-guia

A tabela 31 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 01 do tanque de colheita HT01.

Tabela 31- Parâmetros e Desvios do Nó 01 do tanque de colheita HT01.

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não	Menos
	Menos	Menos	Mais
	Além de		

3. Causas e Consequências

a) Causas

- Falhas mecânicas durante a operação ou na automação das válvulas na linha de cada utilidade podem ser as principais causas dos desvios de fluxo e pressão nos parâmetros do sistema. Além disso, qualquer outra falha do conjunto de válvulas das outras linhas envolvidas no sistema terá impacto direto no parâmetro em estudo. - Vazões baixas de transferência do cultivo fermentado pode ser resultado de vazamentos na linha de transferência ou válvulas parcialmente abertas, assim como baixa pressão na linha.
- O fornecimento das utilidades fora dos parâmetros de operação pode conduzir a desvios na temperatura do sistema estudado durante os ciclos de sanitização e esterilização.

b) Consequências

- As principais consequências no caso de identificação de um desvio em um parâmetro ou conjunto de falhas no sistema, é a interrupção do processo, baixa eficiência nas operações envolvidas (SIP-CIP), perda de produto, contaminação do sistema e principalmente descumprimentos regulatórios.

4. Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Indicador de peso, pressão, temperatura	- Controle automático das válvulas
- POPs	
- Certificados de materiais	

5. Classificação do Risco

Da mesma forma que foi considerada na análise dos fermentadores, existem diferentes causas e consequências e em cada desvio foi considerado o “piores caso” para determinar o grau da severidade e, da frequência e por consequência, os riscos do equipamento. A tabela 32 mostra a classificação do risco para o nó 01 do tanque de colheita HT01.

Tabela 32- Classificação do Risco para o nó 01 do Tanque de Colheita HT01.

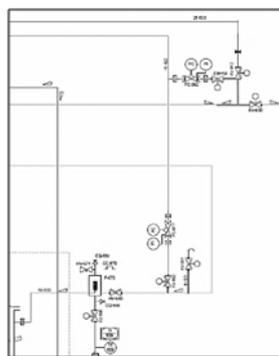
Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Descumprimento da regulamentação Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Além	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Descumprimento da regulamentação Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Danos de trabalhadores e possibilidade de afastamento Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por mês	Não desejável

6.4.2 Nó 02 – Filtro de entrada de Ar e Vapor no tanque de colheita HT01

Descrição do sistema

O sistema mostrado na figura 18 tem como função filtrar o ar de processo utilizado para pressurização do tanque durante a transferência do produto, bem como garantir a esterilidade do ar utilizado no ciclo de “*air-blow*” (ar para secagem) nos diferentes estágios de sanitização do HT01. A linha é utilizada como entrada do vapor puro durante o processo de esterilização da linha e tanque.

Figura 18- Nó 02 – Filtro de gases e linha de vapor no tanque de colheita HT01.



1. Critérios de seleção

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* a interface direta do sistema com o tanque de colheita e o fermentador (vaso) define a necessidade de considerar esta unidade como um nó. A tabela 27 descreve os componentes envolvidos no sistema.

Tabela 27 - Descrição e listagem de componentes e acessórios da linha de entrada de gases e vapor puro no tanque de colheita HT01

Nó 02 HT01		
Descrição: Filtro de gases e linha de entrada de vapor puro e solução de sanitização		
Entrada		
CIP	Vapor Puro 70 kg/h, 2.5 bar	Ar, 6-8 bar 25-250 L/min
XV-603	XV-603	PC-677
		XV-602
		HV-680
Saída		
F-670	F-670	F-670

	XV-606	XV-601
--	--------	--------

2. Palavras-guia

A tabela 28 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 02 do tanque de colheita HT01.

Tabela 28- Parâmetros e Desvios do Nó 02 do tanque de colheita HT01

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Composição
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Também
	Menos	Menos	

3. Causas e Consequências

a) Causas

- As falhas mecânicas, falhas de operação e automação em qualquer componente do sistema de filtragem de gases, bem como as falhas no fornecimento das utilidades durante os ciclos de sanitização e esterilização poderiam originar desvios no sistema.
- Outros desvios podem se manifestar pela ausência de componentes; como filtros ou desgaste do material da linha e acessórios.

b) Consequências

- Quando o fluxo e pressão das soluções de sanitização e esterilização apresentem falhas no fornecimento, a linha e acessórios envolvidos na operação não poderão cumprir com especificações e parâmetros de operação estabelecidos pelo processo e órgão regulatório.
- Se houver um baixo perfil no subministro do ar de processo, a velocidade de transferência do cultivo para a etapa seguinte não cumpriria com os parâmetros específicos de operação.
- Com a baixa eficiência na filtragem do ar de processo existe a possibilidade de contaminação do produto que posteriormente deve ser descartado, além disso, durante a etapa de exaustão, os micro-organismos podem ficar expostos ao ambiente, comprometendo a segurança ambiental, do pessoal e por consequência, entraria em descumprimento regulatório.

4. Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Controle automático das válvulas
- POPs	- Indicador de pressão, temperatura.
- Certificados de materiais	
- Parada de emergência	

5. Classificação do Risco

A tabela 29 mostra a classificação do risco do nó 02 para filtro de entrada de ar e vapor no tanque de colheita.

Tabela 29- Classificação do Risco do nó 02 do tanque de colheita para a linha de entrada e exaustão de gases

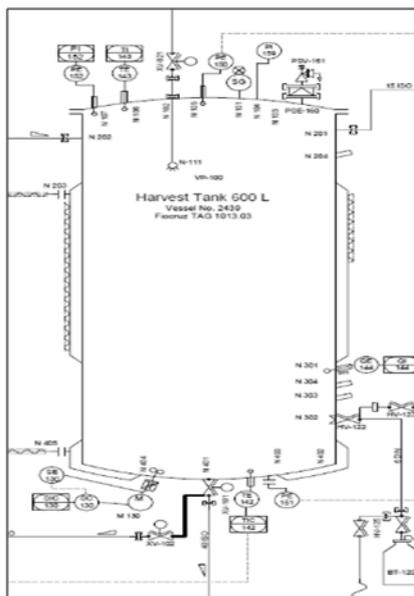
Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Sem paralisação e com perda insignificante de produto	1 vez por mês	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Sem paralisação e com perda insignificante de produto	1 vez por mês	Aceitável
Composição			
Também	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável

6.4.3 Nó 03 – Vaso, entradas e saídas do tanque de colheita HT01

Descrição do sistema

O vaso apresentado na figura 19 tem como função regular e manter a temperatura do produto segundo os parâmetros de processo. Nesta etapa, a temperatura de operação tem que ser mantida na faixa de 4 – 8° C utilizando água de resfriamento na camisa do tanque; o produto é transferido pressurizando o tanque como é descrito no anterior nó. Concluído o processo, o tanque recebe as soluções de sanitização durante o ciclo de CIP e posteriormente o vapor durante o ciclo de esterilização SIP.

Figura 19- Nó 03 - Vaso e acessórios do tanque de colheita HT01.



1. Critério de seleção

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* no final da biorreação existe uma interface entre o fermentador FE02 com o tanque de colheita HT01 para transferir o produto. A transferência do cultivo fermentado é realizada com pressurização do fermentador, adicionando ar filtrado no sistema.
- *Grandes equipamentos separados, com parâmetros de processo distintos, como pressão, temperatura, fluxo, viscosidade, composição, etc.;* Como pode ser observado na figura anterior, o equipamento opera com parâmetros de processo diferentes nas linhas de entrada assim como na etapa seguinte do processo (centrifugação do cultivo bacteriano). Utilizando esse conceito, foi possível considerar a unidade como um nó para aplicação da ferramenta de análise de risco. Na tabela 30 encontra-se a relação de componentes deste nó.

Tabela 30- Descrição e listagem de componentes e acessórios do nó 03 do tanque de colheita HT01

Nó 3 HT01					
Entrada					
CIP	Vapor Puro 70 kg/h - 2.5 bar		Ar, 6-8 bar 25-250 L/min	Produto	Resfriamento da Camisa
XV-924	XV-924	HV-123	N-201	N-202	N-405
XV-921	XV-921	HV-122			XV-312
Saída					
N-401	N-401			N-401	N-203
Xv-101	XV-101			Xv-101	XV-314
	XV-102				XV-348

2. Palavras-guia

A tabela 31 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 03 do tanque de colheita HT01.

Tabela 31- Parâmetros e Desvios do Nó 03 do tanque de colheita HT01

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura	Nível	Agitação
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Mais	Não - Nenhum	Não - Nenhum
	Menos	Menos		Menos	Menos
		Mais			

3. Causas e Consequências

a) Causas

- Uma das principais causas responsáveis pelos desvios no fluxo e pressão das utilidades para sanitização e esterilização e durante o recebimento ou transferência do cultivo estão relacionadas com a falta de fornecimento da solução ou por vazamento antes do ponto de entrada, no topo do tanque ou por vazamentos na saída do tanque.
- Existem duas causas que podem se manifestar na demora ou falta total na redução da temperatura da camisa do tanque durante o processo, a nula ou baixa vazão no fornecimento da utilidade de resfriamento e problemas mecânicos, de operação ou automação das válvulas na linha da utilidade.
- Desvios no nível das utilidades ou produto durante a sanitização, esterilização e operação dentro do tanque e as linhas adjacentes, podem ser originados por várias causas, como falha no fornecimento das soluções para CIP e SIP ou falta do cultivo

bacteriano, assim como falhas mecânicas, de operação ou automação das válvulas e controladores de peso, incluindo vazamentos no sistema.

- Falhas mecânicas ou elétricas do motor, assim como problemas no alinhamento do eixo podem produzir baixa ou nula agitação durante o processo de controle de temperatura.

b) Consequências

- A falta ou baixa eficiência dos processos de sanitização e esterilização poderiam comprometer a esterilidade do cultivo, resultando numa possível contaminação, parada do processo e descarte do produto.

- Da mesma forma, desvios na agitação magnética ocasionariam a baixa homogeneidade do cultivo, dificultando, assim, a transferência de calor e prolongando o tempo para atingir os parâmetros de temperatura necessários durante a operação.

4. Salvaguardas e fatores relevantes.

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Indicador de peso, temperatura, pressão.
- POPs	- Controle automático das válvulas
- Certificados de materiais	- Controlador de agitação
- Parada de emergência	- Válvula de ruptura

5. Classificação do Risco

A tabela 32 mostra a classificação do risco do nó 03 no tanque de colheita.

Tabela 32- Classificação do Risco para o nó 03 do tanque de colheita HT01

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Dano significativo à propriedade, afetando as áreas (salas) do entorno do evento Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	Menos de 1 vez por ano	Insignificante

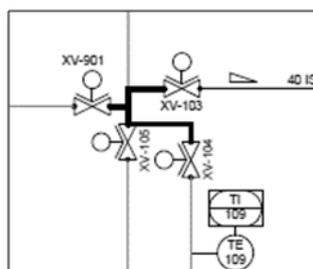
Nível			
Não - Nenhum	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Agitação			
Não	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Sem paralisação e/ou com perda insignificante de produto	1 vez por ano	Insignificante

6.4.4 Nó 04 – Distribuição de retorno da solução CIP e transferência de produto do tanque de colheita HT01

Descrição do sistema

O conjunto de válvulas mostrado na figura 20 tem como função principal permitir a transferência do produto para dar continuidade à etapa de separação e recuperação do produto, além de permitir o retorno da solução CIP para os fermentadores FE01 e FE02 durante o processo de sanitização e descarte do condensado produzido durante a esterilização do sistema.

Figura 20- Nó 04 – Sistema de válvulas de distribuição do retorno da solução CIP e produto do tanque de colheita HT01



1. Critério de Seleção

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* este sistema foi desenhado para permitir a transferência do produto à etapa seguinte e dar continuidade ao processo. A linha tem interface com outro equipamento com parâmetros de operação diferentes dos parâmetros de origem. É importante destacar que a falta de recirculação da solução de sanitização no sistema, impediria garantir a

limpeza da linha e equipamentos envolvidos no processo (FE01, FE02). A tabela 39 mostra os elementos envolvidos no sistema.

Tabela 39- Descrição e listagem de componentes e acessórios do sistema de distribuição de soluções CIP, SIP e produto do tanque de colheita HT01.

No 04 HT01					
Descrição: Componentes do Nó 4 do tanque de colheita HT01					
Cultivo Fermentado		CIP		SIP	
Entrada	Saída	3 ciclos diferentes		Entrada	Condensado
XV-101	XV-103	XV-103	XV-101	XV-101	XV-105
		XV-901		XV-103	XV-104

2. Palavras-guia

A tabela 40 mostra os parâmetros e desvios do nó 04 do tanque de colheita HT01

Tabela 40- Parâmetros e Desvios do Nó 03 do tanque de colheita HT01

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Menos
	Mais	Menos	
	Menos		

3. Causas e Consequências

a) Causas

- As falhas mecânicas, falhas durante a operação e falhas na automação das válvulas da linha de cada utilidade podem ser as principais causas dos desvios de fluxo e pressão nos parâmetros selecionados.
- Qualquer outra falha do conjunto de válvulas das outras linhas envolvidas no sistema em adição terá um impacto direto no parâmetro em estudo.
- A baixa vazão na transferência do cultivo fermentado é resultado de vazamentos na linha de transferência ou válvulas parcialmente abertas, além de falta de pressão no fornecimento da utilidade ou durante a transferência do cultivo.
- O fornecimento das utilidades fora dos parâmetros de operação pode conduzir a desvios na temperatura do sistema durante os ciclos de sanitização e esterilização.

b) Consequências

As principais consequências, caso existam desvios em parâmetros ou um conjunto de falhas no sistema, são a parada do processo, baixa eficiência nas operações envolvidas (transferência do cultivo à etapa de centrifugação, SIP e CIP), perda de produto, contaminação e descumprimentos na regulamentação.

4. Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Indicador de peso, pressão.	- Controle automático das válvulas
- POPs	- Temperatura
- Certificados de materiais	

5. Classificação do Risco

A tabela 41 mostra a classificação do risco para o nó 04 do tanque de colheita.

Tabela 41- Classificação do Risco para o nó 04 do tanque de colheita

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Mais	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável

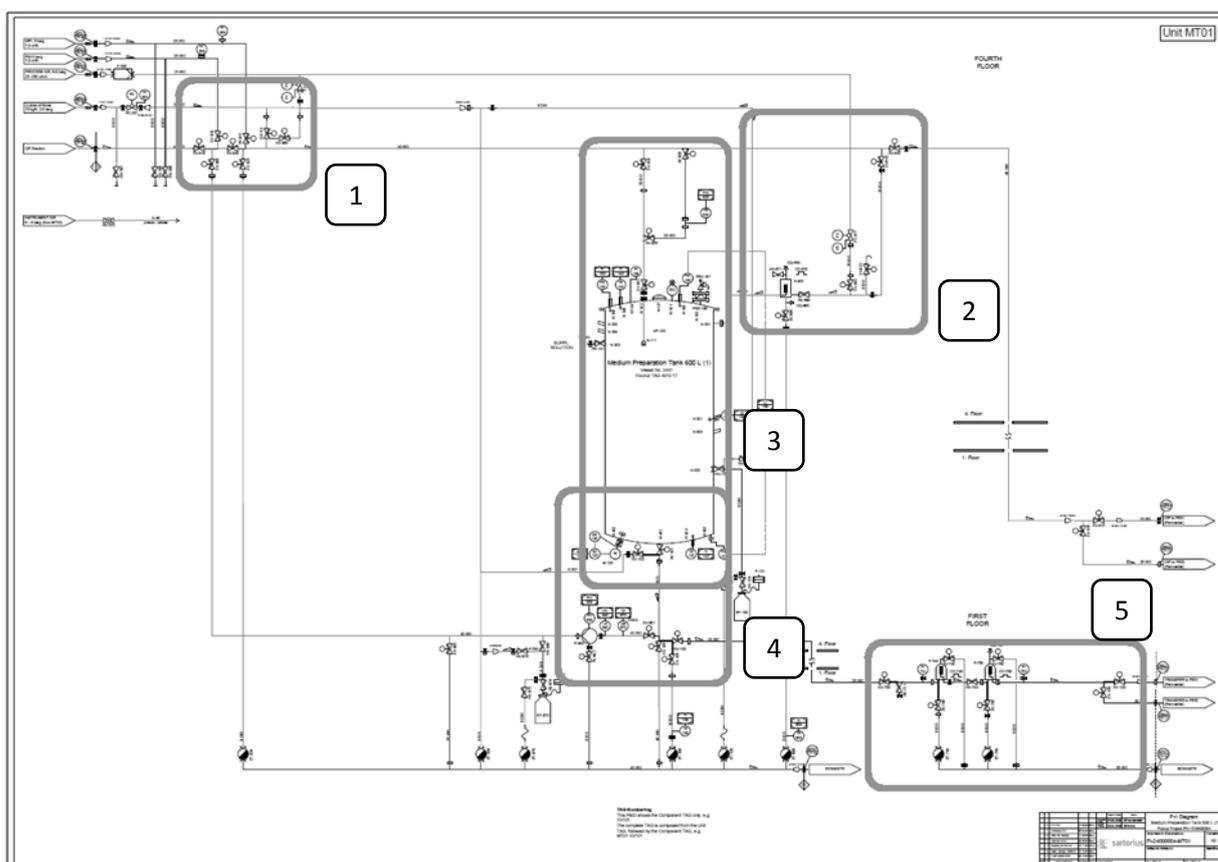
6.5 Aplicação da ferramenta HAZOP no tanque de preparo de meios de cultura de 600 L.

A seleção de nós seguiu os critérios estabelecidos no item 3.2.3 do terceiro capítulo e utilizando como referência o diagrama PI&D PI-24000004-MT01 do tanque de preparo de meios MT01 de 600 L, localizado no quarto andar do CIPBR e mostrado na figura 21. Os dados dos ciclos de operação, sanitização e esterilização foram obtidos a partir dos diagramas PFD-24000004-PCFE.

