



**NOVA**

NOVA SCHOOL OF  
SCIENCE & TECHNOLOGY

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

LEONOR VAZ DE VASCONCELOS DA SILVA LAIRES

Licenciada em Ciências de Engenharia Química e Bioquímica

# ESTUDO DA IMPLEMENTAÇÃO DE UM TANQUE DE ARMAZENAMENTO DE SORBITOL 70%

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA  
QUÍMICA E BIOQUÍMICA

MESTRADO INTEGRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA

Universidade NOVA de Lisboa

Setembro, 2022



# ESTUDO DA IMPLEMENTAÇÃO DE UM TANQUE DE ARMAZENAMENTO DE SORBITOL 70%

DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM  
ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA

LEONOR VAZ DE VASCONCELOS DA SILVA LAIRES

Licenciada em Ciências de Engenharia Química e Bioquímica

**Orientador:** Doutor Mário Fernando Eusébio,  
Professor Auxiliar, Departamento de Química, NOVA University Lisbon

**Coorientador:** Engenheiro Jorge Fernandes,  
Responsável do Ambiente e Segurança, Sofarimex

**Júri:**

**Presidente:** Doutora Isabel Maria de Figueiredo Ligeiro da Fonseca,  
Professora Associada, Departamento de Química, NOVA University Lisbon

**Arguente:** Engenheiro Paulo Jorge Vieira Filipe Moreira,  
Diretor de Engenharia Industrial e Projetos, DLA

**Vogal:** Doutor Mário Fernando Eusébio,  
Professor Auxiliar, Departamento de Química, NOVA University Lisbon

MESTRADO INTEGRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA

Universidade NOVA de Lisboa

Setembro, 2022



## **Estudo da Implementação de um Tanque de Armazenamento de Sorbitol 70%**

Copyright © Leonor Vaz de Vasconcelos da Silva Laires, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



# AGRADECIMENTOS

A presente dissertação representa o culminar de 5 anos de um percurso académico desafiante, mas gratificante. Por essa razão gostaria de agradecer a todos os que contribuíram para a sua concretização.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Grupo Azevedos pela oportunidade de poder concluir o meu percurso académico na empresa Sofarimex.

Aos meus orientadores, Engenheiro Jorge Fernandes da Sofarimex pelo acompanhamento, boa disposição e disponibilidade prestados ao longo desta dissertação, e ao Professor Doutor Mário Eusébio da FCT/UNL pelas observações e orientação que possibilitaram a concretização deste trabalho.

A todos os colaboradores da Sofarimex, que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta dissertação. Um especial obrigada à Teresa, à Cláudia, à Patrícia, à Valéria, aos Andrés e ao Ricardo pela companhia durante os almoços e os intervalos do café, e pela disponibilidade, simpatia e atenção ao longo destes 6 meses.

Um agradecimento especial para o meu namorado Helder Martins por toda a paciência e incentivo que me deu durante esta etapa. Obrigada por todas as caminhadas por Monsanto depois de um dia difícil e pelo apoio e ajuda durante a reta final.

Aos meus amigos da faculdade, Mariana, Carolina, Paulo e Ricardo, que estiveram ao meu lado durante esta jornada. Foram 5 anos de muita luta, que não teriam sido iguais sem vocês.

Às minhas amigas do secundário, obrigada vossa amizade incondicional ao longo destes últimos 8 anos.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer à minha família, em particular aos meus pais, Carlos e Carla, e à minha irmã, Margarida, pelo apoio, educação e conselhos que fizeram de mim a pessoa que sou hoje.



# RESUMO

Na presente dissertação estudou-se a implementação de um tanque de armazenamento de Sorbitol 70% com o propósito de maximizar recursos, reduzir possíveis riscos de contaminação e proporcionar maior flexibilidade dentro do negócio.

Inicialmente, o estudo consistiu na determinação das especificações de armazenagem e dos principais requisitos da instalação. Constatou-se que anualmente a empresa consome 171 toneladas e que o armazenamento não requer especial precaução, dado que a natureza e a pureza microbiana foram garantidas nas condições de armazenamento estudadas.

Numa segunda fase, apurou-se a necessidade de otimização do processo atual e os requisitos da automatização mediante avaliações de risco. Concluiu-se que, com a otimização, disponibilizam-se 5 operadores e reduz-se o risco inicial em 68% e o tempo de operação em 58%. Relativamente aos requisitos, averiguou-se que, os riscos com maior impacto estão relacionados com a segurança e o controlo das etapas operacionais e funcionais e com a garantia da qualidade do excipiente. A adoção de medidas de mitigação permitiu diminuir o impacto dos riscos.

Seguidamente, projetou-se, conforme os requisitos das GMP e as medidas apuradas, dois casos de estudo: Instalação de um Tanque Vertical e Reaproveitamento de um Tanque Horizontal. O segundo cenário revelou-se economicamente mais vantajoso. Porém, o primeiro poderá trazer benefícios caso se considere aumentar a capacidade de produção e/ou negociar o preço da matéria-prima.

Por fim, conferiu-se a viabilidade económica de cada cenário num período de 11 anos. Concluiu-se que ambos os cenários propostos são viáveis nas condições estabelecidas, apresentando um período de *payback* de aproximadamente 10 e 7 anos, respetivamente.

A otimização do armazenamento revelou-se uma estratégia benéfica para a empresa, permitindo uma redução significativa no tempo de operação e do número de operadores por etapa. Desta forma, promoveu-se o aumento da velocidade de execução e, consequentemente, da produtividade total do processo.

**Palavras-chave:** Sorbitol 70%, GMP, Tanques de Armazenamento, Indústria Farmacêutica



# ABSTRACT

This dissertation presents a study on the implementation of a Sorbitol 70% storage tank to maximise resources, reduce possible contamination risks, and increase flexibility in the workplace.

Initially, the storage specifications and main installation requirements were determined in this study. The company consumes 171 tons annually, and the storage does not need any special precautions, given that the microbial nature and purity were guaranteed in the studied storage conditions.

The second phase consisted of evaluating the necessity of optimising the current process and the automatization requirements according to risk assessment. It was found that by optimizing, five operators become available to perform another task, and the initial risk and operational times are reduced by 68% and 58%, respectively. As for the requirements, it was noted that the risks with huge impacts are related to safety and control of operational and functional tasks and excipient quality assurance. The mitigation measures lower the risk factor.

Secondly, two case studies were designed according to the previous conclusions and the GMP: the installation of a vertical tank and the reusing of a horizontal tank. The second scenario seemed more economically viable. However, the first one could bring benefits if the production capacity increases and/or the cost of raw materials are negotiated.

Lastly, the economic viability was determined for a future period of 11 years for both scenarios. It was concluded that both cases are viable projects for the conditions established in this study, with a payback period of approximately 10 and 7 years, respectively.

The optimization of the storage process revealed a beneficial strategy for the company, significantly reducing the time of operation and the number of workers for each task. This process proportionately increased the speed at which the tasks are performed and, consequently, the productivity of the entire process.

**Keywords:** Sorbitol 70%, GMP, Storage Tanks, Pharmaceutical Industry



# ÍNDICE

1	Enquadramento e Motivação .....	1
1.1	Grupo Azevedos .....	2
1.2	Sofarimex.....	2
2	Introdução.....	3
2.1	Qualidade na Indústria Farmacêutica.....	3
2.1.1	<i>Good Manufacturing Practice</i> (GMP).....	4
2.1.2	Gestão e Análise de Risco à Qualidade .....	5
2.1.3	Ferramentas de Gestão de Risco .....	6
2.2	Sorbitol.....	7
2.2.1	Processo de Produção .....	7
2.2.2	Mercado .....	8
2.3	Instrumentação e Controlo .....	9
2.3.1	Equipamentos .....	9
2.3.2	Controlo de Equipamentos.....	9
2.3.3	Higienização de Equipamentos.....	22
2.3.4	Materiais de Construção .....	25
2.4	Avaliação da Viabilidade Económica.....	26
2.4.1	Fluxos Financeiros .....	27
2.4.2	Análise de Sensibilidade .....	28
3	Metodologia .....	29
3.1	Condições de Armazenagem da Matéria-Prima .....	29
3.1.1	Estabilidade Físico-Química .....	30
3.1.2	Estabilidade Microbiológica.....	33
3.2	Requisitos da Instalação para o Fornecimento à Produção.....	35
3.3	Estudo da Necessidade da Otimização do Processo de Armazenamento.....	35

3.4	Requisitos da Automatização do Processo de Armazenamento .....	38
3.4.1	Casos de Estudo .....	38
3.5	Dimensionamentos dos Equipamentos .....	39
3.5.1	Tanque de Armazenamento.....	39
3.5.2	Bombas e Tubagens .....	40
3.6	Avaliação da Viabilidade Económica dos Casos de Estudo .....	43
3.6.1	Estimativa do Capital de Investimento .....	44
3.6.2	Estimativa dos Custos de Operação.....	47
3.6.3	Receitas Anuais .....	49
3.6.4	Fluxos Financeiros .....	50
3.6.5	Indicadores de Viabilidade Económica .....	50
3.6.6	Análise de Sensibilidade .....	52
4	Apresentação e Discussão dos Resultados.....	53
4.1	Condições de Armazenagem da Matéria-Prima .....	53
4.1.1	Estabilidade Físico-Química .....	53
4.1.2	Estabilidade Microbiológica.....	56
4.2	Requisitos da Instalação para o Fornecimento à Produção.....	57
4.3	Estudo da Necessidade da Otimização do Processo de Armazenamento.....	57
4.4	Requisitos da Automatização do Processo de Armazenamento .....	60
4.4.1	Casos de Estudo .....	63
4.5	Dimensionamento dos Equipamentos.....	67
4.6	Avaliação da Viabilidade Económica dos Casos de Estudo .....	69
4.6.1	Estimativa do Capital Fixo.....	69
4.6.2	Estimativa dos Custos de Operação.....	71
4.6.3	Receitas Anuais .....	72
4.6.4	Fluxos Financeiros .....	73
4.6.5	Indicadores de Viabilidade Económica .....	74
4.6.6	Análise de Sensibilidade .....	75
5	Conclusões e Trabalhos Futuros .....	79
	Referências Bibliográficas .....	83
	Apêndices .....	87

A.	Condições de Armazenagem da Matéria-Prima .....	87
B.	Requisitos da Instalação para o Fornecimento à Produção.....	91
C.	Estudo da Necessidade de Otimização do Processo de Armazenamento .....	93
D.	Requisitos da Automatização do Processo de Armazenamento .....	101
E.	Avaliação da Viabilidade Económica.....	121



# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 2.1:</b> 10 princípios das Boas Práticas de Fabrico. ....	4
<b>Figura 2.2:</b> Tipos de FMEA. ....	7
<b>Figura 2.3:</b> Tipos de tetos de tanques de armazenamento. ....	12
<b>Figura 2.4:</b> Tipos de base de tanques de armazenamento. ....	14
<b>Figura 2.5:</b> Regra geral para a seleção de válvulas consoante a natureza do fluido. ....	17
<b>Figura 2.6:</b> Efeitos da sobrepresurização e subpressurização em tanques. ....	21
<b>Figura 2.7:</b> Ciclo de Limpeza CIP. ....	24
<b>Figura 2.8:</b> Tipos de fluxos financeiros. ....	28
<b>Figura 3.1:</b> Condições das câmaras climáticas. ....	29
<b>Figura 3.2:</b> Procedimento de preparação das soluções para o HPLC. ....	30
<b>Figura 3.3:</b> Esquematização do procedimento experimental do doseamento. ....	32
<b>Figura 3.4:</b> Esquematização do procedimento experimental da análise microbiológica. ....	34
<b>Figura 3.5:</b> Fluxograma da análise FMEA. ....	36
<b>Figura 4.1:</b> Resultados obtidos da percentagem de Sorbitol Líquido 70% (Gráfico A) e humidade (Gráfico B) para cada temperatura analisada ao final de 6 semanas. ....	54
<b>Figura 4.2:</b> Resultados do RSD para cada temperatura após 6 semanas de armazenamento. ....	55
<b>Figura 4.3:</b> Resultados da percentagem de recuperação da matéria-prima para cada temperatura após 6 semanas de armazenamento. ....	55
<b>Figura 4.4:</b> Percurso atual do Sorbitol 70% na Sofarimex. ....	58
<b>Figura 4.5:</b> Estimativa geral do percurso do Sorbitol 70% com automatização. ....	58
<b>Figura 4.6:</b> P&ID para a Instalação do Tanque Vertical. ....	65
<b>Figura 4.7:</b> P&ID para o Reaproveitamento do Tanque Horizontal. ....	66
<b>Figura 4.8:</b> Resultados obtidos do CAPEX para o Reaproveitamento do Tanque Horizontal. ....	70
<b>Figura 4.9:</b> Resultados obtidos do CAPEX para a Instalação do Tanque Vertical. ....	70
<b>Figura 4.10:</b> Estrutura de custos OPEX. ....	71
<b>Figura 4.11:</b> Evolução dos fluxos financeiros acumulados ao longo dos 10 anos. ....	74
<b>Figura 4.12:</b> Análise de Sensibilidade ao Investimento Fixo do cenário Reaproveitamento do Tanque Horizontal. ....	76
<b>Figura 4.13:</b> Análise de Sensibilidade ao Investimento fixo do cenário Instalação do Tanque Vertical. A barra azul-escura representa o caso selecionado anteriormente. ....	76
<b>Figura 4.14:</b> Efeito da variação do preço de Sorbitol 70% nas receitas anuais. ....	77
<b>Figura 4.15:</b> Análise de Sensibilidade ao preço do Sorbitol 70% para a Instalação do Tanque Vertical. ....	77

<b>Figura 4.16:</b> Análise de Sensibilidade ao preço do Sorbitol 70% para o Reaproveitamento do Tanque Horizontal. ....	77
<b>Figura A.1:</b> Espectro do solvente água ultrapurificada. ....	87
<b>Figura A.2:</b> Espectro da solução padrão B. ....	88
<b>Figura A.3:</b> Espectro da solução padrão A. ....	88
<b>Figura A.4:</b> Espectro da amostra exposta à câmara I (25°C e 60%). ....	89
<b>Figura A.5:</b> Espectro da amostra exposta à câmara II (30°C e 75%). ....	89
<b>Figura A.6:</b> Espectro da amostra exposta à câmara III (40°C e 75%). ....	90
<b>Figura A.7:</b> Espectro da amostra exposta à câmara IV (4°C e 90%). ....	90
<b>Figura F.1:</b> Evolução do preço de Sorbitol 70% no período de 2017 e 2021. ....	123

# ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 2.1:</b> Especificações do Sorbitol 70% Não Cristalizável. ....	7
<b>Tabela 2.2:</b> Classificação dos tanques de armazenamento. ....	11
<b>Tabela 2.3:</b> Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de teto em tanques de armazenamento. ....	12
<b>Tabela 2.4:</b> Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de base em tanques de armazenamento. ....	14
<b>Tabela 2.5:</b> Comparação dos diferentes tipos de bombas. ....	15
<b>Tabela 2.6:</b> Tipos de válvulas consoante a sua função. ....	17
<b>Tabela 2.7:</b> Tipos de sensores de controlo e a sua localização. ....	18
<b>Tabela 2.8:</b> Exemplos de sensores de temperatura. ....	19
<b>Tabela 2.9:</b> Exemplos de sensores de nível. ....	19
<b>Tabela 2.10:</b> Exemplos de sensores de pressão. ....	20
<b>Tabela 2.11:</b> Exemplos de sensores de caudal. ....	20
<b>Tabela 2.12:</b> Exemplos de tipos de controlo de caudal para bombas centrífugas. ....	22
<b>Tabela 2.13:</b> Classificação das estimativas de custo acordados pela AAEC. ....	27
<b>Tabela 3.1:</b> Condições cromatográficas do doseamento. ....	31
<b>Tabela 3.2:</b> Especificações da titulação Karl Fisher. ....	32
<b>Tabela 3.3:</b> Critérios de aceitação para a qualidade microbiológica do Sorbitol 70%. ....	33
<b>Tabela 3.4:</b> Classificação do parâmetro severidade. ....	37
<b>Tabela 3.5:</b> Classificação do parâmetro ocorrência. ....	37
<b>Tabela 3.6:</b> Classificação do parâmetro detetabilidade. ....	37
<b>Tabela 3.7:</b> Critérios de aceitação de risco. ....	38
<b>Tabela 3.8:</b> Legenda da nomenclatura aplicada nos P&ID. ....	39
<b>Tabela 3.9:</b> Velocidade ótima em função da densidade. ....	41
<b>Tabela 3.10:</b> Índice de custo de 1998, 2001 e maio de 2022. ....	45
<b>Tabela 3.11:</b> Fatores de Lang referentes à natureza física de uma planta. ....	45
<b>Tabela 3.12:</b> Percentagens aplicadas para o método dos fatores. ....	47
<b>Tabela 3.13:</b> Fatores utilizados para a apreciação dos custos operacionais. ....	48
<b>Tabela 4.1:</b> Resultados da análise microbiológica ao final de 6 semanas de armazenamento. ....	56
<b>Tabela 4.2:</b> Especificações do cenário atual de armazenamento. ....	59
<b>Tabela 4.3:</b> Especificações do cenário de armazenamento automatizado. ....	59
<b>Tabela 4.4:</b> Número de casos por grau de risco do cenário atual de armazenamento. ....	60

<b>Tabela 4.5:</b> Número de casos por grau de risco dos requisitos da automatização do processo.	61
<b>Tabela 4.6:</b> Resultados obtidos no dimensionamento dos tanques de armazenamento.....	67
<b>Tabela 4.7:</b> Tubagens para o caso de estudo I - Instalação do Tanque Vertical.....	68
<b>Tabela 4.8:</b> Tubagens do caso de estudo II - Reaproveitamento do Tanque Horizontal.....	68
<b>Tabela 4.9:</b> Resultados obtidos no dimensionamento das bombas centrífugas .....	69
<b>Tabela 4.10:</b> Custos dos equipamentos base.....	70
<b>Tabela 4.11:</b> Resultados obtidos da estimativa do OPEX para cada estudo de caso.....	72
<b>Tabela 4.12:</b> Resultados das receitas anuais.....	72
<b>Tabela 4.13:</b> Fluxos financeiros do Reaproveitamento do Tanque Horizontal.....	73
<b>Tabela 4.14:</b> Fluxos financeiros da Instalação do Tanque Vertical.....	73
<b>Tabela 4.15:</b> Resultados dos Indicadores de rentabilidade para cada caso de estudo.....	74
<b>Tabela C.1:</b> Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento.....	93 – 100
<b>Tabela D.1:</b> Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento.....	101 - 120

# LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

<b>AAEC</b>	<i>Association for the Advancement of Cost Engineering</i>
<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>CAPEX</b>	<i>Capital Expenditures</i>
<b>CD</b>	Custos Diretos
<b>CEPCI</b>	<i>Chemical Engineering Plant Cost Index</i>
<b>CID</b>	Custos Indiretos
<b>CIP</b>	<i>Clean-in-Place</i>
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>CRS</b>	<i>Construction Road Stabilization</i>
<b>DLA</b>	Distribuição e Logística Azevedo
<b>DP</b>	Bombas de Deslocamento Positivo
<b>EFR</b>	<i>External Floating Roof</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FMEA</b>	<i>Failure Mode Effect Analysis</i>
<b>FMECA</b>	<i>Failure Mode, Effect and Criticality Analysis</i>
<b>FTA</b>	<i>Fault Tree Analysis</i>
<b>GMP</b>	<i>Good Manufacturing Practices</i>
<b>HACCP</b>	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i>
<b>HAZOP</b>	<i>Hazard Operability Analysis</i>
<b>HPLC</b>	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
<b>HVAC</b>	<i>Heating, Ventilating and Air Conditioning</i>
<b>I&amp;D</b>	Investigação e Desenvolvimento
<b>ICH</b>	<i>International Council for Harmonisation</i>
<b>IFR</b>	<i>Internal Floating Roof</i>
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
<b>INOX</b>	<i>Stainless Steel</i>
<b>IR</b>	Índice de Rentabilidade
<b>ISO</b>	<i>International Organization for Standardization</i>
<b>NPSH</b>	<i>Net Positive Suction Head</i>

<b>NSPH</b>	<i>Net Positive Suction Head</i>
<b>OPEX</b>	<i>Operational Expenditure</i>
<b>P&amp;ID</b>	<i>Piping and Instrumentation Diagram</i>
<b>PHA</b>	<i>Preliminary Hazard Analysis</i>
<b>QA</b>	<i>Quality Assurance</i>
<b>QRM</b>	<i>Quality Risk Management</i>
<b>SAB</b>	<i>Sabouraud Dextrose Agar</i>
<b>SAP</b>	<i>System Applications and Products</i>
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Respiratory Acute Syndrome coronavirus 2</i>
<b>SGQ</b>	<i>Sistema de Gestão da Qualidade</i>
<b>TIR</b>	<i>Taxa Interna de Rentabilidade</i>
<b>TMAC</b>	<i>Taxa Média Anual de Crescimento</i>
<b>TR</b>	<i>Tempo de Recuperação</i>
<b>TSA</b>	<i>Trypticase Soy Agar</i>
<b>TSB</b>	<i>Tryptic Soy Broth</i>
<b>UE</b>	<i>União Europeia</i>
<b>UV/VIS</b>	<i>Espetro Ultravermelho/Visível</i>
<b>VAL</b>	<i>Valor Atual Líquido</i>
<b>VSD</b>	<i>Variable Speed Drive</i>
<b>XLD</b>	<i>Xylose Lysine Deoxycholate (XLD) Agar</i>

