

Diogo José Cardoso Loureiro

Qualificação na indústria farmacêutica

Dissertação de Mestrado em Engenharia Mecânica
na Especialidade de Produção e Projeto

Julho/2017

• U • C •



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FCTUC FACULDADE DE CIÊNCIAS
E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

DEPARTAMENTO DE
ENGENHARIA MECÂNICA

Qualificação na indústria farmacêutica

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Mecânica na Especialidade de Produção e Projeto

Qualification in the pharmaceutical industry

Autor

Diogo José Cardoso Loureiro

Orientadores

Professor Doutor Amílcar Lopes Ramalho

Responsável da manutenção João Raposo

Júri

Presidente Professor Doutor Fernando Jorge Ventura Antunes
Professor auxiliar da Universidade de Coimbra

Vogais Professor Doutor Amílcar Lopes Ramalho
Professor da Universidade de Coimbra

Professor Doutor Cristóvão Silva
Professor auxiliar da Universidade de Coimbra

Orientador Professor Doutor Amílcar Lopes Ramalho
Professor da Universidade de Coimbra

Colaboração Institucional



Farmalabor – Grupo Medifar

Coimbra, julho, 2017

“Ambition is the path to success.
Persistence is the vehicle you arrive in.”

Bill Bradley

Agradecimentos

Começo por agradecer às pessoas que me ajudaram a concretizar um estágio bem-sucedido na empresa Farmalabor. Depressa me fizeram sentir integrado e cada dia, com ainda mais vontade de aprender.

Agradeço a todos os colaboradores da empresa por toda a simpatia e interesse em ajudar-me. No entanto, existem algumas pessoas com que trabalhei de forma mais próxima que não posso deixar de mostrar a minha gratidão. Um obrigado ao engenheiro Renato Costa que sempre se mostrou disponível para ajudar, qualquer que fosse o assunto. Agradeço a João Zuzarte que dedicou sempre algum do seu tempo em cada trabalho a partilhar o seu conhecimento. Quero mostrar ainda o meu apreço ao meu orientador João Raposo e à sua acessibilidade ao esclarecimento de dúvidas.

Obrigado ainda ao Professor Doutor Amílcar Ramalho pela disponibilidade demonstrada.

A todos os meus amigos com que tive o prazer de privar ao longo destes 5 anos de universidade. Deu para viver muita coisa e sei que não ficará por aqui. São estas pessoas que levo de Coimbra para a vida. Ao meu companheiro de casa nestes últimos dois anos, Rui Cruz que muito me ajudou e apoiou nas alturas mais difíceis.

A toda a minha família, que apenas deixo para o fim por motivos de dificuldade em expressar-me.

Às minhas irmãs que sempre se mostraram interessadas e me ajudaram sem pedir nada em troca. Ao meu tio Luís pelos conselhos dados até então e a quem irei recorrer certamente mais tarde. À minha avó Suzete pelos sacrifícios que fez por mim. E claro, aos meus Pais, que tudo fizeram por mim e que mais fariam se eu necessitasse. Espero um dia conseguir ser metade do pai que eles foram para mim. Fizeram tudo isto ser possível e faço de meu objetivo deixá-los orgulhosos.

Resumo

A indústria farmacêutica enfrenta o grande desafio de garantir a conformidade de todos os seus processos ao longo do ciclo de vida de um produto, desde a aquisição das matérias-primas até a expedição do produto acabado.

Tendo em conta que, a atividade de uma indústria farmacêutica compreende os processos relativos ao fabrico e embalamento dos seus produtos, cumprindo sempre os requisitos e regulamentos necessários ao controlo de qualidade, é necessário efetuar a validação e qualificação das instalações, dos processos e ainda dos equipamentos implicativos na qualidade do produto final.

A empresa ao garantir a conformidade de todas as etapas envolvidas neste ciclo, demonstra perante as autoridades regulamentares e clientes, o cumprimento dos requisitos mínimos necessários que asseguram a qualidade, segurança e eficácia dos seus produtos. Suportada por evidências documentais bem definidas, permitirá a obtenção da Autorização de Introdução do Mercado (AIM), que consentirá a comercialização dos produtos.

A presente dissertação insere-se nos ramos da manutenção e da garantia da qualidade da empresa Farmalabor, uma vez que, todas as conformidades são asseguradas por um trabalho conjunto entre estes dois departamentos. É feita uma introdução ao tema de qualificação de equipamentos nesta indústria e descrito de seguida o processo de qualificação de um sistema de Aquecimento, Ventilação e Ar condicionado (AVAC).

Foi uma experiência enriquecedora e desafiante na medida que permitiu ao autor sair da sua zona de conforto, inserindo-se num ambiente industrial, possibilitando a integração numa nova realidade. Durante o estágio de duração de seis meses surgiu a oportunidade de contactar com diversos setores de atividade, dos quais o autor tentou tirar o máximo proveito.

Palavras-chave: AVAC; Qualificação; Validação; Indústria farmacêutica; Equipamentos farmacêuticos.

Abstract

Nowadays the organizations inserted on the pharmaceutical industry faces the great challenge of assurance the conformity of its processes over the life cycle of products, since acquisition of the raw material until the expedition of the finished product.

The industry activities englobe every process linked to the manufacturing and packaging of its products, complying with quality control requisites and regulations. For this reason, it is necessary to validate installations, processes and equipment that affect the quality of the manufactured product.

Therefore, the company by ensuring the compliance of each step of the process can prove to regulatory authorities and clients that the minimum criteria are met to assure the product quality and its efficiency. Documental evidence allows obtaining the Market Introduction Authorization, authorizing the selling permission of the products.

The present dissertation is inserted in the Farmalabor's maintenance and quality departments, that working together can ensure the conformity of every installation, equipment and system. It is made in this thesis an introduction to the qualification theme of equipment and later a description to the process of qualification a heating, ventilation and air conditioned (HVAC) system.

It was an enriching and challenging experience for the author that made him to get off his comfort zone, by entering an industrial environment and getting in touch with a different reality. There were several opportunities through the internship period to know different activity sectors of which he tried to take maximum advantage.

Keywords HVAC; Qualification; Validation; Pharmaceutical Industry; Pharmaceutical equipment.

Índice

| | |
|---|----|
| Siglas | 1 |
| 1. Introdução..... | 1 |
| 1.1. Motivação..... | 2 |
| 1.2. Objetivo..... | 2 |
| 1.3. Metodologia..... | 3 |
| 1.4. Organização do texto..... | 4 |
| 2. Apresentação da empresa | 5 |
| 3. A Indústria..... | 7 |
| 3.1. História..... | 7 |
| 3.2. Investimentos na indústria..... | 8 |
| 4. Normas e diretrizes..... | 10 |
| 4.1. GMP | 10 |
| 4.2. Eudralex..... | 11 |
| 4.2.1. Volume 4..... | 12 |
| 5. Qualificação e validação..... | 14 |
| 5.1. Etapas da qualificação | 16 |
| 5.1.1. Qualificação do design (DQ)..... | 17 |
| 5.1.2. Qualificação da instalação (IQ)..... | 17 |
| 5.1.3. Qualificação da operação (OQ)..... | 18 |
| 5.1.4. Qualificação de performance (PQ)..... | 18 |
| 5.1.5. Resumo do processo..... | 19 |
| 5.1.6. Requalificação | 20 |
| 5.2. O que qualificar? | 22 |
| 5.2.1. Qualificação – nível 1 | 23 |
| 5.2.2. Qualificação – nível 2 | 25 |
| 5.2.3. Controlo básico | 26 |
| 5.2.4. Boas práticas de engenharia (GEP)..... | 27 |
| 6. Sistemas AVAC | 28 |

| | |
|--|----|
| 6.1. Pressão..... | 28 |
| 6.2. Temperatura..... | 29 |
| 6.3. Humidade | 30 |
| 6.4. Renovações de ar..... | 30 |
| 6.5. Qualidade do ar | 31 |
| 7. Qualificação de sistemas AVAC..... | 33 |
| 7.1. Sistema AVAC – Código interno EAP.SST.HVCX.0022 | 33 |
| 7.1.1 User requirement specifications - URS | 34 |
| 7.1.2 Elaboração do protocolo..... | 36 |
| 7.1.2.1 Qualificação da instalação | 37 |
| 7.1.2.2 Qualificação da operação..... | 40 |
| 7.1.2.3 Relatório de desvios | 45 |
| 8 Conclusão | 46 |
| Referências bibliográficas | 48 |
| ANEXO A | 50 |
| ANEXO B | 51 |

SIGLAS

AIM – Autorização de introdução no mercado

AVAC – Aquecimento, ventilação e ar condicionado

CAV – Constant air volume

DQ – Design qualification

FAT – Factory acceptance test

FDA – Food and drug administration

GEP – Good engineering practices

GMP – Good manufacturing practices

GTC – Gestão técnica centralizada

HEPA – High efficiency particulate arrestance

IQ – Installation qualification

ISO – International Standard Organization

OQ – Operational qualification

PMV – Plano Mestre de Validação

PQ – Performance qualification

SAT – Site acceptance test

SOP – Standard operational procedures

URS – User requirements specifications

UTA – Unidade de tratamento de ar

VAV – Variable air volume

1. INTRODUÇÃO

A atividade da indústria farmacêutica é afetada por diversos condicionantes, entre os quais a legislação. O Infarmed, anteriormente denominado Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento [1], e atualmente por Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, aprova se um medicamento e os seus processos de fabrico estão de acordo com as boas práticas de fabrico (GMP), emitindo certificados que autorizam a sua fabricação e venda. Sem estes certificados de reconhecimento europeu não é possível obter a Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Sendo a indústria farmacêutica uma indústria limpa, apenas através do cumprimento dos requisitos das GMP é que é possível garantir que todos os fármacos são produzidos de acordo com as especificações e requisitos pré-estabelecidos.

Um dos pontos das GMP centra-se na validação de processos. Para que isso seja possível é necessário que os equipamentos e instalações associadas a esse mesmo processo estejam qualificados. A qualificação na Farmalabor é um esforço conjunto entre os departamentos de manutenção e garantia da qualidade. No passado, esta área estava entregue exclusivamente ao setor da garantia da qualidade, no entanto, a experiência que advém dos anos de inserção na indústria por parte da empresa, permitiu perceber que os colaboradores do departamento da manutenção seriam uma mais valia neste processo. Estes aportam os conhecimentos técnicos que permitem alcançar uma qualificação mais competente. No fim do processo, a garantia da qualidade expõe o seu parecer validando o documento e discutindo os possíveis desvios encontrados.

1.1. Motivação

A dissertação apresentada tem como objetivo a obtenção do título de mestre em engenharia mecânica na área de produção e projeto. Tem como base o trabalho desenvolvido em ambiente industrial e em regime de estágio entre os dias 6 de fevereiro e 6 de julho de 2017. O plano de aprendizagem para o mesmo foi apresentado sucintamente com três tópicos de trabalho, encontrando-se em anexo A:

1. Elaboração de documentação de suporte a procedimentos de operação estandardizados (SOP) para a montagem, afinação e desmontagem de formatos associados.
2. Elaboração de protocolos de qualificação.
3. Elaboração de planos de manutenção preventiva.

Dos assuntos referidos, o ponto 2 será o alvo desta exposição. Aquando da atribuição desta tarefa imediatamente se tornou clara a sua importância para a empresa, que atualmente não apresenta nos seus quadros nenhum colaborador dedicado exclusivamente à mesma. Deste modo, a motivação para o desenvolvimento deste trabalho prende-se à hipótese de gerar, durante o período de estágio frequentado, uma mais-valia para a Farmalabor, mas também ao nível da aprendizagem pessoal. Este tema engloba várias áreas de atividade, das quais assumem maior relevância, metrologia, garantia da qualidade, manutenção e produção, possibilitando assim uma maior consciencialização das funções que cada departamento é responsável.

1.2. Objetivo

O trabalho de qualificação tem como finalidade efetuar peritagens completas a equipamentos e sistemas, de forma a garantir que tudo se apresenta como esperado. Quando se deteta uma não conformidade, é aberto um desvio em documento oficial que, após avaliação do impacto, desencadeará processos internos para obter a sua resolução e prevenção de futura ocorrência.

Ao longo do estágio foram desenvolvidas qualificações (também denominadas por validações) a diversos equipamentos. Contudo, de maneira a possibilitar um documento mais centrado, serão descritas estas atividades para um grupo específico de equipamentos, os sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC).

1.3. Metodologia

Esta dissertação resulta do trabalho proposto pela Farmalabor e desenvolvido pelo autor, ao longo do período estágio.

A metodologia adotada para a execução das qualificações consiste inicialmente em 2 etapas:

Etapa 1: leitura de literatura diversificada como forma de integração dos conhecimentos sobre o tema referente à qualificação de equipamentos de acordo com normas em vigor.

Etapa 2: análise de protocolos existentes na empresa, comparando com processos ativos, de forma a adquirir a compreensão do processo de qualificação.

Concluídas estas duas etapas foi possível passar à qualificação de equipamentos. Para o caso específico dos sistemas AVAC, o trabalho incluiu ainda 4 etapas complementares:

Etapa 3: estudo de documentação relativa aos sistemas AVAC a qualificar (memórias descritivas, descrição técnica dos requisitos e sistemas, especificação técnica dos equipamentos/componentes instalados, etc.).

Etapa 4: elaboração dos protocolos de qualificação.

Etapa 5: preenchimento dos protocolos elaborados com base em evidências documentais.

Etapa 6: levantamento dos desvios encontrados.

1.4. Organização do texto

A dissertação está organizada em oito capítulos. No primeiro capítulo é feita uma breve contextualização ao tema desenvolvido, expondo de seguida a motivação da escolha do mesmo e seu impacto na empresa. É descrita ainda a metodologia de trabalho.

No segundo capítulo faz-se a apresentação da empresa Farmalabor.

O terceiro capítulo trata um pouco da história e motivação dos países europeus para investirem na indústria farmacêutica.

O quarto capítulo expõe as normas e diretrizes pelas quais a indústria farmacêutica é afetada, contextualizando a qualificação neste setor.

O quinto capítulo aborda a história da prática da qualificação de equipamentos, descreve o processo de decisão sobre que equipamentos qualificar, fornecendo exemplos inseridos na indústria.