Este sistema encontra-se localizado no quarto andar do CIPBR em Bio-Manguinhos FIOCRUZ é composto por um tanque de preparo de meios com capacidade de 600 L, linhas de adição de utilidades e transferência de meios para os fermentadores FE01 de 100 L e FE02 de 600 L no primeiro andar do mesmo prédio. O tanque não precisa de controle de temperatura e mantém os mesmos

parâmetros de sanitização e esterilização que os sistemas anteriores, considerando que durante o processo de sanitização, a solução CIP será recirculada entre o sistema de preparo de meios e o ponto de consumo do fermentador FE02 no primeiro andar, sendo utilizada uma bomba CIP para este fim. Uma vez que o meio está pronto para ser utilizado, é transferido por tubulação do quarto até o primeiro andar do CIPBR utilizando-se ar comprimido para pressurizar o tanque.

Figura 21- Sistema de preparo de meios 600 L – Sartorius PI&D PI – 2400004-MT01.



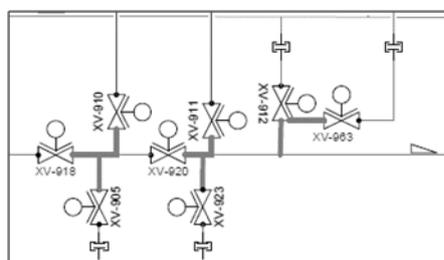
O anexo 03 mostra a lista completa de nós, parâmetros, desvios, causas, consequências, salvaguardas, classificação de risco e sugestões/recomendações do tanque de preparo de meios MT01.

6.5.1 Nó 1 – Linha de entrada e recirculação das soluções de sanitização e entrada de vapor puro para esterilização

Descrição do sistema

A função do sistema mostrado na figura 22 é distribuir as soluções de sanitização necessárias para limpeza da linha de transferência do meio de cultura até o fermentador FE01 de 100 L e o fermentador FE02 de 600 L, da mesma forma a linha recebe a solução de sanitização que é recirculada durante o ciclo de CIP e permite a distribuição de utilidades e vapor puro para esterilização do tanque e das linhas envolvidas no processo durante o ciclo SIP.

Figura 22- Nó 01 - Linha de entrada de solução de higienização, esterilização e utilidades do tanque de preparo de meios MT01



1. Critério de seleção

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo;* A recirculação da solução de sanitização da etapa CIP é considerada como a interfase entre o tanque de preparo de meios e o fermentador FE02 de 600 L no primeiro andar, justificando desta forma a escolha deste sistema como um nó de aplicação da ferramenta HAZOP
- *Equipamentos sujeitos à pressurização excessiva;* Durante a etapa de recirculação da solução de higienização na interfase MT01-FE02, o sistema entra em fase de pressurização devido ao volume do tanque e da linha de transferência assim como aumento da pressão pela diferença na altura em que foram instalados. Na tabela 42 estão descritos os componentes do nó.

Tabela 42- Componentes do Nó 01 do tanque de preparo de meios MT01.

Nó 01 MT01					
Descrição: Sistema de distribuição de utilidades, solução CIP e vapor puro					
CIP	SIP	Condensado	PW 3 bar 7.5 m3/h	WFI3 bar 7.5 m3/h	Ar de Processo 6-8 bar 25-250 l/h
XV-918	XV-912	XV-923	HV-395	HV-396	PC-962

XV-920	Xv-920	Xv-905	XV-910	XV-911	XV-963
Retorno	HV-397				XV-920
XV-905					XV-905
Conjunto de válvulas de bloqueio das solução e utilidades					
XV-905*	XV-918*		XV-918*	XV-920*	XV-918*
XV-910*	XV-910*				
XV-911*	XV-911*				
XV-923*	XV-963*				
XV-912*					
XV-963*					

2. Palavras-guia

A tabela 41 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 01 do tanque de colheita MT01

Tabela 41- Parâmetros e Desvios do Nó 01 do tanque de preparo de meios MT01

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Menos
	Menos	Menos	
	Além de		

3. Causas e Consequências

a) Causas

- As falhas mecânicas, falhas de operação e automação das válvulas na linha de cada utilidade podem ser as principais causas dos desvios de fluxo e pressão nos parâmetros selecionados. Somado a isso, qualquer falha no conjunto de válvulas das outras linhas envolvidas no sistema terá um impacto negativo direto no parâmetro em estudo.
- O fornecimento das utilidades fora dos parâmetros de operação pode conduzir a desvios na temperatura do sistema estudado durante os ciclos de sanitização e esterilização.

b) Consequências

- As principais consequências no caso de haver um desvio num parâmetro ou conjunto de falhas no sistema, são a parada do processo, baixa eficiência nas operações envolvidas (SIP-CIP), contaminação e descumprimentos na regulamentação.

4. Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Indicador de temperatura	- Indicadores de pressão para cada linha
- Indicador de peso	- Controle automático das válvulas
- POPs	
- Certificados de materiais	

5. Classificação do Risco

A tabela 44 mostra a classificação dos riscos para o nó 01 do tanque de preparo de meios

Tabela 44- Classificação do Risco para o nó 01 do tanque de preparo de meios

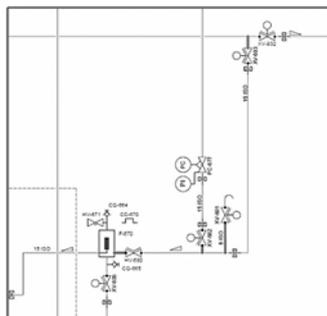
Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	A Não desejável
Além de	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por ano	Aceitável

6.5.2 Nó 02 – Sistema de filtros de entrada e exaustão de gases

Descrição do sistema

Durante a fase de enchimento do tanque com a solução (PW) de preparo do meio de cultura é necessária a exaustão do ar para evitar contrapressão no interior do tanque, por outro lado transferência do meio de cultura até o fermentador FE02 é executada com a pressurização do tanque. Para limpeza e esterilização do filtro e da linha de entrada, são introduzidas soluções de higienização e vapor puro. A figura 23 mostra os componentes envolvidos no processo mencionado anteriormente e também no processo de higienização CIP e esterilização SIP.

Figura 23- Nó 02 - Entrada de ar de processo e exaustão do tanque de preparo de meios MT01.



1. Critério de Seleção

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* esta linha permite entrada de ar de processo gerado na área de produção de utilidades e é responsável pela transferência do meio de cultura (produto) até o destino final (fermentador FE02) resultando em uma interfase crítica entre os sistemas. A partir de uma falha no sistema, não seria possível a continuidade do processo. A tabela 45 mostra os componentes do nó 02 do tanque de preparo de meios.

Tabela 45- Componentes do Nó 02 do tanque de preparo de meios MT01.

Nó 2 MT01			
Descrição: sistema de entrada de ar de processo, exaustão e operações de CIP/SIP			
Ar de Processo 6-8 bar 25-250 l/h	Exaustão	CIP	SIP
PC-677	N-201	XV-603	N-201
XV-602	F-670	HV-680	F-670
HV-680	HV-680	F-670	XV-606
F-670	XV-601	N-201	
N-201			

2. Palavras-guia

A tabela 46 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 02 do tanque de preparo de meios MT01.

Tabela 46- Parâmetros e Desvios do Nó 02 do tanque de meios MT01.

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Menos
	Menos	Menos	

3. Causas e Consequências

a) Causas

- As falhas mecânicas, de operação e automação dos componentes do sistema de filtragem de gases, assim como desvios nos parâmetros durante os ciclos de sanitização e esterilização podem ser responsáveis por desvios no sistema.
- Outra possível origem dos desvios pode ser originada pela ausência de componentes essenciais nesse sistema, como filtros ou desgaste no material de construção dos acessórios.

b) Consequências

- Quando o fluxo e pressão das soluções de sanitização e esterilização apresentam um perfil de baixa eficiência, a linha e acessórios envolvidos na operação estariam fora dos parâmetros de sanitização e esterilização estabelecidos pelo processo e órgão regulatório.
- Se houver um baixo perfil no subministro do ar de processo, a transferência do meio de cultura para os fermentadores estaria fora dos parâmetros de operação, gerando um impacto negativo no tempo e na operação do processo.
- Com a baixa eficiência na filtragem do ar de processo poderia existir contaminação do meio de cultura, ocasionando um descumprimento regulatório.

4. Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Controle automático das válvulas
- POPs	- Indicador de pressão, temperatura
- Certificados de materiais	- Esterilização térmica do meio de cultura dentro dos fermentadores FE01 e FE02.
- Parada de emergência	

5. Classificação do Risco

A tabela 47 mostra a classificação do risco para o nó 02 do tanque de preparo de meios.

Tabela 47 – Classificação do Risco para o nó 02 do tanque de preparo de meios

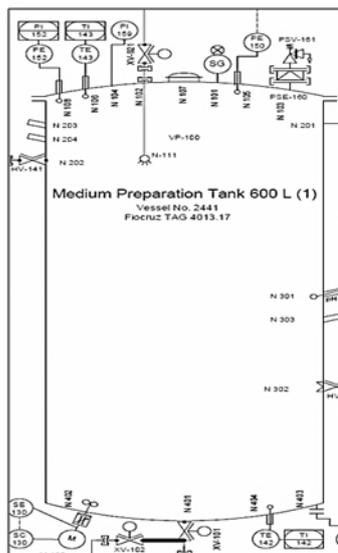
Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Sem paralisação e com perda insignificante de produto	1 vez por mês	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Breve paralisação e perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Sem paralisação e com perda insignificante de produto	1 vez por mês	Aceitável
Composição			
Também	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável

6.5.3 Nó 03 – Entrada de soluções e saída de produtos do tanque de preparo de meios de 600 L MT01

Descrição do sistema

Durante a operação de preparo do meio é adicionada água purificada em conjunto com os componentes necessários ao meio. Todos os elementos são misturados utilizando agitação magnética localizada no fundo do tanque. Posteriormente, o meio pronto é transferido ao fermentador FE01 ou FE02 pressurizando o tanque, segundo as necessidades da operação. Concluído o processo de preparo, o tanque e todas as linhas e acessórios envolvidos na operação são sanitizados e esterilizados. Este nó é mostrado na figura 24.

Figura 24- Nó 03 - Tanque de preparo de meios MT01 de 600 L



1. Critério de Seleção

- *Ocorrência de mudança de estado ou composição relevante:* durante a operação do sistema é realizada uma mistura de elementos para conseguir o produto desejado. Ainda que não exista reação alguma, a composição e o estado físico, como viscosidade e densidade, podem mudar dentro do vaso.
- *Equipamentos sujeitos à pressurização excessiva;* Este fenômeno é observado durante a etapa de transferência do meio de cultura para o fermentador FE01 ou FE02. A tabela 48 contém as informações e descrição dos componentes do nó.

Tabela 48- Componentes do Nó 03 do tanque de preparo de meios MT01.

Nó 03 MT01			
Descrição: Tanque de preparo de meios MT01 de 600 L			
Entrada			
Água de preparo	WFI, CIP, SIP, Ar de Processo		CIP inferior
HV-141	XV-924	XV-925	XV-102
	N-201	XV-926	XV-101
	XV-921	N-102	N-401
	N-111		
Saída			
Geral	Agitação		
N-401	XV-101	N-402	M-130

2. Palavras-guia

A tabela 49 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 03 do tanque de preparo de meios MT01.

Tabela 49- Parâmetros e Desvios do Nó 03 do tanque de meios MT01

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura	Nível	Agitação
Desvio	Não - Nenhum	Não - Nenhum	Menos	Não - Nenhum	Não - Nenhum
	Menos	Menos		Menos	Menos
		Mais		Mais	

3. Causas e Consequências

a) Causas

- As principais causas que podem originar os desvios no fluxo e pressão das utilidades para sanitização e esterilização e durante o recebimento ou transferência do meio de cultura estão relacionadas com possíveis vazamentos antes do ponto de entrada do meio no tanque ou na saída, nos fundos do tanque, assim como falhas no fornecimento da solução.
- Desvios no nível das utilidades ou produto durante a sanitização, esterilização e operação dentro do tanque e as linhas adjacentes, podem ser originados por várias causas, como falha no fornecimento das soluções de sanitização e esterilização, assim como falta de água para preparo do meio. Falhas mecânicas, de operação e automação das válvulas e controladores de peso ou vazão são consideradas como explicações para entender a origem destes desvios.
- Problemas mecânicos ou elétricos do motor, assim como problemas no alinhamento do agitador magnético podem produzir baixa ou nula agitação durante o processo de preparo do meio de cultura.

b) Consequências

- A falta ou baixa eficiência dos processos de sanitização e esterilização poderiam comprometer a esterilidade do vaso, linhas e acessórios, assim como no meio de cultura, ocasionando descarte do meio e descumprimentos regulatórios.
- A falta de meio de cultura inviabilizaria o processo produtivo.

4. Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Indicador de temperatura, pressão.
- POPs	- Controle automático das válvulas
- Certificados de materiais	- Controlador de agitação
- Parada de emergência	- Válvula de ruptura

5. Classificação do Risco

A tabela 50 mostra a classificação do risco para o nó 03 do tanque de preparo de meios.

Tabela 50 – Classificação do Risco para o nó 03 do tanque de preparo de meios

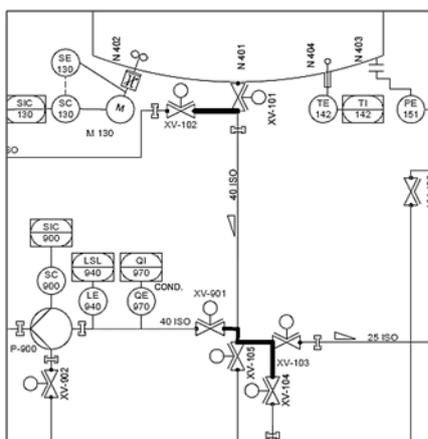
Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não – Nenhum	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não – Nenhum	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável
Nível			
Não – Nenhum	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Agitação			
Não	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável

6.5.4 Nó 04 – Distribuição e retorno da solução CIP, esterilização da linha e transferência de meio de cultura.

Descrição do sistema

A principal função do sistema, mostrado na figura 25, é controlar a operação das válvulas para cada etapa do processo de sanitização, esterilização e transferência do meio de cultura. A transferência do meio depende da pressurização do tanque de preparo de meios. Durante o ciclo de sanitização é necessário que a solução de CIP seja recirculada dentro do tanque e acessórios, incluindo a linha de transferência de meios, que passa do quarto andar até o primeiro andar dentro do prédio no sentido vertical.

Figura 25- Nó 04 - Distribuição de solução CIP, vapor puro e meio de cultura.



1. Critério de Seleção

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* esse sistema tem uma ligação direta com o quinto Nó do tanque de preparo de meios MT01 (sistema de filtração de meios) mostrado no item 4.5.5.
- *Equipamentos sujeitos à pressurização excessiva:* durante a etapa de sanitização do sistema é necessário recircular a solução de CIP ao longo de todo o sistema que entrou em contato com o produto (meio de cultura), a bomba de recirculação deve ter a potência suficiente de vazão e pressão para garantir que a solução passe por toda a linha, cumprindo os parâmetros

estabelecidos para a operação. A tabela 51 mostra os componentes do quarto nó.

Tabela 51- Componentes do Nó 04 do tanque de preparo de meios MT01.

Nó 04 MT01							
Descrição: Componentes do Nó 4 do tanque de preparo de meios MT01							
Meio de cultura		CIP		SIP			
Entrada	Saída	Entrada	Saída	Bomba	Entrada	Condensado	
XV-101	XV-103	XV-103	XV-901	P-900	XV-101	XV-105	XV-902
					XV-103	XV-104	XV-903

2. Palavras-guia

A tabela 52 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 04 do tanque de preparo de meios MT01.

Tabela 52- Parâmetros e Desvios do Nó 04 do tanque de meios MT01.

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não	Menos
	Menos	Menos	
	Mais		

3. Causas e Consequências

a) Causas

- As falhas mecânicas, de operação e automação das válvulas na linha de cada utilidade podem ser as principais causas dos desvios de fluxo e pressão nos parâmetros selecionados, assim como falhas na bomba de recirculação da solução de sanitização CIP.
- O fornecimento das utilidades fora dos parâmetros de operação pode conduzir a desvios na temperatura do sistema estudado durante os ciclos de sanitização e esterilização.
- A baixa vazão na transferência do meio de cultura é resultado de vazamentos na linha de transferência ou válvulas parcialmente abertas além de falta de pressão no sistema.

b) Consequências

- As principais consequências, caso haja desvio em um parâmetro ou conjunto de falhas no sistema, assim como operar com temperatura fora dos

parâmetros de operação, são a parada do processo, baixa eficiência principalmente na etapa de sanitização devido ao fato de que a solução é recirculada em toda a linha de transferência (entre o quarto e primeiro andar) e falta de esterilização, falta de descontaminação do sistema e descumprimentos regulatórios.

4. Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Indicador de peso (fermentadores), pressão.	- Controle automático das válvulas
- POPs	- Sensor de nível e condutividade
- Certificados de materiais	- Indicador de temperatura

5. Classificação do Risco

A tabela 53 mostra a classificação do risco para o nó 04 do tanque de preparo de meios.