# SIMBOLOGIA

## Símbolos latinos

$A_a, A_p$	Áreas da solução amostra e padrão
$A_s$	Área de secção reta do tubo
$C$	Preço de compra
$C_a, C_p$	Concentração das soluções amostra e padrão
$C_{BM}$	Estimativa do custo de investimento fixo pelo método de BMC
$C_D$	Custos diretos
$C_{EB}$	Custo do equipamento base
$C_f$	Estimativa do custo de investimento fixo pelo método dos fatores
$C_{Lang}$	Estimativa do custo de investimento fixo pelo método de Lang
$C_{MO}$	Custo de mão-de-obra
$C_p^0$	Custo do equipamento nas condições padrão
$C_{p,i}$	Custo dos equipamentos base
$CA_{Atual}$	Custos associados à ocupação dos contentores no armazém
$CCQ_{Atual}$	Custos associados ao controlo de qualidade no cenário atual
$CCQ_{com\ automatização}$	Custos associados ao controlo de qualidade cenário com automatização
$CMO_{Atual}$	Custos de mão de obra no cenário atual
$CMO_{com\ automatização}$	Custos de mão de obra no cenário com automatização
$C_{UT}$	Custo de utilidades
$D$	Detetabilidade
$D_a, D_p$	Diluição da amostra e do padrão
$d_i$	Diâmetro interno da tubagem
$d_t$	Diâmetro do tanque
$f$	Fator de fricção
$f''$	Percentagem sobre os custos diretos e indiretos para calcular o custo para imprevistos
$f'_1$	Percentagem para o custo do projeto e respetiva fiscalização

$f'_2$	Porcentagem para o custo da empreitada
$f_2 + (\dots) + f_9$	Porcentagem sobre o custo do equipamento base para calcular as restantes parcelas dos custos diretos do investimento fixo
$F_{BM}$	Fator BMC
$F_{Lang}$	Fator de Lang
$g$	Aceleração gravítica
$H$	Altura manométrica da bomba
$H/D$	Razão entre a altura e o diâmetro
$i$	Taxa mínima de rentabilidade (TMR)
$I$	Índice de custo
$I_0$	Investimento inicial fixo
$k$	Número de períodos a atualizar
$L$	Comprimento da tubagem
$M_p, M_a$	Massa pesada relativa ao padrão e à solução amostra
$n$	Número total de equipamentos
$NPR$	Número Prioritário de Risco
$O$	Ocorrência
$P$	Pressão à entrada da bomba
$P_1, P_2$	Pressão do equipamento de origem e chegada
$P_{descarga}, P_{sucção}$	Pressão de descarga e sucção
$P_e$	Consumo elétrico gasto pela bomba
$P_{eixo}$	Potência no eixo da bomba
$P_{hidroestática}$	Pressão hidrostática
$P_{operação}$	Pressão de operação
$P_{total}$	Pressão total do tanque
$P_v$	Pressão de vapor
$Q_v$	Caudal volumétrico
$R_A$	Receitas anuais associadas à ocupação dos contentores no armazém
$R_{CQ}$	Receitas anuais associadas ao controlo de qualidade
$R_{MO}$	Receitas anuais associadas à mão de obra
$RSD$	<i>Relative Standard Deviation</i>
$s$	Desvio padrão absoluto
$S$	Severidade
$t$	Períodos no horizonte de previsão

$T$	Teor do padrão
$t_a$	Tempo de armazenamento
$V_{Total}$	Volume total do tanque
$W$	Trabalho realizado
$\bar{x}$	Média aritmética
$z$	Altura do líquido dentro do tanque
$z_1, z_2$	Altura do equipamento de origem e chegada

### Símbolos gregos

$\Delta P$	Diferença entre a pressão de origem e chegada
$\Delta P_{access}$	Perda de carga por acessórios
$\Delta P_f$	Perda de carga por fricção
$\Delta P_{Total}$	Perda de carga total
$\Delta P_z$	Perda de carga por desnível
$\Delta z$	Diferença de alturas entre os equipamentos de origem e chegada
$\eta_{bomba}$	Eficiência da bomba
$\eta_{motor}$	Eficiência do motor
$v$	Velocidade do fluido
$\rho$	Massa específica
$Y$	Humidade



# 1 ENQUADRAMENTO E MOTIVAÇÃO

O impacto da pandemia COVID-19 trouxe à indústria farmacêutica um desafio único. O aumento exponencial da procura de medicamentos, vacinas e dispositivos médicos provou mais uma vez a relevância e dimensão do mercado farmacêutico no mundo contemporâneo. No entanto, a conseqüente crise económica e financeira e o avanço tecnológico trouxeram períodos de incerteza e vulnerabilidade, sendo essencial para qualquer empresa garantir uma posição de vantagem dentro da indústria.

O atual período de crise económica e financeira, promovido pela recente pandemia e guerra na Europa, afetou o acesso a bens essenciais a um preço acessível, causando implicações a longo e curto prazo para as empresas do setor. A inconsistência das cadeias de fornecimento e, a conseqüente escassez da oferta, são as principais causas da atual instabilidade do mercado internacional.

Por outro lado, o sucessivo aparecimento de novas tecnologias impulsiona o desenvolvimento acelerado das empresas e a expansão da indústria farmacêutica a nível global. A evolução notável do mercado e o crescente capitalismo tornou a indústria farmacêutica, nas últimas décadas, um dos setores mais competitivos.

Neste contexto surge a necessidade de o Grupo Azevedos estudar e desenvolver novas estratégias de melhoria e de otimização na unidade fabril – Sofarimex. Deste modo, garante-se a continuidade do negócio, tendo em conta a imprevisibilidade do mercado e as necessidades dos clientes, mantendo o Grupo Azevedos numa posição estratégica e de prestígio dentro da indústria.

A presente dissertação, elaborada neste âmbito, tem o intuito de apurar a necessidade e a otimização do processo de armazenamento do Sorbitol 70%. Atualmente, o consumo anual é de aproximadamente 171 toneladas, sendo fornecido pelo transportador em contentores de 275 kg, perfazendo uma movimentação de 622 contentores dentro das instalações da Sofarimex. Assim, foi proposto o estudo da implementação de um tanque de armazenamento de Sorbitol 70% com o propósito de maximizar recursos, reduzir possíveis riscos de contaminação e proporcionar flexibilidade dentro do negócio. Para tal, para cumprir com estes objetivos, foram abordados os seguintes tópicos:

- Estudo das condições de armazenagem do Sorbitol 70% Líquido, tendo por base os requisitos das GMP;
- Apuramento das necessidades da instalação fabril para o fornecimento à produção;

- Avaliação da necessidade da automatização do processo de armazenamento;
- Estudo dos requisitos de otimização do armazenamento de Sorbitol 70%;
- Proposta de projetos de armazenamento e respetiva análise da viabilidade económica.

## 1.1 Grupo Azevedos

Com mais de dois séculos de existência, o Grupo Azevedos é uma marca de referência na indústria farmacêutica com atividade nos cinco continentes. Responsável pelo desenvolvimento do primeiro medicamento em Portugal, introduziu no mercado nacional a pomada de penicilina, o antibiótico contra a febre tifoide e a vacina antipoliomielítica. Atualmente, o Grupo Azevedos está presente em mais de 90 países, contando com mais de 500 colaboradores em Portugal e no resto do Mundo [1].

A atividade do grupo tem como finalidade produzir e comercializar medicamentos de qualidade e confiança, operando desde a investigação e desenvolvimento até à produção, distribuição e comercialização dos produtos farmacêuticos [1].

O Grupo Azevedos é composto por um conjunto de empresas especializadas e complementares que garantem as boas práticas em todas as áreas dentro do setor farmacêutico, das quais se destacam: o Laboratório Azevedos; a unidade de Produção e I&D, denominada por Sofarimex; e a divisão de Distribuição e Logística Azevedo - DLA [1].

## 1.2 Sofarimex

A Sofarimex é a unidade fabril do Grupo Azevedos responsável pela produção de mais de 1050 produtos farmacêuticos e suplementos alimentares, em regime contratual com mais de 55 clientes diretos. Estabelecida em 1994, é atualmente destacada como líder no fabrico de medicamentos para uso humano e veterinário a nível nacional, tendo 80% da produção destinada à exportação [2].

A empresa é especialista na produção de pequenas e médias séries, à escala europeia, abrangendo todo o tipo de formas farmacêuticas desde sólidos (granulados, pós, comprimidos com e sem revestimento, cápsulas e drageias), líquidos (xaropes, soluções, solutos e suspensões), pastosos (cremes e pomadas), estéreis (liofilizados, colírios e líquidos injetáveis de pequeno volume) e suplementos alimentares. Dada esta versatilidade na produção e graças ao nível tecnológico avançado, a Sofarimex contém, até ao momento, uma capacidade de produção instalada de 60 milhões de unidades [2].

A ampla oferta de produtos farmacêuticos é estruturada, desenvolvida e fabricada de modo a satisfazer os mais altos padrões de qualidade europeia, garantindo as boas práticas de fabrico (GMP) e os referenciais normativos ISO 9001, ISO 14001 e ISO 45001 [2].

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 Qualidade na Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica dos estados-membros da União Europeia (UE) exige elevados padrões de qualidade, que asseguram que os medicamentos são desenvolvidos, fabricados e controlados de forma consistente em conformidade com o exigido na especificação do produto [3]. Qualquer fabricante que pretenda introduzir um medicamento no mercado europeu deve ser titular de uma autorização de fabrico, designada por Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Esta autorização certifica que qualquer produto aprovado no mercado europeu é exclusivamente produzido por fabricantes licenciados, cujas atividades são periodicamente inspecionadas por autoridades competentes [4].

A Agência Europeia do Medicamento (EMA - *European Medicines Agency*) é responsável pela avaliação científica, coordenação e monitorização de medicamentos em benefício da saúde humana e animal na UE [5]. Em Portugal, a entidade reguladora responsável pela regulamentação da atividade farmacêutica é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., abreviadamente designada por INFARMED. Esta entidade tem como propósito regular e supervisionar o ciclo de vida dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene, segundo os mais elevados padrões de saúde pública, bem como garantir o acesso e disponibilidade de produtos e medicamentos de elevada qualidade a profissionais de saúde e utentes [6].

O conceito “qualidade”, de acordo com as *guidelines* ISO 9000, é definido como o conjunto de características inerentes de um produto, processo ou equipamento que permite satisfazer os requisitos de carácter implícito e/ou obrigatório [7]. Ao conjunto de diretrizes que asseguram a qualidade dá-se o nome de “garantia de qualidade” (QA - *Quality Assurance*) [8].

Na indústria farmacêutica é fundamental certificar a qualidade, eficiência e segurança dos produtos comercializados desde o início do desenvolvimento até à sua introdução no mercado. Para tal, diversas organizações e instituições colaboram entre si na elaboração de diretrizes para regulamentar e uniformizar os procedimentos inerentes aos processos de fabrico de medicamentos para uso humano e veterinário. Os principais documentos mais relevantes a mencionar são *Good Manufacturing Practices* (GMP), as normas da *International Organization for Standardization* (ISO) e as Farmacopeias de vários países.

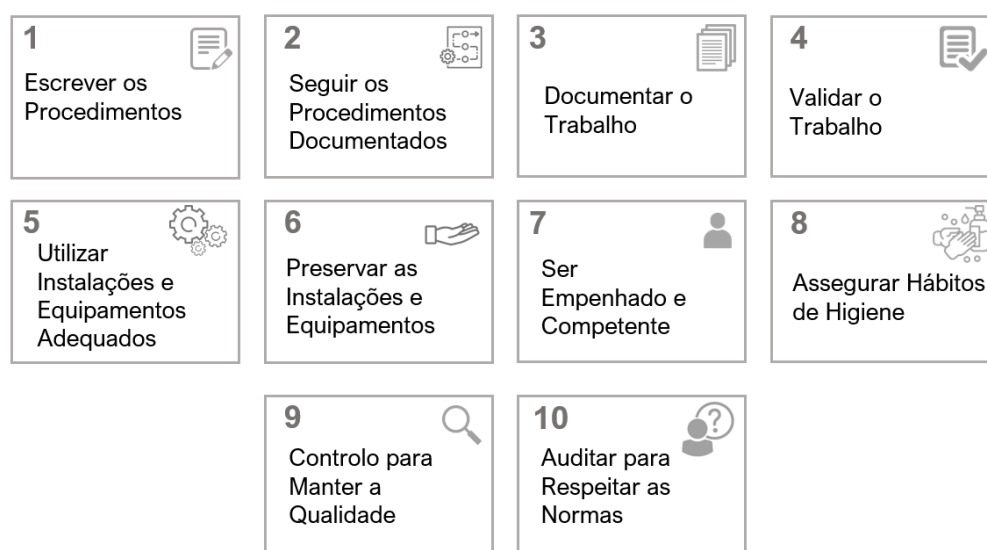
De modo a garantir que o objetivo de qualidade é cumprido, cada empresa farmacêutica com atividade na UE, deve implementar um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), que

englobe as normas das Boas Práticas de Fabrico (GMP) e ferramentas de análise de gestão e controlo de risco à qualidade [8].

### 2.1.1 Good Manufacturing Practice (GMP)

As Boas Práticas de Fabrico (GMP - *Good Manufacturing Practices*) são um conjunto de normas que garantem o cumprimento dos padrões mínimos de qualidade no fabrico e gestão de medicamentos, tendo por base as especificações dos produtos e consoante os requisitos prescritos. Estas normas têm como finalidade diminuir os riscos de contaminação cruzada ou de *mix-up* causados, por exemplo, por trocas e/ou anomalias dos rótulos. O incumprimento destas diretrizes impede a comercialização dos produtos farmacêuticos no mercado europeu [8,9].

Os 10 princípios das GMP encontram-se evidenciados na Figura 2.1.



**Figura 2.1:** 10 princípios das Boas Práticas de Fabrico.

Dado a natureza desta dissertação, deu-se especial importância às normas referentes à conceção de projetos e ao armazenamento e transporte de matérias-primas. Assim, atendendo às GMP e de acordo com o Decreto-Lei nº92/2005 de 7 de junho, a elaboração deste projeto foi fundamentada nas seguintes diretrizes [3,9]:

- i. A projeção e implementação de qualquer projeto deve ser concebida com o intuito de evitar toda e qualquer possível fonte de efeitos adversos para o produto;
- ii. Todos os projetos devem ser desenvolvidos de modo a minimizar erros, permitir a higiene adequada e completa, possibilitar manutenções fáceis e evitar a contaminação cruzada;
- iii. Os processos de limpeza e lavagem dos equipamentos e tubulações devem ser compatíveis com a natureza do projeto, de forma a assegurar a eficácia total, e de modo a não ser uma fonte de contaminação indesejável;

- iv. O transporte de matéria-prima, em qualquer etapa, desde a recepção e amostragem até ao armazenamento e processamento, deve ser realizado segundo procedimentos e/ou instruções escritas e, quando necessários, confirmados com registos, de modo a impossibilitar contaminações cruzadas;
- v. Durante a recepção de matérias-primas, todo o material deve ser verificado de modo a controlar a sua conformidade e as respetivas requisições.
- vi. Os contentores devem ser limpos e etiquetados, se necessário. Qualquer defeito ou problema que seja notado nos contentores e que possa prejudicar a qualidade do produto, deve ser rejeitado e relatado ao departamento de controlo de qualidade;
- vii. Todos os materiais devem ser armazenados nas condições estabelecidas pelo fabricante. As condições de armazenamento e transporte como a temperatura, a humidade e a ventilação devem ser apropriadas, de forma a não afetar, direta ou indiretamente, a matéria-prima;
- viii. Os equipamentos não devem ser causa de risco para o produto. Todas as superfícies que contactam com o produto não devem ser reativas nem libertar ou absorver substâncias que possam afetar a sua qualidade.

### **2.1.2 Gestão e Análise de Risco à Qualidade**

Um dos maiores desafios do setor farmacêutico consiste no grau de risco associado à produção e administração de medicamentos. O conceito “risco”, segundo as *guidelines* ICH Q9, é definida como a combinação de probabilidades de ocorrência de um determinado dano e a respetiva gravidade desse mesmo dano. O conceito pode ser bastante ambíguo uma vez que cada caso tem diversos danos possíveis, com diferentes ocorrências e níveis de severidade distintos [10].

A gestão de risco à qualidade (QRM - *Quality Risk Management*) é um processo sistemático que avalia, controla e analisa os riscos de um determinado processo, equipamento ou substância durante todo o seu ciclo de vida. A implementação de um sistema de análise e gestão de risco à qualidade permite [10]:

- Identificar e minimizar os riscos, reduzindo custos;
- Melhorar a eficiência do processo;
- Aumentar a qualidade do produto;
- Reforçar as medidas de segurança;
- Coordenar, facilitar e melhorar a tomada de decisões, proporcionando uma organização de recursos mais proativa.

O processo de gestão de risco à qualidade pode ser dividido em 3 fases: avaliação do risco, controlo do risco, comunicação e revisão de riscos.

- **Avaliação de Risco**

A avaliação de risco consiste na identificação de potenciais perigos e no apuramento dos riscos associados à exposição aos respetivos perigos. Esta fase do processo de gestão de risco à qualidade deve ser realizada por uma equipa multidisciplinar composta por engenheiros e especialistas qualificados com experiência nas áreas de produção, validação e qualidade. Como resultado da avaliação de risco devem ser respondidas seguintes questões: o que pode correr mal? quais são as probabilidades de falhar? e quais são as consequências? [10,11]

- **Controlo de risco**

O controlo de risco corresponde ao desenvolvimento de um plano para reduzir e/ou aceitar riscos. Este plano consiste em determinar a natureza do risco e verificar se apresenta um nível aceitável. No caso de o nível ser elevado são analisados métodos para o mitigar e prevenir [10,11].

Os resultados do controlo de risco permitem estudar o equilíbrio entre os benefícios, riscos e recursos para cada caso. Além disso, é essencial averiguar se os métodos de controlo introduzem novos riscos no sistema [10,11].

- **Comunicação e revisão de riscos**

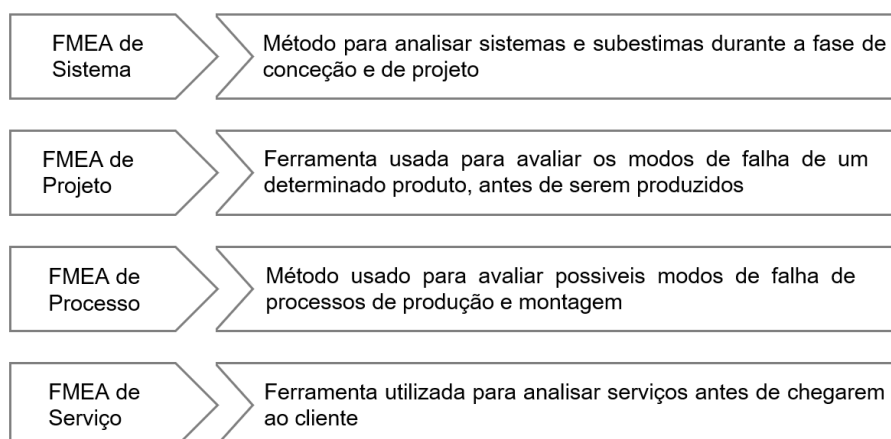
O resultado do processo de gestão de risco à qualidade deve ser adequadamente documentado e comunicado a todas as partes interessadas internas e/ou externas à organização (exemplo: membros qualificados, organizações interessadas e entidades regulamentadoras). O relatório deve incluir todas as avaliações e considerações referentes à origem, natureza, forma, probabilidade ou ocorrência, severidade, detetabilidade, aceitabilidade, controlo e tratamento dos riscos à qualidade. O processo de gestão de risco deve permanecer monitorizado para comunicar sobre novas informações que podem impactar com o resultado e decisão da QRM inicial [10,11].

### **2.1.3 Ferramentas de Gestão de Risco**

A metodologia de gestão de risco à qualidade é frequentemente auxiliada por ferramentas de análise de risco que permitem tomadas de decisão mais eficazes e consistentes. Algumas destas técnicas são mais simples cujo objetivo é organizar e esquematizar o processo. Estas incluem: *flowcharts* e diagramas de causa e efeito, também denominados por diagrama de Ishikawa. As ferramentas mais complexas que permitem caracterizar riscos e priorizá-los incluem: *Failure Mode Effect Analysis* (FMEA); *Failure Mode, Effect and Criticality Analysis* (FMECA); *Fault Tree Analysis* (FTA); *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCP); *Hazard Operability Analysis* (HAZOP); *Preliminary Hazard Analysis* (PHA) e *Risk Ranking and Filtering* [10].

De acordo com os protocolos internos da Sofarimex, a ferramenta utilizada para averiguar os requisitos de otimização deste projeto foi a Análise dos Modos de Falha e Efeitos (FMEA).

A FMEA é uma ferramenta de engenharia utilizada para definir, identificar e eliminar potenciais e/ou existentes falhas ou erros de um sistema, processo ou produto antes de chegar ao cliente [12]. Em geral, é possível definir quatro tipos de FMEAs consoante o foco de análise, tal como evidenciado na Figura 2.2.



**Figura 2.2:** Tipos de FMEA. Adaptado de [12].

## 2.2 Sorbitol

O sorbitol é um poliálcool de fórmula química  $C_6H_{14}O_6$ . Foi pela primeira vez identificado em 1872 na composição de bagas *mountain ash*, sendo dos únicos poliols encontrados na natureza em quantidades significativas em algas vermelhas e em certas frutas como ameixas, peras e maçãs. Tem uma cadeia acíclica com 6 átomos de carbono e 6 grupos hidroxila e apresenta 3 isómeros - dulcitol, manitol e iditol [13]. Na Tabela 2.1 encontram-se apresentadas as principais especificações do Sorbitol 70%.

**Tabela 2.1:** Especificações do Sorbitol 70% Não Cristalizável. Adaptado de [14].

	Unidade	Sorbitol 70%
Massa Molecular	g/mol	182,17
Massa Específica a 20°C	kg/m <sup>3</sup>	1300
Viscosidade a 20°C	mPa.s	400
Pressão de Vapor a 20°C	N/m <sup>2</sup>	1210

### 2.2.1 Processo de Produção

O processo de produção convencional consiste na hidrogenação catalítica da glucose, no qual os grupos reativos aldeído e cetona da glucose são substituídos por grupos álcool estáveis. A glucose reage com  $H_2$  a altas pressões (100 - 150 bar) e temperaturas (100 - 150°C), na presença de um catalisador adequado. O tempo de reação varia entre 1 - 2 h dependendo do

tipo de matéria-prima utilizada [15]. Além do processo convencional, o sorbitol pode também ser produzido via processos enzimáticos e biotecnológicos por intermédio de bactérias, como as *Zymomonas mobilis* e as *Candida boidini* [16].