No sexto capítulo é feita uma introdução aos sistemas AVAC possibilitando a compreensão sobre quais variáveis em que estes atuam e de que modo o fazem, permitindo perceber onde a qualificação deve atuar.

No penúltimo capítulo, é descrito o trabalho executado com vista a qualificação de um sistema AVAC instalado recentemente na empresa.

No oitavo e último capítulo é apresentada uma listagem dos equipamentos a que se efetuou qualificação e ainda sugestões com vista a melhoria da atividade de produção de fármacos na Farmalabor.

2. APRESENTAÇÃO DA EMPRESA

A Farmalabor apresenta-se como uma empresa altamente competitiva na indústria farmacêutica. A sua atividade desenvolve-se no fabrico e embalamento de produtos farmacêuticos, cosméticos e suplementos alimentares em regime de *outsourcing*, estando inserida no mercado humano e veterinário [2]. A empresa pertence ao grupo Medinfar, desde o ano 2001 e atualmente, a sua produção apresenta uma distribuição de contratos de cerca de 50% para o próprio grupo e o restante para companhias como *Pfizer*, *Johnson & Johnson*, Euro-labor, Delta, entre outras. A empresa encontra-se devidamente licenciada pelo Infarmed e certificada pelas normas ISO9001 (sistema de gestão de qualidade), ISO14001 (sistema de gestão de qualidade ambiental) e OHSAS18001 (sistema de gestão de segurança e saúde do trabalho).

A Farmalabor tem como missão e visão, a contínua melhoria da qualidade de vida das pessoas, desenvolvendo e fornecendo soluções de forma a garantir a satisfação dos seus clientes, colaboradores, acionistas e da sociedade em geral. A sua política reside no foco à melhoria contínua da qualidade dos seus produtos, nunca desatendendo a satisfação das necessidades dos seus clientes e a sua responsabilidade para com a sociedade [3].

A sede da empresa localiza-se na zona industrial de Condeixa, concelho de Condeixa-a-Nova no distrito de Coimbra, Portugal. A instalação fabril, apresenta dois edifícios principais, sendo o primeiro constituído por dois pisos. No piso zero situa-se a zona de produção, o refeitório e o armazém principal. Passando para o primeiro piso, o controlo e garantia da qualidade, a zona administrativa e ainda o denominado piso técnico. Esta área funciona como apoio a toda a zona de produção contendo os sistemas/unidades de tratamento de ar (UTA). O segundo edifício é designado por edifício da manutenção, onde são efetuados os trabalhos mais complexos desta natureza. Esta edificação apresenta ainda um armazém de peças suplentes. É de salientar que existem ainda pequenas construções de apoio nas

instalações, tais como a zona de purificação de água, das caldeiras, o parque dos *chillers*, etc.

A zona de produção ostenta uma divisão de áreas bastante bem definida, integrando a zona de fabrico de formas sólidas (comprimidos, comprimidos efervescentes, comprimidos revestidos, pós, supositórios, cápsulas), a zona de produção de líquidos, a zona dos pastosos (cremes, pomadas) e por fim a zona de embalagem.

No presente ano foram efetuadas obras de alargamento da zona de produção. Este trabalho será desenvolvido em duas fases, tendo a primeira sido terminada no mês de maio. Este aumento da zona da produção é acompanhado da instalação de um novo sistema AVAC para dar resposta as necessidades produtivas.

A Farmalabor apresentou um crescimento de cerca de 600% nas embalagens produzidas desde o seu início de funcionamento, datado de 1983 (atender na figura 2.1). A expansão na zona da produção efetuada recentemente é prova que a empresa pretende continuar a aumentar o seu nível de competitividade no mercado.

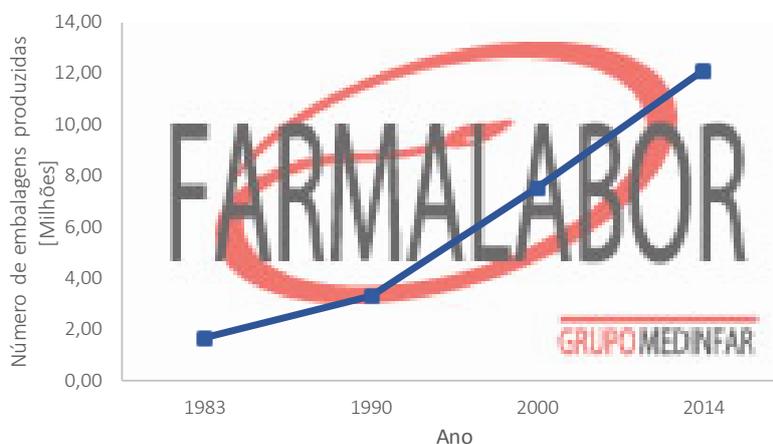


Figura 2.1. Crescimento da produção da empresa entre 1983 e 2014.

3. A INDÚSTRIA

3.1. História

Por volta do ano de 1895 foi criada a Sociedade Farmacêutica, a antecessora da Ordem dos Farmacêuticos. Esta sociedade esteve diretamente relacionada com toda a atividade científica e laboratorial em vários âmbitos, nomeadamente no ramo da farmácia, hidrologia, toxicologia e química aplicada [4].

Com o crescimento da perceção de que esta indústria seria de grande importância para a sociedade, na altura, graças à influência da Sociedade Farmacêutica, foram efetuadas reformas ao nível do ensino superior. Isto resultou na criação dos primeiros cursos farmacêuticos no ano seguinte à instituição desta sociedade. Principiou-se assim, um processo de elevação social e afirmação profissional dos farmacêuticos que passaram a ter posições equiparáveis aos médicos [4].

Em Portugal, o aparecimento do primeiro grande investimento neste setor, foi o catalisador que potenciou o desenvolvimento da indústria farmacêutica, sendo criada a Companhia Portuguesa da Higiene em 1891 [5]. Com o objetivo de desenvolver processos idênticos aos então praticados no estrangeiro, foi introduzido nacionalmente o fabrico de comprimidos [4]. No entanto, aquando da primeira grande guerra, a Alemanha mostrava-se como principal origem de importações de fármacos [6]. Na altura, a indústria nacional ia crescendo ao seu ritmo estando inclusive, a Bayer já instituída em Portugal [5]. Esta guerra foi o que desencadeou um progresso significativo na indústria farmacêutica nacional. A dificuldade que a Alemanha sentiu em manter as exportações obrigou a um esforço suplementar em Portugal para acompanhar as necessidades da sociedade, surgindo assim novos laboratórios [6].

No decurso da segunda guerra mundial, esta indústria voltou a estar na ribalta muito devido ao papel dos antibióticos, como a penicilina, dos anti-histamínicos, entres

outros. Graças a estes fármacos, ocorreu uma grande evolução no combate às doenças que prevaleciam na época [5].

3.2. Investimentos na indústria

Atualmente, e apesar da conjuntura económica que é presenciada um pouco por toda a Europa, existe a intenção de continuar a investir, nesta indústria. À medida que a esperança média de vida das pessoas aumenta, as expectativas de prolongarem a sua vitalidade reforçam essa tendência, recaindo grande parte dessa responsabilidade nos “ombros” da indústria farmacêutica. Por isso mesmo, os departamentos de investigação tornaram-se, com o decorrer dos tempos, imprescindíveis no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas adaptadas a distintas vias de administração.

Portugal não é exceção a esta tendência. Nos quatro anos, que se seguiram a 2010, foi efetuado um aumento no investimento nacional desta indústria de cerca de 25 % (ver figura 3.1).

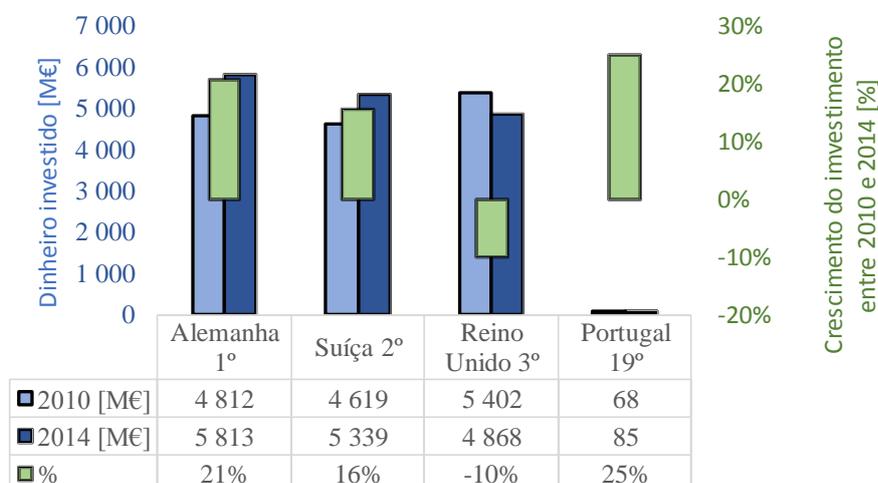


Figura 3.1. Top 3 dos países da União Europeia a investir na indústria em 2014, e respetivo crescimento em relação a 2010 [7].

Todavia, analisando a figura 3.1 pode-se concluir que apesar do aumento de 25% no investimento nacional nestes quatro anos, este ainda se mostra inferior em relação ao TOP 3 da União Europeia.

Outro fator interessante de analisar são as importações e exportações nacionais, englobando tanto as matérias-primas como os produtos farmacêuticos finais que entram e saem do país. A partir da figura 3.2., podemos comprovar que o capital envolvido na importação de material para Portugal manteve-se estável no período de 2010 a 2015. Analisando as exportações podemos concluir que existe um aumento do negócio português no estrangeiro, demonstrando o aumento da confiança neste sector da indústria nacional. O rácio exportação/importação tem vindo a aumentar ao longo destes últimos anos, sendo este fator positivo para o país. Os principais clientes de Portugal têm sido países europeus, que adquiriram cerca de metade do produto exportado. Os Estados Unidos suportaram ainda 20% das exportações portuguesas destes produtos no ano de 2014 [7].

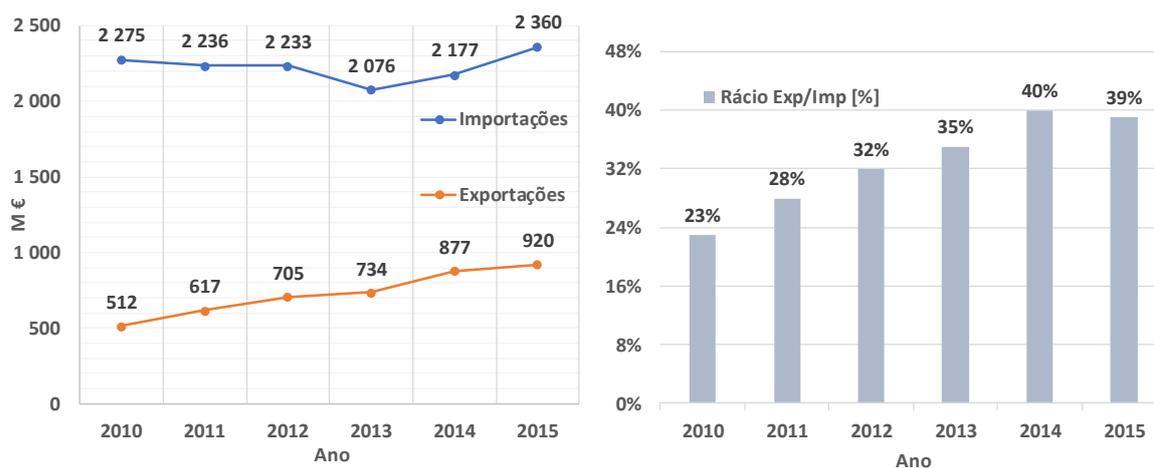


Figura 3.2. Importações e exportações portuguesas (esquerda); rácio exportações/importações nacional (direita) [7].

4. NORMAS E DIRETRIZES

Em 1960, surgiu um alarmante surto de recém-nascidos com deformações nos membros. Concluiu-se que isto se deveu à toma de sedativos por parte das mães durante a gravidez, que continham a substância talidomida. Foi um acontecimento que chocou as entidades médicas e a própria população em geral. Tornou-se claro que era necessário salvaguardar a saúde pública e tomou-se a decisão de que mais nenhum produto medicinal poderia ser comercializado sem autorização prévia. Assim, em 1965 surgiu a primeira lei a nível europeu para a AIM de um medicamento [8].

A produção nesta indústria deve apresentar procedimentos explícitos seguindo sempre os princípios das GMP. Assim, obtém-se um produto final com as características de qualidade requeridas e de acordo com as autorizações de fabrico e marketing.

4.1. GMP

GMP refere-se ao acrónimo em inglês para boas práticas de fabrico. É um sistema que assegura que todos os produtos farmacêuticos – e ainda alimentares, bancos de sangue, higiene, etc. - são produzidos de forma consistente e controlada, seguindo standards de qualidade e minimizando assim os riscos envolvidos na produção dos mesmos. Uma das diretrizes da área económica europeia diz o seguinte: “todo o produto medicinal manufacturado ou importado para consumo humano tem de ser produzido seguindo os princípios e guias das boas práticas de fabrico” [9]. Foi efetuada pelo autor deste texto, uma pesquisa online e a documentos resultantes de formações frequentadas por um colaborador da empresa, sobre a regulamentação existente acerca das GMP. No volume 4 do EudraLex [10], encontram-se descritas as boas práticas de fabrico de produtos medicinais para uso humano e veterinário. Tendo em conta este documento, chega-se à conclusão que um fármaco é produzido de acordo com as GMP quando [11]:

- i. todos os processos de fabrico estão bem definidos e revistos de forma sistemática;

-
- ii. as etapas críticas do processo e alterações ao mesmo estão validadas;
 - iii. as empresas produtoras apresentam as características necessárias a nível de pessoal devidamente formado, espaço e materiais de construção e equipamentos adequados ao seu fim;
 - iv. os procedimentos estão escritos de forma clara e concisa;
 - v. os procedimentos são levados em conta através da prática correta dos mesmos e são executados por pessoal especificamente formado;
 - vi. são efetuados registos históricos de produção, de forma a garantir que os processos validados foram seguidos e que a qualidade do produto é a expectável;
 - vii. qualquer desvio é registado, determinando em consequência a identificação da origem do mesmo e das operações de correção ou prevenção efetuadas em conformidade;
 - viii. são efetuados registos de todo o processo, inclusive da distribuição, permitindo o rastreamento de um lote, não só em cada uma das suas etapas de fabrico, mas também após a sua entrada no mercado;
 - ix. a distribuição do produto é feita minimizando qualquer risco à qualidade e efetuada tendo em conta as boas práticas de distribuição (GDP);
 - x. é possível executar o retorno de qualquer lote distribuído;
 - xi. qualquer queixa à qualidade do produto é examinada para encontrar as causas que estiveram na sua origem. Em consequência, são tomadas medidas de melhoria para que não ocorram reincidências.