Tabela 53- Classificação do Risco para o nó 04 do tanque de preparo de meios

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Mais	Descumprimento da regulamentação Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Pressão			
Não - Nenhum	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável

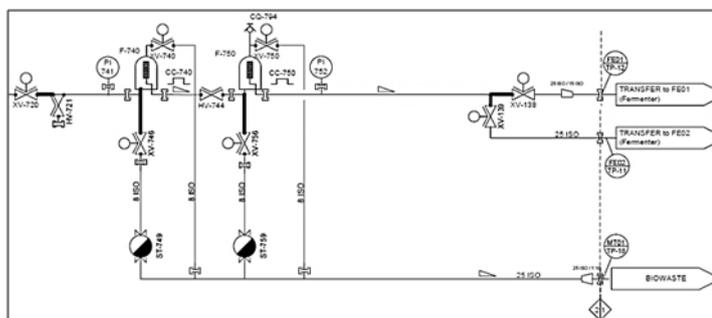
6.5.5 Nó 5 – Filtros de meio de cultura

Descrição do sistema

O sistema de filtragem tem como função esterilizar o meio de cultura quando este não seja possível de esterilizar termicamente dentro do fermentador FE01 ou FE02. Toda vez que os filtros não forem utilizados, serão retirados e caps de aço inox serão colocados em seu lugar. O sistema consta também de uma saída adicional de meios no caso de haver necessidade de armazenar meios na área de fermentação. As soluções CIP e SIP passam através da linha e a vazão durante a recirculação da

solução de higienização se dá no sentido contrário da vazão do processo (do primeiro ao quarto andar do prédio). O sistema é mostrado na figura 26.

Figura 26- Nó 05 - Filtros de meio de cultura



1. Critério de Seleção

- *Interfaces com outros sistemas que possam interferir ou sofrer interferências do sistema em estudo:* a unidade de filtragem de meios de cultura tem interface direta com o tanque de preparo de meios, onde o meio de cultura é preparado, esta unidade está localizada na mesma área dos fermentadores FE01 e FE02 no primeiro andar do prédio.
- *Equipamentos sujeitos à pressurização excessiva:* durante a transferência de meios de cultura, o tanque MT01 é pressurizado em conjunto com a linha de transferência, um fenômeno similar acontece durante a recirculação da solução de higienização. Os componentes do nó 05 são mostrados na tabela 54.

Tabela 54- Componentes do Nó 05 do tanque de preparo de meios MT01

Nó 05 MT01						
Descrição: Componentes do Nó 5 Filtragem de meios de cultura MT01						
Meio de cultura		CIP		SIP		
Linha principal		Linha e Retorno		Linha principal		Condensado
XV-720	F-740	XV-720	F-740	XV-720	F-740	XV-746
HV-744	F-750	HV-744	F-750	HV-744	F-750	XV-756
XV-138		XV-138		XV-138		
XV-139		XV-139		XV-139		
Ponto Adicional						
XV-721						

2. Palavras-guia

A tabela 55 mostra os parâmetros e desvios identificados para o nó 05 do tanque de preparo de meios MT01.

Tabela 55- Parâmetros e Desvios do Nó 04 do tanque de meios MT01

Parâmetro	Fluxo	Pressão	Temperatura
Desvio	Não - Nenhum	Não	Menos
	Menos	Menos	
	Mais	Reversa	

3. Causas e Consequências

a) Causas

- As falhas mecânicas, falhas durante a operação e automação dos componentes do sistema de filtragem de gases podem originar desvios no sistema. Outros desvios podem ser originados pela falta de componentes, como filtros.

b) Consequências

- As falhas no sistema de válvulas resultariam na baixa eficiência dos processos de sanitização e esterilização do sistema, na falta do fornecimento das soluções ou meio de cultura para os processos e possíveis vazamentos na área.

- A falta de filtros no sistema de adição poderia ocasionar contaminação do meio de cultura e descumprimentos regulatórios.

4. Salvaguardas e fatores relevantes

Globais	Específicos
- Programa de calibração e manutenção	- Controle automático das válvulas
- POPs	- Indicador de pressão
- Certificados de materiais	- Indicador de vazão
- Sensor de nível, condutividade.	

5. Classificação do Risco

A tabela 56 mostra a classificação do risco para o nó 05 do tanque de preparo de meios.

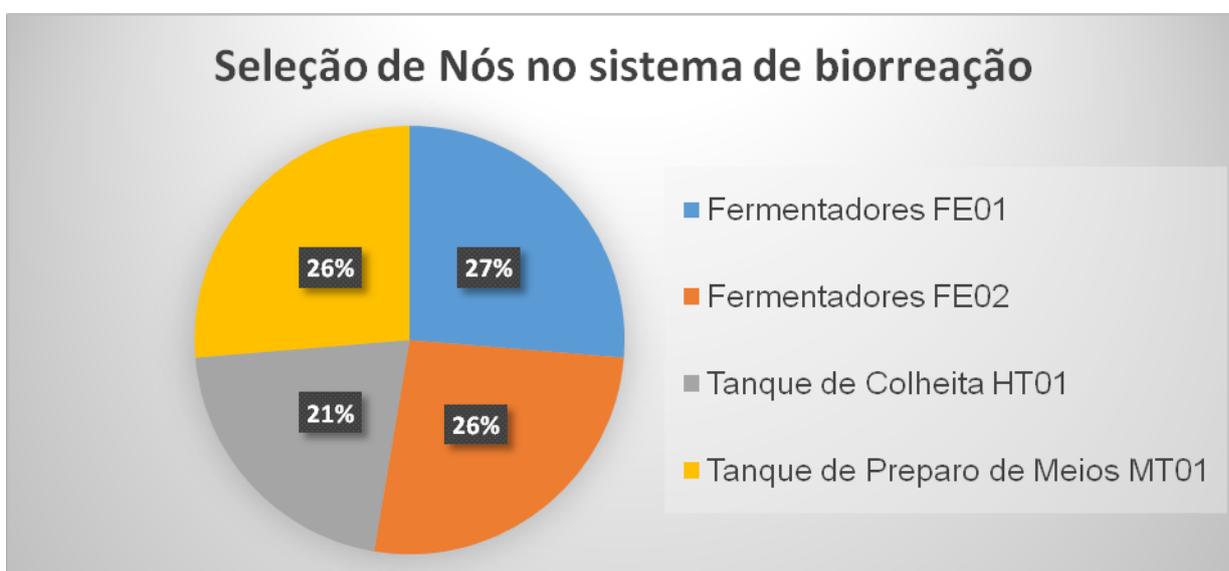
Tabela 56- Classificação do Risco para o nó 05 do tanque de preparo de meios

Desvio	Severidade	Frequência	Risco
Fluxo			
Não - Nenhum	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por mês	Não desejável
Mais	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	Menos de 1 vez por ano	Insignificante
Pressão			
Não - Nenhum	Sem paralisação e/ou com perda insignificante de produto	1 vez por ano	Insignificante
Menos	Breve paralisação e/ou perda parcial de produto	1 vez por ano	Aceitável
Reversa	Paralisação prolongada e/ou grande quantidade de produto perdido	1 vez por ano	Aceitável
Temperatura			
Menos	Descumprimento da regulamentação	1 vez por mês	Não desejável

6.6 Análise quantitativa dos nós

Foi possível identificar no relatório final da ferramenta HAZOP 19 nós dentro do sistema de biorreação, figura 27 sendo 05 nós para o fermentador de 100 L, 05 nós do fermentador de 600 L, 04 nós do tanque de colheita de 600 L e 05 nós para o tanque de preparo de meios de cultura.

Figura 27- Seleção de Nós do sistema de biorreação para produção de proteínas recombinantes

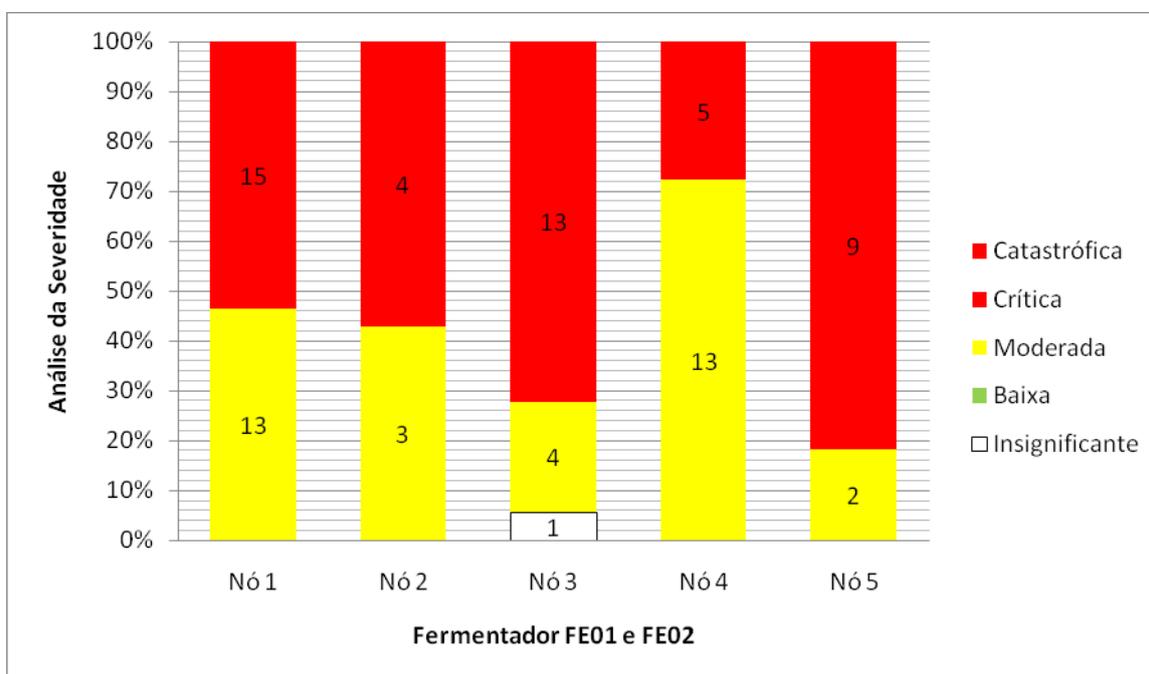


Em uma análise mais detalhada para a severidade dos cinco nós referentes aos fermentadores FE01 e FE02 foram identificados 82 desvios, demonstrados na figura 28, sendo;

- 46 de severidade crítica,
- 35 de severidade moderada,
- 01 de severidade insignificante

Essa distribuição preconiza o tratamento dos desvios críticos para tentar reduzir ou mitiga-los, em especial o quarto nó (sistema de filtração de gases de processo) pode ser observado que a severidade principalmente é moderada, com apenas cinco desvios considerados críticos, o que coloca este nó ultimo lugar de priorização para tratamento.

Figura 28- Análise do grau de severidade dos nós para os fermentadores FE01 e FE02



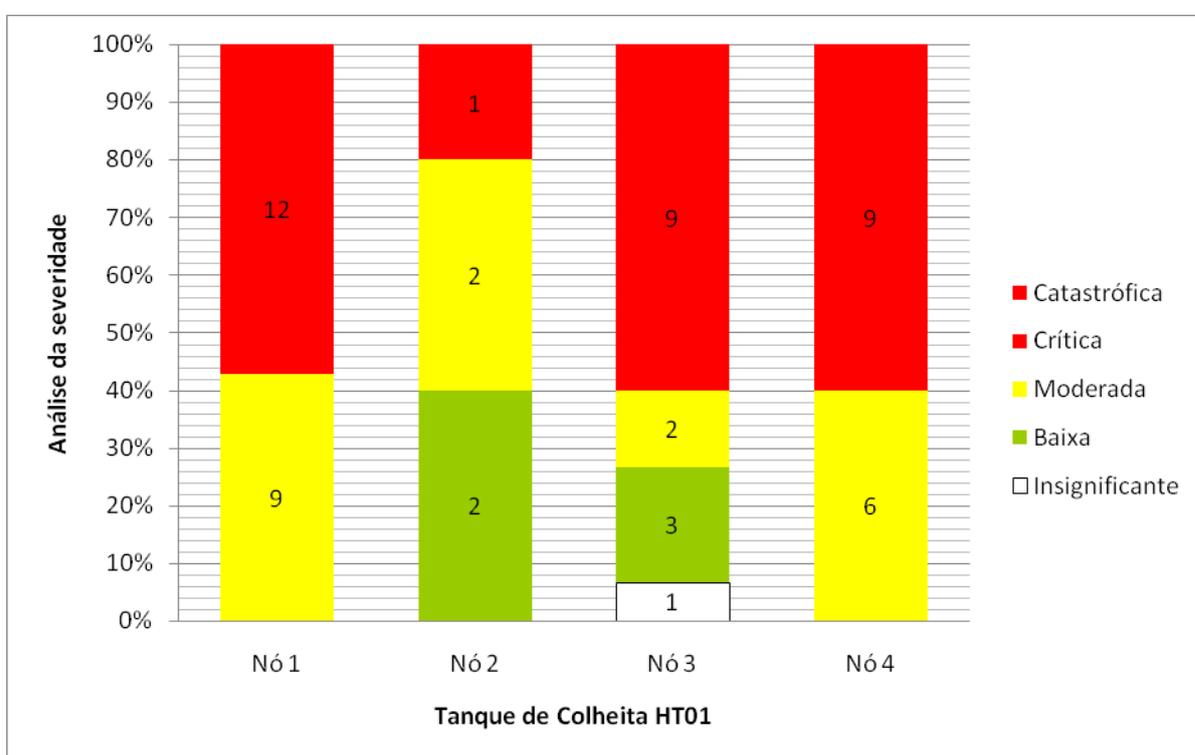
No entanto, a avaliação da severidade para o tanque de colheita HT01, figura 29, identificou 56 desvios, sendo;

- 31 de severidade crítica,

- 19 de severidade moderada,
- 5 de severidade baixa
- 1 de severidade insignificante.

Da mesma forma que no caso dos fermentadores FE01 e FE02 a maioria dos nós apresenta um perfil de severidade crítica, porém o segundo nó (filtro de entrada de ar e vapor no tanque de colheita HT01) pode ser considerado como o nó de menor impacto no sistema, com apenas 5 desvios (2 de severidade baixa, 2 moderada e apenas 1 catastrófica).

Figura 29- Análise do grau de severidade entre nós do tanque de colheita HT01

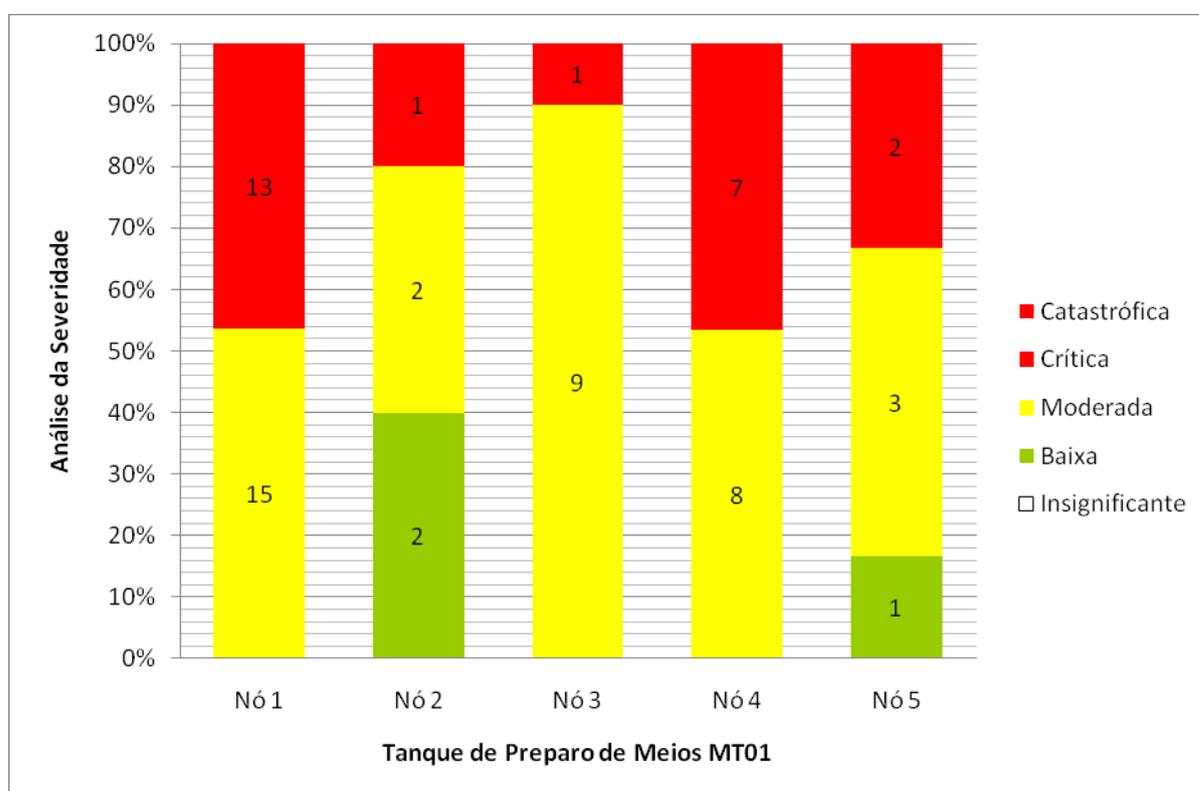


Para o tanque de preparo de meios de cultura MT01 foram identificados 64 desvios, demonstrados na figura 30.

- 24 de severidade crítica,
- 37 de severidade moderada
- 3 de severidade baixa.

Neste sistema é possível observar que a severidade moderada descreve o perfil dos desvios em cada nó, porém o nó 01 da linha de entrada e recirculação das soluções de sanitização e entrada de vapor para esterilização apresentou 13 desvios de severidade considerados críticos, no qual a priorização de implementação de medidas de mitigação devem ser avaliadas durante os testes de aceitação de fabrica, do sistema de biorreação, estes testes que ainda serão realizados antes mesmo da qualificação do sistema.