A comercialização do sorbitol para fins farmacêuticos na UE deve estar em conformidade com os requisitos da Farmacopeia Europeia.

O sorbitol é vendido tanto no estado líquido como no estado sólido segundo as necessidades das diferentes aplicações. Existem dois tipos de sorbitol líquido no mercado – o grau cristalizável e o grau não cristalizável – que diferem no teor de açúcares. O sorbitol não cristalizável apresenta uma quantidade de poliols mais elevada, permitindo que permaneça no estado líquido a concentrações elevadas e/ou a baixas temperaturas de armazenamento. O sorbitol em estado sólido é um composto branco e cristalino, comercializado na forma granulada ou em pó, cujo tamanho das partículas pode variar entre 110 to 1000 µm, conforme o fabricante [15].

Relativamente às especificações impostas pela UE, o sorbitol de grau não cristalizável deve conter entre 68% e 72% de sólidos secos e um teor de sorbitol de 72,0 - 92,0%, enquanto o sorbitol cristalizável deve conter entre 68% e 72% de sólidos secos e um teor de sorbitol de 92,0 a 101,0%. O sorbitol granulado deve ter uma pureza não inferior a 97% sorbitol (em base seca). A maioria dos produtores de sorbitol opta por fabricar tanto para a indústria alimentar como farmacêutica [15].

O sorbitol sólido têm 4 formas de polimorfismo - alpha ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ) e delta ( $\Delta$ ) - que apresentam propriedades como solubilidade, temperatura de fusão e estabilidade relativamente diferentes. Embora todas as estruturas se convertam eventualmente na forma mais estável - a gamma - os produtores de sorbitol optam por processos de produção a elevadas temperaturas, de modo a evitar alterações na composição do produto comercializado [15].

## 2.2.2 Mercado

### Principais Aplicações

O sorbitol é um importante composto intermediário industrialmente utilizado como excipiente, edulcorante, humectante, emulsionante e espessante [13]. A combinação das suas diversificadas propriedades físicas e químicas confere-lhe uma natureza polivalente permitindo-lhe ter inúmeras aplicações tanto a nível farmacêutico como alimentar e cosmético.

- **Indústria Farmacêutica**

Na indústria farmacêutica, o sorbitol é frequentemente utilizado como excipiente especialmente na formulação de cápsulas, comprimidos e xaropes, graças à sua solubilidade e sabor adocicado. Como excipiente impede a degradação e desativação do princípio ativo, protegendo o paciente de reações adversas e efeitos indesejados [17].

As propriedades hidroscópicas e plastificantes do sorbitol são usadas no fabrico de cápsulas de gelatina e filme, cremes e pomadas. Em soluções líquidas, o sorbitol é também utilizado como estabilizador no fabrico de medicamentos, vitaminas e suspensões orais antiácidas. Além disso, as suas características hidroscópicas permitem reduzir a tendência de cristalização por parte dos açúcares nas tampas das embalagens em xaropes [18].

- **Indústria Alimentar**

No setor alimentar, o sorbitol é utilizado como adoçante sintético, denominado por E420. Este poliol é geralmente utilizado como substituto da sacarose e outros açúcares devido ao seu baixo valor calorífico e propriedades estabilizantes, plastificantes e não cariogénicas. O sorbitol revela um poder calorífico de cerca 40% inferior à sacarose (conteúdo energético do sorbitol e da sacarose: 2.4 kcal/g (10 kJ/g) e 3.9 kcal/g (16.3 kJ/g), respetivamente) [15,17].

As suas aplicações são diversificadas, destacando-se o seu uso em refrigerantes, doces e alimentos diatéticos e diabéticos, graças ao seu baixo índice glicémico. Porém, quando consumido em quantidades exageradas, o sorbitol apresenta efeitos laxantes [17,18].

- **Indústria de Cosméticos e Cuidados Pessoais**

Na indústria de cosméticos e cuidados pessoais, o sorbitol proporciona homogeneidade, estabilidade e transparência em produtos de cabelo, de higiene oral, corporais e dermatológicos. Neste âmbito, a sua principal aplicação incide na produção de pasta de dentes e elixires, devido ao seu perfil adoçante não cariogénico, higroscópico e emulsificante. Em géis, cremes, pomadas e emulsões, o sorbitol é utilizado para evitar a perda de água por evaporação graças às suas propriedades higroscópicas e espessantes [17,18].

## **2.3 Instrumentação e Controlo**

### **2.3.1 Equipamentos**

#### **Tanques de Armazenamento**

Um dos mais importantes e fundamentais componentes em qualquer planta industrial é o armazenamento de materiais e produtos. Os tanques de armazenamento são reservatórios destinados a acumular grandes quantidades de líquidos e gases, servindo também como base em várias operações unitárias como decantação, cristalização, reação e mistura. Industrialmente, estes equipamentos permitem flexibilidade entre operações e garantem continuidade e simplicidade no fornecimento às instalações fabris.

O design, projeção e regulamentação de tanques depende maioritariamente da natureza do composto que se pretende armazenar. Dado o âmbito deste projeto e de o facto de a proporção do armazenamento de líquidos ser substancialmente superior à dos gases a nível

mundial, apenas será abordado, neste trabalho, algumas características fundamentais e propriedades físicas a ter em consideração no processo de armazenamento de líquidos [19]:

- A **densidade** de um líquido tem um papel significativo na estrutura do tanque já que, quanto maior a densidade de um líquido, mais espessas terão de ser as paredes do tanque.
- As **temperaturas de armazenamento** afetam a escolha do material de construção do tanque. A baixas temperaturas é essencial garantir que o material tem tenacidade suficiente para evitar a sua degradação e eventual rutura. A altas temperaturas, a corrosão é acelerada e a expansão térmica do material deve ser tida consideração.
- A **pressão de vapor** permite medir a tendência de evaporação de um líquido e conseqüentemente aferir o design e a seleção do tanque e do respetivo teto. Quanto maior for a pressão de vapor, mais volátil é o líquido. À medida que um líquido é aquecido, a sua pressão de vapor aumenta e conseqüentemente a evaporação acelera. Para líquidos inflamáveis, a pressão de vapor é um parâmetro fundamental pois permite caracterizar o risco de incêndio.
- A diferença entre a pressão dentro do tanque e a pressão barométrica designa-se por **pressão interna**. Quando a pressão interna é negativa, designa-se por vácuo. Esta pressão é lida no topo do líquido armazenado uma vez que o líquido em si exerce pressão hidrostática, que vai aumentado até atingir um valor máximo na base do tanque. A pressão interna é resultado da combinação da pressão de vapor do líquido com a pressão provocada pela inertização do tanque.

### **Classificação dos Tipos de Tanque de Armazenamento**

Os tanques de armazenamento podem ser classificados consoante a sua localização e pressão interna.

Em relação à localização, os tanques podem designar-se por: aéreos ou subterrâneos. Os tanques aéreos são os mais utilizados globalmente devido à sua fácil construção, maior capacidade de armazenamento e menor custo de manufatura e manutenção. Os tanques subterrâneos são maioritariamente usados para armazenar combustíveis fósseis e produtos químicos, sendo projetados para capacidades até 91 m<sup>3</sup>, sendo a maioria abaixo dos 55 m<sup>3</sup> [19, 20].

Relativamente à pressão interna, os tanques de armazenamento são classificados de acordo conforme a Tabela 2.2.

**Tabela 2.2:** Classificação dos tanques de armazenamento. Adaptado de [20].

Classificação	Descrição
Tanque de pressão atmosférica	Tanque com pressão interna ligeiramente acima à atmosférica; Pressão de operação até 3,5 kPa.
Tanques de baixa pressão	Tanque com pressão interna superior à atmosférica; Pressão de operação até 100 kPa.
<i>Pressure Vessels</i>	Tanques com pressões interna acima dos 100 kPa; Têm regulamentações e propriedades completamente diferentes dos restantes dado a sua natureza perigosa.

Tal como mencionado anteriormente, a partir da pressão de vapor de uma substância é possível aferir o design do tanque, nomeadamente a geometria do tanque e formato do teto.

Os tanques podem apresentar geometria esférica ou cilíndrica. À medida que a pressão interna aumenta, optam-se por tanques esféricos ou cilíndricos com extremidades em cúpula. A distribuição uniforme da tensão na superfície da esfera, tanto no interior como no exterior do tanque, torna esta geometria ideal para armazenar gases comprimidos e fluidos a altas pressões. No entanto, a complexidade e o alto custo de produção associado tornam a geometria esférica economicamente pouco apelativa e os tanques cilíndricos a opção mais recorrente [19, 21].

Os tanques cilíndricos podem ter orientação vertical ou horizontal, dependendo das dimensões do local proposto para armazenagem e da necessidade de implementação de sistemas de agitação ou de regulação térmica. Para armazenamentos em espaços interiores ou subterrâneos, o tanque horizontal é o ideal, por outro lado, os tanques verticais requerem menos terreno disponível, sendo por isso os mais comuns industrialmente. Para um aquecimento e arrefecimento mais eficaz os tanques horizontais são a opção ideal, dado que têm maior superfície em contato com o líquido. A eficiência de agitação em tanques verticais é melhor [22].

Os tanques cilíndricos verticais são classificados em função da natureza do seu teto em [19]:

- **Tanque de Teto Fixo** (*Fixed Roof Tank*): são tanques cujo tetos se encontram permanentemente fixos às paredes do tanque (shell). Nestes equipamentos é essencial a implementação de um sistema de ventilação, de modo a preencher o espaço resultante das variações de nível do produto armazenado, com ar ou outro gás, evitando o colapso do tanque.
- **Tanques de Teto Flutuante** (*Floating Roof Tank*): são tanques cujo tetos estão apoiados sobre a superfície do produto, acompanhando o seu movimento. Ao diminuir a área de superfície exposta à atmosfera, este equipamento minimiza as perdas por evaporação relativas à movimentação do produto.

O teto flutuante pode ser externo (*External Floating Roof – EFR*) ou interno (*Internal Floating Roof – IFR*). Se o tanque apresenta um teto fixo adicional, designa-se por IFR. No caso de não apresentar, o teto flutuante está sujeito às condições exteriores e denomina-se por EFR.

Na Figura 2.3 encontram-se esquematizados os diferentes tipos de tetos dos tanques de armazenamento.



**Figura 2.3:** Tipos de tetos de tanques de armazenamento. Adaptado de [23].

Dependendo da natureza de cada tipo de teto é possível diferenciá-los conforme o método de funcionamento e operação. Na Tabela 2.3 encontram-se apresentados os diferentes tipos de tetos e as suas principais vantagens e desvantagens.

**Tabela 2.3:** Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de teto em tanques de armazenamento. Adaptado de [19], [20] – Parte 1/2.

Classificação	Subclassificação	Vantagens	Desvantagens
<b>Tanque de Teto Fixo</b>	Teto plano	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Design de baixo custo;</li> <li>- Adequado para aplicação de revestimentos internos;</li> <li>- Mínimas obstruções internas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apenas utilizado para tanques de pequenas capacidades.</li> </ul>
	Teto com suporte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Design versátil (suportes podem ser internos ou externos);</li> <li>- Design de baixo custo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inadequado para aplicação de revestimentos interiores, exceto se o suporte for externo.</li> </ul>
	Teto em cúpula (concavo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adequado para aplicação de revestimento internos;</li> <li>- Design ideal para serviços de alta corrosão.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Construção dispendiosa;</li> <li>- Adequado apenas para tanques de pequena e média capacidade;</li> <li>- Inadequado para pressões de vapor altas, exceto se for implementado um sistema de recuperação de vapor.</li> </ul>

**Tabela 2.3:** Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de teto em tanques de armazenamento.

Adaptado de [19], [20] – Parte 2/2.

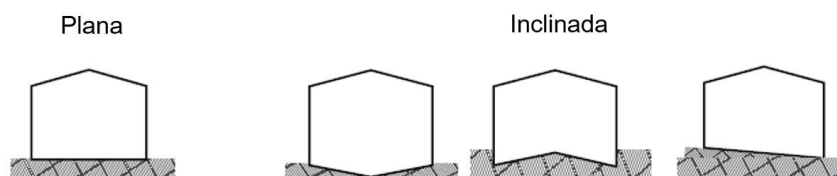
Classificação	Subclassificação	Vantagens	Desvantagens
<b>Tanque de Teto Flutuante Interno</b>	<i>Floating Pan Roof</i>	- Design de baixo custo.	- Teto vulnerável a quebrar e/ou afundar caso haja derrame;
	<i>Bulkhead Pan Roof</i>	- Apresenta um compartimento na periferia que previne o teto de afundar, caso haja uma falha; - Instalação barata.	- Perda de capacidade do tanque.
	<i>Honeycomb Roof</i>	- Adequado para armazenar matéria com pressões de vapor altas; - Fácil instalação e manutenção.	- Tempo de vida curto; - Tetos de alumínio; - Inadequado para o armazenamento de fluidos viscosos; - Estrutura suscetível a rutura.
	<i>Skin and Pontoon Roof</i>	- Design de baixo custo; - Adequado para armazenar matéria com elevadas pressões de vapor; - Fácil instalação.	- Tetos de alumínio; - Estrutura suscetível a rutura; - Não adequado para materiais com alta viscosidade; - Tempo de vida curto.
<b>Tanque de Teto Flutuante Externo</b>	<i>Pontoon Roof</i>	- Design de baixo custo; - Adequado para tanques com diâmetros entre 10 - 30m; - Adequado para armazenar matéria com elevadas pressões de vapor; - Fácil manutenção.	- Inadequado para a aplicação de revestimentos isolantes; - Estrutura suscetível a rutura; - Derrames podem causar contaminação e risco de incêndio.
	<i>Double Deck Roof</i>	- Adequado para tanques com diâmetros grandes; - Compatível com revestimentos isolantes; - Estrutura resistente; - Adequado para armazenar matéria com elevadas pressões de vapor; - Fácil manutenção.	- Mais dispendioso que o <i>Pontoon Roof</i> .

Para além do tipo de teto, outro fator importante na projeção dos tanques é a base. A deposição de sedimentos e fluidos é a principal causa de corrosão em tanques. Por esse motivo, a seleção do design da base apropriado apresenta um impacto significativo no tempo de vida do tanque.

De um ponto de vista económico, as bases totalmente planas são as mais acessíveis pois apresentam construção simples. No entanto, existem casos, que o tipo de operação requer

inclinação na base. A inclinação favorece a movimentação e a remoção dos fluidos no interior do tanque, facilitando o escoamento e a drenagem completa. Se o propósito é esvaziar completamente o tanque, é essencial a instalação de válvulas de drenagem colocadas no local de maior acumulação de fluido [19, 23].

Na Figura 2.4 encontram-se esquematizados os diferentes tipos de base dos tanques de armazenamento.



**Figura 2.4:** Tipos de base de tanques de armazenamento. Adaptado de [23].

Na Tabela 2.4 encontram-se evidenciadas as diferentes características para cada tipo de base.

**Tabela 2.4:** Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de base em tanques de armazenamento. Adaptado de [19], [20].

Classificação	Subclassificação	Vantagens	Desvantagens
<b>Tanque de Base Plana</b>	Base Plana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Económico e simples de fabricar;</li> <li>- Fácil manutenção.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apenas adequado para tanques com diâmetro até 6 m;</li> <li>- Drenagem incompleta.</li> </ul>
	<i>Cone Down</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adequado para produtos perigosos onde o contacto com o produto é indesejado;</li> <li>- Drenagem completa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requer instalação de tubagens no interior do tanque;</li> <li>- Propenso à corrosão;</li> <li>- Inadequado para fluidos mais pesados que a água;</li> <li>- Torna o tanque menos estável (<i>diferencial settlement</i>).</li> </ul>
<b>Tanque de Base Inclinada</b>	<i>Cone Up</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Drenagem completa;</li> <li>- Geralmente utilizado para tanques na indústria petroquímica;</li> <li>- Fácil construção;</li> <li>- Fácil manutenção.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apenas adequado para tanques com diâmetro até 30 m;</li> <li>- Necessidade de colocação de duas válvulas de drenagem.</li> </ul>
	<i>Single - Slope</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permite uma drenagem mais completa do que a base plana e o <i>Cone-up</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adequado apenas para tanques até 30 m de diâmetro.</li> </ul>
	Base cónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Drenagem completa de líquidos e sólidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dispendioso;</li> <li>- Limitados a pequenos diâmetros.</li> </ul>

## Bombas

A seleção do equipamento responsável pelo transporte de qualquer fluido depende da natureza do composto que se pretende movimentar. Dado que, neste projeto, o sorbitol é armazenado no estado líquido, o deslocamento e transporte do excipiente ao longo do processo vai ser efetuado por bombas.

As bombas são classificadas segundo o seu tipo de mecanismo de trabalho em [24]:

- **Bombas Dinâmicas:** a energia cinética é transmitida ao fluido aumentando consequentemente a sua velocidade à medida que passa pelo impulsor da bomba;
- **Bombas de Deslocamento Positivo:** a energia é periodicamente adicionada ao fluido por intermédio da retenção repetida de um volume fixo e da aplicação direta de uma força que aumenta a pressão e o move pelo sistema.

Para cada tipo de mecanismo existem diversos tipos de bombas, que diferem consoante a capacidade máxima de caudal e a diferença de pressão do fluido à saída da bomba. Na Tabela 2.5 é possível observar as particularidades para cada tipo de bomba atendendo a uma escala de 1 a 4 valores, sendo 1 o valor mais alto do parâmetro e 4 o mais baixo.

*Tabela 2.5: Comparação dos diferentes tipos de bombas. Adaptado de [23].*

	Dinâmicas		Deslocamento Positivo	
	Axiais	Centrifugas	Rotativas	Alternativas
<b>Capacidade (Caudal)</b>	1	2	4	3
<b>Diferença de Pressão</b>	4	3	1	2

Por exemplo, as bombas de deslocamento positivo são utilizadas para casos em que o caudal é baixo, mas são necessárias grandes pressões à saída da bomba. Para sistemas com baixa pressão e caudal elevado é geralmente recomendado a utilização de bombas axiais [23].

Na indústria farmacêutica, as bombas mais usadas são as centrifugas dado que apresentam uma elevada eficiência e baixos custos de operação e manutenção [23]. Estas bombas funcionam a pressões elevadas com caudais moderados e são constituídas por um rotor ligado a um eixo onde o fluido entra continuamente e é conduzido até às extremidades das pás, adquirindo energia cinética. Nas pás, o fluido é sujeito à força centrífuga, obtendo energia sob forma de pressão, saindo da bomba [24].

Os dois parâmetros a ter em consideração durante o processo de seleção e dimensionamento de bombas centrifugas são: a cavitação e baixos fluxos.

A cavitação da bomba é um fenómeno altamente indesejado e ocorre devido à formação de bolhas, sempre que a pressão do fluido for menor que a pressão de vapor. Por isso, é necessário garantir que a pressão à entrada da bomba é alta o suficiente para impedir a cavitação e evitar danos na estrutura da bomba [23, 24].

O NPSH, *Net Positive Suction Head*, é a pressão mínima, expressa em metros, necessária no lado de sucção da bomba para evitar fenómenos de cavitação. Cada bomba centrífuga tem um valor de NPSH mínimo admissível estipulado pelo fabricante -  $NPSH_{required}$ .

Durante o processo de dimensionamento, é necessário garantir que o fluido tem pressão suficiente no lado de sucção da bomba para evitar cavitação. Esta pressão é dada pelo sistema e não pela bomba, e é designada por  $NPSH_{available}$ . O NPSH disponível tem de ser maior que o NPSH requerido pelo fornecedor para evitar fenómenos de cavitação. No entanto, para os casos em que é menor, é recomendado refletir e explorar outras opções [23–25].

O segundo parâmetro a ter em consideração na projeção de uma bomba consiste em garantir que o fluxo de alimentação nunca é inferior ao caudal mínimo de operação convencionado pelo fornecedor. Numa fase de conceção e projeto considera-se que o caudal mínimo de uma bomba centrífuga é 30 - 40% do caudal previsto [23].

Durante a operação normal do processo, o caudal pode, para certos casos, atingir valores inferiores ao mínimo, provocando vibrações e aquecimento no interior da bomba que a longo prazo acaba por diminuir consideravelmente o seu tempo de vida [23]. Industrialmente, a solução mais utilizada consiste na implementação de uma tubagem de recirculação associada a um sistema de controlo. Porém, nem todos os projetos requerem um sistema de recirculação. Estas englobam [23]:

- Bombas integradas em circuitos completamente fechados, como por exemplo sistemas HVAC, dado que não apresentam variação de caudal;
- Bombas utilizadas em fornecimentos intermitentes uma vez que, nestes casos, é raro o caudal ser baixo;
- Bombas com sistema de controlo de fluxo no lado de descarga pois o sistema de controlo está programado para desativar a bomba antes do mínimo estipulado.

O sistema de recirculação é aplicado para bombas em projetos com grandes capacidades, com sistema de controlo por nível e para sistemas em operação contínuo.

## Válvulas

As válvulas são equipamentos com configurações bastante diversificadas, que permitem estabelecer, controlar e interromper fluxos em tubagens. A Tabela 2.6 apresenta sumariamente uma lista não exaustiva dos principais tipos de válvulas conforme as suas funções e alguns exemplos.

**Tabela 2.6:** Tipos de válvulas consoante a sua função. Adaptado de [23].

Classificação	Descrição	Exemplos
Válvulas de Bloqueio	Estabelecem e interrompem o fluxo. Operam completamente abertas ou completamente fechadas.	Válvulas de gaveta, Válvula de esfera
Válvulas de Regulagem	Controlam o fluxo, alterando a abertura em qualquer posição	Válvulas de globo, Válvula de borboleta e Válvula de diafragma.

A seleção adequada do tipo de válvulas é efetuada com base na conceção da função prevista. De um modo geral, a maioria das válvulas manuais são de bloqueio. No enquanto, as válvulas automáticas podem ser de ambos os tipos.