Medicamentos fora destes parâmetros são considerados não conformes e não obtém a AIM [11].

4.2. Eudralex

Na União Europeia, a indústria farmacêutica é caracterizada por apresentar níveis elevados de gestão da qualidade durante todo o processo de manufatura de um medicamento. Autoridades competentes garantem a conformidade de todos os medicamentos produzidos com os requisitos de qualidade e normas de segurança aplicáveis.

É assegurado que todos os produtos no mercado europeu são manufaturados e importados apenas por fabricantes autorizados, através de um sistema de autorização de produção. O EudraLex é um documento que agrupa todas as normas e legislações acerca de produtos medicinais na União Europeia e está dividido em 10 volumes. O volume 4 está diretamente relacionado com as boas práticas de fabrico para o mercado humano e veterinário[12].

4.2.1. Volume 4

Neste volume são apresentadas as guias de cumprimento das GMP para o fabrico de produtos medicinais de uso humano e veterinário. Ao longo deste, é considerado que todos os requerimentos de segurança, qualidade e eficácia são tidos em conta sistematicamente na fabricação do produto final. Contudo, este guia não apresenta regulamentação para a proteção individual dos colaboradores envolvidos na produção. Sempre que ocorra produção de medicamentos que apresentam riscos, como é o caso dos riscos biológicos ou radioativos, tem de ser seguida a legislação nacional ou europeia [10].

O volume 4 está dividido em quatro partes:

- I. Requerimentos básicos para produtos medicinais.
- II. Requerimentos básicos para substâncias ativas usadas como matérias-primas.
- III. Documentação relacionada com as GMP.
- IV. Anexos.

A última e quarta parte consiste num conjunto de anexos em que se pretende fornecer informação detalhada acerca de áreas específicas de atividade. De seguida são apresentados exemplos de alguns desses anexos:

Anexo 1: Fabricação de medicamentos esterilizados.

Anexo 2: Fabricação de substâncias ativas biológicas e produtos medicinais para uso humano.

Anexo 3: Fabricação de radiofármacos.

...

Anexo 8: Amostragem de matérias primas e materiais embalados.

Anexo 9: Manufatura de líquidos, cremes e pomadas.

...

Anexo 14: Fabricação de produtos derivados de sangue ou plasma humano.

Anexo 15: Qualificação e validação.

...

Anexo 19: Amostras de referência e reserva.

É de salientar que o anexo 15 centra-se no tema desta dissertação.

5. QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Começando por fazer uma distinção entre estes dois termos, qualificação considera-se em equipamentos individuais sendo que a validação se tem em conta em sistemas. Assim sendo validação implica a qualificação de vários equipamentos, no entanto a qualificação poderá não ostentar validação.

As qualificações e validações na indústria surgiram no ano de 1972. Até 1978, estas eram realizadas para irem ao encontro dos regulamentos da *Food and Drug Administration* (FDA). A partir daquele ano e até 1983 a indústria apercebeu-se da importância da qualificação e a pressão para responder aos regulamentos da FDA deixou de constituir a principal justificação para a sua prática. Naquele período, assim como atualmente, a ação defensiva era bastante valorizada, garantindo segurança para os operários, risco mínimo de contaminação do produto e assegurando a qualidade do produto final. Para além disto, encarou-se a qualificação como uma possibilidade de otimizar os processos. Hoje em dia, algumas indústrias optam mesmo por impor padrões de qualificação apesar de não estarem obrigadas perante a legislação[13]. A tabela 5.1 demonstra a aplicação das práticas de qualificação por atividade ao longo dos anos.

| Período | Atividades |
|-----------|---|
| 1972-1978 | <ul style="list-style-type: none">• Processos de esterilização.• Operações assépticas. |
| 1978-1983 | <ul style="list-style-type: none">• Processos não estéreis.• Medicamentos orais. |

| | |
|-----------------|---|
| 1983-... | <ul style="list-style-type: none">• Processos biológicos.• Equipamentos médicos.• Processos controlados informaticamente.• ... |
|-----------------|---|

Tabela 5.1. Atividades que aplicaram tarefas de qualificação ao longo dos anos [13].

A validação na indústria farmacêutica (mas não exclusivamente) consiste em todas as atividades que investigam e comprovam com recurso a documentos, que um sistema ou equipamento foi projetado, concebido, que está instalado e opera em conformidade com as especificações pré-definidas. As principais vantagens desta prática são assegurar a integração completa do sistema no processo desenvolvido, prever possíveis avarias e identificar possíveis soluções para as mesmas (peças, metodologia, ...) [14].

As GMP apresentam como requisito precisamente a execução destas atividades bem como o respetivo arquivo de toda a documentação resultante. Consultando o EudraLex comprova-se o seguinte:

“É um requerimento das boas práticas de fabrico que um fabricante controle os pontos críticos das suas operações através da qualificação e validação ao longo do ciclo de vida de um equipamento ou processo. Qualquer alteração nas instalações, utilização do equipamento e processo, que possa afetar a qualidade do produto, deverá ser formalmente documentada e o impacto no equipamento avaliado” [15].

Afirmar que a qualificação deve ser realizada ao longo da vida útil de um equipamento significa que qualquer alteração no estado do equipamento, tal como mudança de localização (fábrica ou sala), reparações críticas ou modificações nos processos, deve ser validada e documentada. Para além disto, deverão ser feitas requalificações periódicas de forma a confirmar que nada se alterou desde a última qualificação.

As empresas nacionais deste sector estão sujeitas a auditorias não apenas pelos seus clientes, mas também auditorias oficiais por parte do Infarmed que efetuam vistorias periódicas aos procedimentos, às instalações e à documentação (onde se inserem as validações). No caso da Farmalabor existe ainda uma terceira hipótese de auditoria que é por

parte da Empresa Internacional de Certificação, SA. Esta empresa é a emissora dos três certificados que a Farmalabor possui: qualidade, ambiente, segurança e saúde no trabalho.



Figura 5.1. Certificações obtidas pela Farmalabor por parte de uma empresa acreditada [2].

Assim sendo, é necessário que todo este processo de validação seja bem executado, de forma cuidada e explícita para se poder demonstrar que os processos de produção estão em conformidade e sob o controlo da empresa.

Para se executar uma boa qualificação é necessário que o praticante conheça os equipamentos, os processos e os produtos, assim como as diretrizes das GMP tornando-o permanentemente capaz de expor uma análise crítica.

5.1. Etapas da qualificação

A qualificação inicia-se com o planeamento do trabalho a desenvolver. A definição e identificação de todas as fases a executar é essencial para uma boa organização do documento, sendo assim importante identificá-las num Plano Mestre de Validação (PMV). De seguida, é necessário criar os protocolos que especifiquem a validação que está a ser executada e identificar os pontos críticos do processo, apresentando a respetiva descrição dos testes a executar e o critério de aceitação (pré-definido internamente pela empresa ou por normas legislativas) para que o resultado seja dado como validado. Se um resultado obtido não cumprir as condições para validação, é aberto um desvio que deverá ser avaliado ao nível do impacto que apresenta na produção e de seguida resolvido ou justificado. No fim da execução de todos os testes, é elaborado um relatório que contenha os resultados obtidos com uma síntese dos desvios que foram abertos, podendo conter ainda uma breve discussão acerca das não conformidades encontradas e propostas de ações a tomar.

O primeiro documento a ter em conta neste processo é o de especificações e requerimentos do utilizador (URS). Sempre que se adquire um equipamento, existe uma série de especificações que o cliente pretende que a máquina cumpra. Desta forma, o URS traduz as necessidades do cliente, focando-se no que o sistema deverá executar e que regulamentos deverá ter em consideração (GMP, ISO, etc...) [15]. Fazendo uma analogia, o URS é a resposta do cliente à pergunta do fornecedor “O que precisa?”. A partir deste ponto, o fornecedor tem toda a informação necessária para poder executar o projeto. Os testes utilizados na qualificação deverão ter como base este documento.

5.1.1. Qualificação do *design* (DQ)

As primeiras validações de um novo equipamento subdividem-se em duas etapas de design: o funcional e o detalhado. É imperativo verificar se está tudo de acordo com todos os requisitos do utilizador e regulamentos aplicáveis, efetuando a qualificação de *design* [15]. Assim, permite-se a deteção de falhas antes da implementação ou construção do equipamento(s). Tratam-se de verificações documentais e não físicas aos desenhos de projeto e especificações do equipamento. Entre a DQ e a instalação do equipamento ocorrem dois testes, denominados por FAT e SAT. O primeiro serve de confirmação que o equipamento é adequado às instalações fabris do cliente (Farmalabor no caso), sendo executado normalmente nas instalações do fornecedor. Aqui executam-se os derradeiros testes antes do envio para o cliente de maneira a confirmar que está tudo de acordo com o URS, pronto para ser instalado e testado na fábrica. O SAT é executado após a receção do equipamento, verificando se o sistema está a funcionar de acordo com o desejado [16]. Esta prática é normalmente executada aquando da utilização de instalações ou equipamentos novos.

5.1.2. Qualificação da instalação (IQ)

Após a instalação do equipamento na sua localização definitiva é possível avançar para a qualificação da instalação. Nesta etapa são verificadas as condições de

instalação do sistema, certificando que estão conformes as recomendações do fabricante. Existe um conjunto de verificações típicas [15]:

- Documentação (manuais; certificados de conformidade; procedimentos de utilização, manutenção e higienização...);
- Instalação de acordo com os desenhos de projeto;
- Análise do estado dos componentes constituintes da máquina;
- Ligações (hidráulicas, pneumáticas, elétricas...);
- Sinalética de identificação de eletricidade, sistemas pneumáticos e hidráulicos, avisos de segurança, placas identificativas dos componentes, etc.;
- Materiais utilizados (as GMP não permitem que certos materiais sejam usados na construção de equipamentos para a indústria farmacêutica);
- Calibrações efetuadas a equipamentos críticos e que controlam o sistema (confirmar que a calibração tem como resultado “Apto”, ou semelhante).

5.1.3. Qualificação da operação (OQ)

Segue-se a qualificação operacional que se destina a verificar se o sistema opera nas suas gamas de funcionamento, de acordo com as especificações funcionais, à qual correspondem as verificações relatadas em documentos como forma de evidência. Mais uma vez, existem uma série de testes típicos (a que podem ser adicionados outros ou substituídos) [15]:

- Simulação de falha e acionamento/reconhecimento dos respetivos alarmes;
- Ligar/Desligar;
- Funcionamento de todos os sensores, controladores, atuadores, etc.;
- Comandos a partir do *software* e teste da resposta do sistema;
- Treino dos operadores envolvidos.

5.1.4. Qualificação de performance (PQ)

A última etapa de verificações inserida na validação de sistemas é a qualificação de performance. Em condições ideais, este passo é realizado após a aprovação dos dois

passos anteriores. No entanto, poderão ocorrer casos em que é mais vantajoso executar as três qualificações em conjunto [15]. Aqui comprova-se a reprodutibilidade do equipamento no cumprimento dos requisitos do processo referidos no URS. Dando como exemplos uma máquina de compressão e uma de enchimento de frascos, poderá comprovar-se a reprodutibilidade analisando os comprimidos produzidos e o volume de enchimento em vários frascos, respetivamente.

5.1.5. Resumo do processo

A figura 5.2. representa o denominado “modelo em V”, que serve de esquematização de todo o processo desde o primeiro contacto do cliente com o fabricante, até à última etapa da qualificação.

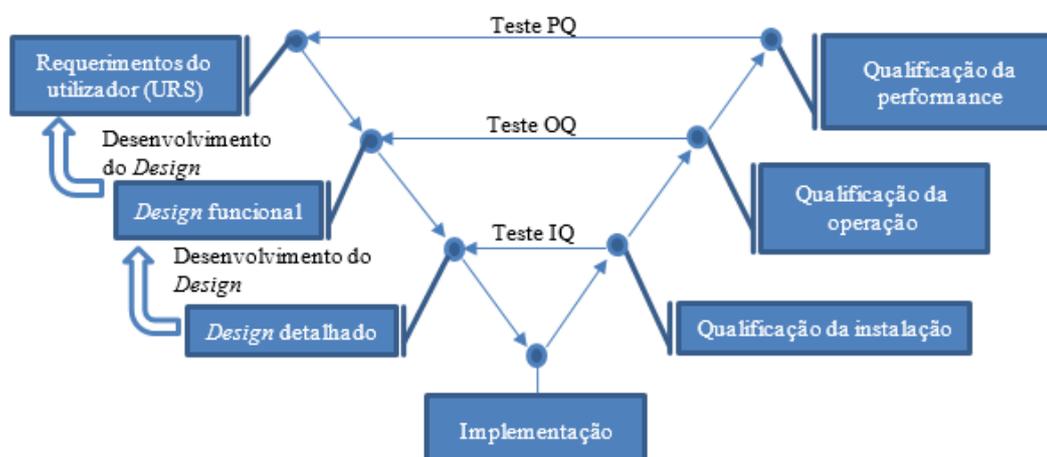


Figura 5.2. Modelo em V do processo de qualificação (adaptada de [17]).