Figura 30- Análise do grau de severidade entre nós do tanque de preparo de meios de cultura MT01

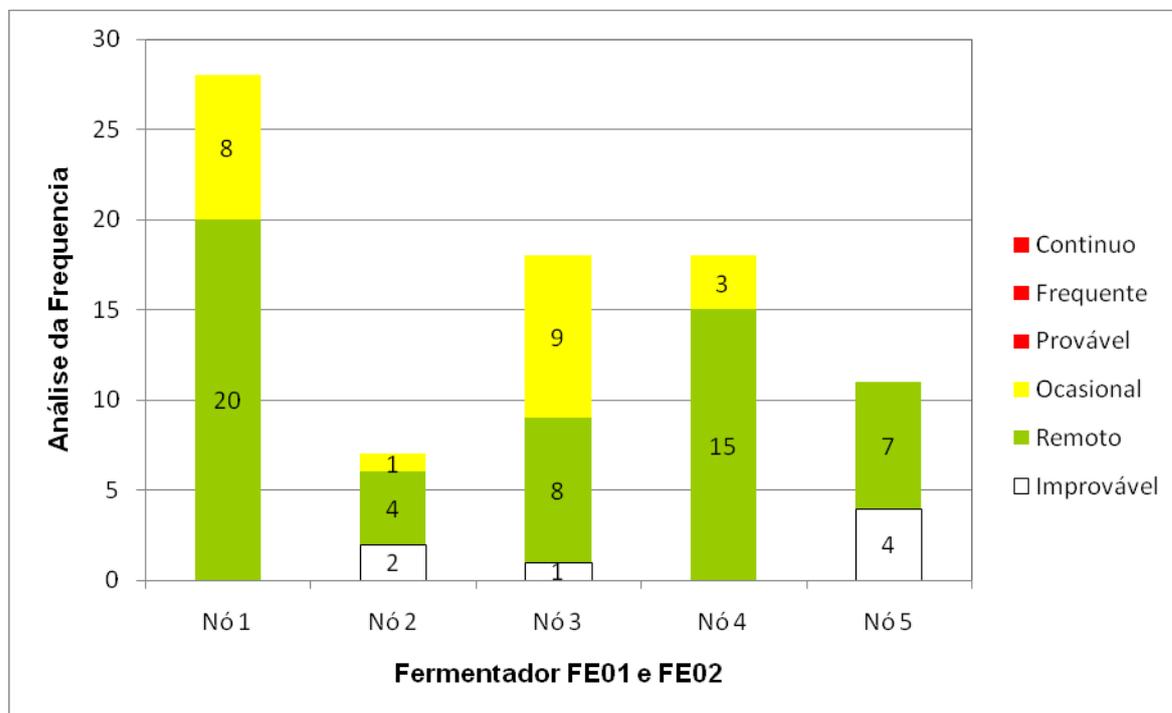


Durante realização deste trabalho foi de real importância fazer uma análise quantitativa dos nós selecionados para o sistema de biorreação em relação à frequência dos desvios.

Com isto conseguimos avaliar que a frequência de eventos no sistema para os nós dos fermentadores FE01 e FE02 demonstrou que normalmente o intervalo de tempo para um desvio acontecer é remoto (uma vez por ano), como é demonstrado

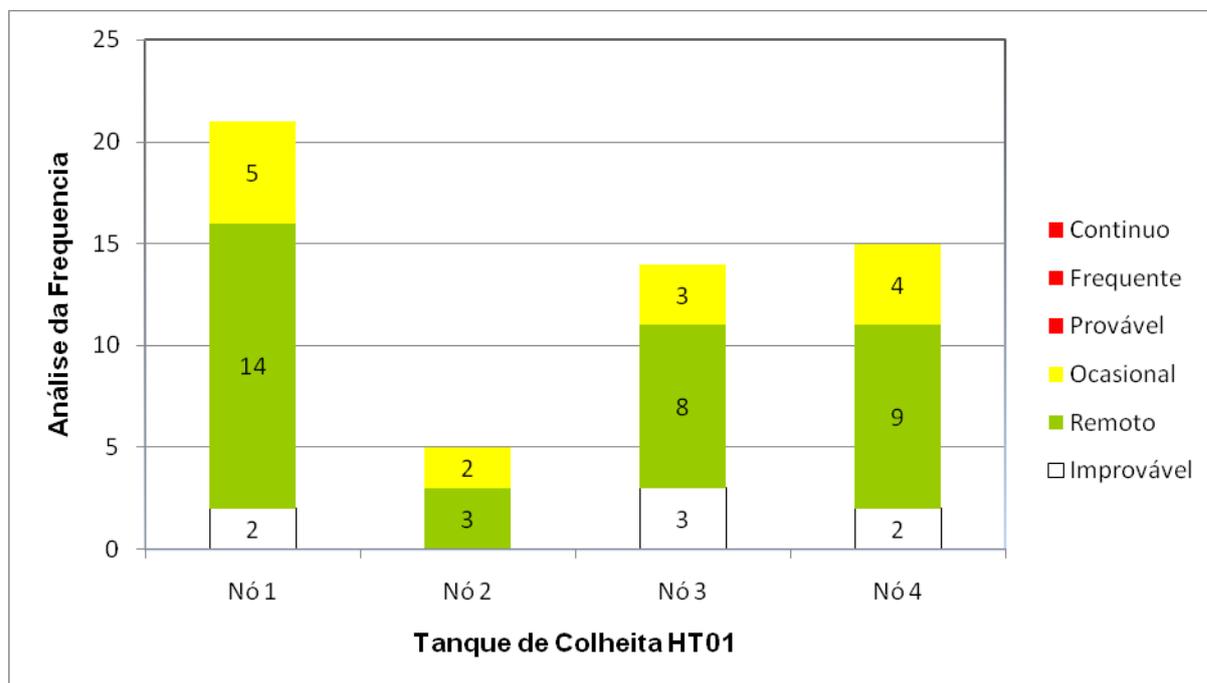
na figura 31 Na mesma figura é possível observar o baixo impacto das frequências improvável e ocasional nos nós do sistema.

Figura 31- Análise de frequência de desvios para os fermentadores FE01 e FE02



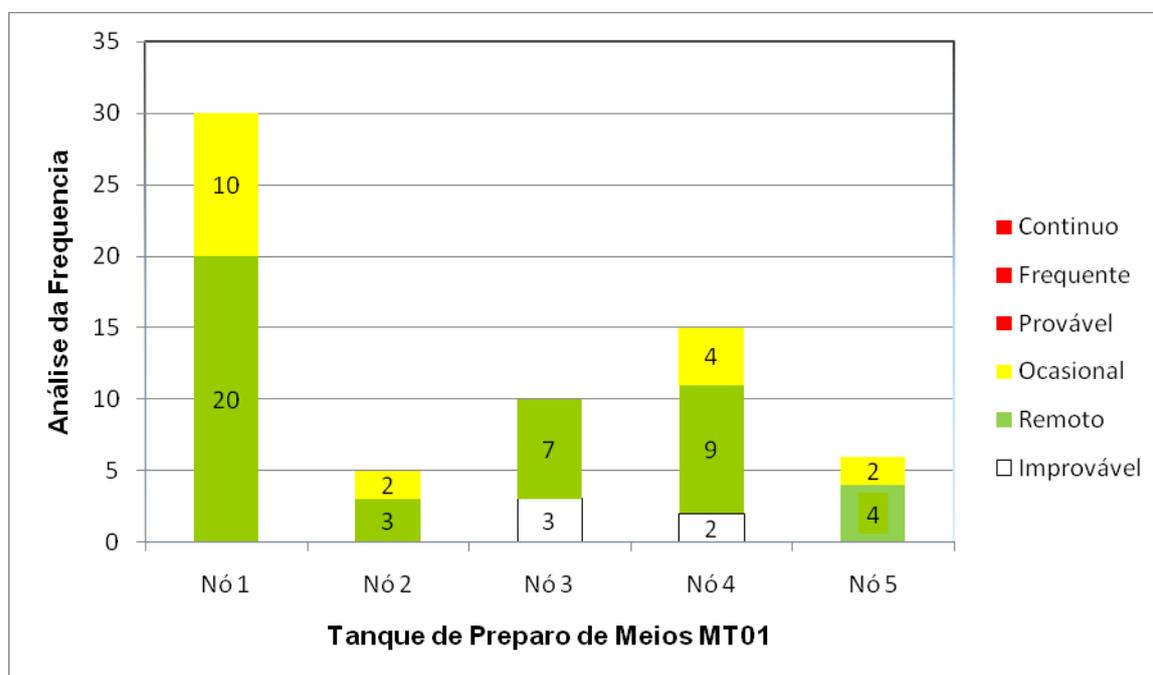
A mesma análise para o tanque de colheita HT01, o perfil predominante de frequência de eventos é a frequência remota, onde os eventos podem acontecer com uma periodicidade de uma vez por ano ou menos. A figura 32 mostra a análise de frequência de desvios.

Figura 32- Análise de frequência de desvios para o tanque de colheita HT01



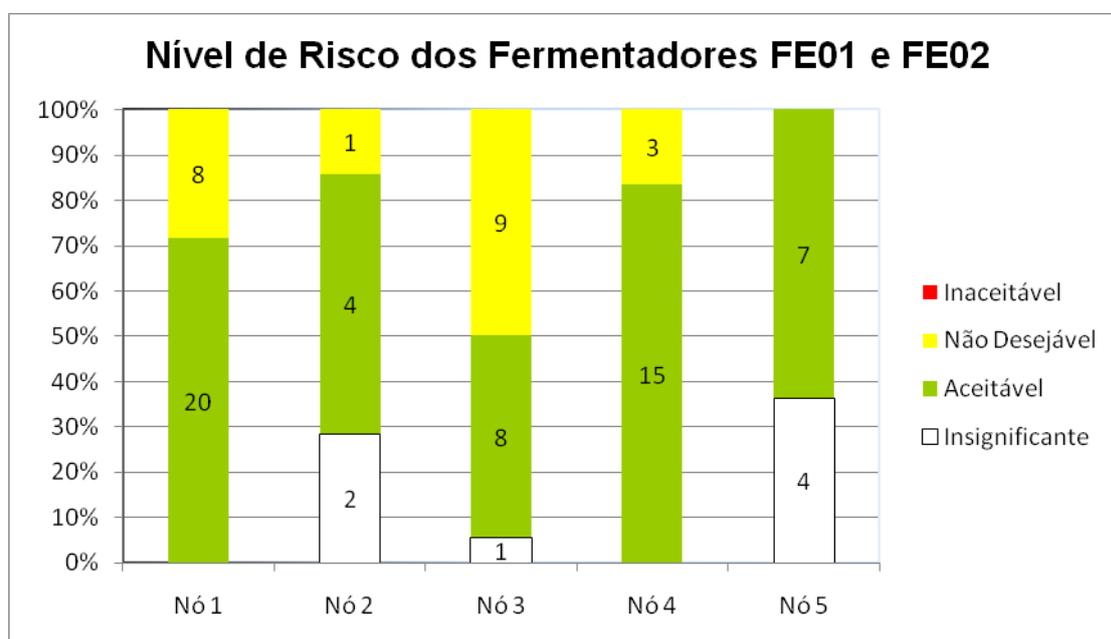
Da mesma forma o tanque de preparo de meios de cultura MT01 considera a principal frequência de eventos como remota, figura 33 em segundo lugar eventos ocasionais e por ultimo eventos improváveis. Esses valores foram definidos principalmente considerando recomendações de manutenção ou por definição do fabricante.

Figura 30- Análise de frequência de desvios para o tanque de preparo de meios MT01



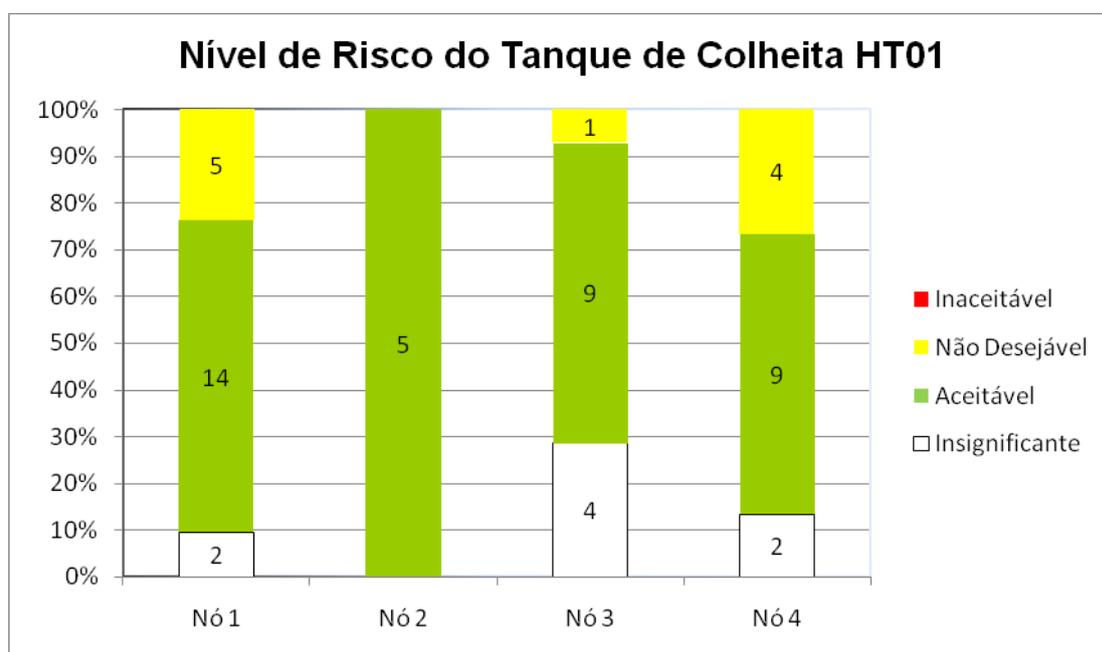
Em função das análises anteriores, a análise dos riscos em função dos desvios, permitiu contabilizar para os fermentadores FE01 e FE02, 82 riscos sendo 71% aceitáveis e 29% como não desejáveis para o primeiro nó. Adicionalmente para o segundo nó 25,5% classificados como insignificantes, 54,2% aceitáveis e 14,3% como não desejáveis. Já o terceiro nó apresenta 5,6% insignificantes, 44,4% aceitáveis e 50% como não desejáveis. O quarto nó tem 83,3% como aceitáveis e 16,6% como não desejáveis. No quinto nó foram observados 36,4% riscos insignificantes e 63,6% aceitáveis. Estes dados estão representados na figura 34.

Figura 34- Análise do nível dos riscos associados aos fermentadores FE01 e FE02



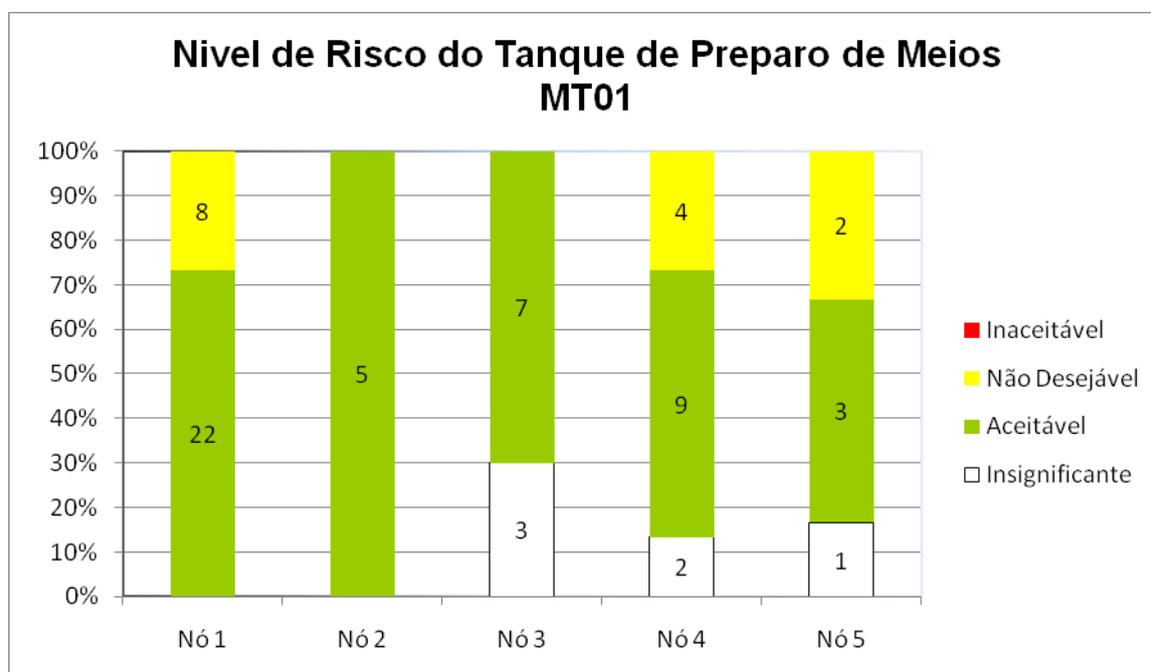
Em relação ao primeiro nó do tanque de colheita HT01 este apresenta 9,5% de riscos insignificantes, 66,7% aceitáveis e 23,8% de não desejáveis. O segundo nó apresenta 100% de riscos aceitáveis. No terceiro são observados 28,5% de riscos insignificantes, 64,3% como aceitáveis e 7,2% como não desejáveis. O quarto tem 13,3% de riscos insignificantes, 60% aceitáveis, 26,7% não desejáveis. A figura 35 apresenta estes resultados.

Figura 35- Análise do nível dos riscos associados ao tanque de colheita HT01



No caso do tanque de preparo de meios MT01 para o primeiro nó do tanque foram computados 78,5% de riscos aceitáveis e 21,5% como não desejáveis. O segundo nó tem 100% de riscos aceitáveis. O terceiro nó tem 30% de riscos insignificantes e 70% são aceitáveis. O quarto tem 13,3% de riscos insignificantes, 60% aceitáveis, 26,7% não desejáveis. Por último o quinto nó apresenta 16,6% de riscos insignificantes, 50% aceitáveis e 33,3% como não desejáveis, estes dados estão demonstrados na figura 36.