As válvulas de gaveta (*gate valve*) são o tipo de válvulas de bloqueio mais utilizadas ao nível industrial. Porém, para projetos com tubagens mais pequenas é usual optar-se por válvulas de esferas (*ball valves*) por ser uma opção mais económica. Relativamente às de regulagem, as válvulas de globo (*globe valve*) são usadas, contudo, caso sejam projetos com grande capacidade é frequente optarem-se por válvulas do tipo borboleta [23].

Na indústria farmacêutica, as válvula borboleta (*butterfly valve*) são o tipo de válvula mais frequente por não possuir fendas nem cavidades internas. As presença de cavidades internas promove a acumulação de resíduos e possível contaminação microbiana [23].

A Figura 2.5 evidencia a metodologia da seleção do tipo de válvulas com base na natureza do fluido. Para projetos com líquidos de natureza agressiva é essencial garantir que o fluido não entra em contacto com o interior da válvula.



**Figura 2.5:** Regra geral para a seleção de válvulas consoante a natureza do fluido. Adaptado de [23].

Denominam-se por válvulas de segurança, as válvulas que atuam quando um parâmetro do processo viola o nível estipulado. Este tipo de válvulas é aplicado para garantir a segurança do processo, quando um parâmetro do processo, como a pressão, a temperatura e o caudal, é alterado [23].

## 2.3.2 Controlo de Equipamentos

Durante o desenvolvimento e conceção de qualquer projeto industrial, além do dimensionamento e seleção dos equipamentos e tubagens, é essencial ter em consideração a monitorização e controlo dos mesmos. O funcionamento adequado de uma unidade fabril depende maioritariamente da regulação de parâmetros processuais que garantem que o projeto opera tal como planeado.

O controlo de qualquer processo industrial é realizado por intermédio de cinco parâmetros - **Temperatura, Pressão, Nível, Caudal e Composição**. A Tabela 2.7 permite identificar a localização mais adequada para a implementação e monitorização de cada parâmetro, facultando alguns exemplos de equipamentos onde os parâmetros devem ser ajustados.

*Tabela 2.7: Tipos de sensores de controlo e a sua localização. Adaptado de [23].*

Parâmetro	Aplicação do Sensor	Exemplos
<b>Temperatura</b>	Quando existe alteração de temperatura.	Permutadores de Calor, Fornalhas, Caldeiras.
<b>Nível</b>	Quando líquido é armazenado num reservatório.	Tanques, Silos.
<b>Pressão</b>	Armazenamento e transporte de gases; Em tubagens de forma a ajustar a pressão conforme os equipamentos.	Separadores gás-líquido, Compressores.
<b>Caudal</b>	Em tubagens; Sempre que existe transporte de fluidos.	Compressores, Bombas.
<b>Composição</b>	Quando existe alteração de composição.	Reatores, Colunas de destilação.

A medição da **Temperatura** pode ser especificada em qualquer parte do processo, quer o processo seja em estado líquido e/ou gasoso. Porém, o controlo da temperatura é apenas necessário em equipamentos onde a monitorização da temperatura é vital, como é o caso de permutadores de calor, caldeiras ou operações específicas como reações químicas [23].

Na Tabela 2.8 encontram-se apresentados alguns exemplos de sensores de temperatura utilizados a nível industrial.

**Tabela 2.8:** Exemplos de sensores de temperatura. Adaptado de [23].

Tipo	Vantagens	Desvantagens	Especificação
<i>Thermocouple</i>	Ampla faixa de temperatura.	Sensível ao ruído.	Opção padrão.
<i>Resistance Temperature Detectors (RTD)</i>	Alta precisão.	Requer energia.	Medição em tubagens.
<i>Infrared</i>	Sem contacto com o produto armazenado.	Precisa de campo de visão.	Usado para sistemas remotos de combustão.

O parâmetro **Nível** é utilizado para controlar líquidos e misturas com sólidos armazenados em reservatórios, silos ou tanques. Este tipo de controlo tem como principal finalidade monitorizar o inventário da unidade fabril.

Os sensores de nível podem estar em contacto direto com o produto armazenado, caso o produto seja um líquido de natureza não corrosiva. Porém, se o líquido for agressivo ou o produto armazenado for uma mistura líquida-sólida, os sensores sem contacto são os ideais [23].

A Tabela 2.9 apresenta resumidamente alguns dos exemplos mais frequentes usados a nível industrial.

**Tabela 2.9:** Exemplos de sensores de nível. Adaptado de [23].

	Tipo	Vantagens	Desvantagens	Especificação
<b>Em Contacto</b>	<i>Static Pressure</i>	Mecanismo simples.	Medição com base na densidade do líquido, que varia.	Opção padrão.
	<i>Bubbler</i>	Aplicação para misturas sólidas-líquidas.	Requer ar; Medição com base na densidade do líquido, que varia.	Utiliza-se em tratamento de águas residuais.
	<i>Float</i>	Mecanismo simples.	Pouca amplitude.	Apenas adequado para tanques de pequenas dimensões.
<b>Sem Contacto</b>	<i>Ultrasonic</i>	Opção padrão.	Requer uma atmosfera transparente com composição constante.	Relativamente barato.
	<i>Radar</i>	Medição não depende da atmosfera.	Dispendioso.	Raro.

A **Pressão** é especialmente medida e controlada em correntes gasosas e pode ser realizada em qualquer parte do processo. No entanto, existem situações onde o controlo da

pressão em correntes líquidas é essencial. Estas incluem: a proteção das correntes de entrada e saída de equipamentos e a verificação do estado físico de uma corrente, especialmente usado em operações a altas temperaturas ou com substâncias voláteis [23].

A Tabela 2.10 apresenta de forma não exaustiva alguns exemplos de sensores de pressão.

**Tabela 2.10:** Exemplos de sensores de pressão. Adaptado de [23].

<b>Tipo</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Especificação</b>
<i>Bellows / Diaphragm Bourbon</i>	Mecanismo simples.	Propenso a falhas mecânicas.	Opção padrão.
<i>Piezoelectric</i>	Sem partes móveis.	Pouca amplitude.	Utilizado em aplicações industriais.

O **Caudal** é medido e controlado exclusivamente em tubagens. É adequado para controlar o fluxo de líquidos, gases/vapores e misturas multifásicas [23].

A Tabela 2.11 apresenta sumariamente os medidores de caudal mais utilizados industrialmente.

**Tabela 2.11:** Exemplos de sensores de caudal. Adaptado de [23].

<b>Tipo</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Especificação</b>
<i>Orifice</i>	Sem partes móveis.	Cria grandes perdas de pressão.	Opção padrão.
<i>Venturi</i>	Utilizado para aplicações com baixo caudal.	Reduzida amplitude de viscosidade.	Utilizado em medição de combustível.
<i>Vortex</i>	Sem partes móveis.	Caudal constante.	Usado para aplicações indústrias a altas pressões e temperaturas.

Por último, a **Composição** de uma corrente é um parâmetro que, ao contrário dos restantes, não é medido diretamente. Este parâmetro consiste na medição de um conjunto de indicadores que permitem obter a composição de uma corrente. A título de exemplo, o sensor determina a composição de uma corrente através da medição da concentração de uma determinada substância, do índice de refração e ou da densidade [23].

O controlo deste parâmetro de processo é pouco comum por duas razões: a primeira, porque os sensores são geralmente lentos e a medição é pouco fiável; e a segunda, porque a composição de um fluido depende de outros parâmetros, como a temperatura ou a pressão, cuja monitorização é mais facilmente controlável [23].

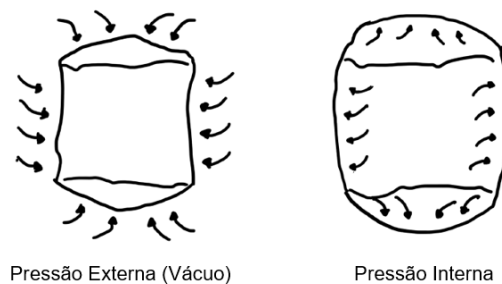
## Tanques de Armazenamento

Tal como mencionado anteriormente, o método de controlo mais frequente, utilizado em tanques de armazenamento, tem como finalidade a monitorização do *stock* necessário para o fornecimento à produção. Este sistema de controlo por nível depende dos estados físicos da substância a armazenar.

O controlo por nível apenas é utilizado para líquidos, não sendo adequado para gases ou misturas bifásicas. Para produtos gasosos, os sensores de pressão funcionam como o de nível para os líquidos, permitindo monitorizar o inventário da unidade fabril. Para misturas multifásicas, a monitorização é efetuada com a injeção de gases inertes [23].

Outro aspeto importante a ter em consideração no controlo em tanques de armazenamento são os cenários de sobrepressurização e subpressurização.

À medida que se enche ou esvazia um tanque, as alterações de nível criam variações de pressão, que se não forem equilibradas, causam o colapso das paredes do tanque. A Figura 2.6 ilustra esquematicamente os efeitos da sobre e subpressurização num tanque.



**Figura 2.6:** Efeitos da sobrepressurização e subpressurização em tanques. Adaptado de [23].

No caso dos tanques atmosféricos, como não são projetados para suportar grandes variações de pressão, a solução mais utilizada a nível industrial é a implementação de uma válvula de alívio de pressão. Estas automaticamente purgam o sistema quando a pressão ou a temperatura excede os limites estabelecidos [23].

Outro método, menos comum, utilizado para proteger um tanque dos efeitos de sobre e subpressurização é a instalação de uma tubagem em forma de U com água (*Seal Lok*). No entanto, este método requer inspeções regulares para confirmar se o sistema está a trabalhar em condições, sendo por isso não aplicado na indústria farmacêutica [23].

Por último, outro aspeto importante a ter em consideração na projeção do controlo de tanques consiste em averiguar se existe a possibilidade de formação de atmosferas perigosas, com risco de explosão, durante o armazenamento. Este é um parâmetro que depende da natureza do produto a armazenar, sendo específico para substâncias altamente voláteis ou propícias à oxidação. Nestes casos, é usualmente feita a inertização do tanque, isto é, a substituição da atmosfera reativa por um gás neutro, como o azoto ou o árgon. Este é o método de controlo mais fácil de implementar, seguro e eficaz [26].

## Bombas

O principal sistema de controlo utilizado em bombas serve para monitorizar o caudal. O tipo de controlo varia conforme a classe da bomba. Dado que 80% das bombas utilizadas industrialmente são bombas centrífugas e, de modo a não tornar o capítulo demasiado extenso, apenas se irá abordar o controlo em bombas centrífugas.

Nestes casos existem dois métodos de controlo de caudal: por válvula de controlo ou por *Variable Speed Drive* (VSD). As válvulas de controlo são geralmente instaladas na zona de descarga da bomba enquanto as VSD são inseridas no eletromotor da bomba. Tradicionalmente, as válvulas de controlo são as mais aplicadas a nível industrial. No entanto, existem casos onde a implementação de um VSD é mais benéfica [23].

Na Tabela 2.12 encontram-se apresentadas as principais vantagens e desvantagens dos diferentes métodos de controlo.

**Tabela 2.12:** Exemplos de tipos de controlo de caudal para bombas centrífugas. Adaptado de [23].

	Válvula de Controlo	VSD
<b>Vantagem</b>	Adequado para todo o tipo de tubagens.	Produz menos tensão de cisalhamento.
<b>Desvantagem</b>	Cria tensão de cisalhamento; Não aconselhado para óleos, água e biomateriais.	Inadequado para sistemas com <i>head</i> elevadas.

Além do sistema de controlo de caudal, existem outros parâmetros a ter em consideração uma vez que, o principal objetivo das bombas é aumentar a pressão de uma corrente processual. Por esse motivo, a medição e controlo da pressão, na corrente de saída da bomba, é obrigatória.

Para operações a elevadas temperaturas e/ou com líquidos voláteis, as hipóteses de cavitação nas bombas centrífugas aumentam consideravelmente. Por isso, para estes casos é recomendado a medição da pressão também à entrada da bomba. É de notar que, em bombas DP, os fenómenos de cavitação são irrelevantes não sendo por isso necessário este medidor [23].

Para casos em que o fluido requer filtragem antes de entrar na bomba, é comum, colocar-se um medidor de pressão antes do filtro com a finalidade de verificar que não se encontra entupido [23].

### 2.3.3 Higienização de Equipamentos

Tal como convencionado nos requisitos das GMP, todas as etapas num processo farmacêutico têm de assegurar a qualidade do produto armazenado. Nesta perspetiva, um dos pontos fulcrais na garantia de qualidade e de segurança incide na limpeza dos equipamentos e das instalações. O incumprimento ou a realização de procedimentos inadequados de

higienização proporcionam a acumulação de resíduos, aumentando a probabilidade de contaminação do produto armazenado, adulterando-o.

As principais fontes de contaminação, no armazenamento de grandes volumes de matérias-primas, provêm de contaminação cruzada, com origem química, física e/ou biológica, por contacto, direto ou indireto, com outros produtos ou materiais [3].

Na indústria farmacêutica, uma das mais problemáticas fontes de contaminação é o crescimento microbiano ao longo das linhas de produção de xaropes. Este problema é responsável pela paralisação da produção, causando grandes perdas financeiras às empresas do setor. Sob determinadas condições, os microrganismos tendem-se a agregar criando colónias suficientemente grandes capazes de segregar substâncias, maioritariamente polissacarídeos, formando uma matriz. Esta matriz permite acumular nutrientes, resíduos e outros microrganismos, bem como proteger a colónia da ação da maioria dos agentes de limpeza e desinfecção. A este complexo ecossistema microbiológico denomina-se por biofilme [27, 28].

O desenvolvimento de biofilmes ocorre frequentemente em áreas *dead zone*, onde a velocidade do produto é baixa ou nula, possibilitando a acumulação de nutrientes. Estes são os casos das juntas entre acessórios, das curvaturas das tubulações e até mesmo dos tanques de armazenamento [27].

A presença de biofilme é extremamente difícil de detetar ao nível industrial pois requer o esfregação da superfície interna dos equipamentos. Por isso, a estratégia ideal para evitar o crescimento de biofilmes é a sua prevenção no momento de conceção e desenvolvimento dos projetos. De acordo com a monografia de *Riedewald*, as estratégias incluem [27]:

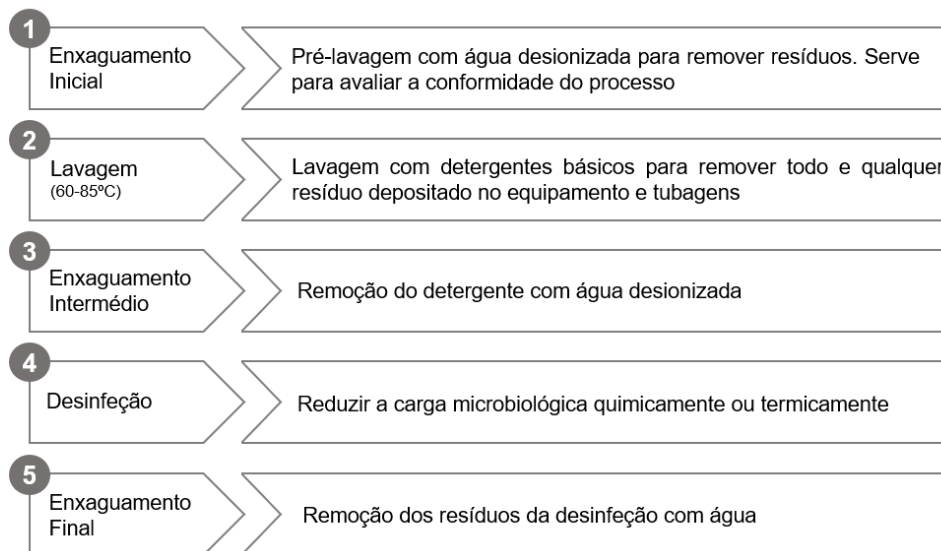
- a utilização de biocidas para eliminar e enfraquecer os microrganismos;
- o uso de velocidades superiores a 2 m/s nas tubulações;
- a instalação de tubulações lisas e sem ângulos mortos;
- a seleção de equipamentos e acessórios de materiais de construção resistentes à corrosão, para evitar a formação de fissuras;
- a filtração do ar associado à ventilação do tanque de modo a evitar a exposição a microrganismos;
- e a implementação de procedimentos de higienização frequentes, com uma monitorização regular.

E é neste contexto, de minimizar ao máximo a contaminação e garantir a qualidade dos produtos fabricados, que surge a necessidade da implementação de sistemas de higienização apropriados e ajustados a cada produto, superfície de contacto e equipamento.

### ***Clean-in-Place***

A tecnologia *Clean-in-Place* (CIP) permite a higienização automática de equipamentos e tubulações, em sistemas fechados, sem a necessidade de os remover ou desmontar. Os

sistemas CIP variam conforme a capacidade e a configuração de cada projeto, mas também dos requisitos de qualidade e automação necessários para cada sistema [29, 30]. Independentemente do contexto em que é aplicado, o sistema CIP opera conforme cinco etapas, conforme expresso na Figura 2.7.



**Figura 2.7:** Ciclo de Limpeza CIP. Adaptado de [31].

Os enxaguamentos asseguram a limpeza adequada e permitem avaliar a conformidade das lavagens. Estas etapas são importantes para remover resíduos iniciais como açúcares e gorduras. Durante a lavagem, é frequente utilizar-se um detergente alcalino, normalmente de hidróxido de sódio. Este pode ser reutilizado diversas vezes possibilitando controlar a quantidade de água e energia utilizada durante a higienização dos equipamentos.

É de notar que, em qualquer sistema de limpeza, a desinfecção apenas reduz o crescimento microbológico, não eliminando na totalidade os agentes patogénicos. Por isso é essencial que tanto o projeto como o sistema CIP sejam projetados de modo a evitar proliferações microbianas [31].

A eficácia da limpeza CIP nas linhas de produção – tubagens, conexões e válvulas – é assegurada pela circulação de fluxos turbulentos no interior dos tubos, o que permite a remoção dos resíduos acumulados na superfície interna das linhas de processo e nos respetivos acessórios. A tubulação deve também apresentar uma superfície interna sem rugosidade, de modo a facilitar a libertação dos resíduos, e uma inclinação suficiente para permitir o escoamento completo do produto. A tubulação deve ser instalada de forma a evitar ângulos retos. Tubulações curvas evitam ângulos mortos e a possível proliferação microbiana. Todos os acessórios devem ser compatíveis com o sistema CIP [30, 32].

No caso dos tanques de armazenamento, todos os componentes internos não necessários devem ser removidos para impedir contaminações. As arestas do interior do tanque devem ser curvadas de modo a evitar ângulos mortos. As paredes do tanque devem ser

resistentes e lisas de modo a possibilitar a fácil remoção dos resíduos. A limpeza da superfície interna do tanque é realizada por dispositivos de pulverização, exemplo *spray balls*, que devem ser selecionados e posicionados de modo que a solução de limpeza seja direcionada precisamente para todos os locais, com fluxo e pressão suficientes [30].

A frequência dos ciclos CIP deverá garantir a qualidade do produto armazenado. A sua regularidade depende por isso da natureza de cada produto.

### **2.3.4 Materiais de Construção**

O apuramento adequado dos materiais de construção para os diferentes equipamentos é fundamental para garantir longevidade e segurança à unidade fabril. A seleção é elaborada com base em diversos fatores, como por exemplo o custo e a disponibilidade do material; contudo, a compatibilidade do material com o produto armazenado e a sua resistência à corrosão são os principais critérios de distinção.

A corrosão é um fenómeno complexo que apresenta particularidades diferentes conforme o material. Em metais, a corrosão é especificamente resultante de ataques químicos ou eletroquímicos. Para materiais não metálicos, como por exemplo os plásticos, a deterioração é essencialmente físico-química, resultando no inchaço do material e possíveis fissuras [33].

A indústria farmacêutica tem regulamentações específicas e de carácter obrigatório para garantir que a qualidade dos produtos, em todas as etapas, é assegurada. Assim, tendo em vista os requisitos das GMP referidos no Capítulo 2.1.1, os materiais de construção mais utilizados neste setor são os aços inoxidáveis, nomeadamente o 304, 304L, 316 e 316L, e alguns plásticos para equipamentos de utilização única [34]. Deste modo, atendendo à natureza desta dissertação, apenas se irão abordar as principais características dos aços inoxidáveis.

O aço inoxidável é uma liga metálica de ferro e cromo altamente resistente à corrosão por oxidação atmosférica, devido à presença de pelo menos 10,5% de cromo na sua composição. O cromo presente na liga, em contacto com oxigénio, oxida e forma uma película de óxido de cromo ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ) na superfície do material. Esta camada passiva isola e protege a superfície do aço contra a corrosão do ferro, graças às suas características aderentes e impermeáveis. Este processo denomina-se passivação [35, 36].

O processo de passivação industrial, em primeiro lugar, requer a aplicação de um ácido no interior do equipamento para promover a formação da camada passiva de óxido de cromo e para remover o ferro da sua superfície, já que, quando exposto a água e a oxigénio, oxida-se facilmente. O ácido nítrico e o cítrico são os reagentes mais usados para tratamentos de passivação de aços inoxidáveis. A passivação serve para garantir a resistência à corrosão e aumentar a durabilidade dos aços inoxidáveis. A repassivação dos equipamentos e tubagens é recomendada, mas depende das condições do projeto e da natureza dos produtos a processar [35, 36].

Graças a estas características, o aço inoxidável é utilizado para inúmeras aplicações, tendo sido feitas ao longo dos anos diversas modificações para satisfazer cada utilidade. Por esse motivo, é possível distinguir três grupos de aços inoxidáveis: martensítico, ferrítico e o austenítico.

A nível industrial, os aços inoxidáveis austeníticos são os mais usados utilizados por serem os mais resistentes à corrosão, destacando-se o 304 e 316. A principal diferença consiste na presença de molibdênio no aço 316, que promove ainda maior resistência à corrosão. [33, 34] As ligas 316L e 304L distinguem-se por apresentarem menos carbono na sua constituição, tornando-o uma melhor opção para soldagens [37].