Estão representados na tabela 5.2., divididos por etapas, os pontos chave da prática de qualificação.

| | Teste | Garante | Verifica (estabelece) |
|----|---|---|--|
| DQ | Conformidade de projeto do equipamento com o URS. | A integração física do equipamento na instalação. | Se o equipamento está projetado para ir ao encontro do que é pretendido. |
| IQ | Correta instalação do equipamento. | Instalação correta do sistema por especificação. | Estabelece base de funcionamento do equipamento. |
| OQ | Correto funcionamento do equipamento. | A operação do sistema por especificação. | Sistema atinge os requisitos pré-definidos no URS. |
| PQ | Correta performance do equipamento. | Correta performance do sistema por especificação. | Sistema vai de encontro ao que é pretendido. |

Tabela 5.2. Resumo dos objetivos das quatro etapas da qualificação (adaptada de [18]).

5.1.6. Requalificação

A qualificação é uma atividade permanente ao longo do ciclo de vida de um sistema. É importante efetuar revisões às qualificações efetuadas, mantendo o estado da documentação atualizado perante a evolução da situação. No anexo 15 do volume 4 do *Eudralex* está presente a seguinte diretriz:

“Instalações, sistemas, equipamentos [...] deverão ser avaliados periodicamente, de forma a confirmar que permanecem qualificados. Quando nenhuma alteração maior for feita ao estado validado anteriormente, uma revisão das evidências da instalação, sistemas, equipamento e processos que vá de encontro aos requerimentos pré-estabelecidos, satisfaz a necessidade de revalidação.”

Esta diretriz descreve duas situações de revalidação:

- 1) Revalidação a sistemas que não tenham sofrido alterações.
- 2) Revalidação de sistemas que tenham sofrido alterações.

Como alterações a um sistema consideram-se as mudanças de local de instalação (inclusive a disposição dentro da mesma sala), alterações de componentes críticos, reparações complexas a componentes, etc. No primeiro caso é afirmado que se nenhuma alteração deste gênero for efetuada ao sistema, instalação ou processo, uma revisão à qualificação feita

anteriormente é suficiente para se cumprir a diretriz pois, à partida as condições/estado de funcionamento não irão estar muito distintas. Por outro lado, ocorrendo uma realocização de um equipamento é imperativo requalificá-lo.

O segundo caso, em que ocorrem alterações no sistema, é ilustrado com base no seguinte exemplo que demonstra a importância da revalidação. Esta situação sucedeu nas instalações da Farmalabor. Foi relatado pela produção ao departamento de manutenção que um detetor de metais estava a funcionar de forma inconstante. Estes equipamentos funcionam à saída das máquinas de compressão para detetar qualquer partícula que tenha contaminado um comprimido (atender figura 5.3). Após várias tentativas de resolução foi chamado o técnico do equipamento.

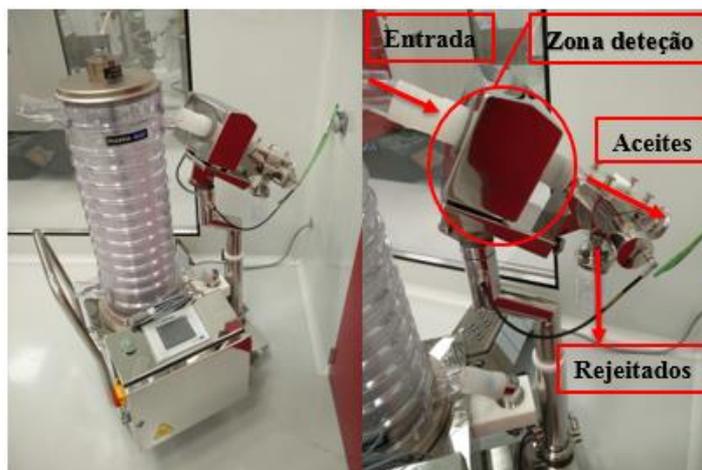


Figura 5.3. Detetor de metais presente na Farmalabor (representação do fluxo de comprimidos).

No início tudo indicava que fossem problemas de calibração o que, no entanto, não se confirmou. Percebeu-se que o problema poderia estar na *motherboard* que controla o sistema. A troca da placa estava iminente, quando um colaborador se apercebeu que os problemas começaram a surgir quando se mudou o equipamento de disposição na sala, e conseqüentemente houve troca de tomada de alimentação. Voltaram-se a efetuar ensaios com o sistema ligado a uma diferente tomada e o problema desapareceu. A ficha eléctrica que estava a causar problemas não estava ligada à terra, causando variações de corrente no equipamento. O detetor de metais é bastante sensível para possibilitar a deteção de qualquer partícula estranha no corpo do comprimido, funcionando por variação de frequências. A

mais pequena alteração na frequência estável do detetor irá fazer disparar o atuador de rejeição de comprimidos. Se, no momento da alteração da disposição do equipamento na sala, tivesse sido feita a requalificação, teria sido detetada esta variação na corrente. Sem a execução da requalificação, foi “perdida” uma manhã por parte de colaboradores da empresa podendo também ter sido executada uma alteração desnecessária da *motherboard*, uma vez que, não resolveria o problema.

5.2. O que qualificar?

Nem todos os equipamentos carecem de qualificação. É necessário efetuar uma ponderação neste tema para tomar uma decisão: qualificar ou não qualificar? Um equipamento ao ser qualificado sem que haja necessidade para tal, corresponde a uma perda de tempo por parte dos colaboradores da empresa, tempo que poderia ser rentabilizado a qualificar equipamentos críticos. Por outro lado, se houver um equipamento que seja imperativo estar qualificado que não o esteja, não se irá retirar os benefícios da qualificação, para além de se correr o risco de não estar de acordo com a legislação. Depois de decidir o que qualificar, é necessário perceber a extensão da qualificação a praticar, sendo que cada organização terá de perceber até onde é rentabilizável ir. É essencial pesar os prós que advêm da sua execução, assim como o esforço requerido para a execução da mesma, e tomar uma decisão fundamentada. Para esta deliberação foi criado o fluxograma representado na figura 5.4., como auxiliar de decisão. De forma muito simplificada existem duas perguntas a que se deve responder nesta etapa [14]:

- i. o equipamento apresenta impacto direto no produto final?
- ii. o equipamento é complexo?

Um equipamento que se mostre diretamente influente na qualidade final do produto, requer um elevado nível de controlo, sendo necessário saber se o sistema é capaz de atingir os requisitos necessários. Neste tipo de equipamento é imperativo seguir as guias das GMP e efetuar a qualificação do mesmo. A segunda pergunta a fazer é relativa à complexidade da máquina para aferir a extensão da qualificação a fazer. Caso o funcionamento do equipamento ou o modo de operação seja complexo, deverá ser executada

uma qualificação mais completa (neste trabalho será denominada por qualificação nível 1). Se pelo contrário, o sistema se apresenta com funcionamento simples, uma qualificação básica é suficiente (nível 2). Voltando à primeira questão, caso a resposta seja negativa, a qualificação torna-se prescindível sendo apenas necessário efetuar um controlo do equipamento. Uma vez mais, a complexidade do equipamento também influencia a extensão recomendável para o controlo.

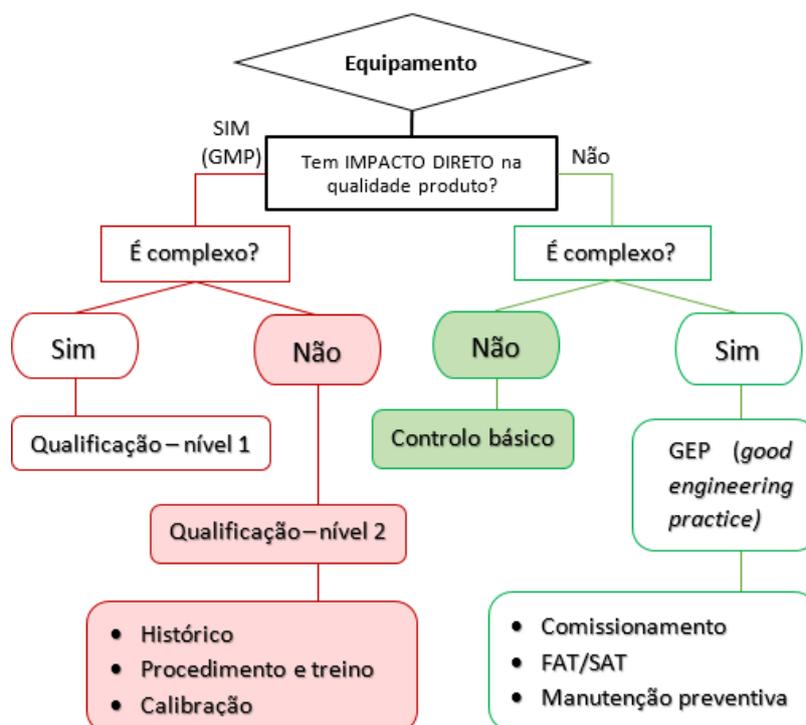


Figura 5.4. Fluxograma representativo do processo de decisão que equipamentos qualificar.

5.2.1. Qualificação – nível 1

Um bom exemplar de equipamento que necessita de qualificação nível 1 é uma máquina de compressão para a produção de comprimidos. Pode-se dar como exemplo o modelo 1200i produzido pela *Fette* (equipamento que foi qualificado durante o estágio na Farmalabor). Apresenta um princípio de funcionamento relativamente simples, transformando material granulado em comprimidos, com peso e dimensão pré-definidos, através do processo de compressão. O equipamento é constituído por 30 estações de compressão (60 punções no total: 30 superiores e 30 inferiores) e dois rolos de compressão.

Estes rolos efetuam uma força vertical nos punções que vão rodando em torno de um eixo, executando assim a compressão do material granulado. No primeiro rolo é efetuada a pré compressão, removendo o possível excesso de ar existente no granulado, e no segundo a compressão que dará o formato e características finais ao comprimido, pode atingir uma força de 80 kN.

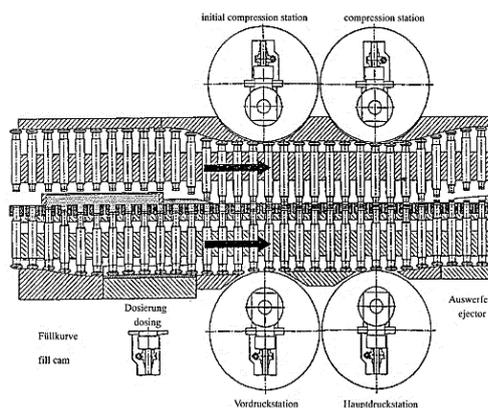


Figura 5.5.Princípio de funcionamento de uma máquina de compressão(retirada de [19]).

Esta máquina tem como principal característica a sua versatilidade, tornando-se bastante rentável em lotes de pequenas dimensões, muito devido às mudanças de formato serem simples e de rápida execução.



Figura 5.6.Fette 1200i instalada na Farmalabor (esquerda); possibilidades de punções resultando comprimidos com diferentes formas e marcações (direita [20]).

Contudo, o seu comportamento é complexo pois estão incluídas diversas variáveis, tais como o peso final do comprimido produzido, as forças necessárias de pré compressão e de compressão principal, a velocidade do rotor, a sincronização de todas as ações (sistema de alimentação, rotor e sistema de extração), sistemas de segurança, etc. Esta máquina influencia diretamente a qualidade do produto e tem um funcionamento complexo, pelo anterior exposto é pois recomendável executar uma qualificação precisa.

Estando o equipamento já instalado na empresa há alguns anos, os responsáveis pela qualificação desta máquina poderiam omitir a DQ, começando assim pela IQ. Nesta etapa, verifica-se a existência de documentação (manuais, certificados de conformidade e procedimentos). É também imperativo perceber se esta está instalada de acordo com os desenhos de projeto (ligações elétricas, hidráulicas, pneumáticas e sistemas de aspiração). Ainda na IQ, seria efetuada uma inspeção aos componentes que constituem o equipamento, verificando o estado destes e os materiais utilizados, consultando os respetivos manuais e apurando se está tudo instalado conforme recomendado pelos fabricantes. Seria medida a voltagem que o equipamento recebe averiguando se é a adequada, verificar-se-ia a existência de placas identificativas e sinais de aviso (superfícies quentes, risco de choque, etc.) e ainda os resultados das calibrações efetuadas ao sistema. Após concluídos estes passos passar-se-ia à qualificação da operação. Aí é analisado o comportamento do equipamento nos seus modos de funcionamento: sentido de rotação, sincronização dos atuadores, existência de ruídos, resposta do sistema aos comandos dados, sistemas de segurança, etc. A derradeira fase de qualificação passaria pela análise do produto acabado elaborada pelo departamento da garantia da qualidade, assegurando a reprodutibilidade e efetuando assim a qualificação de performance.

5.2.2. Qualificação – nível 2

Entende-se como qualificação – nível 2, a execução de tarefas de validação em equipamentos críticos ao processo e de baixa complexidade. Neste caso, inserem-se os misturadores (ver figura 5.7.). Estes apresentam uma criticidade elevada no produto final, uma vez que são estes que permitem obter uma mistura homogénea da matéria prima. No

entanto o seu funcionamento é bastante simples assim como o procedimento de uso. A identificação inequívoca do equipamento, o registo de avarias e reparações, a existência de toda a documentação (manuais, certificados de calibração, certificados de conformidade, etc.) e a verificação que o equipamento está instalado conforme o fabricante recomenda é suficiente para comprovar que este se encontra sob controlo. A função da qualificação será verificar ainda se todas as calibrações apresentam o resultado “Apto” ou equivalente para a data executada e verificar a existência de toda a documentação. De seguida é necessário agrupar num único documento todos os códigos internos que identificam os manuais e outros documentos associados ao equipamento, bem como os relatórios de calibração, e de todos os restantes procedimentos relacionados com o equipamento (manutenção, limpeza, operação).



Figura 5.7. Misturador em V (retirada de [21]).

5.2.3. Controlo básico

Este tipo de controlo é praticado em casos de equipamentos com baixa complexidade e que não apresentem criticidade no produto acabado.

Durante o processo de fabricação de comprimidos, o operador retira periodicamente amostras dos mesmos e pesa para obter um primeiro *feedback* acerca da produção. As balanças usadas nestas situações (ver figura 5.8) são passíveis de integrar um controlo deste género. São postas em funcionamento com apenas a realização de calibrações, estando inequivocamente identificadas por códigos internos e com a respetiva documentação em ordem.