Figura 36- Análise do nível dos riscos associados ao tanque de preparo de meios MT01



6.7 Lista de Sugestões e Recomendações

As seguintes sugestões e recomendações foram elaboradas na tentativa de promover ações preventivas que permitam evitar um incidente ou reduzir o impacto de um dano no equipamento, nas pessoas, no ambiente de forma que estejam alinhadas com a regulamentação da área de produção de biológicos, nota-se que nestes casos os eventos não desejados, foram extraídos da dinâmica do trabalho junto a equipe multidisciplinar que foi consultada durante a execução deste trabalho.

Sugestão - Recomendação	Justificativa
Treinamento do Pessoal	<p>Disponer de operários que sejam capazes de responder ante qualquer emergência, quando sinalizada uma não conformidade.</p> <p>Conhecimento profundo do processo produtivo, dos equipamentos, as suas funções, de forma que</p>

	<p>possam ajudar na identificação da causa dos eventos.</p> <p>Domínio das Boas Práticas de Fabricação (BPF).</p>
<i>Programa de Manutenção</i>	Programa de manutenção preventiva dos equipamentos (PMP), reduz amplamente a possibilidade de ocorrer falhas nos equipamentos ou sistemas.
<i>Validação de Software</i>	Seguindo as recomendações da RDC 17 2010, é necessário que o sistema informático (software) que controla o sistema de biorreação seja validado antes de entrar em operação e que sejam programadas validações e atualizações preventivas.
<i>Suporte do Fabricante</i>	Contar com a assistência técnica oferecida pelo fabricante do equipamento, de forma a agir rapidamente ante qualquer eventualidade.
<i>Elaboração e Aplicação de Procedimentos de Emergência</i>	Elaborar planos de resposta, de forma a prever imprevistos, oferecendo uma rápida resposta para reduzir o tempo de parada, impactos na produção, dano dos equipamentos assim como de fatalidades na presença de um acidente.
<i>Aplicação dos Procedimentos Operacionais Padrão POP</i>	O cumprimento dos procedimentos operacionais, evitará falhas na operação do sistema assim como prevenir falhas originadas no fornecimento de utilidades e serviços.

7 DISCUSSÃO GLOBAL

Para a realização deste trabalho contamos com a colaboração de uma Equipe Multidisciplinar composta por membros do Instituto e da Empresa parceira que forneceu os equipamentos, no entanto julgamos que para enriquecer o trabalho seria oportuno montar uma discussão frente a resultados que já constam da literatura

científica, mesmo que não estejam especificamente na mesma área de atuação do nosso ramo de atividades, pois entendemos que os eventos são particularidades de um equipamento que pode estar destinado a varias formas diferentes de manufatura, temos a consciência que este trabalho até o presente momento é inovador na área de produção de imunobiológicos e por isso possui particularidades que precisam estar em harmonia com as Boas praticas de Fabricação (BPF) e outras exigências regulatórias como a Lei Nacional de Biossegurança.

7.1 Seleção de nós

No trabalho apresentado por Mipenz(2008) para uma coluna de destilação da indústria petroquímica, assim também como no exemplo apresentado no trabalho Dunjó(2010), foi observado que os autores consideraram cada linha de transferência individualmente para definir os limites de aplicação da ferramenta durante a seleção dos nós.

Esta premissa unicamente pode ser aplicada em sistemas de biorreação, se os critérios de seleção fossem modificados, porque considerando que durante as operações de limpeza, sanitização e transferência de soluções de processo (produto) mais de uma linha estivesse envolvida na operação, não seria factível considerar as linhas individualmente como um nó, não obstante, como pode ser observado no anexo 01 (linhas de adição de soluções de processo), demonstrou-se que foi possível definir nó como um conjunto de linhas e acessórios que desempenham funções similares no equipamento durante o processo, fazendo prescindível a seleção de múltiplos nós e descrever os desvios de cada elemento por separado, a razão de que o impacto resultante das falhas de cada linha é análogo, como pode ser visto no item **4.3.3** – nó de adição de soluções.

A seleção de nós constituída principalmente por equipamentos de grande porte como tanques, bombas, trocadores de calor, etc., mostrada no estudo realizado por Mipenz, também no trabalho de Poulouse (2012) e no trabalho de Dunjó, foi semelhante com a seleção apresentada neste trabalho como pode ser observado nas figuras 5, 6, 16 e 21, visando em todo momento delimitar a extensão do nó em estudo, evitando que os nós adjacentes sejam reavaliados e assim não comprometer a eficiência da aplicação da ferramenta HAZOP.

7.2 Palavras-guia

Pode ser constatado que existe uma ampla semelhança entre a lista de palavras-guia primárias (parâmetros) assim como as palavras-guia secundárias (desvios) dos nós que expõem as falhas potenciais do sistema de biorreação estudado neste trabalho e a relação de palavras-guia padronizadas publicadas pelo departamento de planejamento de New South Wales na Austrália que fazem parte das diretrizes de aplicação da ferramenta HAZOP para identificação de riscos no desenho de plantas e processos.

No entanto, as palavras-guia utilizadas neste trabalho aplicam-se exclusivamente para os nós do sistema de biorreação, os conceitos na seleção de desvios são apropriados para cada parâmetro segundo as diretrizes da NSW, por exemplo: foram identificados os desvios – *Não* – *nenhum*, *Menos* e *Mais* para o parâmetro – *nível* durante a seleção de palavras-guia para o nó descrito no [item 4.3.4](#) da linha de gases e trocadores de calor dos fermentadores. Portanto, como pode ser observado na figura 37 o mesmo parâmetro considera os mesmos desvios.

Não obstante, não é obrigatório utilizar exatamente os mesmos desvios em todo sistema que considere o parâmetro “nível”, a seleção vai depender unicamente das características do sistema. Dessa forma, durante a etapa de operação do equipamento podem ser identificados novos parâmetros e novos desvios. Este trabalho inclui unicamente um relatório preliminar de análise de riscos utilizando a ferramenta HAZOP e será atualizado posteriormente incluindo possíveis parâmetros e desvios que não foram identificados e considerados nesta dissertação.

Figura 37- Palavras-guia da ferramenta HAZOP para plantas e processos. – NSW Austrália

Palavras-guia para análise de linhas				
Fluxo	Alto	Baixo	Zero	Reverso
Nível	Alto	Baixo	Vazio	
Pressão	Alto	Baixo		
Temperatura	Alto	Baixo		
Impurezas	Gasoso	Líquido	Sólido	
Mudança nos componentes				

Mudança na concentração			
Fluxo de duas fases			
Ensaio	Equipamento	Produto	
Equipamentos da planta	Operável	Manutenção	
Instrumentos	Suficiente	Excesso	Locação
Elétrico	Área	Isolamento	Aterramento

7.3 Causas e Consequências

Tal como foi relatado anteriormente, existem limitações em utilizar e contrastar uma referência que seja completamente análoga aos resultados que dão origem aos desvios planejados neste trabalho. Não obstante, a partir da lista de causas apresentada pelo grupo de engenharia Chagaless, assim como os exemplos mostrados no trabalho de Muletet *al.*, 2011 e também considerando que a maior diferença entre os sistemas é o número e tipo de equipamentos e acessórios envolvidos é possível explicar de maneira geral os fenômenos responsáveis pelos desvios produzidos. A figura 38 mostra um exemplo das possíveis causas a desvios de parâmetros em instalações industriais convencionais reportado por Muletet *al.*, que serviu como referência durante a execução deste trabalho.

Entretanto, não é possível realizar uma comparação direta entre as consequências de cada desvio para os nós relatados nos trabalhos de Mipenz e Dunjó em instalações industriais e as descritas no capítulo 4 do presente trabalho, porque as consequências são características individuais de cada sistema e enquanto para os autores as consequências mais críticas envolvem danificação do equipamento ou instalações, neste trabalho foram consideradas como as mais relevantes as que representam impacto no cronograma de operação (paradas do processo), assim como perda de produto e principalmente descumprimentos regulatórios.

Figura 38- Lista de possíveis causas que dão origem aos desvios em plantas industriais

Falhar a Gama	Descrição	Parâmetro do processo	Exemplo de desvio	Exemplo de causas
Não	Não foi atingindo o objetivo previsto no sistema	Temperatura	Sem fluxo na linha	Falha na bomba, válvula fechada,
		Pressão		vazamento, tubulação com vácuo,
		Nível		obstrução por sedimentos, etc.
		Reação		
Além de	Incremento/redução quantitativa na intenção do sistema	Composição		
		Fluxo	Além de fluxo	Válvula fechada/aberta, leitura de
		Velocidade		manômetro incorreta
		Tempo		
Além de	Aumento qualitativo, a intenção do sistema é atingida além de alguma outra	Viscosidade		
		Mistura	O vapor consegue aquecer o reator, mas, causa aumento da temperatura em outros itens	Sujeira no trocados, falha no controlador da temperatura, etc.
		Voltagem		
		Adição		
Parte de	Redução qualitativa. Uma parte da intenção do sistema acontece segundo previsto	Separação		
		pH		
		Composição	A composição do fluido de entrada é diferente que o estabelecido	Entrada de contaminantes, produtos de corrosão, falha no isolamento
		Mistura		
Reverso	Efeito contrario ao desejado	Concentração		
		Fluxo	O fluxo está no sentido contrario, existe uma reação reversa	Bomba invertida, interligação pressurizada, falha de válvula check
		Pressão		
Em vez de	O efeito desejado não é atingido. No seu lugar acontece um efeito completamente diferente.	Composição		
		Frequência	Troca de catalizador, falha no modo de operação previsto,	
		Materiais		
		Reação	parada não prevista.	
		Tempo		

7.4 Salvaguardas e fatores relevantes

A exceção das medidas de mitigação gerais do sistema como protocolos de operação, certificados de materiais de automação, válvulas de segurança dos tanques, etc. e particularmente as medidas identificadas no segundo nó dos fermentadores FE01 e FE02 - *esterilização de soluções* e o segundo nó do tanque de preparo de meios MT01 – *esterilização térmica do meio*, as salvaguardas e fatores relevantes limitam-se unicamente á existência de dispositivos de controle e indicadores de parâmetros do processo, por exemplo, indicador e controlador de pressão, temperatura, etc. esses salvaguardas tem a função de identificar alterações dos parâmetros, porém se algum desses elementos apresentasse uma falha, transmutaria a salvaguarda na causa de desvio, como é observado nas falhas de automação das válvulas em todo o sistema e falhas nos indicadores de nível.

7.5 Classificação de Risco

a) Frequência

Na ausência de dados históricos é importante destacar que foi levado em consideração, durante a determinação da frequência dos desvios, informações fornecidas pelos fabricantes do equipamento como o período de vencimento da garantia de peças e acessórios envolvidos no sistema (o-rings, flexíveis, selo mecânico, etc.). Da mesma forma, quando a frequência de um desvio foi totalmente desconhecida e não poderia ser estimada pela equipe multidisciplinar, a determinação da frequência do evento foi definida pelos prazos de manutenção e/ou qualificação estabelecidos pelos protocolos do laboratório de metrologia e validação da empresa (Bio – Manguinhos) ou quando foi sinalizada a troca do item segundo recomendação do fabricante, por exemplo: se a frequência de um desvio fosse estimada de acontecer uma vez por ano, esse valor não foi determinado pela experiência dos especialistas nem utilizando como referência a frequência de um evento similar em outra área e sim pelo programa anual de validação de processos e qualificação de equipamentos existente no laboratório de validação. No entanto, a frequência de desvios será reavaliada efetivamente após qualificação do equipamento uma vez que o mesmo em questão esteja em funcionamento e seja elaborado um banco de dados. É importante relatar que a melhoria contínua dos produtos e processos prevê que depois de aplicada a ferramenta de análise de risco de forma prospectiva o ciclo prevê depois de algum tempo a aplicação da ferramenta novamente, neste caso após a qualificação dos equipamentos durante a manutenção preventiva o ciclo do HAZOP pode ser realizado novamente.

b) Severidade

Para Belém *et al.*, 2008 “A qualificação de equipamentos nada mais é do que um processo bem planejado e documentado que visa comprovar que um determinado equipamento é definitivamente apropriado ao uso pretendido, por apresentar características de operacionalidade e desempenho capazes de garantir a confiabilidade dos resultados por ele fornecido”.

Se for utilizado esse princípio para estabelecer se um desvio compromete a função de um equipamento e, por conseguinte irregularidade nos resultados esperados, o grau de severidade para situações onde houve parada de processo tem que ser considerado de alto impacto, sem mencionar que por definição qualquer desvio incidente em requerimentos e parâmetros de operação instituídos pelo órgão regulador é considerado como um desvio de alta criticidade no sistema. Por exemplo, os nós que envolvem desvios durante higienização e esterilização do sistema. Cabe mencionar que o conceito anterior de severidade unicamente é aplicável dentro da área farmacêutica que visa em todo momento atingir e, se for possível, ultrapassar os quesitos de qualidade estipulados por órgãos de fiscalização nacionais como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e internacionais como a Administração de Drogas e Alimentos nos Estados Unidos, a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre outros.

Desta forma a classificação do risco, resultante da avaliação da frequência e severidade dos desvios, permitiu a fácil identificação dos elementos mais críticos de cada nó. É possível constatar que existe uma convergência de critérios na priorização no tratamento dos desvios nos trabalhos publicados por Hyatt, Ozog(2004) e Nolan(1994) sendo assim possível definir as ações para cada nível de risco como é mostrado na tabela 57.

Tabela 57- Priorização de ações para tratamento de riscos

Nível de Risco	Ação corretiva
<i>Insignificante</i>	Não precisa de uma ação específica.
<i>Aceitável</i>	Não é necessário aplicar ações corretivas, porém melhorias poderiam ser consideradas ou medidas preventivas que não impliquem custos importantes.
<i>Não desejável</i>	Tem que ser tomadas medidas para reduzir o risco. As medidas de mitigação ou prevenção devem ser aplicadas em um prazo estabelecido.
<i>Não aceitável</i>	A operação tem que ser interrompida até que o risco seja reduzido. Considerar qualquer quantidade de recursos para diminuir o risco. Ações corretivas tem que ser aplicadas imediatamente.

Uma observação importante a ser destacada é que neste momento o sistema de biorreação não se encontra na fase de operação e, portanto a classificação do risco pode ser considerada unicamente como uma referência prospectiva. Da

mesma forma, aplicar ações de mitigação para os eventos identificados como *não desejáveis e não aceitáveis* é decisão do grupo avaliador e não são obrigatórias, porém devem avaliados com cautela na qualificação do sistema com um todo. É de suma importância que a equipe de Bio-Manguinhos junto com o usuário do sistema de biorreação tenha conhecimento das sugestões corretivas formuladas para tratamento dos desvios avaliados neste trabalho. Minimizar ou ainda eliminar as falhas consideradas como mais críticas podem ser considerados pontos essenciais da qualificação do sistema. Contudo, o fato de contar unicamente com informações prospectivas permite que alguns ajustes possam ser estabelecidos durante os testes de aceitação de fábrica (SAT - *Site Acceptance Testing*), a partir dos dados históricos que serão gerados durante a produção de lotes, estes pontos ficarão mais evidentes e no caso de alguns nós, estes poderão mudar o status de frequência e severidade e como consequência o nível de risco pode ser alterado. Com exceção de medidas de simples aplicabilidade que não representem custos (investimentos não planejados de fabricação) como treinamentos e revisão de protocolos de operação padrão (POP), estes são de aplicabilidade imediata. Posteriormente, com a obtenção de dados, serão consideradas novas sugestões e recomendações para o ciclo da melhoria continua.

CONCLUSÕES

Hoje em dia, a maioria das empresas que desenvolvem novos projetos tem feito um ou mais estudos de aplicação da ferramenta HAZOP durante as fases da engenharia básica ou de detalhamento de um projeto. Embora as tecnologias e processos sejam amplamente conhecidos para projetos da área de química, a ferramenta HAZOP geralmente exhibe situações não previstas na fase de engenharia, que podem ser aplicadas e estendidas para processos da indústria farmacêutica.

O presente trabalho evidenciou que a utilização da ferramenta de análise de risco HAZOP para um sistema novo de biorreação, não substitui o processo de qualificação do equipamento, porém ajuda a promover a aquisição de conhecimentos do equipamento e instalações que serão utilizados posteriormente e assim darão suporte durante a avaliação dos pontos críticos que são o foco de atenção dos procedimentos de Qualificação de Instalação e Qualificação de Operação do sistema exigido pelos órgãos reguladores da área. Uma vez aplicada a ferramenta de análise de risco, foi observado que na maioria dos casos os desvios não foram ocasionados por falhas no desenho do projeto, e sim por fatores externos ao sistema e que não fazem parte do equipamento projetado.

Nas instalações industriais ou nos equipamentos existentes e especialmente naqueles que, ao longo dos anos passaram por modificações no seu projeto original, o estudo HAZOP poderá ajudar na identificação de riscos que envolvem o dia a dia da rotina dos profissionais, meio ambiente e instalações. Os riscos, além de serem fontes de situações perigosas, têm um impacto negativo direto sobre a rentabilidade das instalações e no financeiro das empresas. A metodologia HAZOP é uma ferramenta poderosa quando se trata de identificar e reduzir os riscos de qualquer processo de produção, principalmente quando os mesmos são complexos, pois os nós podem representar interfaces entre etapas não previstas por outras ferramentas.