O principal método para prevenir os efeitos da corrosão é através da escolha adequada para cada material, durante a conceção preliminar do projeto [34]. Para informações adicionais e mais abrangentes sobre a resistência de alguns dos materiais mais comuns utilizados industrialmente, é possível consultar na literatura de *Sinnot* (2005) e *Perry et al* (1997).

## **2.4 Avaliação da Viabilidade Económica**

Durante o desenvolvimento e conceção de projetos, além da seleção e dimensionamento dos equipamentos e tubulações, é efetuado, para os cenários mais favoráveis, o estudo da sua rentabilidade. A tomada de decisão quanto a um investimento é uma das etapas mais críticas no desenvolvimento de projetos.

O estudo da viabilidade económica concede bases para a decisão de investimento. Dependendo do detalhe e da especificidade do estudo do projeto, a estimativa das receitas e despesas dos projetos apresenta mais ou menos risco associado. A Tabela 2.13 apresenta sumariamente os diferentes graus de incerteza conforme o trabalho elaborado [33, 38].

**Tabela 2.13:** Classificação das estimativas de custo acordados pela AAEC. Adaptado de [33, 38].

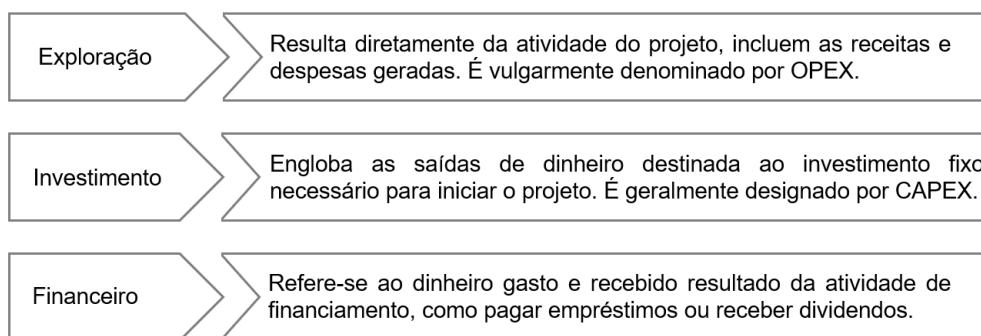
	Nível de Definição do Projeto	Intervalo de inexatidão		Especificações
		Inferior	Superior	
<b>Classe V</b> Projeto de Ordem de Grandeza	0% a 2 %	- 50% a -20%	+30% a +100%	Diagrama de Blocos.
<b>Classe IV</b> Projeto de Estudos	1 % a 15%	- 30% a - 15%	+20% a +50%	Estimativa de custos generalizada.
<b>Classe III</b> Design Preliminar	10% a 40%	- 20% a - 10%	+10% a +30%	P&ID e design preliminares dos equipamentos mais relevantes.
<b>Classe II</b> Projeto Detalhado	30% a 75%	- 15% a - 5%	+5% a 20%	Designs dos equipamentos, P&ID concluídos.
<b>Classe I</b> Projeto Final	65% a 100%	- 10% a - 3%	+3% a +15%	P&ID e diagramas finais; Apurar o custo final do projeto.

Os primeiros níveis de projetos são procedimentos de estimativa rápida para averiguar a necessidade de investimento. Caso justificáveis, os equipamentos são dimensionados e o projeto é submetido a estimativas de custo aproximadas com algum grau de incerteza menor. Se os resultados do projeto de estudos e posteriormente os do *design* preliminar justificarem trabalho adicional é então desenvolvido um projeto de estimativa detalhada, e caso este seja viável, são desenvolvidos os planos finais de construção e especificação como também o apuramento do custo final da implementação e instalação do projeto [33].

### 2.4.1 Fluxos Financeiros

A avaliação da viabilidade económica de projetos assenta no conceito de fluxos financeiros, usualmente conhecidos por *cash flows*. O mapa de *cash flows* ilustra os fluxos de entrada e saída de dinheiro de uma empresa, tendo em conta o valor temporal do dinheiro.

Os fluxos financeiros podem ser divididos em três categorias quando à sua natureza, conforme descrito na Figura 2.8.



**Figura 2.8:** Tipos de fluxos financeiros. Adaptado de [33, 38].

No âmbito desta dissertação, o *cash flow* de financiamento foi ocultado, uma vez que, o investimento é realizado na totalidade por capitais próprios e não foi prevista a emissão de ações e recapitalizações durante o período de exploração.

A partir da representação dos *cash flows* é possível apurar um conjunto de critérios que permitem determinar a viabilidade económica de um projeto. Estes indicadores incluem:

- Valor Atual Líquido (VAL);
- Taxa Interna de Rentabilidade (TIR);
- Tempo de Recuperação (TR) ou *Payback*;
- Índice de Rentabilidade (IR).

## 2.4.2 Análise de Sensibilidade

Os projetos de investimento são desenvolvidos a partir de valores previsionais que, inevitavelmente, têm incertezas associadas. É por isso essencial refletir sobre a viabilidade dos projetos tendo em conta o efeito das variações à qual esta sujeito.

A análise de sensibilidade permite determinar o impacto de uma alteração de uma variável, nos critério de avaliação do projeto VAL e TIR. Assim, esta ferramenta suporta e completa os resultados de uma análise de viabilidade económica, evidenciando as variáveis mais importantes e o impacto destas na rentabilidade do projeto [39].

## 3 METODOLOGIA

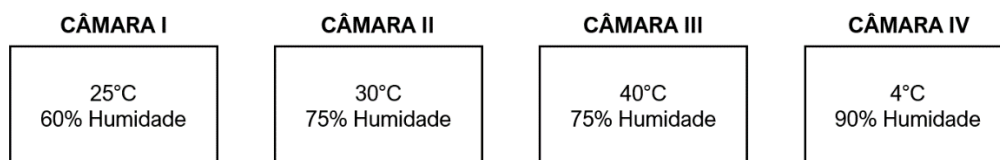
No presente capítulo serão abordadas as metodologias utilizadas no desenvolvimento e na realização desta dissertação. Os principais objetivos do trabalho incluíram:

- Estudo das condições de armazenagem do Sorbitol 70% líquido, tendo por base os requisitos das GMP;
- Apuramento das necessidades da instalação fabril para o fornecimento à produção;
- Avaliação dos requisitos de otimização do armazenamento de Sorbitol 70%;
- Projeção de dois casos de estudo – Instalação de um Tanque Vertical e o Reaproveitamento de um Tanque Horizontal;
- Dimensionamento dos equipamentos para cada caso de estudo;
- Análise da viabilidade económica dos projetos de armazenagem em estudo.

### 3.1 Condições de Armazenagem da Matéria-Prima

O estudo das condições de armazenagem do Sorbitol 70% teve como objetivo apurar os requisitos de armazenagem e conservação. Inicialmente realizou-se uma pesquisa bibliográfica para recolher a informação disponibilizada pelos fabricantes, referente às suas propriedades físicas e químicas da matéria-prima. De seguida, para confirmar as condições ideais de armazenagem foram efetuados testes de estabilidade físico-químicos e microbiológicos ao Sorbitol 70%, nos laboratórios de controlo e qualidade da Sofarimex.

De acordo com o definido no sistema SAP, foram efetuadas quatro amostras do mesmo lote, cada uma com 30 g. As amostras foram distribuídas e armazenadas em quatro câmaras com condições climáticas controladas, tal como evidenciado na Figura 3.1. O tempo de estabilidade definido foi de um mês e duas semanas.



**Figura 3.1:** Condições das câmaras climáticas.

### 3.1.1 Estabilidade Físico-Química

Segundo a monografia da Farmacopeia Europeia, a identificação e quantificação do Sorbitol líquido 70% (não cristalizável) é feita por cromatografia líquida [40]. Por essa razão nesta dissertação, a estabilidade físico-química de cada ensaio foi avaliada através do doseamento por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*). O principal objetivo consistiu em quantificar o Sorbitol 70% presente em cada ensaio, tendo em consideração a solução padrão - Sorbitol CRS.

A cromatografia foi realizada dentro dos requisitos e em conformidade com as especificações apresentadas na Farmacopeia Europeia e na Sofarimex. A metodologia de análise de HPLC aplicada foi o método de eluição isocrática com coluna de troca iônica à temperatura de 85°C [40]. O modo preparação das soluções padrão e amostra encontra-se apresentado na Figura 3.2. As amostras foram preparadas em duplicado (duas tomas de amostra).

Fase Móvel	Solução Amostra	Solução Padrão A	Solução Padrão B
Purificou-se 10L de água – solvente – através do sistema de purificação de água ELGA	Dissolveu-se 1 g de substância a ser analisada em 20 mL de solvente. Completar o volume do balão volumétrico de 50 mL $\pm$ 0,10 mL com o solvente	Dissolveu-se 56,23 mg de Sorbitol CRS em 2 mL de solvente. Completar o volume do balão volumétrico de 5 mL $\pm$ 0,04 mL com o solvente	Misturou-se 55,01 mg de Mannitol CRS e 54,47 mg de Sorbitol CRS em 2 mL de solvente. Completar o volume do balão volumétrico de 5 mL $\pm$ 0,04 mL com o solvente

**Figura 3.2:** Procedimento de preparação das soluções para o HPLC.

O início da calibração analítica começou com a injeção de solvente, para se confirmar a ausência de picos da fase móvel, na fase estacionária.

De seguida, foi efetuada a injeção da solução padrão B para garantir o desempenho adequado do sistema, verificando a afinidade da coluna com os compostos a amostrar e para, caso seja necessário, realizar ajustes das condições cromatográficas. No presente trabalho, para garantir o tempo de retenção próximo ao referenciado na norma, foi necessário diminuir o fluxo de 0,5 mL/min para 0,4 mL/min.

Assim, as condições cromatográficas utilizadas no presente doseamento encontram-se apresentadas na Tabela 3.1.

**Tabela 3.1:** Condições cromatográficas do doseamento.

<b>Coluna</b>	Supelcogel CA 30 cm x 7.8 mm
<b>Fluxo</b>	0,4 mL/ min
<b>Volume de Injeção</b>	20 µL
<b>Temperatura da Coluna</b>	85°C
<b>Detetor</b>	Índice de Refração
<b>Tempo de retenção</b>	Sorbitol: 27 min
<b>Fase Móvel</b>	Água ultrapurificada
<b>Fase Estacionária</b>	Resina catiónica de cálcio de troca iónica (9 µm)

A repetibilidade do sistema foi aferida pelo desvio padrão relativo (*Relative Standard Deviation* - RSD). A partir da Equação (3.1), avaliou-se a dispersão dos resultados do sistema cromatográfico e dos ensaios, quantificando-se a incidência do erro no resultado analítico, aferindo-se assim a viabilidade dos resultados.

$$\text{RSD (\%)} = \frac{s}{\bar{x}} \times 100 \quad (3.1)$$

Sendo,  $\bar{x}$  a média aritmética das medições e  $s$  o desvio padrão absoluto associado.

A repetibilidade do sistema foi realizada através da injeção da solução padrão A, 5 vezes consecutivas. O valor do RSD das áreas das 5 injeções consecutivas do padrão deve respeitar o limite estabelecido na Farmacopeia Europeia. Neste caso, como o limite não está especificado, optou-se por utilizar o caso mais restrito - menor ou igual 0,73% [40].

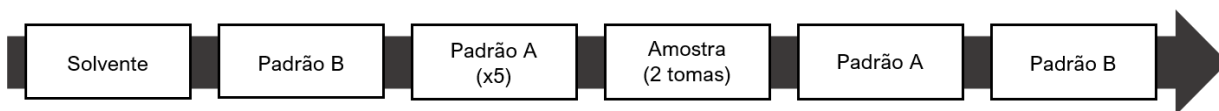
Conferida a conformidade do sistema, deu-se início ao doseamento das amostras armazenadas. Cada toma de amostra foi injetada na coluna uma única vez.

Após a injeção das amostras, foi efetuada uma injeção de verificação com a solução padrão A para confirmar a calibração inicial. Para cada injeção de verificação foi determinada a percentagem de recuperação mediante a Equação (3.2).

$$\% \text{ recuperação} = \frac{\text{Área da injeção de verificação}}{\text{Média da área da injeção de calibração}} \times 100 \quad (3.2)$$

A percentagem de recuperação deverá estar entre os 98% e 102% para detetores UV/VIS [40].

No final da sequência, as condições da coluna foram novamente validadas com a injeção da solução padrão B, ficando preparada para a próxima injeção. Este procedimento de trabalho foi realizado para as quatro amostras sujeitas às diferentes temperaturas das câmaras e encontra-se esquematizado na Figura 3.3.



**Figura 3.3:** Esquemática do procedimento experimental do doseamento.

A partir dos resultados obtidos pelo doseamento, determinou-se a quantidade de Sorbitol 70% presente em cada toma de amostra, tendo em consideração a solução padrão A, segundo a Equação (3.3). A percentagem de doseamento de cada toma de amostra tem de estar dentro do intervalo de especificação estipulado na norma - 72% a 92% [40].

$$\% \text{ doseamento} = \frac{A_a}{A_p} \times \frac{C_p}{C_a} \times 100 \quad (3.3)$$

Onde,  $A_a$  e  $A_p$  representam as áreas da solução amostra e da solução padrão obtidas no HPLC, respetivamente; e  $C_a$  e  $C_p$  são a concentração das soluções amostra e padrão, determinadas a partir das Equações (3.4) e (3.5).

$$C_p = \frac{M_p \times (100 - Y)}{100 \times D_p} \times \frac{T}{100} \quad (3.4)$$

$$C_a = \frac{M_a \times (100 - Y)}{100 \times D_a} \quad (3.5)$$

Sendo,  $M_p$  e  $M_a$  a massa pesada relativa ao padrão e à solução amostra, respetivamente;  $Y$  a humidade;  $T$  o teor do padrão; e  $D_p$  e  $D_a$  a diluição do padrão e da amostra.

A humidade das amostras foi obtida por titulação volumétrica Karl Fischer com as especificações apresentadas na Tabela 3.2. A percentagem de humidade foi determinada em 0,100 g de amostra e deverá estar entre os 28% e 32%, tal como estabelecido na Farmacopeia Europeia [40].

**Tabela 3.2:** Especificações da titulação Karl Fisher.

<b>Agente Titulante</b>	Hydranal® Composite 5
<b>Solvente</b>	Metanol
<b>Solução Padrão</b>	Padrão de água, 5000 pm (1 ml contém 5 mg H <sub>2</sub> O)

Por fim, o resultado foi determinado pela média da percentagem de doseamento das amostras e pelo RSD entre elas, devendo apresentar um valor menor ou igual a 3% para detetores UV/VIS [40].

### 3.1.2 Estabilidade Microbiológica

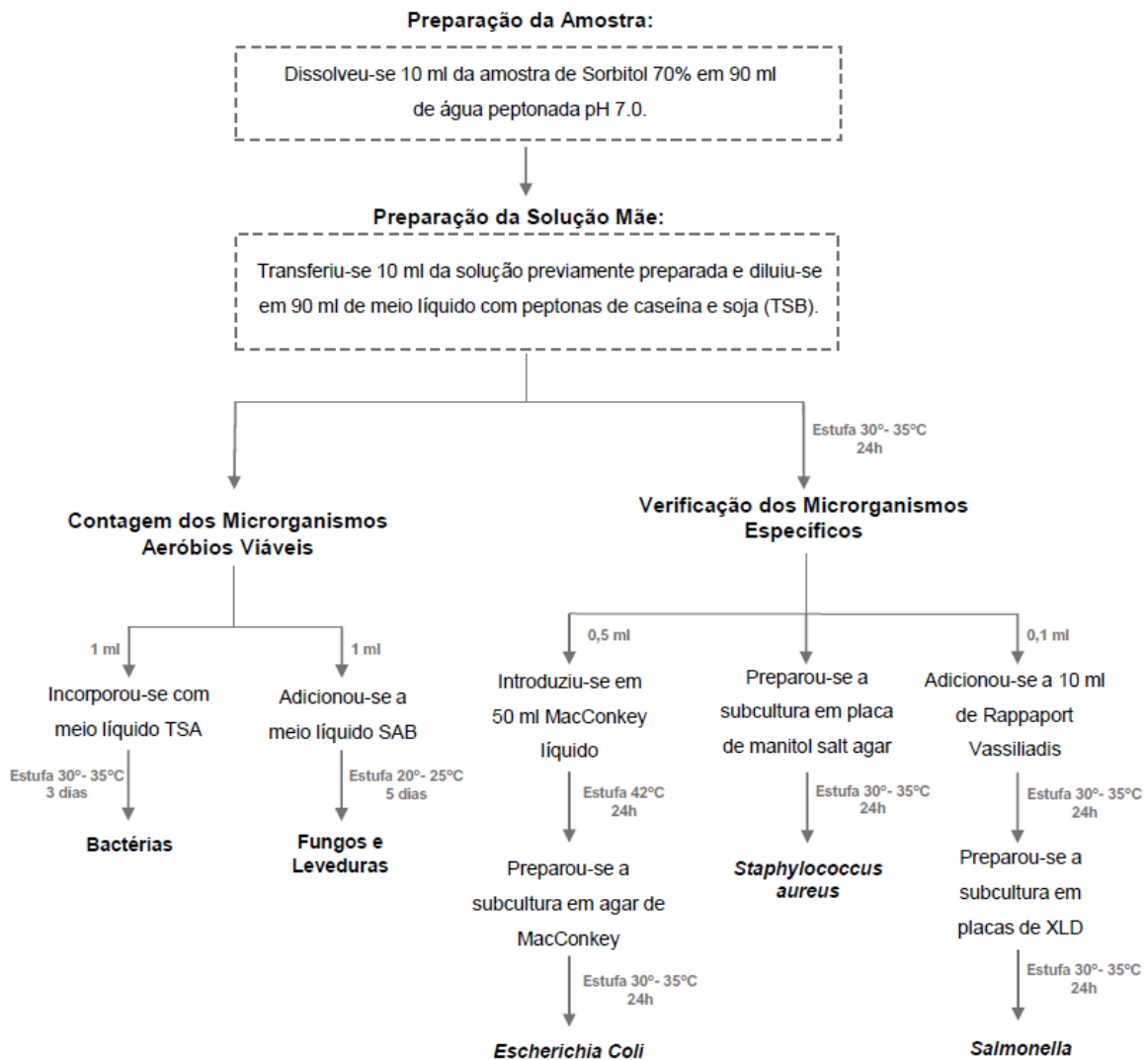
O estudo da estabilidade microbiológica foi realizado em conformidade com Farmacopeia Europeia e com a norma de análise efetuada na Sofarimex [40]. Os principais objetivos consistiram na contagem de microrganismos aeróbios viáveis totais e na verificação da presença de espécies patogénicas específicas em cada amostra.

Os parâmetros microbiológicos analisados para avaliar a viabilidade do Sorbitol 70% encontram-se evidenciados na Tabela 3.3.

**Tabela 3.3:** Critérios de aceitação para a qualidade microbiológica do Sorbitol 70%.

Parâmetros	Especificações
Aeróbios Totais	≤ 500/g
Fungos	≤ 250/g
<i>Salmonella species</i>	Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente
<i>Escherichia coli</i>	Ausente

Na Figura 3.4 encontra-se sumariada a metodologia utilizada para o estudo da estabilidade microbiológica. Este procedimento foi efetuado para as quatro amostras sujeitas às diferentes humidades e temperaturas das câmaras.



**Figura 3.4:** Esquemática do procedimento experimental da análise microbiológica.

A preparação da amostra depende das características da matéria-prima a ser analisada. No presente trabalho, a preparação da amostra consistiu na dissolução do Sorbitol 70% em água peptonada para posteriormente se preparar a solução mãe com meio TSB.

A partir da solução mãe foram preparados os ensaios para a contagem de microrganismos aeróbios viáveis totais e para determinação da ausência dos microrganismos específicos. A preparação das subculturas para cada teste foi realizada em duplicado em placas de Petri com 9 cm de diâmetro. O resultado foi dado pela média das duas placas.

A contagem de microrganismos aeróbios viáveis totais permitiu enumerar quantitativamente bactérias mesófilas, fungos e leveduras através da sua incubação em meios específicos. Para as bactérias utilizou-se um meio gelosado liquefeito adaptado para bactérias (TSA) enquanto para os fungos e leveduras usou-se um meio gelosado liquefeito adaptado para

a cultura de fungos e leveduras (SAB). Os meios foram preparados no laboratório de microbiologia da Sofarimex segundo as especificações da Farmacopeia Europeia [40].

A presença de colónias aeróbicas foi identificada visualmente. No final, tanto o número de bactérias, como o de fungos e leveduras, foi constatado pelo número médio de unidades formadoras de colónias no meio TSA e SAB, respetivamente.

A pesquisa dos microrganismos aeróbicos específicos teve como objetivo determinar a sua ausência nas condições descritas. No presente trabalho analisou-se o aparecimento da *Salmonella*, *Escherichia Coli* e *Staphylococcus aureus* e preparou-se os meios de inoculação tal como estipulado na norma de análise da Sofarimex e nas especificações da Farmacopeia Europeia [40]. A presença das colónias foi identificada visualmente, tendo em conta que:

- A presença da *Salmonella* é evidenciada pelo crescimento de colónias vermelhas;
- O aparecimento de colónias esbranquiçadas revela a presença de colónias *E.coli*;
- A presença de *S.aureus* é visível pelo crescimento de colónias amarelas ou brancas rodeadas por um halo amarelo.

## **3.2 Requisitos da Instalação para o Fornecimento à Produção**

A estratégia delineada para determinar os requisitos da instalação que garantem fornecimento à produção abrangeram as seguintes etapas, tendo por base o cumprimento das GMP:

1. Determinação da variação do consumo de Sorbitol 70% pela Sofarimex, nos últimos 5 anos, bem como o respetivo preço por kg;
2. Apuramento dos medicamentos produzidos na Sofarimex que utilizam Sorbitol 70%, assim como do fármaco cuja produção apresente maior quantidade de excipiente na sua constituição;
3. Determinação da quantidade máxima de matéria-prima, por lote, necessária à produção, com base nas necessidades de fabrico do fármaco que contém mais Sorbitol 70% na sua composição.