Figura 5.8. Balança com campânula existente na Farmalabor.

5.2.4. Boas práticas de engenharia (GEP)

Esta prática é executada nos casos de equipamentos com alguma complexidade que, no entanto, não afetam a qualidade do produto. Pode ser dado o exemplo dos porta-paletes. São equipamentos que em nada afetam a forma como a produção é realizada, contudo apresentam sistemas hidráulicos que necessitam de manutenções preventivas para garantir que tudo funciona sem falhas, podendo ainda integrar balanças de controlo. O único ponto crítico no âmbito das GMP será o seu material de fabrico que nesta indústria deve ser aço inoxidável.



Figura 5.9. Porta paletes com balança integrada (retirada de [22]).

6. SISTEMAS AVAC

Os sistemas AVAC ostentam uma importância bastante significativa na indústria farmacêutica. Apesar de se poder considerar que apenas afetam de forma indireta o produto final, são eles que controlam cinco variáveis essenciais:

1. Pressão;
2. Temperatura;
3. Humidade relativa;
4. Renovações de ar;
5. Qualidade do ar.

Os funcionamentos destes sistemas apresentam diversas características que variam consoante as necessidades. Uma das principais a ter em conta é a proporção ar novo/ar recirculado:

- Sistemas que funcionem com 100% de ar novo, 0% ar recirculado: todo o ar que tratam provém do exterior.
- Sistemas que funcionem com um rácio diferente do anterior, efetuam o retratamento de parte do ar extraído das zonas climatizadas juntamente com ar novo, proporcionando assim diminuições nos gastos energéticos.

6.1. Pressão

A pressão nas salas é um fator vital para evitar contaminações cruzadas (mistura de matérias primas de diferentes produtos). Obter um diferencial de pressão negativo destas em relação às áreas adjacentes, nomeadamente corredores e antecâmaras, é um ponto crítico. Este valor deverá ser medido com as portas fechadas pois quando estas são abertas o diferencial anula-se. A teoria diz que o ar desloca-se no sentido da maior pressão para a menor. Na prática, considerando um corredor como área adjacente a uma sala de produção,

se a pressão no interior da mesma for inferior à do corredor, existirá um fluxo de ar deste para dentro da divisão através de áreas de passagem como as frestas das portas. De uma forma genérica, numa instalação fabril farmacêutica com diversas salas de produção, o corredor será a zona mais “limpa” pois nenhuma matéria prima estará a contaminar essa zona comum.

Para evitar estas contaminações cruzadas é criado um regime de pressões em “cascata” (ver figura 6.1), gerando valores de pressão mais altos nas zonas “limpas”, baixando gradualmente para as zonas suscetíveis de contaminar. Assim, sendo ΔP a diferença de pressão entre duas zonas, tem-se que:

$$\Delta P = Pressão_{zona\ 1} - Pressão_{Corredor} < 0 \quad (6.1)$$

$$\Delta P = Pressão_{zona\ 2} - Pressão_{zona\ 1} < 0 \quad (6.2)$$

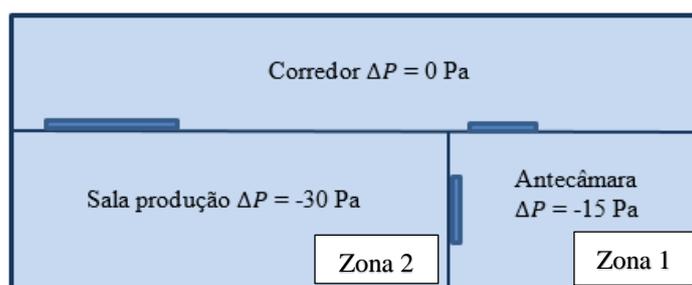


Figura 6.1. Representação de regime de funcionamento com diferencial de pressões em “cascata”.

O valor diferencial de pressão mínimo que assegura a contenção do ar entre espaços adjacentes é de 2,5 Pa [23]. A Farmalabor estabeleceu internamente que o critério de aceitação para este diferencial entre duas áreas confinantes seria um valor dentro da gama [5, 20] Pa.

6.2. Temperatura

Esta variável implicará na qualidade do produto final especialmente se em algum momento o produto final e o ar ambiente entrarem em contato, mas não só. A alteração na qualidade dependerá de fatores como a sensibilidade do produto a ser fabricado e a variação sentida em relação à sua temperatura estável. Existe ainda o fator do conforto do trabalhador

que deverá ser tido em conta. A temperatura é controlada pelo sistema AVAC através de baterias de arrefecimento e aquecimento. O critério de aceitação estabelecido internamente é $21\pm 2^{\circ}\text{C}$.

6.3. Humidade

A humidade relativa é uma variável que está bastante relacionada com a temperatura, correspondendo à quantidade de água existente no ar em relação à quantidade de saturação para as mesmas condições de pressão e temperatura. Apesar de existir relação entre estes dois pontos críticos, temperatura e humidade, não basta manter o controlo apenas sobre um deles. A humidade tem grande influência na produção. Pode-se dar o exemplo da produção de cápsulas que se não for efetuada em ambientes com humidades relativas baixas, poderá provocar a quebra da cápsula (figura 6.2.) aquando do encaixe.



Figura 6.2. Cápsula de pellets (retirada de [24]).

De forma a controlar esta variável, o sistema AVAC deverá ser composto por pelo menos um desumidificador para secar o ar, diminuindo assim a humidade relativa, e ainda um ou mais sistemas de injeção de vapor para permitir aumentar a humidade relativa. O critério adotado pela empresa são valores de humidades relativa abaixo de 45%, contudo existem salas que estão preparadas para trabalhar abaixo de 30%.

6.4. Renovações de ar

Este valor está interligado com o caudal insuflado numa sala, e é tido em conta como critério de aceitação para o ar a insuflar. O valor a praticar depende de vários fatores: nível de filtração do ar, partículas geradas durante as operações, partículas geradas pelos operadores, cargas térmicas dentro da sala e outros. O cálculo deste parâmetro é feito da seguinte forma:

$$\frac{\text{Renovações}}{\text{Hora}} = \frac{\text{Caudal insuflado na sala}}{\text{volume da sala}} \frac{\frac{\text{m}^3}{\text{hora}}}{\text{m}^3} \quad (6.3)$$

As renovações poderão variar entre as 6 e 20 por hora [25]. Na Farmalabor, a maioria das salas apresenta um mínimo de 15 renovações/hora.

6.5. Qualidade do ar

Na indústria farmacêutica o ar é o principal meio de contaminação. É por isso importante que, a partir do sistema AVAC, seja insuflado ar livre de partículas e microrganismos. O nível de filtração a que se sujeita o ar, desempenha um papel muito importante para prevenir contaminações [25]. Além disso, e como já foi referido, é necessário praticar um número de renovações/hora adequado. Para esse efeito, os sistemas de tratamento de ar destinados a esta indústria deverão apresentar antes da insuflação nas salas, unidades terminais de filtração com filtros de alta eficiência (HEPA). Com este método não são retidas apenas as partículas com dimensões superiores ao espaçamento entre as fibras, como acontece no caso das peneiras. Este tipo de filtragem é capaz de reter partículas com dimensões de 0,3 µm com eficiências de superiores a 99,7%. Existem dois métodos preponderantes neste processo de filtragem que são a intercepção e o impacto. No primeiro método, as partículas aderem às fibras do filtro à passagem por este, já no segundo método as partículas de grandes dimensões são impedidas de trespassar as fibras.

O critério de aceitação adotado pela empresa, a nível de partículas para que uma zona limpa seja validada rege-se pelas GMP's (tabela 6.1), correspondendo à classe D. No que respeita a critérios microbiológicos o critério de aceitação é a obtenção de um valor inferior a 200 UFC/m³ (unidade de formação de colônias por metro cúbico). Ambos os testes são realizados em condições de repouso.

| Classificação | Em repouso | | Em operação | |
|---------------|--|--------|-------------|--------|
| | 0,5 µm | 5 µm | 0,5 µm | 5 µm |
| GMP | 3520 | 20 | 3520 | 20 |
| Classe A | 3520 | 29 | 352 000 | 2 900 |
| Classe B | 352 000 | 2 900 | 3 520 000 | 29 000 |
| Classe C | 3 520 000 | 29 000 | | |
| Classe D | 3 520 000 | 29 000 | | |
| Classe E | Salas pertencentes à área de produção, que não se encontram classificadas. | | | |
| Classe G | Salas gerais, não pertencentes à área de produção. | | | |

Tabela 6.1. Concentração máxima de partículas (partículas/m³) para as diferentes dimensões, segundo as GMP's.

7. QUALIFICAÇÃO DE SISTEMAS AVAC

Ao longo do estágio foram desenvolvidas qualificações a diversos equipamentos inseridos na produção. Contudo, esta dissertação está focada num tipo de qualificação em particular, sistemas AVAC. Estes equipamentos são de uso geral e não são específicos da indústria farmacêutica. Desenvolvendo este tema nesta dissertação e tratando-se de um documento de acesso aberto, permite o interesse a um grupo de pessoas mais vasto. Em termos de confidencialidade também se torna mais preferível para a empresa a análise de um equipamento não específico.

7.1. Sistema AVAC – Código interno *EAP.SST.HVCX.0022*

O sistema em causa foi instalado com vista a responder às necessidades produtivas que resultam da expansão da fábrica executada em duas fases. É importante referir que a complexidade deste novo sistema é superior a qualquer um dos outros anteriormente instalados.

Uma empresa externa está responsabilizada pela instalação do sistema que terá de ser capaz de efetuar a climatização e tratamento de ar em oito novas zonas na secção dos sólidos (ver figura 7.1 e 7.2): quatro novas salas (11, 12, 13 e 14) a que estão associadas quatro antecâmaras de forma a reduzir riscos de contaminação (11 A, 12 A, 13 A e 14 A).

A validação deste sistema engloba a sua instalação de acordo com o previsto nos desenhos e especificações técnicas, a confirmação do funcionamento correto dos equipamentos associados e ainda a verificação da sua capacidade de atingir os parâmetros pré-definidos nas zonas a climatizar, a que correspondem qualificações IQ e OQ.

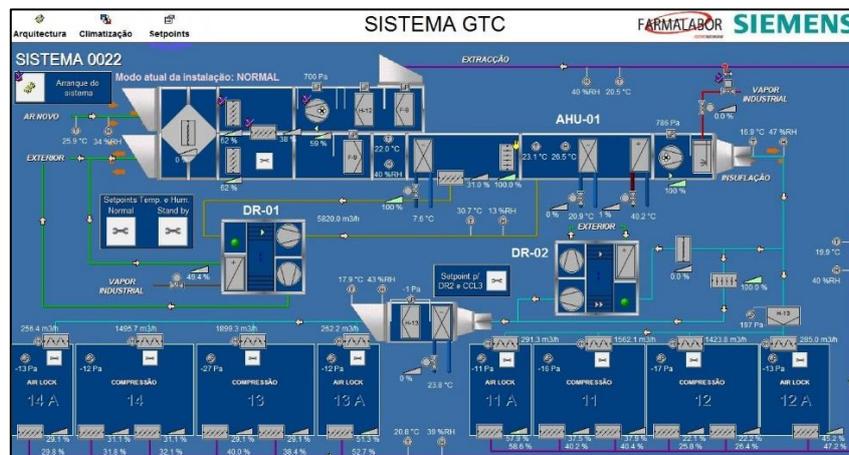


Figura 7.1. Diagrama de funcionamento do sistema a ser qualificado (retirada de [26]).

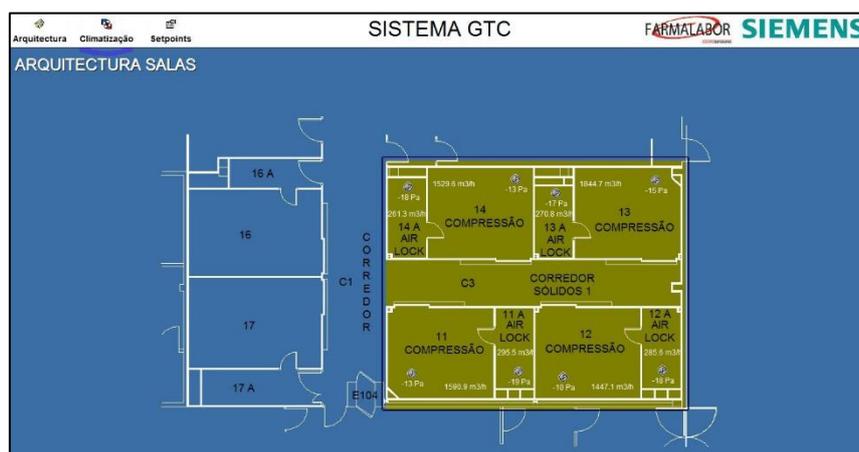


Figura 7.2. Arquitetura das salas a climatizar pelo sistema a ser qualificado (a verde) (retirada de [26]).

7.1.1 User requirement specifications - URS

O URS para o sistema em causa foi elaborado pelo Engenheiro Nuno Mendonça, diretor fabril da Farmalabor. É aqui apresentada uma síntese do documento, seguindo o mesmo na íntegra no anexo B.

O primeiro requisito delineado é a integração de todo o sistema AVAC num centro de comando, que permita controlar todas as variáveis necessárias e visualizar o histórico das mesmas, a partir de um computador dedicado. Assim, deve estar bem visível e definido onde estabelecer os set-points para temperaturas, humidades relativas, pressões diferenciais e quaisquer outros significantes.

O sistema deve apresentar dois modos de funcionamento: normal e *stand-by*. O modo normal corresponde ao funcionamento comum da máquina durante o horário fabril, em que todas as variáveis necessitam de ser controladas. O modo *stand-by* é caracterizado por condições de operação menos exigentes em termos de controlo de temperatura, humidade e caudal, no entanto é necessário manter um valor mínimo de renovações de ar por hora. É imperativo que a pressurização das salas seja mantida durante este modo de funcionamento de forma a evitar qualquer contaminação.