A diferença de outras ferramentas de análise de risco, como AMFE, que precisam de um banco de dados com o registro dos desvios do processo, assim como informações e dados históricos do sistema, o HAZOP considera valores

estimados segundo a experiência da equipe multidisciplinar, mas, a critério do grupo, foi recomendável considerar o pior caso na determinação do grau de severidade e a frequência dos desvios de forma sistemática e abrangente. Ainda que as considerações apresentadas neste trabalho sejam válidas unicamente para sistemas novos que não possuem um banco de dados de desvios ou falhas, é necessário destacar que quando o equipamento estiver na fase de operação serão gerados dados e informações fundamentais para permitir uma relação comparativa entre o modelo do grau de risco definido neste trabalho e o grau de risco “real” do equipamento em operação. As informações poderão ser avaliadas estatisticamente para definir valores de frequência mais verídicos e ajustar o relatório final do estudo.

Foi demonstrado que a ferramenta de análise de risco HAZOP pode ser utilizada para identificar riscos em dispositivos novos (equipamentos e instalações), de forma eficiente e objetiva, por tanto, esta ferramenta pode ser implementada em Bio-Manguinhos através da elaboração de um documento interno (DI) utilizando como base a metodologia utilizada neste trabalho.

Finalmente, é importante ressaltar que foi de suma importância a participação de especialistas e profissionais da área de processo e engenharia para executar este tipo de estudo, já que sem experiência em processos similares não seria possível alcançar as particulares mais importantes, que possam se tornar realidade na operação do sistema. É necessário destacar que visando atingir os padrões de qualidade da empresa, os desvios considerados como os mais críticos são aqueles que refletiram o descumprimento na regulamentação vigente para a indústria farmacêutica ou nos que existem perdas parciais ou totais de produto, ainda que esses desvios não representem impactos na integridade dos equipamentos, instalações e no pessoal da equipe operacional. É importante ressaltar que os relatórios e documentos de registros gerados no estudo do HAZOP fazem parte dos dossiês de qualidade da empresa e quando solicitados pelo agente regulador podem ser facilmente acessados, além de que estas informações podem ser utilizadas para melhorar projetos futuros.

REFERENCIAS

ALBERTON, Anete. *Uma metodologia para auxiliar no gerenciamento de riscos e na seleção de alternativas de investimentos em segurança*. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Mar. 1996.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. Consulta Pública nº 3, de 13 de janeiro de 2009. Disponível em: <HTTP://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: dez. 2012.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010.

BELÉM, Zila Rosa, MULLER, Fabiana Foltran, PAGLIOTTO, Alessandra Scopinho e MILANEZ, Marcos Luis. *Abordagem de Processos na Qualificação de Equipamentos em uma Empresa Produtora de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV)*. *Fármacos & Medicamentos* 50 - Janeiro/Fevereiro de 2008.

CAMARGO, Aline Lins. *Reações adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, 2005.

CARVALHO, Adriana. *Consolidação de conceitos no gerenciamento de riscos*. SBCC, mar./abr. 2009.

COOPER, Geoffrey M/Robert E. Hausman *The cell: a molecular approach — The American Society for Microbiology*, 4th ed 2007

DE CICCIO, Francesco; FANTAZZINI, Mario Luiz. *A identificação e análise de riscos*. *Revista Proteção - Suplemento especial n.2*, Novo Hamburgo, n.28, abril, 1994.

DUNJÓDENTI, Jordi. *New trends for conducting hazard & operability (HAZOP) studies in continuous chemical processes*. Centre d'Estudis del Risc Tecnològic-CERTEC. Departament d'Enginyeria Química-DEQ Escola Tècnica Superior d'Enginyers Industrials de Barcelona -ETSEIB - Universitat Politècnica de Catalunya – UPC, 2010.

FU, L.L., XU, Z.R., LI, W.F., SHUAI, J.B., LU, P. y HU, C.X. *Protein secretion pathways in Bacillus subtilis: implication for optimization of heterologous protein secretion*. *Biotechnology Advances* 25, 1–12, 2007.

GRAUMANN, K. y PREMSTALLER, A. *Manufacturing of recombinant therapeutic proteins in microbial systems*. *Biotechnology Journal* 1, 164–186, 2006.

HAZOP STUDY – Work Procedure. Chagalesh Consulting engineers. Iran, 1984.

HIPAP 8: HAZOP Guidelines © State of New South Wales through the Department of Planning, 2011.

HUANG, H., RIDGWAY, D., GU, T. y MOO–YOUNG, M. *A segregated model for heterologous amylase production by Bacillus subtilis*. *Enzyme and Microbial Technology* 32, 407–413, 2003.

HYATT, Nigel. *Guidelines for Process Hazards Analysis, Hazards Identification & Risk Analysis*. Copyright © 2003 by Dyadem Press 1st Edition, 8th Printing - March 2004.

ICH *HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE QUALITY RISK MANAGEMENT - Q9* Current Step. 4 version. 9 November 2005.

ICH, 2009. Official website for ICH. Disponível em: <[HTTP://www.ich.org](http://www.ich.org)>. Acesso em: dez. 2012.

KLETZ, Trevor. *A eliminação dos riscos oriundos dos processos*. Tradução e adaptação de André Leite Alckmin. São Paulo: APCI, RODHIA S.A., 35 p., 1984.

KNOLL, A., BARTSCH, S., HUSEMANN, B., ENGEL, P., SCHROER, K., RIBEIRO, B., STÖCKMAN, C., SELETZKY, J. y BÜCHS, J. *High cell density cultivation of recombinant yeasts and bacteria under non–pressurized and pressurized conditions in stirred tank bioreactors*. *Journal of Biotechnology* 132, 167–179, 2007.

LARA, A.R., KNABBEN, I., CASPETA, L., SASSI, J., RAMÍREZ, O.T. y BÜCHS, J. *Comparison of oxygen enriched air vs pressurized cultivations to increase oxygen transfer and to scale–up plasmid DNA production fermentations*. *Engineering in Life Sciences*. En prensa, 2011.

LAWLEY, H. G. *Loss Prevention: Operability Studies and Hazard Analysis*. *Chemical Engineering Progress* (vol 70, nº 4), 45-56 p., 1974.

MIPENZ, Colin Feltoe, *Adding failure effects to HAZOP*. Chemeca Conference, Newcastle City Hall, New South Wales, Australia, 28 September, 2008.

MULET, E., M. Carlos, V. Chulvi, J. E. Ramos, M.a D. Bovea. *Problemas resueltos de análisis de riesgos en instalaciones industriales*. ISBN: 978-84-693-7379-8. Universitat Jaume I. Servei de Comunicació i Publicacions Espanya, 2011.

NOLAN, Dennis P. *Application of HAZOP and What-If safety reviews to the petroleum, petrochemical & chemical industries*. ISBN 0-8155-1353-41. *Chemical engineering-Safety measures*. I. Title, TPI49.N65, 1994.

OLIVEIRA, Maria Cecília, MAKARON, Ofélia M. Simões de M. *Análise de árvore de falhas*. Coordenação: AWAZU, Luís Antônio Mello. São Paulo: CETESB, 1987.

OZOG, Henry. *Designing an Effective Risk Matrix*. ioMosaic Corporation, 2009.

PALMA, Rodríguez Carlos. *¿Cómo construir una matriz de riesgo operativo?* *Ciencias Económicas* 29-No. 1: 2011

PHUE, J.N., et al. *Glucose metabolism at high density growth of E. coli B and E. coli K: Differences in metabolic pathways are responsible for efficient glucose utilization in E. coli B as determined by microarrays and Northern blot analyses*. *Biotechnology and Bioengineering* 90, 805–820, 2005.

POULOSE, Smera Maria, MADHU, G. *Hazop Study for Process Plants: A Generalized Approach*. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*. Volume 2, Issue 7, July 2012.

SERPA, R. *Gerenciamento de risco*. Faculdade de Engenharia Mecânica UNICAMP, São Paulo, 2005.

SHILOACH, J. y FASS, R. *Growing E. coli to high cell density—A historical perspective on method development*. *Biotechnology Advances* 23, 345–357, 2005.

Sorensen, H.P. y Mortensen, K.K. *Advanced genetic strategies for recombinant protein expression in Escherichia coli*. *Journal of Biotechnology* 115, 113–128, 2005.

WALSH, G. *Biopharmaceuticals benchmarks 2010*. *Nature Biotechnology* 28, 917–924, 2010.

YIN, R.K. *Applications of Case Study Research, Applied Social Research Methods Series*. (Vol. 34), Newbury Park, CA, Sage, 1993.

ANEXO1

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência			Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Fermentador 100 L		PI-24000004-FE01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013		
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: N° 1 - FE01						
			Descrição: Distribuição de PW, WFI, Vapor puro para SIP, Solução CIP para os fermentadores FE01 (100 L) FE02 (600 L) e o tanque HT01 (600 L)						
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
WFI									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-911 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada	- Alarmes - Parada de emergência	- Falta de enxágue final - Parada do processo de limpeza	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
2		Menos	- Válvula XV-911 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Limpeza inadequada do sistema - Remoção deficiente da solução de sanitização (CIP) - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
3		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (CIP, PW)			- Limpeza inadequada do sistema - Resíduo de solução de sanitização - Contaminação e descarte de produto	4	2	Aceitável
4	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-911 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Falta de limpeza no sistema - Parada do processo de limpeza	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
5		Menos	- Válvula XV-911 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Limpeza inadequada do sistema - Remoção deficiente da solução de sanitização (CIP) - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
6	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura	- Limpeza inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
7		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Válvula de vapor puro XV-912 parcial ou totalmente aberta	- Sistema supervisorio central	- Aquecimento excessivo da linha - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador
PW									
8	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-910 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-396 completamente aberta	- Alarmes - Parada de emergência	- Falha na etapa de pré enxágue - Parada do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
9		Menos	- Válvula XV-910 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-396 parcialmente aberta	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de pré enxágue ineficiente - Existem pendencias regulatórias	3	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
10		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (CIP, WFI)	- Sistema supervisorio central		- Limpeza inadequada do sistema - Existem pendencias regulatórias	3	2	Aceitável
11	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-910 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Falha na etapa de pré enxágue - Parada do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
12		Menos	- Válvula XV-910 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais - Sistema supervisorio central	- Falha na etapa de pré enxágue - Existem pendencias regulatórias	3	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
13	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura	- Limpeza inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
14		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Válvula de vapor puro XV-912 parcial ou totalmente aberta	- Sistema supervisorio central	- Aquecimento excessivo da linha - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador

CIP									
15	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-918 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível inicializar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
16		Menos	- Válvula XV-918 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
17		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (PW, WFI)		- Diluição da solução (CIP) - Limpeza inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	
18	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-918 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível inicializar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
19		Menos	- Válvula XV-918 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
20	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento regulatório	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
21		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Válvula de vapor puro XV-912 parcial ou totalmente aberta	- Sistema supervisorio central	- Aquecimento excessivo da linha - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador

Vapor Puro									
22	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-912 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-396 completamente aberta	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Falha no controle de temperatura do processo - Perda parcial ou total do produto - Parada do processo	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
23		Menos	- Válvula XV-912 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-396 parcialmente aberta	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de esterilização e controle de temperatura ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
24		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (PW, WFI, CIP)		- Diluição da solução (CIP) - Limpeza inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	
25	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-912 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Falha na etapa de esterilização (SIP) - Falha no controle de temperatura do processo - Perda parcial ou total do produto - Parada do processo	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
26		Menos	- Válvula XV-912 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
27	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
28		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Sistema supervisorio central	- Aquecimento excessivo da linha - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento: Fermentador 100 L Fermentador 600 L		Referência PI-24000004-FE01 PFD-24000004-PCMP			Data: 2012 2013	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Identificação: Nó 2 - FE01 Nó 1 - FE02						
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Descrição: Linhas de adição de soluções para o processo de fermentação nos fermentadores FE01 e FE02						
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Ácido, Base, Antiespumante, Fonte de Carbono, Inoculo									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvulas da linha de adição da solução totalmente fechadas - Falha no controlador da válvula - Falta da solução de adição - Flexível totalmente quebrado - Obstrução na linha - Falha no funcionamento da bomba - Filtro entupido, formação de vácuo	- Indicador de espuma no tanque - Sensor de pH - Sensor de condutividade - Protocolo operacional padrão - Certificados de materiais	- Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
2		Menos	- Válvulas da linha de adição da solução parcialmente fechadas - Falha no controlador da válvula - Flexível com vazamento - Obstrução na linha - Falha no funcionamento da bomba - Filtro entupido, formação de vácuo	- Sistema supervisor central - Controle automático das válvulas - Calibração de bombas - Alarmes - Parada de emergência	- Baixa eficiência do processo - Perda de produto	3	3	Não desejável	- Verificação da integridade dos filtros - Programa de qualificação periódica
3		Mais	- Falha no funcionamento da bomba - Falha no set point da vazão		- Baixa eficiência do processo - Perda do produto	3	2	Aceitável	
4	Esterilidade	Não - Nenhum	- Falha do filtro de ar - Solução não estéril - Linha de transferência não esterilizada - Flexível com fissuras	- Validação de esterilidade das soluções - Protocolo de esterilização de equipamentos	- Parada do processo - Descarte do produto - Descumprimento da regulamentação	4	1	Insignificante	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Verificação de esterilidade das soluções
5		Também	- Resíduo de condensado	- Sensor de condutividade	- Diluição de soluções - Baixa eficiência do processo - Perda do produto	3	2	Aceitável	- Revisão do alinhamento da linha de transferência das soluções - Incremento do tempo de airblow
6	Nível	Não - Nenhum	- Falta de solução no frasco ou tanque - Frasco quebrado - Tanque com vazamento	- Existem balanças para cada solução do processo - Qualificação de equipamentos	- Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Aceitável	- Revisão visual do nível - Programa de manutenção - Treinamento do pessoal
7		Mais	- Desgaste do material de construção da linha de transferência - Vazamento da solução ácido ou base - Material de construção fora da especificação	- Qualificação de equipamentos - Parada de emergência - Certificados de materiais	- Contaminação do cultivo - Parada do processo - Descarte do produto	4	1	Insignificante	- Programa de manutenção - Treinamento do pessoal - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
Em adição com os desvios apresentados neste nó, os desvios avaliados para WFI, PW, CIP, Vapor que foram previamente analisados no Nó 01, foram considerados em toda linha que seja sanitizada e esterilizada.									

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento: Fermentador 100 L Fermentador 600 L		Referência PI-24000004-FE01 PFD-24000004-PCMP			Data: 2012 2013	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Identificação: Nó 3 - FE01 Nó 2 - FE02						
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Descrição: Trocadores de calor para controle de temperatura do fermentador FE01 e FE02						
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Linha de água e trocador de calor - frio									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada		- Água da camisa do vaso sem resfriamento - Falha no controle da temperatura do processo - Descarte de produto	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
2		Menos	- Falha de fornecimento da utilidade - Linha com vazamento - Obstrução parcial da linha	- Protocolo operacional padrão - Certificados de materiais	- Resfriamento insuficiente da camisa do vaso - Falha no controle da temperatura do processo - Perda de produto	3	3	Não desejável	- Verificar com o fornecedor das utilidades o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
3	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de temperatura - Sistema supervisor central - Alarmes - Parada de emergência	- Água da camisa do vaso sem resfriamento - Falha no controle da temperatura do processo - Descarte de produto	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
4		Menos	- Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha		- Resfriamento insuficiente da camisa do vaso - Falha no controle da temperatura do processo - Perda de produto	3	3	Não desejável	- Verificar com o fornecedor das utilidades o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
5	Temperatura	Menos	- Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação		- Incremento do volume de vapor para controle da temperatura	1	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Verificar com o fornecedor das utilidades o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
6		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Falha no isolamento térmico	- Indicador de temperatura - Sistema supervisor central	- Resfriamento insuficiente da camisa do vaso - Falha no controle da temperatura do processo - Descarte ou perda de produto	4	3	Não desejável	

Linha de água e trocador de calor - quente									
7	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada		- O vaso não poderá ser esterilizado - Vaso possivelmente contaminado - Falha no controle da temperatura do processo - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
8		Menos	- Falha de fornecimento da utilidade - Linha com vazamento - Obstrução parcial da linha	- Protocolo operacional padrão - Certificados de materiais	- Etapa de esterilização e controle de temperatura ineficiente - Descarte ou perda de produto - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificar com o fornecedor das utilidades o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
9	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de temperatura - Sistema supervisorio central	- O vaso não poderá ser esterilizado - Vaso possivelmente contaminado - Falha no controle da temperatura do processo - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
10		Menos	- Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha		- Etapa de esterilização e controle de temperatura ineficiente - Perda de produto - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificar com o fornecedor das utilidades o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
11	Temperatura	Menos	- Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Falha no isolamento térmico	- Protocolo operacional padrão	- Etapa de esterilização e controle de temperatura ineficiente - Descarte ou perda de produto - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Treinamento do pessoal
12		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Sistema supervisorio central	- Incremento do volume de água de resfriamento para controle da temp. - Aquecimento excessivo da linha - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	- Verificar com o fornecedor das utilidades o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
Linha de água para resfriamento - aquecimento (dentro do vaso)									
13	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Falha no funcionamento da bomba		- O vaso não poderá ser esterilizado - Vaso possivelmente contaminado - Falha no controle da temperatura do processo - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	
14		Menos	- Falha de fornecimento da utilidade - Linha com vazamento - Obstrução parcial da linha - Falha no funcionamento da bomba	- Protocolo operacional padrão - Certificados de materiais	- Etapa de esterilização e controle de temperatura ineficiente - Descarte ou perda de produto - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
15	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Falha no funcionamento da bomba	- Indicador de temperatura - Sistema supervisorio central	- O vaso não poderá ser esterilizado - Vaso possivelmente contaminado - Falha no controle da temperatura do processo - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
16		Menos	- Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Falha no funcionamento da bomba		- Etapa de esterilização e controle de temperatura ineficiente - Perda de produto - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
17	Temperatura	Menos	- Falha no controle da temperatura - Trocador de calor resfria além do necessário - Falha do trocador de calor	- Protocolo operacional padrão - Indicador de temperatura	- Etapa de esterilização e controle de temperatura ineficiente - Descarte ou perda de produto - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificar com o fornecedor das utilidades o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
18		Mais	- Falha no controle da temperatura - Trocador de calor aquece além do necessário - Falha do trocador de calor	- Sistema supervisorio central	- Descarte ou perda de produto - Aquecimento excessivo da linha e vaso - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	
Em adição com os desvios apresentados neste nó, os desvios avaliados para WFI, PW, CIP, Vapor que foram previamente analisados no Nó 01, foram considerados em toda linha que seja sanitizada e esterilizada.									