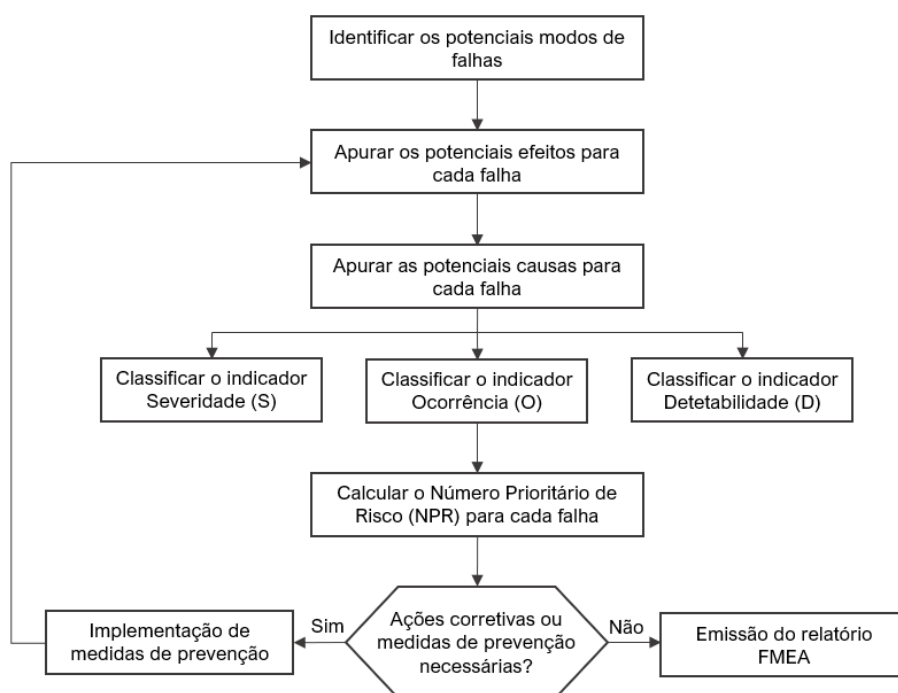
## **3.3 Estudo da Necessidade da Otimização do Processo de Armazenamento**

No âmbito desta dissertação foi averiguada, em primeiro lugar, a necessidade de automatização do processo de armazenamento e fornecimento de Sorbitol 70%, tendo como objetivo a maximização dos recursos e a redução dos riscos associados ao cenário atual praticado na Sofarimex.

Para tal, o procedimento atual foi estudado ao pormenor, desde a receção até ao início da produção, de forma a identificar as principais etapas operacionais que requerem mão de obra e o tempo despendido para cada trabalho. A partir dos dados recolhidos foi possível estruturar num fluxograma as principais etapas de cada cenário e comparar o tempo despendido.

Numa segunda fase, e com base no conhecimento do cenário atual, foram identificados os riscos atualmente admitidos na empresa. A ferramenta de gestão de risco à qualidade selecionada para identificar e analisar os riscos foi a Análise dos Modos de Falha e Efeitos (FMEA).

As etapas de implementação da FMEA foram abordadas de forma generalista de modo a não tornar o capítulo demasiado extenso. A metodologia utilizada para efetuar a análise de risco tem como base um protocolo interno da empresa que segue os princípios da FMEA ligeiramente modificados, e encontra-se esquematizado na Figura 3.5.



**Figura 3.5:** Fluxograma da análise FMEA. Adaptado de [41].

Uma vez que a FMEA é uma análise efetuada com base no conhecimento do processo, foi essencial compreender e recolher informações sobre o percurso do Sorbitol 70%. Assim, foi possível identificar as potenciais falhas de cada cenário, e as respetivas causas e efeitos de cada falha. Após a etapa de identificação, cada falha foi avaliada com base em três parâmetros: Severidade, Ocorrência e Detetabilidade.

O parâmetro Severidade (S) avalia a gravidade dos efeitos da falha na qualidade e segurança do sistema. Para cada modo de falha foi atribuído um valor entre 1 e 3, conforme a Tabela 3.4.

**Tabela 3.4:** Classificação do parâmetro severidade.

Nível	Designação	Valor
<b>Severidade elevada</b>	Falha com efeitos significativos a longo prazo e/ou efeitos catastróficos a curto prazo.	3
<b>Severidade moderada</b>	Falha com efeitos prejudiciais no sistema a curto e médio prazo.	2
<b>Severidade baixa</b>	Falha com impacto reduzido no sistema.	1

O parâmetro Ocorrência (O) analisa a frequência da falha acontecer. Para cada modo de falha foi atribuído um valor entre 1 e 3, de acordo com a Tabela 3.5.

**Tabela 3.5:** Classificação do parâmetro ocorrência.

Nível	Designação	Valor
<b>Ocorrência elevada</b>	Falha recorrente e/ou inevitável de acontecer a uma dada altura.	3
<b>Ocorrência moderada</b>	Falha ocasional.	2
<b>Ocorrência baixa</b>	Falha improvável de acontecer.	1

O parâmetro Detetabilidade (D) avalia a capacidade de se detetar e eliminar a falha antes que tenha impacto no sistema. Para cada modo de falha foi atribuído um valor entre 1 e 3, consoante a Tabela 3.6.

**Tabela 3.6:** Classificação do parâmetro detetabilidade.

Nível	Designação	Valor
<b>Detecção baixa</b>	Falha dificilmente ou nunca detetável durante a operação normal.	3
<b>Detecção moderada</b>	Falha relativamente detetável durante a operação normal.	2
<b>Detecção elevada</b>	Falha facilmente detetável durante a operação normal.	1

Uma vez apurada a seriação dos três parâmetros para cada modo de falha foi valorizado o respetivo risco. Para tal, foi averiguado o nível de prioridade de cada falha por intermédio do Número de Prioridade de Risco (NPR) conforme a Equação (3.6).

$$NPR = S \times O \times D \quad (3.6)$$

Este critério permite ordenar e priorizar os modos de falha, bem como determinar a necessidade de intervenção de uma ação de mitigação e/ou controlo de riscos. Quanto maior o NPR, maior será o risco/impacto no sistema, sendo essencial a aplicação de medidas efetivas de prevenção ou ações de controlo do risco. Os critérios adotados encontram-se na Tabela 3.7.

**Tabela 3.7:** Critérios de aceitação de risco.

Designação	Nível de Risco	Controlo do Risco
Risco elevado	$X \geq 12$	Necessária ação de mitigação ou prevenção.
Risco moderado	$4 < X < 12$	Risco considerável.
Risco baixo	$X \leq 4$	Risco Aceitável.

### 3.4 Requisitos da Automatização do Processo de Armazenamento

A elaboração de estratégias de otimização de um processo numa fase inicial de conceção e de projeto permite efetuar alterações prévias ao sistema com maior facilidade, reduzir eventuais falhas e diminuir custos de instalação e manutenção.

Deste modo, no presente projeto, recorreu-se à elaboração de uma segunda avaliação de risco para aferir os principais requisitos do projeto de automatização. Dado a natureza desta avaliação irá realizar-se uma FMEA de Sistema, uma vez que tem como objetivo identificar os potenciais modos de falha antes do projeto estar finalizado para minimizar erros e problemas.

A metodologia utilizada nesta avaliação de risco segue os mesmos princípios da FMEA descrita previamente no Capítulo 3.3. O resultado de uma FMEA de sistema é um projeto preliminar onde são definidos os princípios base e especificações funcionais que traduzem os requisitos estabelecidos em características do processo e parâmetros qualitativos e quantitativos do projeto [12].

#### 3.4.1 Casos de Estudo

A implementação da automatização do processo foi analisada em detalhe, tendo-se considerado dois casos de estudo diferentes:

- **Instalação de um Tanque Vertical**

O primeiro consiste na implementação de um novo tanque de armazenamento vertical como solução de armazenamento, tendo por base satisfazer as necessidades de produção da Sofarimex. O tanque foi dimensionado conforme a

quantidade máxima fornecida pelo fabricante da empresa via caminhão-cisterna – 24 ton.

- **Reaproveitamento do Tanque Horizontal**

O segundo caso consiste no reaproveitamento de um tanque horizontal preexistente na Sofarimex. O tanque é de aço inoxidável e tem 15m<sup>3</sup> de volume.

Ambos os casos de estudo foram projetados atendendo aos requisitos do projeto de armazenamento anteriormente determinados. A partir desses resultados, foi elaborado o *Piping and Instrumentation Diagram* (P&ID) para cada caso de estudo. Nestes diagramas apenas é incluído a informação estritamente necessária à compreensão do projeto. A Tabela 3.8 resume as nomenclaturas utilizadas para a realização do P&ID.

**Tabela 3.8:** Legenda da nomenclatura aplicada nos P&ID.

XX - Designação do Equipamentos	
P	Bomba centrífuga
T	Tanque de armazenamento
S	Corrente

## 3.5 Dimensionamentos dos Equipamentos

Designados os casos de estudo, foram efetuados os dimensionamentos dos equipamentos mais relevantes para cada cenário de armazenamento.

### 3.5.1 Tanque de Armazenamento

Os tanques de armazenamento são dimensionados e projetados consoante a natureza e a quantidade de composto que se pretende armazenar. A geometria dos tanques depende da razão entre a altura e o diâmetro (H/D), do tempo de residência e do caudal volumétrico das correntes de entrada/saída.

O volume total do tanque ( $V_{Total}$ ) foi determinado através do produto do caudal volumétrico ( $Q_v$ ) necessário à linha de produção com o tempo de armazenamento convencionado ( $t_a$ ). Para assegurar o bom funcionamento do equipamento, considerou-se uma margem de segurança de 5% do volume do líquido do tanque.

$$V_{Total} = Q_v \times t_a \times 1,05 \quad (3.7)$$

De acordo com a geometria cilíndrica vertical dos tanques de armazenamento e a partir da relação  $H/D = 1,1$ , razão padrão usada em tanques de média dimensão, determinou-se o diâmetro do tanque ( $d_t$ ) [42].

$$d_t = \sqrt[3]{V_{Total} \times \frac{4}{H/D \times \pi}} \quad (3.8)$$

A pressão total do tanque é a soma da pressão de operação com a pressão hidrostática.

$$P_{total} = P_{operação} + P_{hidroestática} \quad (3.9)$$

A pressão hidrostática é a força exercida pelo líquido no interior do tanque, determinada a partir da Equação (3.10), onde  $\rho$  representa a massa específica do líquido,  $g$  é a aceleração gravítica e  $z$  representa a altura do líquido dentro do tanque.

$$P_{hidroestática} = \frac{\rho g z}{1 \times 10^5} \quad (3.10)$$

### 3.5.2 Bombas e Tubagens

O dimensionamento das bombas e tubagens foi realizado em simultâneo. Para tal, foi necessário definir o caudal mássico ideal para a linha de produção, o comprimento e diâmetro para cada linha do processo e calcular a perda de carga ao longo das tubagens. Se a perda de carga em linha for superior à diferença de pressão entre equipamentos é necessário colocar uma bomba.

O caudal mássico foi convencionado como o tempo mínimo para transportar a quantidade de Sorbitol 70% necessária à produção de um lote do medicamento que requer mais excipiente na sua composição, doravante designado por Fármaco X. Estabeleceu-se um tempo arbitrário de 30 minutos para transportar 5400 kg de Sorbitol 70%.

O comprimento das tubagens foi aferido consoante a localização planeada para os tanques de armazenamento nas instalações da Sofarimex.

O diâmetro interno da tubagem ( $d_i$ ) foi determinado a partir da área de secção reta do tubo ( $A_s$ ), que por sua vez depende do caudal volumétrico ( $Q_v$ ) e da velocidade do fluido ( $v$ ) [43]. O caudal volumétrico foi apurado a partir do caudal mássico ideal e da massa específica do Sorbitol 70%.

$$d_i = \sqrt{\frac{4 * A_s}{\pi}} \quad (3.11)$$

$$A_s = \frac{Q_v}{v} \quad (3.12)$$

A velocidade do sorbitol na tubagem foi obtida por intermédio da realização de uma regressão não linear (exponencial) dos valores apresentados na Tabela 3.9.

**Tabela 3.9:** Velocidade ótima em função da densidade. Adaptado de [43].

<b>Massa Específica (kg/m<sup>3</sup>)</b>	1600	800	160	16	0,16	0,016
<b>Velocidade (m/s)</b>	2,4	3	4,9	9,4	18	34

O diâmetro da tubagem foi sujeito a uma correção para corresponder aos diâmetros dos tubos comercializados pelo fornecedor da Sofarimex – 1 ½". Consequentemente, a velocidade da matéria-prima foi ajustada.

A perda de carga total ( $\Delta P_{Total}$ ) de uma tubagem foi calculada pela Equação (3.13). [43]

$$\Delta P_{Total} = (P_2 - P_1) + \Delta P_f + \Delta P_{acess} + \Delta P_z \quad (3.13)$$

Onde,  $P_1$  e  $P_2$  representam a pressão do equipamento de origem e chegada, respetivamente;  $\Delta P_f$  é a perda de carga por fricção;  $\Delta P_{acess}$  a perda de carga por acessórios e  $\Delta P_z$  a perda de carga por desnível.

A perda de carga provocada por fricção foi determinada pela Equação (3.14) e depende da velocidade do sorbitol na tubagem ( $v$ ), da densidade da matéria-prima ( $\rho$ ), do diâmetro interno ( $d_i$ ), da rugosidade e do comprimento da tubagem ( $L$ ) [43].

$$\Delta P_f = 8 \times f \times \frac{L}{d_i} \times \frac{\rho \times v^2}{2} \quad (3.14)$$

O termo  $f$  representa o fator de fricção. Este depende da rugosidade dos tubos e do tipo de regime de fluxo dentro das tubagens, isto é, varia conforme o número de Reynolds. Este parâmetro foi obtido pela literatura de Sinnott [43].

A perda de pressão por desnível foi calculada a partir da diferença entre a altura do líquido no equipamento de origem e a altura do líquido no equipamento de chegada por intermédio da Equação (3.15) [43].

$$\Delta P_z = \rho \times g \times \Delta z \quad (3.15)$$

Onde,  $\rho$  é a massa específica da matéria-prima;  $g$  a aceleração da gravidade e  $\Delta z$  é a diferença de alturas entre equipamentos.

Os acessórios utilizados nas tubagens, como por exemplo válvulas e cotovelos, introduzem uma perda de carga tanto maior quanto menor for o tamanho da tubagem. Esta parcela pode ser calculada como percentagem da perda de carga por fricção. Uma vez que o comprimento das tubagens não ultrapassaram os 300 m, assumiu-se 30%  $\Delta P_f$ , tal como estipulado na literatura de Sinnott [43].

A energia necessária capaz de transportar o líquido entre equipamentos, ultrapassando as diversas perdas de pressão a que é sujeito, foi obtida através da Equação (3.16). [43]

$$g\Delta z + \frac{\Delta P}{\rho} - \frac{\Delta P_f}{\rho} - W = 0 \quad (3.16)$$

Em que  $W$  representa o trabalho realizado;  $\Delta P_f$  a queda de pressão por fricção, incluindo a queda de pressão por acessórios;  $\Delta P$  a diferença entre a pressão de origem e chegada ( $P_1 - P_2$ ) e  $\Delta z$  é a diferença entre a altura do equipamento de origem e chegada ( $z_1 - z_2$ ).

Se o trabalho calculado for negativo é necessário colocar uma bomba, se por outro lado for positivo, o sistema não requer bomba e pode ser instalada uma turbina para produção de energia [43].

De acordo com o convencionado na Sofarimex, o tipo de bombas selecionado para este projeto foram as bombas centrífugas uma vez que são as mais utilizadas na indústria farmacêutica e apresentam uma eficiência elevada e custo de manutenção e operação reduzido [23].

A seleção do tipo de bomba centrífuga depende do caudal volumétrico e da altura manométrica da bomba e foi escolhido conforme o convencionado em Sinnott [43].

A altura manométrica da bomba ou *head* ( $H$ ) consiste na altura máxima a que a bomba consegue bombear um líquido contra a gravidade. Ou seja, quanto maior for a altura manométrica maior é a pressão que a bomba consegue gerar. Este parâmetro expressa-se em metros e foi determinado consoante a Equação (3.17).

$$H = \frac{\Delta P_f}{\rho g} - \frac{\Delta P}{\rho g} - \Delta z \quad (3.17)$$

Durante o processo de dimensionamento é necessário garantir que a pressão de entrada na bomba é alta o suficiente para impedir a cavitação da bomba. Deste modo é necessário calcular o NSPH (*Net Positive Suction Head*) que acaba por ser a pressão mínima, medida em termos de altura, necessária do lado da sucção da bomba para evitar fenómenos de cavitação.

$$NSPH = \frac{P}{\rho} + H - \frac{\Delta P_f}{\rho} - \frac{P_v}{\rho} \quad (3.18)$$

Onde,  $P$  é a pressão de entrada na bomba e  $P_v$  é a pressão de vapor.

A pressão de sucção e a pressão de descarga são a pressão à entrada da bomba e à saída, respetivamente, e calcularam-se de acordo com as seguintes equações:

$$P_{sucção} = P_1 + \rho g z_1 - (\Delta P_f + \Delta P_{acess})_{sucção} \quad (3.19)$$

$$P_{descarga} = P_2 + \rho g z_2 - (\Delta P_f + \Delta P_{acess})_{descarga} \quad (3.20)$$

Por fim, foi determinado o consumo elétrico gasto pela bomba ( $P_e$ ) para realizar o trabalho necessário para movimentar o Sorbitol 70% a partir das Equações (3.21), (3.22) e (3.23).

$$P_e = \frac{P_{eixo}}{\eta_{motor}} \quad (3.21)$$

$$P_{eixo} = \frac{P_h}{\eta_{bomba}} \quad (3.22)$$

$$P_h = \frac{Q_v \rho g H}{3,6 * 10^6} \quad (3.23)$$

Onde,  $P_{eixo}$  é a potência no eixo da bomba;  $P_h$  é a potência hidráulica;  $Q_v$  é o caudal volumétrico;  $H$  é a altura manométrica da bomba. A eficiência do motor ( $\eta_{motor}$ ) depende da potência a fornecer ao sistema e a eficiência da bomba ( $\eta_{bomba}$ ) é função do caudal a processar e da altura manométrica necessária no transporte.

Os dados necessários para determinar a eficiência elétrica do motor foram apurados mediante a literatura de Sinnott [43], enquanto a altura manométrica, como as especificações das junções das tubagens com as bombas, foram determinadas a partir da literatura de Volk [24].

### 3.6 Avaliação da Viabilidade Econômica dos Casos de Estudo

A viabilidade económica de cada um dos cenários de armazenamento de Sorbitol 70% em estudo foi avaliada com base na estimativa do investimento fixo (CAPEX) e nos custos operacionais (OPEX) necessários à implementação e manutenção de cada projeto.

A realização desta avaliação económica teve como base as seguintes premissas:

- Um período de estudo de 11 anos, sendo o primeiro – 2023 – o ano de investimento, e os restantes de exploração – de 2024 a 2033.
- O tempo de operação anual para cada projeto foi definido como o tempo necessário para o transporte de excipiente no fabrico de Fármaco X, durante um ano. Uma vez que anteriormente se considerou que o manuseamento de 1 lote de Fármaco X demora aproximadamente 37 minutos, e que, anualmente, se fabricam 20 lotes de Fármaco X, verificou-se, deste modo, que o sistema opera durante 800 min por ano (13h 20min);
- Os preços de compra da matéria-prima e a receita anual foram adquiridos segundo o historial da Sofarimex e foram mantidos a preços constantes para efeitos de calculo;
- Todos os preços tidos em consideração ao longo deste estudo são valores líquidos.

### 3.6.1 Estimativa do Capital de Investimento

A primeira etapa da análise económica consistiu na determinação do capital fixo, abreviadamente denominado por CAPEX. Este é o custo de todos os bens indispensáveis na implementação e instalação de qualquer projeto.

Este investimento fixo pode ser dividido em:

- Custos diretos que incluem os equipamentos base, a montagem, o transporte dos respetivos equipamentos, a tubulação, a instrumentação e controlo do sistema, e preparação das centrais e redes de utilidades, isolamentos e instalações elétricas;
- Custos indiretos que englobam fiscalizações, despesas de empreitada e uma provisão para imprevistos.

Esta parcela foi estimada por três métodos diferentes - Método de Lang, Método BMC e Método dos Fatores - de modo a efetuar uma estimativa mais realista do CAPEX. Estes métodos requerem, como ponto de partida, os preços preliminares dos principais equipamentos de cada processo. As restantes parcelas, como a montagem, a instrumentação e a tubulação do sistema, foram posteriormente apuradas como fatores do equipamento base.

#### Equipamento Base

O equipamento base inclui todo o equipamento que se encontra apresentado nos P&ID. Neste caso: os tanques de armazenamento e as bombas centrífugas.

Para estimar o custo do equipamento base foi utilizado o livro *Chemical Engineering Economics* [44] para o método de Lang e para o método dos fatores; e, para o método BMC, utilizou-se o apresentado no livro *Analysis, Synthesis and Design of Chemical Processes* [38]. Uma vez que, os preços retirados na literatura são referentes a anos anteriores foi necessário ajustá-los para o presente, de acordo com a Equação (3.24).

$$\frac{C_{atual}}{C_{antigo}} = \frac{I_{atual}}{I_{antigo}} \quad (3.24)$$

Onde,  $C$  representa o preço de compra e  $I$  o índice de custo.

Existem diversos índices de custos utilizados na indústria para ajustar os efeitos da inflação. O índice do custo *Chemical Engineering Plant Cost Index* (CEPCI) é um dos reconhecido a nível mundial, tendo sido por isso o usado neste trabalho. Assim, como as fontes de simulações de preços datam de 1986 e 2001, os preços dos equipamentos foram ajustados para maio de 2022, recorrendo-se aos seguintes índices de custo.