Deve ser possível o funcionamento com três tipos de proporção de ar novo/ar recirculado:

1. 100% ar novo – para eventuais necessidades de renovações totais do ar das salas;
2. Recirculação fixa de ar novo – é definida a proporção de ar novo requerida num *set-point* e o sistema cumpre sempre essa especificação;
3. atuação modulante – é fornecido em *set-point* um valor para a proporção mínima de ar novo a utilizar entre 20% e 100% (nunca poderá utilizar mais de 80% do ar de retorno devido a questões de renovação de ar das salas). No entanto, o sistema deverá apresentar programado um algoritmo que permita utilizar uma maior quantidade de ar novo quando as condições exteriores forem mais favoráveis que as de retorno. O intuito deste modo é reduzir o consumo energético com o sistema a ser capaz de prever a possibilidade de *free-cooling* (possibilidade reduzir custos energéticos tirando partido da diferença de temperaturas entre o ar exterior e o ar de retorno, minimizando o uso de sistemas de arrefecimento [27]).

Apenas através da variação da velocidade dos ventiladores de insuflação e extração é que deverá ser possível variar o caudal total a circular, sendo que é imperativo que o mesmo seja validado, uma vez que é obtido de forma indireta. Em todas as salas deve ser definido um valor mínimo de insuflação para se cumprir com as renovações estabelecidas.

A pressão diferencial deve ser controlada imperativamente pelos registos de extração, sendo estes do tipo volume de ar variável (VAV). Este tipo de registo adapta-se às

condições necessárias. No caso, varia o volume de ar a extrair da sala de forma a manter os diferenciais de pressão dentro da gama de valores aceitáveis. Os registos de insuflação deverão ser do tipo volume de ar constante (CAV) uma vez que o controlo dos diferenciais nunca deverá ser feito por estes, garantindo assim sempre as renovações mínimas. Deverá ser programado um atraso nos VAV de forma a evitar a adaptação desnecessária destes aquando da abertura momentânea de portas.

Deverá ser instalado um recuperador de calor de fluxos cruzados com *by-pass* associado, que permita que quando a diferença de temperaturas entre o ar de retorno e o ar exterior seja significativa, seja utilizada parte da energia sensível do ar de extração das salas. Quando essa diferença não for suficiente, o fluxo faz-se pelo *by-pass*.

É necessário existir a possibilidade de funcionamento das salas com humidades relativas diferentes. As salas 13 e 14, e respetivas antecâmaras, poderão necessitar de funcionar a humidades inferiores ao normal. Para isso, é proposto pelo Engenheiro Nuno Mendonça, o acesso a um 2º *set-point* apenas para estas salas. Quando ativo, o fluxo para estas divisões passará por um desumidificador extra e uma bateria de frio de forma a diminuir o eventual aumento de carga sensível resultante da passagem pelo equipamento. Quando o *set-point* apresentar o estado *OFF*, o fluxo faz-se passar por um *by-pass*.

Para os dias que é necessário humidificar o ar de insuflação, devido a humidades relativas exteriores baixas, deverá ser instalada uma secção de humidificação através da injeção de vapor industrial.

7.1.2 Elaboração do protocolo

Após a instalação do sistema foi elaborado o protocolo de qualificação, a partir de um *template* aprovado pela empresa. Este documento efetuou-se consoante as especificações descritas no URS e toda a documentação enviada pela empresa responsável pelo projeto (desenhos, descrição técnica dos componentes, memória descritiva, etc.). Este protocolo é dividido em capítulos a que correspondem verificações (ver exemplo figura 7.1). Uma verificação é constituída por diversos testes que necessitam de obter todos resultado conforme os critérios de aceitação, ou melhor para que esta seja aprovada. No fim de todos os testes realizados e após terem sido registados eventuais comentários, confirma-se a

aprovação ou não aprovação da verificação, assina-se e data-se a folha. No caso da verificação não ser aprovada é necessário abrir um desvio relativo ao(s) teste(s) que não está em conformidade.

7.1.2.1 Qualificação da instalação

Nesta etapa, para além das verificações documentais, são realizadas verificações nos locais de instalação dos equipamentos, registando-se números de série e qualquer outra informação pertinente que as placas de identificação possam conter. A qualificação da instalação deu-se início com os ensaios de arranque de obra. Esta peritagem consistiu na verificação física da instalação de atuadores e equipamentos assim como a visualização do seu correto funcionamento. Com a presença e auxílio de um colaborador da empresa responsável pela programação do sistema, e com recurso a um computador, foram testados sinais dos equipamentos a verificar. No caso dos registos de insuflação e extração nas condutas e na UTA, foi necessário verificar fisicamente que todos eles respondiam de forma correta ao sinal enviado. O sinal varia entre 0 volts e 10 volts, fazendo o registo abrir totalmente quando este é máximo e fechar quando é mínimo. Este teste permitiu retificar registos que se apresentavam com as ligações trocadas no quadro de controlo, abrindo ou fechando aquando do envio do sinal para um atuador distinto. Com os desumidificadores, o processo foi o inverso. Efetuou-se a ligação elétrica no equipamento, verificando se o sinal que chegava ao computador correspondia ao máximo.

O documento relativo a esta parte está dividido em cinco capítulos (ver figura 7.3):

No primeiro capítulo é verificada a existência de documentação pertinente.

No segundo capítulo são descritas as especificações técnicas dos componentes que estão mencionados nos documentos do projeto. É realizada em campo a verificação se todos os equipamentos instalados estão de acordo com essas mesmas especificações.

No terceiro capítulo são verificadas, com a participação de técnicos formados com formação específica, as ligações elétricas e hidráulicas conforme os diagramas

fornecidos pela empresa responsável pela instalação bem como se as dimensões de todas as condutas estão de acordo com os desenhos de projeto.

O quarto capítulo é composto pela verificação das salas, uma vez que está definido que estas fazem parte deste sistema a qualificar, sendo necessário verificar os difusores de ar instalados, a tipo de iluminação e outros componentes.

O quinto e último capítulo desta fase é composto pela verificação dos relatórios de calibração dos componentes de controlo do sistema, averiguando se apresentam o resultado “Apto” ou semelhante e efetuando ainda o registo dos códigos dos documentos.

A figura 7.3 apresenta de forma esquematizada a organização do documento que serve de evidência às atividades de qualificação da instalação.

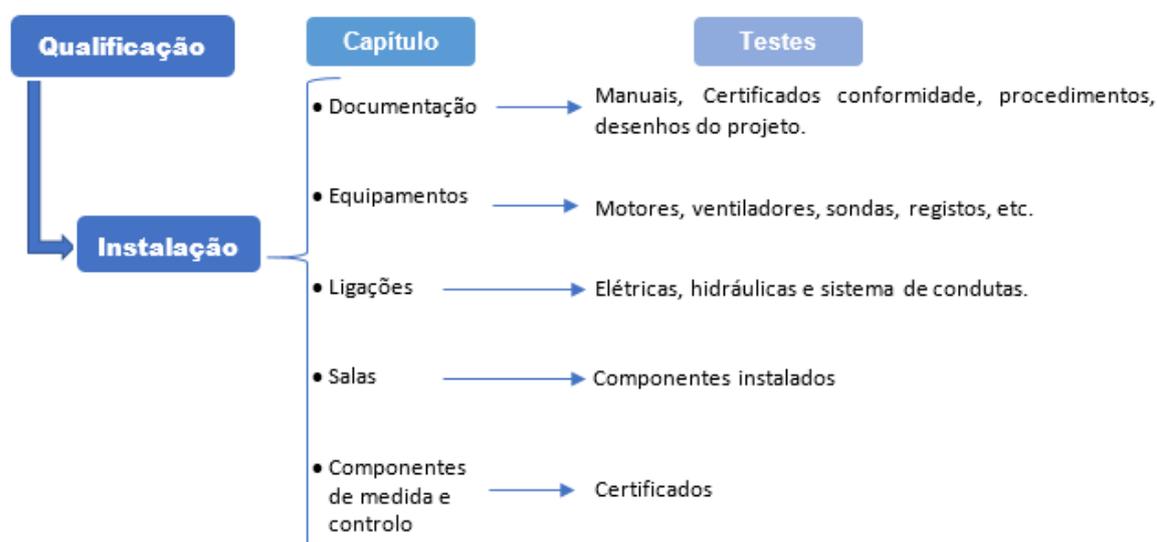


Figura 7.3. Organização do documento “Qualificação da instalação”.

- **Documentação**

Neste capítulo foi efetuada uma verificação à documentação existente e à necessidade de criação de novos documentos. Foi aberto um desvio devido à falta de manuais dos equipamentos e certificados de conformidade. Para a resolução do mesmo foi proposto o contato com a empresa responsável pela instalação do sistema para que estes sejam fornecidos.

Os diagramas de projeto e instalação existem, tendo sido efetuado o registo dos códigos que os identificam inequivocamente.

- **Equipamentos**

Foi verificado que todos os equipamentos previstos no projeto para instalação foram instalados através do acompanhamento de ensaios de arranque de obra.

- **Ligações**

Foram verificadas as ligações elétricas e hidráulicas com a consequente abertura de um desvio devido à inexistência de ligações à terra de equipamentos e esteiras de cabos. Trata-se de uma questão de segurança que necessita de ser resolvida de forma célere. Este tipo de ligações permite um escape seguro da energia elétrica quando ocorrem grandes descargas.

Relativamente às dimensões das condutas, três apresentavam dimensões inferiores às de projeto tendo sido abertos respetivamente três desvios. Estes foram fundamentados pelo responsável de obra, afirmando que existiam limitações de espaço. Foi verificado que as condutas em causa são capazes de permitir o fluxo de caudal necessário. O desvio ficou devidamente justificado.

- **Salas**

As verificações executadas às salas resultaram na abertura de oito desvios, um por sala. Está prevista a instalação de filtros do tipo M5 (tipo fino) nas grelhas de extração presentes nestas divisões, no entanto estavam instalados filtros G4 (tipo grosseiro). Apesar de ser um desvio pertinente, não é implicativo na qualidade do produto final uma vez que estes filtros estão colocados com vista a evitar a contaminação das condutas de extração. Qualquer contaminação possível devida à deficiente filtragem à saída do ar das salas é anulada devido à existência de um filtro HEPA instalado na unidade de extração final que anula o risco de contaminação cruzada.

- **Componentes de controlo**

Aquando da execução desta verificação foi detetado que não estavam executadas as calibrações necessárias. Os componentes que controlam o funcionamento do sistema AVAC, dando ordem para aquecer/arrefecer o ar a insuflar e/ou aumentar/diminuir a humidade relativa do mesmo, carecem de calibração.

Existem duas sondas de temperatura e humidade que necessitam ser calibradas. Estas estão instaladas nas condutas de extração de ar das salas 11, 11 A, 12, 12 A e das salas 13, 13 A, 14, 14 A. É a partir do valor de retorno obtido destas sondas que se efetuará o ajuste destas variáveis.

Sendo a qualidade do ar outro fator crítico é necessário verificar quando se deve fazer a troca dos filtros HEPA instalados à priori da insuflação das salas. As caixas que contêm estes filtros estão providas de componentes que medem diferenciais de pressão. Quando o diferencial atinge um valor considerado não praticável é necessário efetuar a substituição do filtro pois encontra-se colmatado. Nestas condições, a capacidade filtrante poderá ser reduzida e o funcionamento do sistema é sobrecarregado, uma vez que é necessário um maior esforço dos ventiladores para manter o fluxo desejado. A esta situação poderá ser associada um sobre carregamento dos sistemas de arrefecimento e aquecimento pois poderá existir perdas de cargas sensíveis nestes mesmos filtros.

7.1.2.2 Qualificação da operação

A qualificação da operação deste sistema é caracterizada por um conjunto de testes mais práticos. O documento está dividido em 3 capítulos (ver figura 7.4):

O primeiro capítulo é caracterizado pelos ensaios efetuados nas salas climatizadas pelos sistemas. Apresenta testes de caudal, qualidade do ar e diferencial de pressões.

O segundo capítulo permite verificar a integração de todo o sistema no *software* de gestão técnica centralizada. Apresenta testes de acesso às funcionalidades, verificações de início de funcionamento e paragem aquando do agendamento e modos de funcionamento.

No terceiro e último capítulo, efetuam-se simulações de mal funcionamento de equipamentos e verificação se os respetivos alarmes são dados.

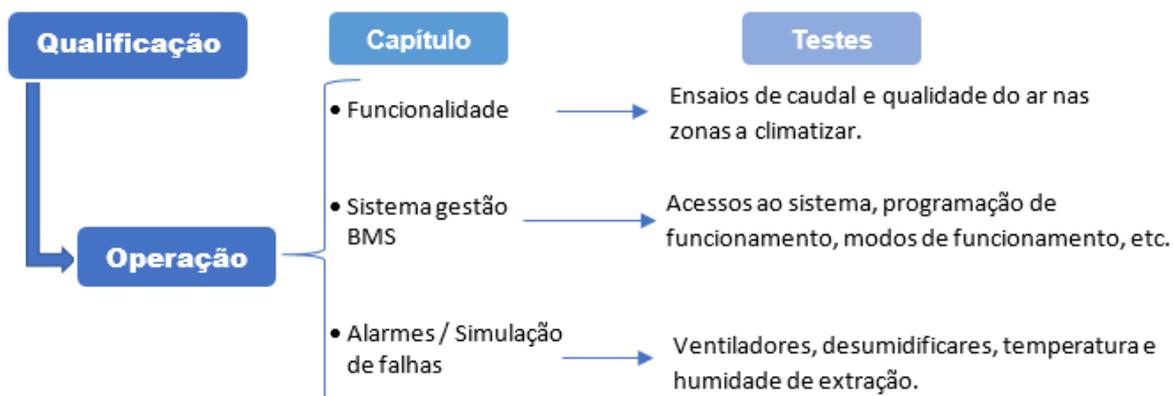


Figura 7.4. Organização do documento “Qualificação da operação”.

- **Funcionalidade**

Os primeiros testes realizados no âmbito da funcionalidade foram os de controlo dos caudais insuflados nas salas e da qualidade do ar (ver figura 7.5). Foi contratada uma empresa acreditada para a medição de todos os valores envolvidos. Como critério de aceitação para o caudal insuflado tem-se 20 renovações/hora. Todas as zonas climatizadas estavam fora deste requisito obtendo apenas cerca de 15 renovações/hora. Foram abertos desvios considerados relevantes. Apesar do motor de insuflação estar a funcionar no regime máximo, o caudal total insuflado não era suficiente. No entanto, os valores obtidos eram suficientes para manter uma boa renovação do ar da sala. Prova disso foram os resultados dos testes feitos à qualidade do ar (medição de partículas e microrganismos). Os desvios foram resolvidos aumentando o regime máximo de frequência de funcionamento do motor de insuflação.