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento: Fermentador 100 L Fermentador 600 L		Referência PI-24000004-FE01 PFD-24000004-PCMP			Data: 2012 2013	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Identificação: Nú 4 - FE01 Nú 3 - FE02						
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Descrição: Sistema de filtração de gases de processo						
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Linha de gases									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Indicador de vazão - Controlador de vazão	- Mortandade do microrganismo no vaso por falta de oxigênio - Falha de calibração do sensor de oxigênio (falta de N2) - Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Aceitável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases
2		Menos	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Sensor de O2 (no vaso) - Sistema supervisorio central - Parada de emergência - Alarmes	- Baixa eficiência do processo - Falha de calibração do sensor de oxigênio (falta de N2) - Perda do produto	3	3	Não desejável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
3		Mais	- Válvula de outro gás parcial ou totalmente aberta (O2, N2, Ar) - Ausência de filtros - Falha no controlador de pressão - Falha no controlador de vazão	- Certificados de materiais	- Mortandade do microrganismo no vaso por mistura de gases com O2 - Baixa eficiência do processo - Perda do produto	3	2	Aceitável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
4	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Indicador de pressão - Controlador de pressão - Sistema supervisorio central - Sensor de O2 (no vaso) - Parada de emergência	- Mortandade do microrganismo no vaso por falta de oxigênio - Falha de calibração do sensor de oxigênio (falta de N2) - Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Aceitável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases - Treinamento do pessoal
5		Menos	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Alarmes - Parada de emergência - Alarmes - Certificados de materiais	- Baixa eficiência do processo - Falha de calibração do sensor de oxigênio (falta de N2) - Perda do produto	3	3	Não desejável	- Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
6	Esterilidade	Não - Nenhum	- Falha do filtro esterilizante - Gás não estéril - Linha de transferência não esterilizada - Flexível com fissuras	- Verificação da integridade dos filtros - Parada de emergência - Alarmes	- Contaminação do cultivo bacteriano - Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
7	Composição	Também	- Resíduo de condensado - Resíduo de solução CIP - Mistura com algum outro gás	- Parada de emergência - Alarmes - Sensor de condutividade	- Mortandade do microrganismo no vaso por solução CIP - Baixa eficiência do processo - Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Aceitável	- Elaboração de protocolos de validação de esterilização de gases - Verificação da condutividade durante o processo
Linha de água e trocador de calor quente e frio para a linha de exaustão de gases									
8	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada		- Falha no controle da temperatura dos gases de exaustão - Existem pendencias regulatórias	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal
9		Menos	- Falha de fornecimento da utilidade - Linha com vazamento - Obstrução parcial da linha	- Protocolo operacional padrão - Certificados de materiais	- Falha no controle da temperatura dos gases de exaustão - Existem pendencias regulatórias	3	3	Aceitável	- Programa de manutenção - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
10	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de temperatura (vaso) - Sistema supervisorio central - Alarmes	- Falha no controle da temperatura dos gases de exaustão - Existem pendencias regulatórias	3	2	Aceitável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
11		Menos	- Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha		- Falha no controle da temperatura dos gases de exaustão - Existem pendencias regulatórias	3	3	Aceitável	- Verificar com o fornecedor das utilidades o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
12	Temperatura	Menos	- Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Falha no isolamento térmico	- Protocolo operacional padrão - Indicador de temperatura (vaso) - Sistema supervisorio central	- Falha no controle da temperatura dos gases de exaustão - Existem pendencias regulatórias	3	3	Aceitável	
13		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Alarmes	- Falha no controle da temperatura dos gases de exaustão - Existem pendencias regulatórias	3	2	Aceitável	

Linha de exaustão									
14	Fluxo	Não - Nenhum	- Vazamento do gás de exaustão através de outra linha do sistema - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução da linha - Filtro entupido	- Indicador de pressão - Controlador de pressão - Sistema supervisorio central		3	2	Acetável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases
15		Menos	- Vazamento do gás de exaustão através de outra linha do sistema - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Parada de emergência - Alarmes - Certificados de materiais	- Linhas do sistema em contato com gases de exaustão - Existem pendencias regulatórias	3	2	Acetável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
16	Pressão	Não - Nenhum	- Vazamento do gás de exaustão através de outra linha do sistema - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução da linha - Filtro entupido	- Indicador de pressão - Controlador de pressão - Sistema supervisorio central		3	2	Acetável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases
17		Menos	- Vazamento do gás de exaustão através de outra linha do sistema - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Parada de emergência - Alarmes - Certificados de materiais	- Linhas do sistema em contato com gases de exaustão - Existem pendencias regulatórias	3	2	Acetável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
18	Esterilidade	Não - Nenhum	- Falta ou falha do filtro esterilizante - Linha de transferência não esterilizada	- Verificação da integridade dos filtros - Parada de emergência - Alarmes	- Área de produção e pessoal de operação em exposição com os gases de exaustão - Descumprimento na regulamentação	4	3	Não desejável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
Em adição com os desvios apresentados neste nó, os desvios avaliados para WFI, PW, CIP, Vapor que foram previamente analisados no Nó 01, foram considerados em toda linha que seja sanitizada e esterilizada.									

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência			Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Fermentador 100 L Fermentador 600 L		PI-24000004-FE01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013		
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: N° 5 - FE01 N° 4 - FE02						
Descrição: Vaso, entradas e saídas do fermentador FE01 e FE02									
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Ácido, Base, Antiespumante, Fonte de Carbono									
Referência N° 2									
Inoculo									
Referência N° 2									
O2, N2, Ar de processo									
Referência N° 4									
CIP									
Referência N° 1									
SIP									
Referência N° 1									
Controle de Temperatura									
Referência N° 3									
Vaso									
1	Fluxo	Não-Nenhum	- Válvula de entrada totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada	- Indicador de peso - Indicador de pressão - Sistema supervisorio central - Alarmes - Parada de emergência	- Falta de limpeza no sistema - Falta de transferência do produto - Parada do processo - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
2		Menos	- Válvula de entrada parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP) - Certificados de materiais	- Limpeza inadequada do sistema - Transferência inadequada do produto - Perda de produto - Descumprimento da regulamentação - Vazamento no selo mecânico	4	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
3	Pressão	Não-Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Falha no controlador da válvula - Uma ou várias válvulas do sistema completamente abertas - Vaso com vazamento - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de peso - Indicador de pressão - Sistema supervisorio central - Alarmes - Parada de emergência	- Falta de limpeza no sistema - Falta de transferência do produto - Parada do processo - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
4		Menos	- Falha de fornecimento da utilidade - Falha no controlador da válvula - Uma ou várias válvulas do sistema parcialmente abertas - Vaso com vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP) - Certificados de materiais	- Limpeza inadequada do sistema - Transferência inadequada do produto - Perda de produto - Descumprimento da regulamentação - Vazamento no selo mecânico	4	2	Aceitável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
5		Mais	- Falha no controlador da válvula de ar de processo - Falha na válvula de segurança - Falha no controlador da válvula de saída do tanque - Aumento na temperatura do tanque	- Válvula de segurança - Disco de Ruptura - Certificados de materiais	- Retorno de soluções e produto nas linhas - Vazamentos na área - Contaminação da área com produto - Perda de produto	4	1	Insignificante	
6	Nível	Não-Nenhum	- Falta de fornecimento de meio e inoculo - Falha no controlador da válvula de entrada e saída no tanque - Válvula de saída parcial / totalmente aberta - Vazamento no tanque	- Indicador de peso - Indicador de pressão	- Parada do processo - Descarte de produto - Descumprimento da regulamentação	4	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
7		Menos	- Falha no fornecimento de meio e inoculo - Falha no controlador da válvula de entrada e saída no tanque - Válvula de saída parcialmente aberta - Vazamento no tanque - Vazamento na linha do inoculo	- Sistema supervisorio central - Alarmes - Parada de emergência - Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP)	- Limpeza inadequada do sistema - Falta de produto para a seguinte etapa - Perda de produto - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificar com o fornecedor das soluções o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
8		Mais	- Falha no controle de adição de utilidades e soluções - Válvula de linha de vapor parcial / totalmente aberta - Condensado da linha de vapor - Aumento na adição de meio de cultura	- Certificados de materiais	- Retorno de soluções e produto nas linhas - Vazamentos na área - Contaminação da área com produto - Perda de produto	4	1	Insignificante	
9	Agitação	Não-Nenhum	- Falha elétrica ou mecânica do motor - Falha no controlador do motor		- Parada do processo - Falta de distribuição de oxigênio no vaso - Descarte de produto	4	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
10		Menos	- Falha elétrica ou mecânica do motor - Falha no controlador do motor - Alinhamento indevido do eixo do motor	- Motor conectado no Nobreak - Sistema supervisorio central	- Baixa eficiência do processo - Baixa eficiência de distribuição de oxigênio no vaso - Perda de produto	3	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
11		Mais	- Falha elétrica ou mecânica do motor - Falha no controlador do motor		- Baixa eficiência do processo - Efeito de cisalhamento na bactéria - Alto índice de mortandade de células - Perda de produto	3	2	Aceitável	

ANEXO 2

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência			Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Tanque de Colheita 600 L HT01		PI - 24000004 - HT01 PFD-24000004-PCMP			2012 2013	
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: Nú 1 - HT01						
			Descrição: Entrada de soluções para CIP, SIP e produto no tanque de colheita HT01						
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Cultivo Bacteriano									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-704 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de cultivo bacteriano - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar com o processo - Breve paralização do processo	3	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
2		Menos	- Válvula XV-704 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Perda de produto - Parada de processo - Vazamentos podem resultar em contaminação da área	4	2	Aceitável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
3		Além de	- Válvula da solução CIP do Fermentador 01 ou do fermentador 02 parcial ou totalmente aberta		- Parada de processo - Contaminação do cultivo bacteriano - Descarte do produto	4	2	Aceitável	
4	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-704 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão (tanque) - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar com o processo - Breve paralização do processo	3	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
5		Menos	- Válvula XV-704 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Perda de produto - Parada de processo - Vazamentos podem resultar em contaminação da área	4	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador
6	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Cultivo bacteriano fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura (tanque)	- Impacto negativo no crescimento do microrganismo - Perda de produto	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
7		Mais	- Linha de transferência aquecida por operação de esterilização SIP - Válvulas da linha de vapor parcial ou totalmente abertas	- Sistema supervisor central	- Aquecimento excessivo da linha - Inativação do microrganismo - Descarte do produto	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador - Evitar esterilizar a linha de transferência e o tanque HT01 antes de receber o produto
CIP									
8	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-935 ou XV-703-705 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
9		Menos	- Válvula XV-935 ou XV-703-705 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
10		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (Vapor puro)		- Diluição da solução (CIP) - Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	
11	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-935 ou XV-703-705 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
12		Menos	- Válvula XV-935 ou XV-703-705 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
13	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento regulatório	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
14		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Válvula de vapor puro XV-912 parcial ou totalmente aberta	- Sistema supervisor central	- Aquecimento excessivo da linha - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador

Vapor Puro (SIP)									
15	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-705 - 703 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-397 completamente aberta	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
16		Menos	- Válvula XV-703-705 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-397 parcialmente aberta	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
17		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (Produto, CIP)		- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	
18	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-705 - 703 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
19		Menos	- Válvula XV-912 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
20	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura - Sistema supervisorio central	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
21		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação		- Aquecimento excessivo da linha - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência			Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Tanque de Colheita 600 L HT01		PI - 24000004 - HT01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013		
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: Nú 2 - HT01						
			Descrição: Filtro de entrada de Ar e Vapor no tanque de colheita HT01						
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Conseqüências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Linha de ar de processo									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Sistema supervisorio central - Parada de emergência	- Não é possível transferir o produto à seguinte etapa - Breve paralisação do processo - Não é possível secar a linha durante o ciclo de sanitização (CIP)	3	2	Aceitável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases
2		Menos	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Alarmes - Certificados de materiais - Posteriormente à sanitização a linha e vaso são esterilizados	- Incremento do tempo necessário para transferência do produto - Secagem ineficiente da linha e o vaso	2	3	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
3	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Indicador de pressão - Controlador de pressão - Sistema supervisorio central - Parada de emergência	- Não é possível transferir o produto à seguinte etapa - Breve paralisação do processo - Não é possível secar a linha durante o ciclo de sanitização (CIP)	3	2	Aceitável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases - Treinamento do pessoal
4		Menos	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Alarmes - Certificados de materiais - Posteriormente à sanitização a linha e vaso são esterilizados	- Incremento do tempo necessário para transferência do produto - Secagem ineficiente da linha e o vaso	2	3	Aceitável	- Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
5	Composição	Também	- Resíduo de condensado - Resíduo de solução CIP	- Parada de emergência - Alarmes - Sensor de condutividade	- Contaminação do produto dentro do vaso por solução CIP - Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Aceitável	- Verificação da condutividade durante o processo

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ				Equipamento:		Referência		Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ				Tanque de Colheita 600 L HT01		PI - 24000004 - HT01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013	
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera				Identificação: N° 3 - HT01					
				Descrição: Vaso, entradas e saídas do tanque de colheita HT01					
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
CIP									
Referência N° 1									
SIP									
Referência N° 1									
Ar de processo									
Referência N° 2									
Vaso									
1	Fluxo	Não-Nenhum	- Válvula de entrada totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada	- Indicador de peso - Indicador de pressão - Sistema supervisor central - Alarmes	- Falta de transferência do produto - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
2		Menos	- Válvula de entrada parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Parada de emergência - Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP) - Certificados de materiais	- Incremento do tempo para transferência do produto - Perda de produto - Parada de processo - Vazamentos podem resultar em contaminação da área	4	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
3	Pressão	Não-Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Falha no controlador da válvula - Uma ou várias válvulas do sistema completamente abertas - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de peso - Indicador de pressão - Sistema supervisor central	- Falta de transferência do produto - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
4		Menos	- Falha de fornecimento da utilidade - Falha no controlador da válvula - Uma ou várias válvulas do sistema parcialmente abertas - Vaso com vazamento - Obstrução parcial da linha	- Alarmes - Parada de emergência - Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP)	- Incremento do tempo para transferência do produto - Perda de produto - Parada de processo - Vazamentos podem resultar em contaminação da área	4	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
5		Mais	- Falha no controlador da válvula de ar de processo - Falha na válvula de segurança - Falha no controlador da válvula de saída do tanque	- Certificados de materiais - Válvula de segurança - Disco de Ruptura	- Retorno de soluções e produto nas linhas - Vazamentos na área - Contaminação da área com produto - Perda de produto	4	1	Insignificante	
6	Volume (Nível)	Não-Nenhum	- Falta de produto na etapa anterior - Falha no controlador da válvula de entrada e saída no tanque - Válvula de saída parcial / totalmente aberta - Vazamento no tanque	- Indicador de peso - Indicador de pressão	- Não é possível continuar com o processo - Parada do processo	4	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
7		Menos	- Falha no fornecimento de meio e inoculo - Falha no controlador da válvula de entrada e saída no tanque - Válvula de saída parcialmente aberta - Vazamento no tanque - Vazamento na linha do inoculo	- Sistema supervisor central - Alarmes - Parada de emergência - Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP)	- Perda de produto - Vazamentos podem resultar em contaminação da área - Parada do processo	4	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificar com o fornecedor das soluções o cumprimento dos
8	Agitação	Não-Nenhum	- Falha elétrica ou mecânica do motor - Falha no controlador do motor		- Baixa eficiência de transferência de calor - Falha no controle da temperatura	4	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
9		Menos	- Falha elétrica ou mecânica do motor - Falha no controlador do motor - Alinhamento indevido do eixo do motor	- Motor conectado no Nobreak - Sistema supervisor central	- Baixa eficiência de transferência de calor - Demora no controle da temperatura	2	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
Linha de água para resfriamento (dentro do vaso)									
10	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Válvula XV-312 ou XV-314 fechadas - Obstrução na linha de entrada		- Não há resfriamento do cultivo - Falha no controle da temperatura do processo - Parada do processo	4	2	Aceitável	
11		Menos	- Falha de fornecimento da utilidade - Linha com vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula XV-312 ou XV-314 parcialmente fechadas	- Protocolo operacional padrão - Certificados de materiais	- Demora no resfriamento do cultivo - Falha no controle da temperatura do processo	2	3	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
12	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento da utilidade - Válvula XV-312 ou XV-314 fechadas - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de temperatura - Sistema supervisor central	- Não há resfriamento do cultivo - Falha no controle da temperatura do processo - Parada do processo	4	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
13		Menos	- Falha de fornecimento da utilidade - Linha com vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula XV-312 ou XV-314 parcialmente fechadas		- Demora no resfriamento do cultivo - Falha no controle da temperatura do processo	2	3	Aceitável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
14	Temperatura	Mais	- A utilidade (água de resfriamento) é fornecida fora dos parâmetros de processo - Existe restrição na linha	- Sistema supervisor central	- Não há resfriamento do cultivo - Falha no controle da temperatura do processo - Parada do processo	4	3	Não desejável	
Em adição com os desvios apresentados neste nó, os desvios avaliados para WFI, PW, CIP, Vapor que foram previamente analisados no Nó 01, têm que ser considerados em toda linha que seja sanitizada e esterilizada.									