**Tabela 3.10:** Índice de custo de 1998, 2001 e maio de 2022. Adaptado de [44, 45].

Ano	Índice de Custo
1986	320
2001	394,3
maio 2022	831,7

É de notar que, embora não tenha sido projetado o sistema de limpeza e higienização dos equipamentos, considerou-se uma margem de 10% para cada caso de estudo, de modo a cobrir uma parte dos custos associados ao equipamento CIP.

### Método de Lang

Este método é bastante simples consistindo apenas na multiplicação do custo do equipamento base por uma constante. Esta constante denomina-se por Fator de Lang ( $F_{Lang}$ ) e depende da natureza do estado físico das matérias-primas de cada unidade fabril, tal como é possível verificar na Tabela 3.11.

**Tabela 3.11:** Fatores de Lang referentes à natureza física de uma planta. Adaptado de [38].

<b>Instalações que processam fluidos</b>	4,74
<b>Instalações que processam sólidos e fluidos</b>	3,63
<b>Instalações que processam sólidos</b>	3,1

Dado que, ambos os projetos de armazenamento de Sorbitol 70% apenas processam matérias no estado líquido, o fator aplicado foi 4,74.

A estimativa do custo de investimento fixo, pelo método de Lang, foi determinada pela Equação (3.25), sendo  $C_{p,i}$  é o custo dos equipamentos base e  $n$  é o número total de equipamentos [38].

$$C_{Lang} = F_{Lang} \times \sum_{i=1}^n C_{p,i} \quad (3.25)$$

### Método de *Bare Module Cost* (BMC)

Introduzindo por Gunthie no final dos anos 60, este método diferencia-se do de Lang por ter em consideração o tipo de equipamento bem como o seu o material de construção e pressão de operação. Neste método, qualquer equipamento cujo material de construção seja diferente de aço carbónico e/ou opere a pressões não atmosféricas, apresentará um fator de correlação maior do que 1,0 [38].

Atendendo aos resultados obtidos no Capítulo 4.4 foi possível aferir que, embora ambos os projetos operem à pressão atmosférica, o material de construção dos equipamentos é aço inoxidável 316. Deste modo, foi fundamental ter em conta o custo adicional do aço inoxidável na estimativa do preço do equipamento base - 1,8x do preços obtidos [38].

Assim, o cálculo da estimativa do custo de investimento fixo, pelo método de BMC, foi determinado pela Equação (3.26) [38]:

$$C_{BM} = C_p^0 \times F_{BM} \quad (3.26)$$

Onde,  $C_p^0$  representa o custo do equipamento nas condições padrão e  $F_{BM}$  é o Fator BMC que, neste caso, depende apenas do material de construção.

### **Método dos Fatores**

O método dos fatores é o mais detalhado de todos os métodos em estudo, pois resulta da soma dos custos diretos e indiretos obtidos a partir da estimativa do custo dos equipamentos base, tal como expresso na Equação (3.27).

$$C_f = (C_{EB} * (1 + f_2 + (...) + f_9) + C_D * f_1') * (1 + f'') \quad (3.27)$$

Sendo,

$C_{EB}$  = Custo do equipamento base;

$C_D$  = Custos Diretos;

$f_2$  (...)  $f_9$  = Percentagem sobre o custo do equipamento base para calcular as restantes parcelas dos custos diretos do investimento fixo;

$f_1'$  = Percentagem para o custo da empreitada;

$f''$  = Percentagem sobre os custos diretos e indiretos para calcular o custo para imprevistos;

Uma vez que, as percentagens de custo estipuladas na literatura são estabelecidas para a instalação de uma nova fábrica, foi fundamental ajustar algumas parcelas para minimizar a margem de erro. Os fatores usados para o cálculo do investimento fixo encontram-se evidenciados na Tabela 3.12.

**Tabela 3.12:** Percentagens aplicadas para o método dos fatores.

<b>Fatores</b>	<b>Percentagem Utilizada</b>
<b>Custos Diretos - CD</b>	
Montagem do Equipamento	35% do EB
Tubagens (Líquidos)	40% do EB
Utilidades e serviços	Estimado
Controlo e Instrumentação	Estimado
Instalações Rede Elétrica	Estimado
Isolamentos Térmicos	Estimado
<b>Custos Indiretos - CID</b>	
Custos de Empreitada	15% do CD
Imprevistos	8% dos Custos Totais

As parcelas utilidades e serviços, controlo e instrumentação do processo, instalação elétrica e isolamentos térmicos foram ajustadas e estimadas tendo em conta o histórico da empresa para unidades similares, e consoante a natureza do projeto. Dentro das utilidades e serviços contabilizou-se a implementação das tubulações necessárias para o fornecimento, bombeamento e tratamento de água e soluções de lavagem dos equipamentos, como também a passivação inicial dos equipamentos de INOX.

### **3.6.2 Estimativa dos Custos de Operação**

A segunda fase da avaliação económica englobou a determinação dos custos relacionados com a manutenção e operação do projeto de armazenamento, abreviadamente denominados por OPEX. Nesta secção incluiu-se todos os custos que variam diretamente com a produção.

A estimativa dos custos operacionais foi apurada com base nas duas parcelas de custo mais relevante: Mão de Obra e Utilidades. A partir da estimativa destes custos, as restantes despesas foram obtidas como percentagens das parcelas ou estimadas de acordo com o histórico da empresa, tal como apresentado na Tabela 3.13.

**Tabela 3.13:** Fatores utilizados para a apreciação dos custos operacionais.

<b>Custos Diretos</b>	<b>Valor Utilizado</b>
Utilidades	$C_{UT}$
Mão-de-obra	$C_{MO}$
Supervisão Direta e Trabalho Administrativo	$0,18 \times C_{MO}$
Encargos Operacionais	$0,9 \times C_{EB}$
Encargos Laboratoriais	$0,15 \times C_{MO}$
Manutenções e Reparações	Estimado

### **Custo Mão de Obra**

Para a determinação dos custos associados à mão de obra foram utilizados os tempos operacionais estimados para cada etapa do processo de automatização, obtidos no Capítulo 4.3.

O custo de mão de obra foi calculado tendo em consideração as etapas operacionais, os tempos de operação e o número de colaboradores necessários a cada trabalho estimados anteriormente, com o preço médio hora pago pela empresa por colaborador. Estes preços encontram-se apresentados no Apêndice E e incluem já taxa social única e o seguro de acidentes de trabalho.

### **Custo Utilidades**

Na estimativa das despesas associadas às utilidades, contabilizou-se o gasto energético das bombas centrífugas e o consumo dos produtos utilizados na limpeza de equipamentos.

A metodologia utilizada para determinar a energia consumida pelas bombas centrífugas encontra-se apresentada no Subcapítulo 3.5.2.

No caso das soluções de limpeza, estimou-se o custo a partir do equipamento que gasta mais produto, neste caso os tanques. De acordo com o estipulado na literatura, a quantidade ideal de solução de lavagem para garantir a eficácia da limpeza e higienização, corresponde a 10% do volume do tanque. [46]

No Apêndice E encontram-se apresentados os preços de eletricidade e das soluções de lavagem usados no cálculo do custo de utilidade, apurados tendo em conta as despesas atuais da empresa em unidades processuais similares.

### 3.6.3 Receitas Anuais

As receitas anuais foram apuradas através dos ganhos que o processo de automatização oferece em comparação com o cenário atual. Para isso, identificaram-se os principais pontos onde o cenário atual apresenta maior desvantagem ao nível financeiro, descartando-se:

- **Mão de Obra**

A partir dos resultados dos custos de mão de obra obtidos – atual ( $CMO_{Atual}$ ) e com automatização ( $CMO_{com\ automatização}$ ) - no capítulo anterior, e através da informação do percurso atual do Sorbitol 70% na empresa, mencionada no Capítulo 4.3, foi possível apurar as receitas da mão de obra anuais ( $R_{MO}$ ), pela Equação (3.28).

$$R_{MO} = CMO_{Atual} - CMO_{com\ automatização} \quad (3.28)$$

- **Controlo de Qualidade**

As receitas alusivas ao controlo de qualidade foram determinadas tendo por base as análises mais demoradas: o doseamento, o ângulo de Fisher e a humidade.

Pela comparação dos tempos necessários ao controlo de qualidade no cenário atual e no cenário com automatização, apuraram-se as receitas tendo em consideração que o custo médio “analista – máquina” da empresa é de 80€/hora.

$$R_{CQ} = CCQ_{Atual} - CCQ_{com\ automatização} \quad (3.29)$$

Onde,  $R_{CQ}$  representa as receitas associadas ao controlo de qualidade;  $CCQ_{Atual}$  e  $CCQ_{com\ automatização}$  os custos associados ao controlo de qualidade no cenário atual e no cenário com automatização, respetivamente.

- **Espaço no Armazém**

Atualmente, são recebidos no armazém, por ano, 622 contentores de 275 kg de Sorbitol 70%. Porém, com a possível automatização do processo, o espaço do armazém é libertado e disponibilizado para outros produtos.

Assim, atendendo que o custo por palete por dia na Sofarimex é de 1€ e que cada pallet transporta 2 contentores, determinou-se assim a receita relativa à ocupação dos contentores no armazém ( $R_A$ ).

$$R_A = CA_{Atual} \quad (3.30)$$

Sendo,  $CA_{Atual}$  os custos associados à ocupação dos contentores no armazém.

- **Outros**

Em Outros, consideram-se as possíveis receitas com lucros menores do projeto:

- **Etiquetas:** durante a receção da matéria-prima, é feita a identificação de cada contentor com uma etiqueta. Sabendo que, a impressão de cada etiqueta custa 50 cent, e que, por ano, são recebidos 622 contentores, é possível assim apurar o custo de impressão anual.
- **Limpeza e utensílios da sala de amostragem:** inserido no procedimento do controlo de qualidade, no armazém, é obrigatório a amostragem dos 622 contentores anuais. De acordo com os dados da empresa, o custo associado ao gasto de utensílios e à limpeza da sala de amostragem, é de 100€, por entrada. Assim é, pois, possível calcular este custo adicional.

### 3.6.4 Fluxos Financeiros

A partir dos valores do CAPEX, OPEX e receitas obtidas, ilustraram-se os fluxos financeiros de cada cenário, de modo a evidenciar os resultados obtidos numa perspetiva de entrada e saída de dinheiro. No mapa de *cash flows*, os valores indicados com sinal negativo são despesas e os com sinal positivo correspondem aos proveitos.

No ano 0 - ano de investimento - apenas se contabilizou o investimento necessário para a instalação e implementação do projeto, por outras palavras, o CAPEX. A partir dos anos seguintes - anos de exploração - contabilizou-se as despesas operacionais, o OPEX, e as receitas anuais do projeto, através da Equação (3.31), determinando-se assim o lucro por ano.

$$\text{Lucro} = \text{Receitas} - \text{OPEX} \quad (3.31)$$

É de notar que, para efeitos de *cash flow* não se tiveram em consideração os custos de fabrico e de matéria-prima, uma vez que estes valores já se encontram atualmente suportados pelos acordos feitos com os clientes. Além disso, também não se contabilizaram as depreciações dos equipamentos base no mapa de *cash flow* pois, embora seja um ativo imobilizado, no presente intervalo de estudo, não se pretende realizar a substituição dos equipamentos [47].

### 3.6.5 Indicadores de Viabilidade Económica

Com o intuito de avaliar a rentabilidade económica dos projetos em estudo, recorreu-se aos critérios de avaliação – Valor Atual Líquido, Taxa Interna de Rentabilidade, *Payback* e Índice de Rentabilidade – para comparar e medir o desempenho dos projetos de investimento.

#### Valor Atual Líquido

O Valor Atual Líquido (VAL) foi determinado a partir do somatório dos valores atualizados dos *cash flows*, tal como mostra a Equação (3.32). [48]

$$VAL = \sum_i^t \frac{Cash\ Flow_k}{(1+i)^k} \quad (3.32)$$

Onde,  $k$  representa o número de períodos a atualizar,  $i$  a taxa mínima de rentabilidade (TMR) e  $t$  os períodos no horizonte de previsão.

Dado a dimensão reduzida do projeto e atendendo à proporção das receitas da empresa, considerou-se que o investimento fixo é financiado apenas por capital próprio. Por isso, considerou-se uma taxa mínima de rentabilidade de 0%.

Se VAL apresentar um valor positivo, o projeto é economicamente viável, pois para além de cobrir o investimento inicial proporciona um excedente financeiro. Por outro lado, se assumir um valor negativo, o projeto é considerado economicamente inviável, devendo por isso ser rejeitado.

### **Taxa Interna de Rentabilidade**

A Taxa Interna de Rentabilidade (TIR) é a taxa de atualização que conduz o VAL a zero, por outras palavras, é a taxa de rentabilidade máxima de um projeto. Um projeto de investimento só é elegível quando a sua TIR for superior à taxa de atualização exigida pelos investidores. Isto indica que o projeto consegue criar uma taxa de rentabilidade superior ao custo de capital. [48]

Contrariamente à VAL, que depende de uma taxa de juro externa ao projeto, a TIR é independente da escolha da taxa de juro. Em vez disso procura determinar uma taxa de juro interna ao projeto, mediante a Equação (3.33) [48].

$$VAL = \sum_i^t \frac{Cash\ Flow_k}{(1+TIR)^k} = 0 \quad (3.33)$$

### **Payback**

O Período de Recuperação (PR) ou *Payback* é o tempo necessário para que as receitas anuais recuperem as despesas de investimento. Se o prazo de recuperação do capital for inferior ao tempo de vida útil do projeto então este deve ser aceite, caso contrário deve ser rejeitado [48].

É de notar que este não se trata de um critério de rentabilidade pois não tem em conta os rendimentos ocorridos além do período de recuperação e por isso é utilizado apenas como uma medida de risco do projeto [48]. Por essa razão, apenas deve ser utilizado como complemento ao VAL e à TIR.

## Índice de Rentabilidade

O Índice de Rentabilidade de um investimento (IR) indica a rentabilidade efetiva por unidade de capital investido [48]. Deste modo relaciona o valor atual de todos os *cash flows* de exploração com o investimento inicial fixo ( $I_0$ ).

$$IR = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{Cashflow_k}{(1+i)^k}}{I_0} \quad (3.34)$$

Caso o índice seja superior a 1, o projeto considera-se rentável. No entanto, se for inferior à unidade significa que, para a taxa de atualização considerada, o VAL é negativo e por isso o projeto deve ser rejeitado [48].

### 3.6.6 Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade permitiu avaliar o impacto da alteração de um parâmetro do projeto, analisando o respetivo efeito nos indicadores de viabilidade económica – VAL e a TIR.

Neste sentido, iniciou-se a análise com a identificação dos parâmetros que mais pesam no sistema de custos, ou seja, aqueles que tem mais impacto nos resultados. Assim, foram selecionadas as seguintes variáveis: o investimento fixo e o preço da matéria-prima.

#### Sensibilidade ao Investimento Fixo

A parcela do investimento fixo foi estimada com recurso a três métodos. Atendendo à elevada margem dos valores das estimativas do investimento fixo obtidos no Subcapítulo 4.6.1, realizou-se um estudo de sensibilidade, onde se fez variar o investimento fixo considerado para cada caso de estudo, tendo em conta o intervalo do erro desta dissertação mencionado no Capítulo 2.4. Assim, avaliou-se o CAPEX em -30% e -10% e +10%, +30% e +50%.

#### Sensibilidade ao Preço da Matéria-Prima

Apesar do fornecedor atual da Sofarimex não oferecer uma redução do preço de matéria-prima com o aumento da compra mensal de Sorbitol 70% avaliou-se o impacto da variação do preço nas receitas anuais, para caso haja possibilidade de futuras negociações. Deste modo fez-se variar os preços em -1%, -5%, -10% e -15%, até atingir o valor médio do preço de matéria-prima, obtido no Apêndice F na Europa, nos últimos 5 anos – 0,75 €/kg.

# 4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

## 4.1 Condições de Armazenagem da Matéria-Prima

O estudo das condições de armazenagem do Sorbitol 70% teve como objetivo apurar os requisitos de armazenagem e conservação da matéria-prima tendo sempre em vista os pressupostos das GMP. Inicialmente, realizou-se uma pesquisa bibliográfica para obter informação generalizada das especificações de armazenamento e de seguida avaliou-se a estabilidade do Sorbitol 70% exposto a diferentes condições de humidade e temperatura.

De acordo com o fornecedor da Sofarimex, o Sorbitol Líquido 70% (não cristalizável) não é classificado como substância perigosa, dado que não apresenta uma natureza tóxica, corrosiva nem inflamável. É resistente à fermentação da maioria dos microrganismos. Porém, o armazenamento de grandes volumes deve ser feito num tanque inerte, num local seco e bem ventilado [14, 49].

Apesar das suas características, a temperatura de armazenamento deve ser adequada de modo a minimizar eventuais problemas de cristalização. A elevadas temperaturas ou na presença de amins, o sorbitol não escurece nem se decompõe. É obrigatório evitar o contacto com substâncias oxidantes fortes e com fontes de ignição. A decomposição do Sorbitol 70% por combustão produz gases tóxicos - dióxido de carbono e monóxido de carbono [14], [49].

Para além da informação sobre as especificações e requisitos de armazenamento documentados na literatura, foi avaliada a estabilidade do Sorbitol 70% a diferentes humidades e temperaturas durante um mês e duas semanas. As amostras foram armazenadas em frascos de vidro fechados e submetidas a câmaras com condições climáticas controladas (Figura 3.1). As câmaras I, II e III simularam as condições de temperatura e humidade mais críticas ao crescimento microbiológico enquanto a câmara IV serviu para verificar se ocorria cristalização da matéria-prima a baixas temperaturas.

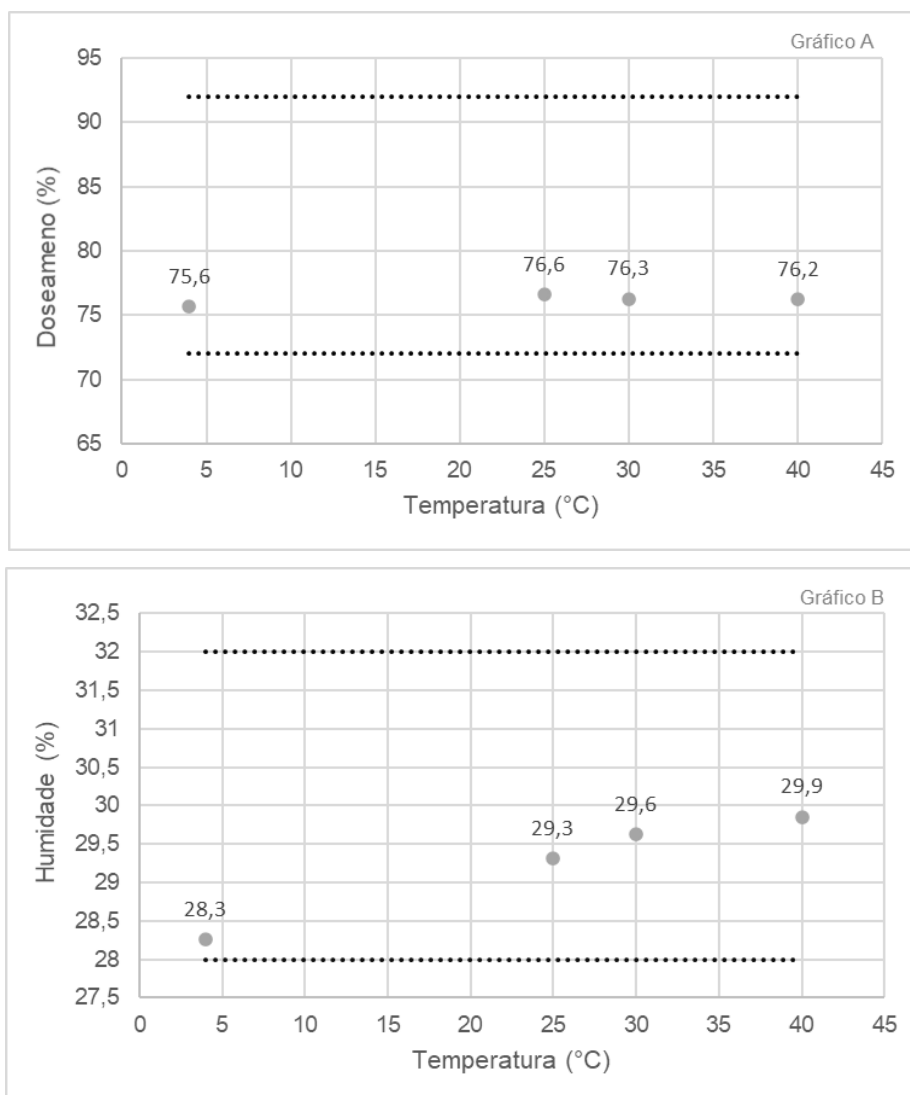
### 4.1.1 Estabilidade Físico-Química

A estabilidade físico-química da matéria-prima foi avaliada por doseamento por HPLC de troca iónica com uma coluna catiónica de cálcio à temperatura de 85°C, como expressa e em conformidade com a norma de análise da Farmacopeia Europeia [40].

No Apêndice A encontram-se apresentados os espectros obtidos para cada amostra, bem como os espectros das soluções padrão e do solvente utilizado. A partir dos espectros dos padrões, identificou-se o pico do Sorbitol 70% nas amostras, comparando-se o espectro obtido para cada toma de amostra com o do padrão.

O resultado do doseamento foi determinado pela média da percentagem de Sorbitol 70% presente na composição de cada toma de amostra e pelo respetivo RSD.

A quantidade de Sorbitol 70% presente em cada amostra encontra-se sumarizada na Figura 4.1.