Figura 7.5. Medição de caudal num difusor de uma sala de fabrico na Farmalabor.

Esta verificação também permitiu detetar que as pressões diferenciais durante o funcionamento diurno são muito inconstantes, atingindo por vezes picos demasiado elevados para serem considerados aceitáveis.

Estão instalados individualmente à entrada das salas, transmissores de pressão diferencial (atender figura 7.6.). Se algum dos valores sai do intervalo aceitável é enviado um aviso ao sistema de gestão AVAC, que efetua a modulação de forma automática dos registos de extração de ar das salas, aumentando ou diminuindo assim o caudal a ser retirado destas.



Figura 7.6. Transmissor de pressão diferencial instalado à entrada de uma sala de fabrico.

Assim que uma porta é aberta, mesmo que momentaneamente, os registos de extração reagem de imediato, criando um período de instabilidade nos diferenciais de pressão. No URS está referido a eventual necessidade de programação de um *delay* na reação dos VAV's, de forma a evitar esta situação instável.

Comparando as pressões diferenciais sentidas na sala 14 em regime noturno (figura 7.7) e em regime diurno (figura 7.8) é perceptível a diferença na estabilidade dos valores. É visível na figura 7.7 que ocorre uma instabilidade entre as 8h00m e as 8h15m, altura que começam a circular pessoas na zona de produção.

Foi aberto um desvio que justifica o comportamento instável dos diferenciais de pressão diurno com a abertura de portas. Foi justificado pelo programador do sistema que os registos já apresentam uma resposta lenta seguindo a sugestão dada responsável de obra da Farmalabor, no entanto esse atraso de tempo não é suficiente havendo a necessidade de ser alterado.

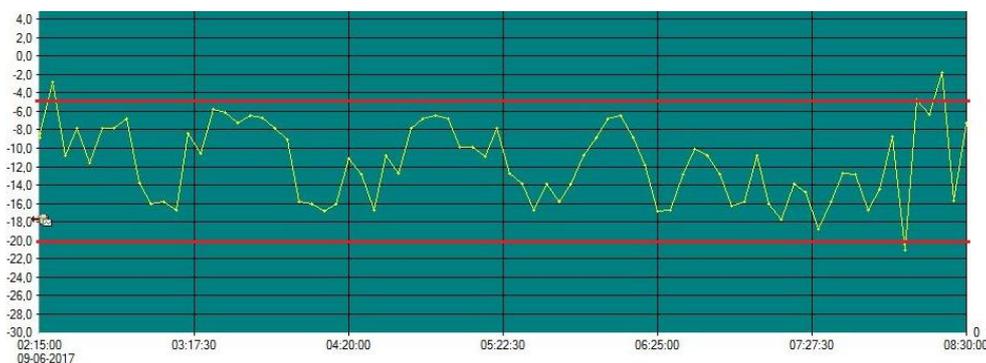


Figura 7.7. Registo das pressões diferenciais da sala 14 na noite de 9 de junho de 2017, com representação dos valores limite inferior e superior a vermelho. Funcionamento noturno. Comportamento aceitável (retirada de [26]).

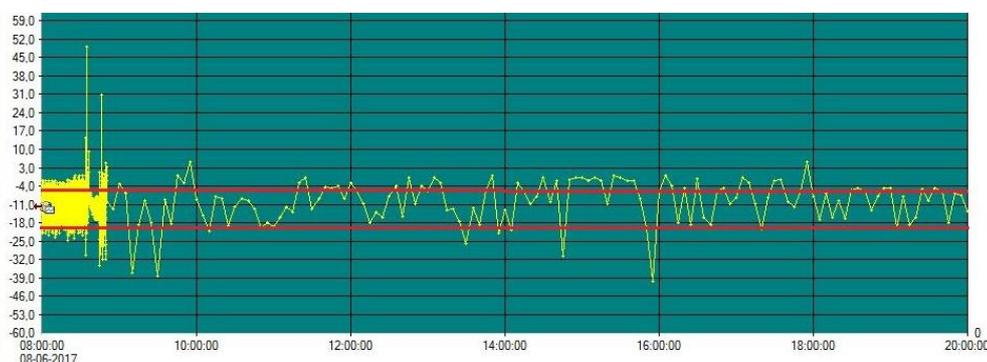


Figura 7.8. Registo das pressões diferenciais da sala 14 no dia 8 de junho de 2017, com representação dos valores limite inferior e superior a vermelho. Funcionamento diurno. Comportamento inaceitável (retirada de [26]).

- **Sistema de gestão técnica centralizada (GTC)**

O sistema de gestão técnica centralizada está integrado num computador no departamento de manutenção dedicado ao controlo de todas as variáveis dos sistemas AVAC. É apresentado um diagrama (ver figura 7.1), com todos os equipamentos no ecrã e a partir deste é possível controlar todas as variáveis e visualizar o estado de funcionamento.

O URS requer a existência da indicação do caudal real total insuflado nas salas. Em condições perfeitas, este resultaria da soma dos caudais insuflados por sala. No entanto, poderão existir fugas nas condutas que acrescidas dos erros associados aos registos poderão resultar num valor irreal. Foi aberto um desvio para este caso, propondo o pedido de

orçamento a uma empresa externa para a instalação de um transmissor de caudal na conduta de insuflação.

No diagrama de funcionamento, está representado o recuperador de fluxos cruzados e o *by-pass* associado. Este componente tem o intuito de aproveitar parte da carga sensível do ar de extração que vai para o exterior, ao cruzá-lo com o ar-novo (sem se tocarem fisicamente). Quando a diferença de temperaturas entre estes dois é inferior a um *set-point*, o fluxo deveria ser feito pelo *by-pass* uma vez que não trás vantagem o uso do recuperador. Constatou-se que o funcionamento estava invertido, ou seja, o *by-pass* fechava quando a diferença era inferior ao *set-point*, sendo o fluxo efetuado pelo recuperador. Foi aberto um desvio com solução proposta de contactar a empresa responsável pela programação do sistema.

Foi verificado que os registos de insuflação individuais das salas necessitam de ser ajustados via tentativa erro para que o caudal dentro da sala seja o de projeto, consequentemente, o *set-point* fornecido no sistema não corresponde à realidade. Da mesma forma, o valor real transmitido pelo diagrama não é o real. Foi aberto um desvio para esta situação com a solução proposta de contactar a empresa responsável pela programação.

Não foi possível executar testes ao nível da modulação dos registos com vista à poupança energética. As condições ambientais exteriores, pela altura da realização dos testes, eram sempre mais desfavoráveis que o ar de retorno devido às temperaturas exteriores altas. Usando quantidades de ar novo maiores causa-se um aquecimento do ar a insuflar. O ar extraído das salas necessita de ser arrefecido por esta altura e não aquecido. Desta forma, o sistema procura usar sempre o mínimo de ar novo possível. Sugere-se que os testes sejam executados numa estação do ano mais fria.

- **Alarmes / Simulação de falhas**

Através de paragens forçadas dos equipamentos de desumidificação e dos variadores de velocidade dos ventiladores de insuflação e extração, verificou-se que os respetivos alarmes são dados no diagrama de funcionamento. Da mesma forma que a temperatura e humidade de extração do ar das salas, apresenta alarme ativo, sendo dado da mesma forma no diagrama de funcionamento (ver figura 7.1).

7.1.2.3 Relatório de desvios

Tratando-se de uma instalação recente é natural a existência de alguns desvios a reportar. Foram abertas não conformidades a nível da qualificação da instalação estando todas resolvidas ou devidamente justificadas aquando do término do estágio, com exceção da documentação de alguns equipamentos.

Na qualificação da operação os desvios abertos estão por resolver. São desvios pertinentes ao nível de consumo energético e de controlo de variáveis. No entanto, está comprovado que as salas apresentam as condições necessárias para produção, não havendo risco de a qualidade do produto não ser a requerida por motivos de climatização ou tratamento do ar.

O ponto mais crítico são os diferenciais de pressão instáveis. O risco de contaminação cruzada derivada desta situação é minimizado graças à existência de antecâmaras.

A instalação do sistema foi executada por uma empresa externa à Farmalabor, à qual já tinha sido contactada aquando do término do estágio com vista à resolução de todos os desvios. Todavia, ainda não foi fornecida resposta às situações levantadas. Existe ainda o entrave que esta empresa subcontratada contratou uma segunda para a programação do sistema GTC. A envolvência destas várias empresas torna a resolução de problemas mais morosa.

8 CONCLUSÃO

A indústria farmacêutica insere-se na categoria de indústria limpa e segue por isso normas de funcionamento muito específicas. A legislação obriga ao cumprimento das GMP, sujeitando as empresas deste género a auditorias por parte de autoridades reguladores com o objetivo de avaliar o cumprimento de todas as diretrizes. Uma dessas diretrizes implica a execução de tarefas de qualificação e validação de equipamentos.

Uma qualificação concisa a um equipamento utilizado num processo de fabrico apresenta um impacto importante na qualidade do produto final, embora seja um trabalho que muitas vezes possa passar despercebido. Esta atividade garante que o sistema em causa é capaz de operar de forma consistente dentro dos limites pré-estabelecidos.

Como proposto no plano de estágio, foram executadas atividades diversas, entre as quais qualificações. Os equipamentos alvo de qualificação (IQ e OQ) durante este período foram:

- Uniclave 77 (esterilizador vertical a vapor) – departamento garantia da qualidade;
- Uniclave 88 (esterilizador vertical a vapor) - departamento garantia da qualidade;
- Fette 1200C (máquina de compressão) – secção fabril;
- Fette 1200i (máquina de compressão) – secção fabril;
- Fette P1200 (máquina de compressão) – secção fabril;
- 4 x Servolift HC (coluna elevatória) – secção fabril;
- Novo sistema AVAC - piso técnico / nova zona de produção de sólidos;
- Sistema AVAC – piso técnico / zona dos cremes.

Não foi realizada a qualificação de design pois tratam-se de equipamentos já existentes nas instalações, não havendo por isso necessidade dessa qualificação. No caso do novo sistema

AVAC também não foi executada pois a obra já se apresentava em andamento no momento da chegada do autor desta dissertação ao estágio.

Para além das qualificações referidas, efetuou-se uma verificação documental a equipamentos críticos no processo, mas de baixa complexidade:

- 2 x Aeromatic ST 30 (estufa de leite fluido) – secção fabril;
- Bacia de revestimento R. Morandi – secção fabril;
- Bacia Superma – secção fabril.

Sugere-se que, de forma a retirar o maior partido deste tipo de atividade, se implemente na fábrica uma equipa responsável pelas qualificações dos equipamentos. Esta adição poderá traduzir-se em melhores condições de segurança para o produto a produzir e para os próprios operadores, diminuir tempos de paragem de máquinas e uma melhor organização de toda a documentação relativa aos processos de fabrico. O aumento da credibilidade e transparência que a empresa irá transmitir a clientes através desta atividade deverá ser um fator a ter em consideração. De forma a que os tempos de paragem nos equipamentos não sejam incrementados devido a eventuais necessidades de verificações com o equipamento parado, sugere-se que exista uma coordenação com a equipa de manutenção. Assim, utilizando o plano de manutenção preventiva como base, poderá minimizar-se o impacto negativo de uma qualificação num equipamento evitando paragens extras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Apifarma, 2014 "A indústria farmacêutica em Portugal. Saber investir, saber inovar 75 anos".
- [2] Grupo Medinfar, (2014). Acedido a 8 de Maio de 2017 em <http://www.medinfar.pt/farmalabor/>.
- [3] “Missão e política da Farmalabor”.
- [4] J. P. S. Dias, “História da farmácia em Portugal.” Acedido a 4 de março de 2017 em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1900
- [5] L. Portela, (dezembro de 2014), “Saber investir, Saber inovar 75 anos – Apifarma” em “Indústria farmacêutica em Portugal: Uma aposta de futuro,” páginas 34–36.
- [6] J. M. dos Santos, (dezembro de 2014), “Saber investir, Saber inovar 75 anos – Apifarma” “A indústria farmacêutica em Portugal: Perspectiva histórica,” páginas 69–143.
- [7] Apifarma, (2016), “A indústria farmacêutica em números.”
- [8] European Commission, (2015) “50 years of EU pharmaceutical legislation,” acedido a 3 de maio de 2017 em: http://ec.europa.eu/health/human-use/50years_en.
- [9] “EN L 262/22 Official Journal of the European Union - Legislation”, (2003).
- [10] “Eudralex - Volume 4”, (2011) acedido a 22 de abril de 2017 em: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- [11] European Commission, EudraLex - Volume 4 - Capítulo 1, (2013).
- [12] “EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.” Acedido a 20 de abril de 2017 em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf.
- [13] S. J. Wisniewski, “IQ, OQ, PQ,” 2009, p. Tab A.
- [14] R. Girão e R. Tempero, “Qualificação de equipamentos e sistemas - Telstar,” (2012).
- [15] “Eudralex - volume 4 anexo 15”, (1 de outubro de 2015), página 2.
- [16] D. Kneat e S. Prasad, “The Difference Between a FAT and a SAT,” (2012), acedido