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência				
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Tanque de Colheita 600 L HT01		PI - 24000004 - HT01		PFD-24000004-PCMP		
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: Nó 4 - HT01						
			Descrição: Distribuição de retorno da solução CIP e transferência de produto do tanque de colheita HT01						
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-101 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de cultivo bacteriano - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada	- Alarques - Parada de emergência	- Não é possível começar com o processo - Breve paralisação do processo	3	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
2		Menos	- Válvula XV-101 parcialmente fechada - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula de saída parcialmente fechada	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Perda de produto - Parada de processo - Vazamentos podem resultar em contaminação da área	4	2	Aceitável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
3		Mais	- Tanque altamente pressurizado	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Vazão necessária para a seguinte etapa fora do parâmetro de operação - Perda de produto	4	2	Aceitável	
4	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-101 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de cultivo bacteriano - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada	- Indicador de pressão (tanque) - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar com o processo - Breve paralisação do processo	3	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
5		Menos	- Válvula XV-101 parcialmente fechada - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula de saída parcialmente fechada	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Perda de produto - Parada de processo - Vazamentos podem resultar em contaminação da área	4	2	Aceitável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
Temperatura									
Referência Nó 3									
CIP									
6	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-901 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Alarques - Parada de emergência	- Não é possível começar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
7		Menos	- Válvula XV-901 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
8	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-901 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque)	- Não é possível começar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
9		Menos	- Válvula XV-901 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
10	Temperatura	Menos	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Redução da pressão/vazão utilidade	- Indicador de temperatura	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento regulatório	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos
Vapor Puro (SIP)									
11	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-102 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-397 completamente aberta	- Alarques - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
12		Menos	- Válvula XV-102 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-397 parcialmente aberta	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
13	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-705 - 703 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
14		Menos	- Válvula XV-102 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
15	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura - Sistema supervisor central	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão

ANEXO 3

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ				Equipamento:		Referência		Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ				Tanque de preparo de meio de cultura 600 L MT01		PI - 24000004 - MT01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013	
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera				Identificação: N° 1 - MT01					
				Descrição: Linha de entrada e recirculação das soluções de sanitização e entrada de vapor puro para esterilização					
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
WFI									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-911 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada - Válvula HV-395 totalmente aberta	- Alarmes - Parada de emergência	- Falta de enxágue final - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
2		Menos	- Válvula XV-911 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Limpeza inadequada do sistema - Possibilidade de resíduos da solução de sanitização (CIP) na linha - Contaminação e descarte do meio - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
3		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (CIP, PW)			- Limpeza inadequada do sistema - Possibilidade de resíduos da solução de sanitização (CIP) na linha - Contaminação e descarte de meio	4	2	Aceitável
4	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-911 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-395 totalmente aberta	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Falta de enxágue final - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
5		Menos	- Válvula XV-911 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Limpeza inadequada do sistema - Possibilidade de resíduos da solução de sanitização (CIP) na linha - Contaminação e descarte do meio - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
6	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Sistema supervisorío central - Indicador de temperatura	- Limpeza inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
PW									
7	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-910 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-396 completamente aberta	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar com a sanitização do sistema - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
8		Menos	- Válvula XV-910 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-396 parcialmente aberta	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Falha na etapa de pré enxágue - Existem pendencias regulatórias	3	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
9		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (CIP, WFI)	- Sistema supervisorío central		- Falha na etapa de pré enxágue - Existem pendencias regulatórias	3	2	Aceitável
10	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-910 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-396 completamente aberta	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar com a sanitização do sistema - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
11		Menos	- Válvula XV-910 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-396 parcialmente aberta	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais - Sistema supervisorío central	- Falha na etapa de pré enxágue - Existem pendencias regulatórias	3	3	Não desejável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
12	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura	- Falha na etapa de pré enxágue - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos
Linha de ar de processo									

Linha de ar de processo									
13	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Sistema supervisor central - Parada de emergência	- Não é possível secar a linha durante o ciclo de sanitização (CIP) - Existem pendências regulatórias	3	2	Aceitável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases
14		Menos	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Alarmes - Certificados de materiais - Posteriormente à sanitização a linha e vaso são esterilizados	- Secagem ineficiente da linha e o vaso	2	3	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
15	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Indicador de pressão - Controlador de pressão - Sistema supervisor central - Parada de emergência	- Não é possível secar a linha durante o ciclo de sanitização (CIP) - Existem pendências regulatórias	3	2	Aceitável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases - Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
16		Menos	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Alarmes - Certificados de materiais - Posteriormente à sanitização a linha e vaso são esterilizados	- Secagem ineficiente da linha e o vaso	2	3	Aceitável	- Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
17	Composição	Também	- Resíduo de condensado - Resíduo de solução CIP	- Parada de emergência - Alarmes - Sensor de condutividade	- Contaminação do meio dentro do vaso por solução CIP - Parada do processo - Descarte do meio	4	2	Aceitável	- Verificação da condutividade durante o processo
CIP									
18	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-918-920 ou XV- 905 (recirculação) fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
19		Menos	- Válvula XV-918-920 ou XV- 905 (recirculação) parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Vazão baixa de recirculação da solução de sanitização (CIP) - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
20		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (Vapor puro)		- Diluição da solução (CIP) - Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	
21	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-918-920 ou XV- 905 (recirculação) fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
22		Menos	- Válvula XV-918-920 ou XV- 905 (recirculação) parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Vazão baixa de recirculação da solução de sanitização (CIP) - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
23	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura - Parada de emergência - Protocolo operacional padrão (POP)	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento regulatório	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos
Vapor Puro (SIP)									
24	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-912 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-397 completamente aberta	- Alarmes - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
25		Menos	- Válvula XV-912 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-397 parcialmente aberta	- O meio é esterilizado no fermentador FE01 e FE02	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
26		Além de	- Válvula de outra utilidade parcial ou totalmente aberta (Produto, CIP)		- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	
27	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-912 totalmente fechada - Falha no controlador de pressão da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução na linha de entrada	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
28		Menos	- Válvula XV-912 Parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Certificados de materiais - O meio é esterilizado no fermentador FE01 e FE02	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
29	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura - Sistema supervisor central - O meio é esterilizado no fermentador FE01 e FE02	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
30		Mais	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação		- Aquecimento excessivo da linha - Operários podem sofrer queimaduras leves	3	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência			Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Tanque de preparo de meio de cultura 600 L MT01		PI - 24000004 - MT01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013		
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: N° 2 - MT01						
Descrição: Sistema de filtros de entrada e exaustão de gases									
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Linha de ar de processo									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Sistema supervísório central - Parada de emergência	- Não é possível transferir o meio à seguinte etapa - Breve paralização do processo - Não é possível secar a linha durante o ciclo de sanitização (CIP)	3	2	Acetável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases
2		Menos	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Alarmes - Certificados de materiais - Posteriormente à sanitização a linha e vaso são esterilizados	- Incremento do tempo necessário para transferência do meio - Secagem ineficiente da linha e o vaso	2	3	Acetável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
3	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás totalmente fechadas - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Indicador de pressão - Controlador de pressão - Sistema supervísório central - Parada de emergência	- Não é possível transferir o meio à seguinte etapa - Breve paralização do processo - Não é possível secar a linha durante o ciclo de sanitização (CIP)	3	2	Acetável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases - Treinamento do pessoal
4		Menos	- Falta de fornecimento do gás - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de entrada e saída do gás parcialmente fechadas - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Filtro entupido	- Alarmes - Certificados de materiais - Posteriormente à sanitização a linha e vaso são esterilizados	- Incremento do tempo necessário para transferência do meio - Secagem ineficiente da linha e o vaso	2	3	Acetável	- Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
5	Composição	Também	- Resíduo de condensado - Resíduo de solução CIP	- Parada de emergência - Alarmes - Sensor de condutividade	- Contaminação do meio dentro do vaso por resíduos da solução (CIP) - Parada do processo - Descarte do meio	4	2	Acetável	- Verificação da condutividade durante o processo

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência			Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Tanque de preparo de meio de cultura 600 L MT01		PI - 24000004 - MT01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013		
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: N° 3 - MT01						
Descrição: Entrada de soluções e saída de produtos do tanque de preparo de meios de 600 L MT01									
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
CIP									
Referência N° 1									
SIP									
Referência N° 1									
Ar de processo									
Referência N° 2									
Vaso									
1	Fluxo	Não-Nenhum	- Válvula de entrada totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falha de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada	- Indicador de peso - Indicador de pressão - Sistema supervisorio central - Alarmes	- Não é possível começar o processo de elaboração ou transferência do meio de cultura - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
2		Menos	- Válvula de entrada parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Parada de emergência - Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP) - Certificados de materiais	- Incremento do tempo para transferência do meio de cultura - Breve paralização do processo - Vazamento na área	3	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
3	Pressão	Não-Nenhum	- Válvula de entrada totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falha de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula de saída fechada	- Indicador de peso - Indicador de pressão - Sistema supervisorio central - Alarmes	- Falta de transferência do meio de cultura - Breve paralização do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
4		Menos	- Válvula de entrada parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha	- Parada de emergência - Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP)	- Incremento do tempo para transferência do meio de cultura - Breve paralização do processo - Vazamento na área	3	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
5		Mais	- Falha no controlador da válvula de ar de processo - Falha na válvula de segurança - Falha no controlador da válvula de saída do tanque	- Certificados de materiais - Válvula de segurança - Disco de Ruptura	- Retorno de soluções e meio nas linhas - Vazamentos na área - Perda de meio de cultura	3	1	Insignificante	
6	Nível	Não-Nenhum	- Falta de produto na etapa anterior - Falha no controlador da válvula de entrada e saída no tanque - Válvula de saída parcial / totalmente aberta - Vazamento no tanque	- Indicador de peso - Indicador de pressão	- Não é possível começar o processo de elaboração ou transferência do meio de cultura - Vazamento na área	4	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
7		Menos	- Falha no fornecimento de meio e inoculo - Falha no controlador da válvula de entrada e saída no tanque - Válvula de saída parcialmente aberta - Vazamento no tanque - Vazamento na linha do inoculo	- Sistema supervisorio central - Alarmes - Parada de emergência - Controle automático das válvulas - Protocolo operacional padrão (POP)	- Falha no fornecimento do meio de cultura necessário para o processo - Baixa eficiência do processo - Perda de meio de cultura	3	2	Aceitável	- Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificar com o fornecedor das soluções o cumprimento dos parâmetros de operação do processo
8		Mais	- Falha no controle de adição de utilidades e soluções - Válvula de linha de vapor parcial / totalmente aberta - Condensado da linha de vapor - Aumento na adição de meio de cultura	- Certificados de materiais	- Retorno de soluções e meio nas linhas - Vazamentos na área - Perda de meio de cultura	4	1	Insignificante	
9	Agitação	Não-Nenhum	- Falha elétrica ou mecânica do motor - Falha no controlador do motor		- Não é possível dissolver os componentes do meio de cultura - Acumulo de sólidos na linha de transferência - Falha no crescimento do microrganismo - Descarte do produto	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
10		Menos	- Falha elétrica ou mecânica do motor - Falha no controlador do motor - Alinhamento indevido do eixo do motor	- Motor conectado no Nobreak - Sistema supervisorio central	- Baixa eficiência de dissolução dos componentes do meio de cultura - Falha no crescimento do microrganismo - Baixa eficiência do processo - Perda de produto	3	2	Aceitável	- Antes de transferir o meio de cultura é recomendável analisar a composição
Em adição com os desvios apresentados neste nó, os desvios avaliados para WFI, PW, CIP, Vapor que foram previamente analisados no N° 01, foram considerados em toda linha que seja sanitizada e esterilizada.									

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência			Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Tanque de preparo de meio de cultura 600 L MT01		PI - 24000004 - MT01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013		
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: N° 4 - MT01						
Descrição: Distribuição e retorno da solução CIP, esterilização da linha e transferência de meio de cultura									
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Meio de Cultura									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-101 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de meio de cultura no tanque - Obstrução na linha de entrada - Válvula XV-103 fechada	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar com o processo - Breve paralisação do processo	3	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
2		Menos	- Válvula XV-101 parcialmente fechada - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula XV-103 parcialmente fechada	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Incremento do tempo para transferência do meio de cultura - Breve paralisação do processo - Vazamento na área	3	2	Aceitável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
3		Mais	- Tanque altamente pressurizado	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Vazão necessária para a seguinte etapa fora do parâmetro de operação - Se for necessário esterilizar o meio de cultura com filtros, a eficiência na filtragem seria baixa - Descumprimentos na regulamentação	4	2	Aceitável	
4	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-101 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de meio de cultura no tanque - Obstrução na linha de entrada - Válvula XV-103 fechada	- Indicador de pressão (tanque) - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar com o processo - Breve paralisação do processo	3	1	Insignificante	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
5		Menos	- Válvula XV-101 parcialmente fechada - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula XV-103 parcialmente fechada	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Incremento do tempo para transferência do meio de cultura - Breve paralisação do processo - Vazamento na área	3	2	Aceitável	- Verificação visual do indicador
Temperatura de utilidades									
Referência N° 1									
CIP									
6	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-901 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Falha no funcionamento da bomba	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
7		Menos	- Válvula XV-901 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Falha no funcionamento da bomba	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
8	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-901 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Falha no funcionamento da bomba	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque)	- Não é possível começar o ciclo de sanitização (CIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software
9		Menos	- Válvula XV-901 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Falha no funcionamento da bomba	- Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
10	Temperatura	Menos	- Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação - Redução da pressão/vazão utilidade	- Indicador de temperatura - Sistema supervisor central	- Etapa de sanitização ineficiente - Descumprimento regulatório	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
Vapor Puro (SIP)									
11	Fluxo	Não - Nenhum	- Válvula XV-102 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-397 completamente aberta	- Alarmes - Parada de emergência	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção
12		Menos	- Válvula XV-102 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-397 parcialmente aberta	- Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP) - Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão - Verificação visual do indicador
13	Pressão	Não - Nenhum	- Válvula XV-102 totalmente fechada - Falha no controlador da válvula - Falta de fornecimento da utilidade - Obstrução na linha de entrada - Válvula HV-397 completamente aberta	- Indicador de pressão - Parada de emergência - Indicador de peso (tanque) - Protocolo operacional padrão (POP)	- Não é possível começar o ciclo de esterilização (SIP) - Breve paralisação do processo	3	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
14		Menos	- Válvula XV-102 parcialmente fechada - Falha no fornecimento da utilidade - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução parcial da linha - Válvula HV-397 parcialmente aberta	- Controle automático das válvulas - Certificados de materiais	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	3	Não desejável	- Verificação visual do indicador
15	Temperatura	Menos	- Falha no isolamento térmico - Redução da pressão/vazão utilidade - Fornecimento da utilidade fora dos parâmetros de operação	- Indicador de temperatura - Sistema supervisor central	- Esterilização inadequada do sistema - Descumprimento da regulamentação	4	2	Aceitável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão

Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP)									
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ			Equipamento:		Referência			Data:	
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química UERJ			Tanque de preparo de meio de cultura 600 L MT01		PI - 24000004 - MT01 PFD-24000004-PCMP		2012 2013		
Elaborado por: Miguel Angel de la O Herrera			Identificação: N° 5 - MT01						
Descrição: Filtros de meio de cultura									
ID	Parâmetro	Desvio	Causas	Fatores Relevantes	Consequências	Severidade	Frequência	Risco	Recomendações / Observações
Meio de Cultura									
1	Fluxo	Não - Nenhum	- Falta meio de cultura - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de saída do meio de cultura totalmente fechada - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Indicador de vazão	- Não é possível começar com o processo - Breve paralisação do processo	3	2	Acetável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases
2		Menos	- Linha não pressurizada - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de saída do meio de cultura totalmente fechada - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Sistema supervisorio central - Parada de emergência - Alarmes	- Incremento do tempo para transferência do meio de cultura - Breve paralisação do processo - Vazamento na área	3	3	Não desejável	- Treinamento do pessoal - Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência
3		Mais	- Válvula de solução de sanitização aberta (CIP) - Ausência de filtros - Falha no controlador de pressão	- Certificados de materiais	- Contaminação do meio de cultura com solução de sanitização (CIP) - Meio de cultura não estéril - Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Acetável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
4	Pressão	Não - Nenhum	- Falta de ar de processo - Falta meio de cultura - Falha no controlador das válvulas - Válvula de saída do meio de cultura totalmente fechada - Obstrução na linha de entrada e saída - Filtro entupido	- Indicador de pressão - Controlador de pressão - Sistema supervisorio central - Sensor de O2 (no vaso) - Parada de emergência	- A transferência do meio de cultura depende da gravidade - Incremento do tempo para transferência do meio de cultura	2	2	Acetável	- Verificar com o fornecedor dos gases o cumprimento dos parâmetros de operação dos gases - Treinamento do pessoal
5		Menos	- Linha não pressurizada - Falha no controlador das válvulas - Válvulas de saída do meio de cultura totalmente fechada - Ruptura da linha e vazamento - Obstrução na linha de entrada - Filtro entupido	- Alarmes - Parada de emergência - Alarmes - Certificados de materiais	- Incremento do tempo para transferência do meio de cultura - Vazamento na área	3	3	Não desejável	- Programa de manutenção - Validação de software - Elaboração e aplicação de procedimentos de emergência - Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
6		Mais	- Falha no controlador de pressão - Obstrução na linha de saída		- Baixa eficiência do processo de filtração - Meio de cultura não estéril - Parada do processo - Descarte do produto	4	2	Acetável	- Aplicação dos procedimentos operacionais padrão
Em adição com os desvios apresentados neste nó, os desvios avaliados para WFI, PW, CIP, Vapor que foram previamente analisados no N° 01, foram considerados em toda linha que seja sanitizada e esterilizada.									