-
- a 9 de junho de 2017 em: <http://www.kneat.com/2012/03/29/the-difference-between-a-fat-and-a-sat/>
- [17] Validation & Compliance Institute, “What is validation?”, (2014) acessado a 10 de junho de 2017 em: <http://www.vcillc.com/about-vci/what-validation>.
- [18] Dickson acessado a 14 de junho de 2017 em: <https://www.dicksondata.com/>
- [19] Fette, Validation tablet press P 1200-TSC, (1999).
- [20] EMD máquinas, “Punções e matrizes.” Acessado a 19 de junho de 2017 em: <https://www.emdmaquinas.com.br/>
- [21] TOPPINOX, “Misturador em V.” acessado a 19 de junho de 2017 em: <http://toppinox.com.br/project/misturador-em-v/>
- [22] Cachapuz, “Porta paletes PTM INOX D430.” Acessado a 13 de junho de 2017 em: <http://www.cachapuz.com/pt/product.asp?startAt=2&categoryID=1056>
- [23] ASHRAE, “Room Pressure for critical environments,” (2003), página 35.
- [24] Softigel, “Hard gelatin capsules.” Acessado a 10 de junho de 2017 em: <http://www.softigel.com/Technologies-Platform/Gel-Deliveries>.
- [25] W. H. Organization, “Supplementary guidelines on good manufacturing practices for HVAC”, (2005).
- [26] Computador dedicado departamento manutenção Farmalabor, “Sistema GTC Farmalabor.”
- [27] Airedale, “Free cooling.” Acessado a 27 de junho de 2017 em: <http://www.airedale.com/web/Products/Free-Cooling.htm>

ANEXO A – PLANO DE ESTÁGIO



PLANO INDIVIDUAL DE ESTÁGIO

ESTAGIÁRIO

NOME: Diogo Loureiro

PERÍODO DE A

DEPARTAMENTO: Manutenção e Equipamentos de Processo

TUTOR / ORIENTADOR: João Raposo

ACOLHIMENTO (se aplicável)

| DURAÇÃO <small>(dias)</small> | ÁREA | TEMA | RESPONSÁVEL |
|----------------------------------|------|--|-------------|
| | RH | Acolhimento e integração. | RH |
| | STIC | Sistema informático, adequado à área em que se insere. | STIC |

PLANO DE ACTIVIDADES – Orientação do Tutor

| DURAÇÃO | PLANO DE APRENDIZAGEM |
|---------|--|
| 6 Meses | <p>Apresentação do plano de formação ao estagiário face aos objetivos do estágio</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciar o conhecimento sobre a mecânica e funcionamento das máquinas intervenientes na produção farmacêutica. <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Elaboração de documentação de suporte (SOP) para a montagem, afinação e desmontagem de formatos associados; 2. Iniciar o conhecimento sobre a qualificação de equipamentos de acordo com as normas em vigor. <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Elaboração de protocolos de qualificação. 3. Iniciar o conhecimento sobre a manutenção preventiva dos equipamentos. <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Elaboração de planos de manutenção preventiva. |

DIRECÇÃO DE RECURSOS HUMANOS

ANEXO B – URS SISTEMA HVAC SÓLIDOS (SMP)

URS Sistema HVAC Sólidos (SMP)

O sistema HVAC é controlado através do centro de comando BMS SIEMENS disponível no departamento de manutenção da Farmalabor.

Todos os set-points sejam de caudal, temperatura, humidade relativa, pressão diferencial ou quaisquer outros, deverão ser introduzidos em áreas bem identificadas no diagrama gráfico da instalação.

O sistema deverá para além do set-point indicar o retorno ou medição real da grandeza proveniente do equipamento de campo, junto ao set-point respetivo.

Qualquer saída do sistema de comando poderá ser comutada do modo automático para modo manual. Enquanto no primeiro caso o sinal respetivo é controlado pelo algoritmo de controlo do sistema, no segundo o sinal é forçado a atingir um valor especificado pelo administrador do BMS. A comutação de um atuador para modo manual não invalida o funcionamento automático dos restantes.

Modo Normal e Standby (Energy Saving)

Modo Normal

O modo normal de funcionamento é utilizado durante a operação normal do sistema de HVAC e ativa todas as funcionalidades e os elementos de controlo de caudal, temperatura, humidade e pressão diferencial de acordo com os set-points principais definidos no BMS.

Modo Standby (Energy Saving)

O modo standby ativa um modo de funcionamento caracterizado por um conjunto de segundos set-points de caudal, temperatura e humidade menos exigentes, por forma a reduzir o regime de funcionamento e a demanda energética do sistema de

HVAC durante períodos mortos em que seja necessário manter a pressurização das zonas limpas e um volume mínimo de renovação de ar, mas não exista utilização efetiva das áreas climatizadas (durante o fim de semana).

Proporção Ar novo / Ar recirculado

O controlo da proporção de ar novo *versus* ar recirculado deverá exibir 3 modos de funcionamento:

1. 100 % ar novo – Através da seleção de um comando no BMS o sistema deverá operar no regime de 100% de ar novo; neste modo, o sistema garante que nenhum ar é recirculado. Neste modo o sistema fecha totalmente o registo AIR-FC02 e abre totalmente os registos AIR-FC01 e AIR-FC03.

2. Set-Point de Recirculação Fixo – O sistema posiciona os registos de ar novo *versus* ar recirculado (AIR-FC01; AIR-FC02; AIR-FC03) numa posição fixa correspondente ao set-point definido no BMS. (X% de ar novo e (1-X) % de ar recirculado). Neste modo o sistema não efetua qualquer modelação ou ajuste adicional dos registos.

3. Atuação modulante – Neste modo o sistema habilita um algoritmo que controla e posiciona automaticamente os registos de ar novo *versus* ar recirculado (AIR-FC01; AIR-FC02; AIR-FC03) por forma a minimizar o consumo energético da instalação. O algoritmo deverá prever a possibilidade de efetuar *free-cooling* quando as condições exteriores forem mais favoráveis que as do retorno. Neste algoritmo deve ficar estabelecido que a UTA não pode recircular a totalidade do caudal por uma questão de renovação do ar das salas. Assim, estabelecer-se-ia um nível mínimo de ar novo (eg: 20%) e o sistema de controlo da UTA selecionava a proporção de ar novo a aplicar por forma a reduzir o consumo energético dentro da banda de controlo (20% a 100%) disponível.

Controlo de Caudal

O controlo de caudal nas UTAs é conseguido através da variação de velocidade dos respetivos ventiladores. Para isso, o caudal deverá ser controlado por set-points independentes de caudal quer na seção de insuflação da UTA AHU-01 quer na de retorno.

Para além do set-point, o valor real do caudal passante em cada seção da UTA (insuflação e retorno) deverá ser indicado no diagrama do BMS em tempo real.

A medição de caudal deverá ser objeto de validação e calibração já que esta grandeza é obtida indiretamente através da pressão diferencial dos ventiladores AIR-PDT01 e AIR-PDT04 e do seu regime de funcionamento.

Controlo de caudal nas salas

A manutenção de um set-point fixo de caudal na insuflação de cada sala da zona limpa é um fator essencial a ter em atenção no controlo de um sistema de HVAC associado a uma área farmacêutica. Este requisito obriga a estabelecer um caudal mínimo de insuflação que garanta uma taxa adequada de renovações do volume de ar de cada sala. No caso em apreço (ISO 8 em repouso - ISO14644) o caudal de insuflação deverá garantir um nível de 20 renovações por hora ou outro superior atribuído em projeto.

Por este motivo, todas as salas limpas a climatizar estão equipadas com registos de caudal constante (*constant air volume*) **CAV** com posicionamento eletrónico controlado pelo BMS, permitindo desta forma estabelecer um set-point de caudal em cada sala. Naturalmente, o setpoint de caudal da UTA deverá corresponder ao somatório dos setpoints individuais das diversas salas, a menos que existam fugas na instalação eólica de insuflação.

Controlo de Pressão Diferencial nas salas

A pressão diferencial entre as diferentes zonas numa área de produção farmacêutica é um elemento central na estratégia de prevenção e controlo da

contaminação cruzada. Por este motivo, as salas estão equipadas com um conjunto de transmissores de pressão diferencial AIR-DPT XX que fornecem ao sistema BMS a indicação das pressões diferenciais reais verificadas na instalação.

Através do estabelecimento de set-points de pressão diferencial para cada uma destas áreas, o sistema deverá controlar as pressões diferenciais através da modulação dos registos das condutas de retorno¹ que se encontram equipados com registos VAV.

Este controlo deverá ser intrinsecamente lento por forma a impedir que o sistema atue desnecessariamente durante a abertura de portas.

Sugere-se que seja programado um *delay* no algoritmo que cumpra este efeito, sendo que a movimentação dos registos VAV em busca do set-point deverá ser lenta.

Recuperador Cruzado

O recuperador cruzado tem como objetivo recuperar parte da energia sensível do ar extraído, intercambiando energia com o ar novo que ingressa no sistema. Quando a diferença de temperatura entre o ar novo e o ar de retorno (a extrair) for inferior a um certo limite (e.g. 3°C) o permutador de recuperação cruzado não será utilizado, sendo o ar novo movimentado através do respetivo by-pass (AIR-FC00). Esta abordagem tem como propósito a minimização das perdas de carga e consequentemente o consumo dos ventiladores.

Controlo Humidade e Temperatura

O controlo de temperatura e humidade do sistema HVAC é efetuado através dos sinais de retorno das sondas AIR-HTT06 e AIR-HTT07 e de dois set-points T/HR definidos no BMS (1º e 2º set-point de T/HR).

O 1º set-point de T/HR é o set-point primário de controlo e estará sempre ativo, enquanto que o 2º set-point de T/HR é opcional, devendo ser ativado no BMS

¹ **Nota:** em nenhuma situação o controlo da pressão diferencial deverá ser feito através da modulação dos registos de insuflação.

exclusivamente quando for necessário atingir condições mais restritivas num subgrupo de salas (13;13A;14;14A) (e.g. humidade < 30%HR).

Existem, por conseguinte, dois modos de controlo de T/HR distintos:

1. Todas as salas controladas de forma conjunta com recurso ao 1º set-point de T/HR. Este modo verifica-se sempre que o 2º set-point T/HR se encontra inativo no BMS (2ºSP OFF). Neste caso, as condições de retorno são caracterizadas pela média simples das leituras das sondas AIR-HTT06 e AIR-HTT07.

2. Controlo de um subgrupo de salas em separado, com recurso a dois set-points. Este modo ocorre sempre que o 2º set-point de T/HR se encontra ativo no BMS (2ºSP ON). Neste caso o 2º set-point T/HR aplica-se exclusivamente às salas (13;13A;14;14A), funcionando as restantes de acordo com o 1º set-point de T/HR. As condições de retorno são obtidas em cada área de controlo pelas leituras independentes das sondas AIR-HTT06 e AIR-HTT07, respetivamente.

A temperatura final do ar de insuflação é ajustada variando a carga das baterias de frio e quente disponíveis na UTA AHU-01 a jusante do desumidificador DR-01 e após a sonda AIR-HTT03.

Desumidificação

A desumidificação na UTA AHU-01 é obtida por duas vias:

- Desumidificação mecânica na bateria de frio principal da UTA AHU-01 (condicionada a um ponto de orvalho ADP de 7 a 8°C).
- Desumidificação por rotor dissecante (DR-01).

Quando o 1º set-point de T/HR é tal que a desumidificação possa ser exclusivamente obtida por via mecânica (tipicamente SP>47%HR), apenas o primeiro método deverá ser utilizado, estando o DR-01 desligado. Nestas condições o registo AIR-FC08 estará aberto na totalidade, enquanto os registos AIR-FC06 e AIR-FC07 se encontram fechados na totalidade.

Quando o 1º set-point de T/HR é tal que a desumidificação mecânica não é suficiente para atingir os valores de humidade requeridos (tipicamente $SP > 47\%HR$) é necessário fazer passar pelo desumidificador dissecante DR-01 parte do caudal da UTA AHU-01 de acordo com caudais especificados em projeto. Nestas condições os registos AIR-FC06 e AIR-FC07 abrem para deixar passar o caudal de projeto do desumidificador DR-01 (medido por AIR-FT01), passando o restante caudal da UTA através do registo AIR-FC08 que ajustará a sua posição em conformidade.

Nestas condições, o controlo de desumidificação será estabelecido através da conjugação da desumidificação mecânica obtida na bateria de frio da UTA AHU-01 localizada antes do desumidificador (que deixará o ar próximo da saturação), com a regulação de capacidade do desumidificador DR-01, obtida por modelação da entrada de vapor de aquecimento do ar de regeneração do rotor dissecante.

Conforme já explicado, existe no sistema um segundo set-point de temperatura e humidade que se aplica exclusivamente às salas (13;13A;14;14A) que poderão ter necessidade de atingir humidades mais restritivas (por exemplo $SP < 30\%HR$). O 2º set-point de T/HR implicará a utilização simultânea dos sistemas de desumidificação DR-01 e DR-02, sendo que o controlo do primeiro obedece ao 1º set-point de T/HR e o controlo do segundo ao 2º set-point de T/HR.

Na condição em que o 2º set-point de T/HR está ativo, o sistema controla o DR-02 e a bateria de frio CC em conformidade. A bateria de frio CC serve basicamente para retirar a carga sensível adicional introduzida pelo rotor dissecante DR-02, efetuando adicionalmente o ajuste final da temperatura de insuflação para que se obtenha nas salas (13;13A;14;14A) as condições exatas do 2º set-point de T/HR.

Sempre que o 2º set-point de T/HR esteja ativo (ON), o sistema movimenta o registo AIR-FC04 por forma a passar no desumidificador DR-02 o caudal de projeto, passando no registo de *by-pass* ao desumidificador AIR-FC05 o restante caudal. Sempre que o 2º set-point de T/HR esteja inativo (OFF), o registo AIR-FC05 abre na totalidade enquanto o registo AIR-FC04 fecha na totalidade, ficando o desumidificador DR-02 fora de funcionamento. Nesta condição o ar passa pela bateria CC sem que exista alteração de estado psicrométrico.

Humidificação

Sempre que necessário, nomeadamente nos dias frios de inverno e sempre que a carga de ar novo for relevante, poderá ser necessário aumentar a humidade relativa do ar a insuflar para que não se verifiquem humidades muito baixas nas salas a climatizar. Este aumento é conseguido através da injeção de vapor industrial filtrado na insuflação da UTA AHU-01.

Naturalmente o funcionamento da lança de humidificação presume a inatividade dos sistemas de desumidificação DR-01, DR-02 e da desumidificação mecânica na bateria de frio principal da UTA AHU-01.

Registos BMS

O sistema BMS deve manter registo das variáveis críticas, como temperatura, humidade relativa e pressão diferencial, bem como caudais gerais de insuflação.

Nuno Martins Mendonça

Diretor Fabril

28/03/2017