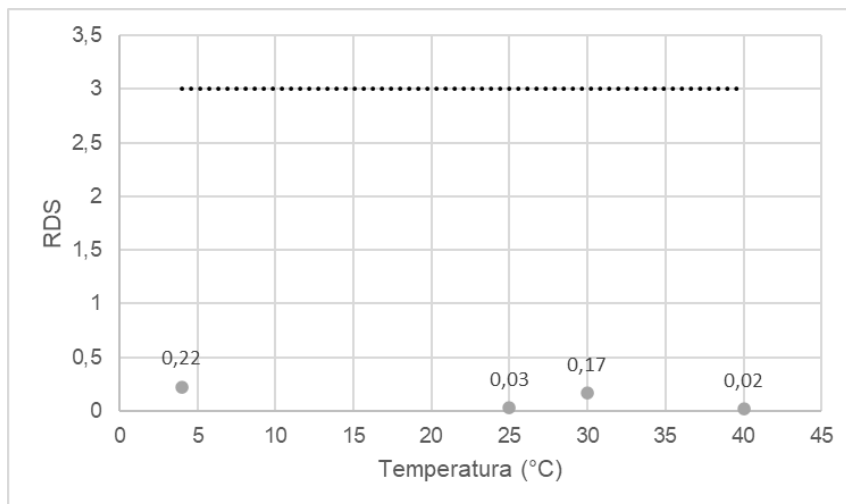


**Figura 4.1:** Resultados obtidos da percentagem de Sorbitol Líquido 70% (Gráfico A) e humidade (Gráfico B) para cada temperatura analisada ao final de 6 semanas.

Pela observação do gráfico é possível constatar que a percentagem de Sorbitol 70%, nas várias condições testadas, encontra-se dentro do limite de especificação estabelecido pela Farmacopeia Europeia – 72% a 92% [40]. Ao final de 6 semanas, não se verificou degradação

significativa do Sorbitol comparativamente ao referido no boletim de análises realizado quando o lote foi recebido pela Sofarimex – 76.5%.

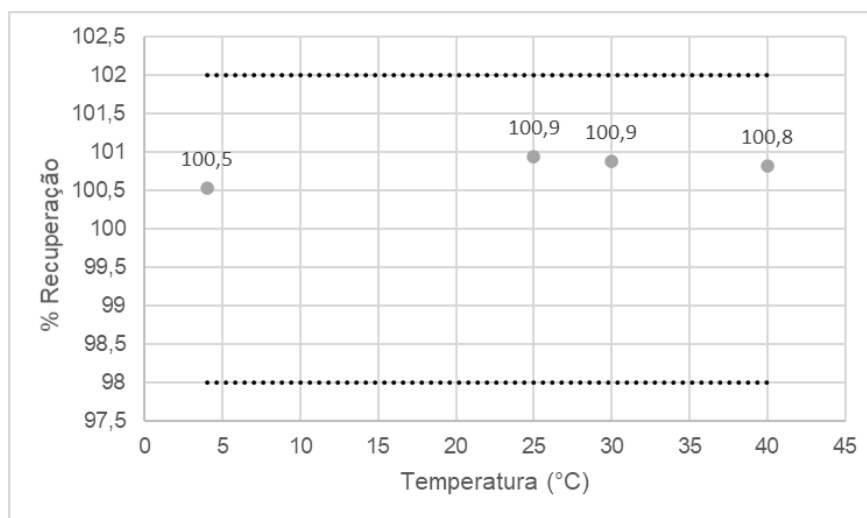
Os resultados do desvio padrão relativo à percentagem de doseamento para cada temperatura encontram-se evidenciados na Figura 4.2.



**Figura 4.2:** Resultados do RSD para cada temperatura após 6 semanas de armazenamento.

A partir da observação do gráfico, conclui-se que o critério de aceitação para o RSD da percentagem de doseamento foi cumprido ( $\leq 3\%$ ) [40]. Assim é possível aferir que os resultados obtidos são precisos e que a reprodutividade das amostras foi desempenhada com sucesso.

A Figura 4.3 apresenta resumidamente os resultados da percentagem de recuperação da matéria-prima para cada temperatura.



**Figura 4.3:** Resultados da percentagem de recuperação da matéria-prima para cada temperatura após 6 semanas de armazenamento.

A percentagem de recuperação para cada amostra encontra-se dentro do limite de especificação convencionado pela Farmacopeia Europeia – 98% a 102% [40]. Logo, é possível inferir que os resultados obtidos são exatos e por isso a fiabilidade do método foi garantida.

A determinação da percentagem de recuperação e do RDS permitiram provar a validação dos resultados obtidos no doseamento. Por esse motivo é possível concluir que o Sorbitol 70% líquido, fornecido à empresa, não se degrada nas quatro condições estudadas (25°C e 60%; 30°C e 75%; 40°C e 75%; e 4°C e 90%), estando por isso apto para o armazenamento no interior e no exterior das instalações da Sofarimex.

#### 4.1.2 Estabilidade Microbiológica

O estudo da estabilidade microbiológica de cada amostra foi avaliado através da contagem dos microrganismos aeróbios viáveis totais e da verificação da presença de espécies patogénicas específicas.

A Tabela 4.1 apresenta resumidamente os resultados obtidos para cada temperatura ao final das 6 semanas, como também o resultado do teste feito assim que o lote foi entregue pelo fornecedor à Sofarimex.

**Tabela 4.1:** Resultados da análise microbiológica ao final de 6 semanas de armazenamento.

Parâmetros	Especificação Sofarimex	Análise de Rotina	Câmaras			
			I 25°C / 60% HR	II 30°C / 75% HR	III 40°C / 75% HR	VI 4°C / 90% HR
Aeróbios Totais	≤ 500/g	< 1/g	< 1/g	< 1/g	< 1/g	< 1/g
Fungos e Leveduras	≤ 250/g	< 1/g	< 1/g	< 1/g	< 1/g	< 1/g
<i>Salmonella species</i>	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g	Ausente/g

Pela análise da tabela verifica-se que as amostras cumprem os critérios de aceitação estipulados pela Sofarimex e que não houve crescimento microbiano desde que o lote chegou às instalações da empresa. Assim, é possível concluir que a pureza microbiana do Sorbitol 70% foi garantida num espaço fechado nas condições de humidade e temperatura anteriormente estudadas.

## **4.2 Requisitos da Instalação para o Fornecimento à Produção**

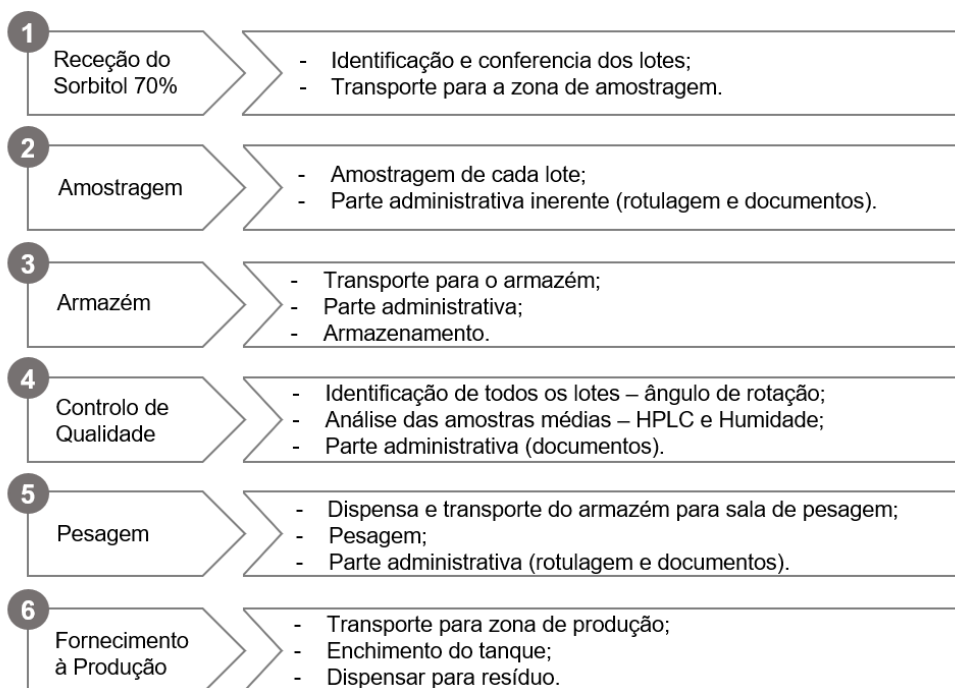
Para apurar os requisitos da instalação necessários ao fornecimento à produção analisou-se detalhadamente o consumo feito pela Sofarimex de Sorbitol Líquido 70% (não cristalizável), nos últimos 5 anos. A quantidade máxima de Sorbitol 70% necessária ao fornecimento à produção foi determinada a partir do fármaco que requer mais excipiente na sua composição.

Todas as informações relativas ao consumo, à nomenclatura e formulação dos produtos apresentam-se no Apêndice B, anexo confidencial. Em síntese, o consumo médio anual foi de 171 toneladas na empresa. Com base nos dados do consumo, organizou-se a quantidade de matéria-prima consumida por fármaco, e verificou-se que o Fármaco X é o que requer mais matéria-prima.

## **4.3 Estudo da Necessidade da Otimização do Processo de Armazenamento**

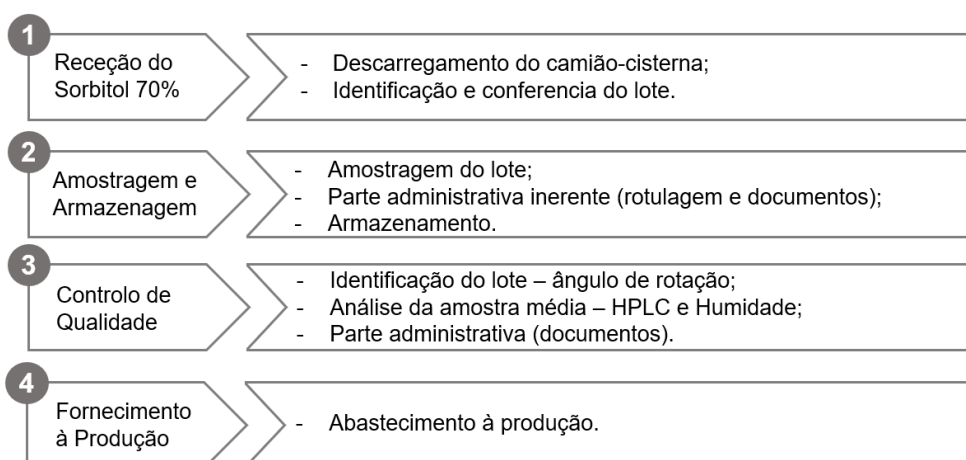
O estudo da necessidade da otimização do processo de armazenamento e fornecimento de Sorbitol 70% consistiu na comparação do cenário atual de armazenamento com a possível automatização.

A Sofarimex compra mensalmente 66 contentores de Sorbitol 70% ao fabricante. Cada contentor contém 275 kg de excipiente. Na Figura 4.4 encontra-se esquematicamente representado o percurso atual do Sorbitol 70% assim que é entregue pelo fornecedor.



**Figura 4.4:** *Percurso atual do Sorbitol 70% na Sofarimex.*

O percurso do Sorbitol 70% no projeto de automatização foi definido tendo por base o histórico de unidades similares preexistentes na Sofarimex. As principais etapas apuradas encontram-se apresentadas na Figura 4.5.



**Figura 4.5:** *Estimativa geral do percurso do Sorbitol 70% com automatização.*

De seguida apuraram-se os tempos despendidos e mão de obra necessária para cada etapa operacional nos cenários com e sem automatização.

Para o cenário atual, observou-se o procedimento real da empresa e contabilizou-se o tempo por etapa por contentor (275 kg de Sorbitol 70%) e apurou-se o número de operadores por etapa. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 4.2.

**Tabela 4.2:** Especificações do cenário atual de armazenamento.

Etapas	Cenário Atual		
	Número de Operadores	Tempo por Contentor (min)	Tempo Anual (h)
Receção da Matéria-prima	3	3	31
Amostragem	1	4,5	47
Guardar no Armazém	3	2,5	26
Pesagem	1	3	31
Fornecimento à Produção	2	14	145
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>27</b>	<b>280</b>

No caso da automatização do processo, estimaram-se os tempos operacionais por etapas, tendo por base a premissa de que 5400 kg de Sorbitol 70% (estipulado 1 lote) são transportados em 30 minutos, em todo o processo. Na Tabela 4.3 encontram-se os resultados obtidos

**Tabela 4.3:** Especificações do cenário de armazenamento automatizado.

Etapas	Cenário com Automatização		
	Número de Operadores	Tempo por Lote (min)	Tempo Anual (h)
Receção da Matéria-prima	2	5	3
Amostragem	1	10	5
Abastecimento do TP	2	120	63
Transporte do TP para TS	2	90	48
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>225</b>	<b>119</b>

Pelas Tabela 4.2 e Tabela 4.3 conclui-se que com a automatização do processo reduz-se o tempo total do cenário atual de armazenamento em 58% e disponibilizam-se 5 operadores para outras tarefas. Com esta maximização dos recursos e minimização do tempo de operação constata-se que a automatização aumenta a velocidade de execução na maioria das etapas operacionais e, conseqüentemente, na produtividade total do processo.

Numa segunda fase, foram identificados os potenciais riscos atualmente admitidos na empresa. Para tal, recorreu-se à elaboração de uma avaliação de risco, desenvolvida de acordo com o protocolo interno da Sofarimex e obedecendo à estrutura da FMEA apresentada no Capítulo 3.3. Posteriormente, para cada falha, revelaram-se as possíveis ações de prevenção ou mitigação relacionadas com a implementação da automatização do processo.

Para esta avaliação de risco foram aferidos 6 parâmetros, tendo-se detetado, no total, 25 fatores de riscos, tal como evidenciado na Tabela 4.4. Atendendo à dimensão e extensão da avaliação de risco, irão apenas destacar-se os parâmetros de risco elevado no cenário atual e os benefícios do controlo de risco associado à automatização do processo. A FMEA encontra-se apresentada na totalidade no Apêndice C.

**Tabela 4.4:** Número de casos por grau de risco do cenário atual de armazenamento.

Designação	Número de Casos
Risco Elevado	8
Risco Moderado	14
Risco Baixo	3
<b>Total</b>	<b>25</b>

A partir da FMEA, foi possível detetar que os principais riscos incidem sobretudo sobre a contaminação cruzada durante o transporte e manuseamento dos contentores.

De acordo com os requisitos das GMP, o armazenamento e manuseamento de matérias-primas, em qualquer etapa, desde a receção e amostragem até ao armazenamento e processamento, deve ser feito de modo a minimizar riscos de confusão e riscos de contaminação cruzada. Qualquer erro ou incumprimento pode pôr em perigo a saúde pública. Deste modo, a aplicação de medidas de prevenção e redução de risco é de carácter obrigatório, levando o setor farmacêutico a optar por opções que garantam o mínimo contacto com o exterior.

Neste caso, com a automatização do processo foi possível reduzir o risco inicial em 68 %. A substituição dos 66 contentores por um camião-cisterna permite reduzir significativamente o número de contentores a armazenar, amostrar e transportar. A implementação do processo de armazenamento e fornecimento automatizado minimiza a exposição do Sorbitol 70% a potenciais contaminações.

## **4.4 Requisitos da Automatização do Processo de Armazenamento**

Neste capítulo, foram apurados os requisitos necessários à automatização do processo de armazenamento de Sorbitol 70% com base numa segunda avaliação de risco. A avaliação foi elaborada tal como anteriormente, seguindo os princípios da FMEA e em conformidade com o protocolo interno da Sofarimex. Inicialmente, realizou-se a identificação e a seriação das potenciais falhas da automatização do processo e, numa segunda fase, para cada falha, apresentaram-se as possíveis ações de melhorias, tendo em vista a diminuição do valor de NPR.

Neste contexto foram considerados 22 parâmetros como potenciais riscos, tendo-se identificando, no total, 52 fatores de riscos, tal como evidenciado na Tabela 4.5.

**Tabela 4.5:** Número de casos por grau de risco dos requisitos da automatização do processo.

<b>Designação</b>	<b>Números de Casos</b>
Risco Elevado	24
Risco Moderado	21
Risco Baixo	7
<b>Total</b>	<b>52</b>

Contudo, devido à dimensão da FMEA, e de modo a não tornar este capítulo demasiado extenso, irá apenas se proceder a uma análise detalhada dos parâmetros considerados de risco elevado. A tabela com os resultados na FMEA encontra-se apresentada, na íntegra, no Apêndice D.

A incidência dos riscos elevados é notável, representado cerca de 46% dos casos de risco. A maioria pertence aos parâmetros relacionados com as etapas operacionais e funcionais do projeto e com os procedimentos de higienização dos equipamentos.

Os principais riscos associados às etapas operacionais e funcionais do projeto recaem sobretudo no âmbito da segurança e controlo dos equipamentos.

Segundo os regulamentos das GMP, os equipamentos e instalações devem atender aos requisitos de cada processo e à natureza dos produtos. A conceção e a elaboração de qualquer projeto deve ter como intuito minimizar os erros, permitir a higienização adequada e a fácil manutenção. Assim, tendo em vista estes requisitos, foi imprescindível a adoção de medidas de prevenção de modo a garantir a segurança e eficiência dos equipamentos, em particular dos tanques de armazenamento e das bombas centrífugas.

Relativamente aos tanques de armazenamento, os procedimentos averiguados com maior risco associado englobam as etapas de abastecimento do tanque e de fornecimento à produção.

- O abastecimento incorreto dos tanques poderá causar o atraso no arranque da produção se a quantidade enviada pelo fornecedor for inferior à necessária. Caso o fornecimento for superior à capacidade do tanque, corre-se o risco de sobrelotação e possível fuga de matéria-prima. Assim, de modo a evitar, para ambos os casos, perdas financeiras significativas, optou-se pela monitorização da quantidade do produto armazenado dentro do tanque por sensores de nível com *Static Pressure*, visto que o Sorbitol 70% é um composto não tóxico, não corrosivo e não inflamável.

- O fabrico de qualquer medicamento é elaborado rigorosamente tal como estipulado na norma de fabrico pois, caso contrário, é rejeitado e não comercializado. Por esse motivo, nesta dissertação, garantiu-se o controlo da quantidade de matéria-prima fornecida à produção através de um caudalímetro mássico *Venturi*, instalado junto à linha de produção.

No que se refere às bombas centrífugas, os potenciais riscos elevados associados à sua operação e funcionamento incidiram sobre a cavitação das bombas. A formação de bolhas de vapor antes da bomba pode provocar danos severos no equipamento, paralisando a linha de produção. Com o intuito de prevenir falhas, optou-se por implementar um medidor de pressão antes da bomba.

Pela observação da FMEA, além dos riscos associados às etapas operacionais e funcionais, os segundos casos de risco mais relevantes incidiram sobretudo na garantia da qualidade do produto ao longo do projeto de armazenamento.

De acordo com as GMP, a conceção e implementação de qualquer projeto industrial deve ter como objetivo a minimização de contaminações cruzadas. Todos os processos devem ser projetados de modo a assegurar que, em qualquer etapa, as condições de higienização são capazes de satisfazer e garantir a qualidade do produto. A garantia da qualidade das matérias-primas armazenadas é avaliada pelas normas de análise estabelecidas na monografia da Farmacopeia Europeia.

Em projetos de armazenamento automatizados, um dos maiores obstáculos constitui a acumulação de resíduos no interior dos equipamentos e tubulações, pondo em risco a qualidade do produto armazenado. O depósito de determinados compostos, como é o caso do Sorbitol 70%, pode promover a proliferação microbiana e a formação de biofilmes. Por essas razões, a conceção de equipamentos e tubulações de fácil limpeza é essencial na prevenção de contaminações.

No presente trabalho, as características dos equipamentos e tubulações foram selecionadas conforme o referido no Subcapítulo 2.3.3. Com o intuito de se evitar possíveis proliferações microbianas e facilitar a remoção de quaisquer resíduos, optou-se por evitar ângulos retos nas tubulações e nas arestas interiores do tanque. Todas as superfícies em contato com o Sorbitol 70% são de aço inoxidável 316 – material altamente resistente à corrosão e sem rugosidades. Optou-se por válvulas borboleta por serem as mais adequadas para aplicações na indústria farmacêutica, graças à sua superfície interna lisa e sem fendas e cavidades. Todos os equipamentos foram planeados de forma a favorecer o escoamento total dos resíduos.

De modo a facilitar a higienização do tanque principal e para evitar a contaminação cruzada entre lotes de matéria-prima, além das análises necessárias para a garantia de qualidade, optou-se pela implementação de um segundo tanque de dimensão mais pequena. Assim, quando se prevê um novo abastecimento de Sorbitol 70%, transfere-se o excipiente restante do lote antigo para o segundo tanque, disponibilizando o tanque principal para lavagem.

Além disso, de modo a garantir uma atmosfera inerte optou-se pela implementação de um filtro com 0,2 µm na ventilação do tanque, tal como estipulado e em conformidade com os protocolos e o histórico da Sofarimex.

Como procedimento de higienização, optou-se por um Sistema CIP de forma a automatizar a limpeza dos equipamentos. O Sistema CIP é amplamente utilizado no setor farmacêutico dada a sua eficiência e consistência na higienização de equipamentos e tubulações. É de notar que, não foi projetado o Sistema CIP, dado que, atendendo às necessidades da empresa, o sistema será móvel para ser utilizado noutras unidades.

#### **4.4.1 Casos de Estudo**

Os casos de estudo foram projetados tendo por base todos requisitos do projeto de armazenamento, anteriormente discutidos nos Capítulos 4.3 e 4.4, e bem como toda a informação retirada da literatura apresentada no Capítulo 4.1.

##### **Instalação de um Tanque Vertical**

A implementação do caso de estudo do tanque de armazenamento vertical teve como objetivo satisfazer as necessidades de produção da Sofarimex, usufruindo da quantidade máxima fornecida via camião-cisterna – 24 ton. O P&ID deste caso de estudo encontra-se apresentado na Figura 4.6.

De acordo com os requisitos, o armazenamento do Sorbitol 70% é realizado à pressão atmosférica. Dada a sua natureza não tóxica, não inflamável e não corrosiva, optou-se, para ambos os tanques, por uma geometria vertical com teto fixo em cúpula e com base inclinada, para facilitar o escoamento do Sorbitol 70% e os procedimentos de higienização. Para o tanque principal decidiu-se colocar uma base assimétrica devido à sua dimensão, enquanto para o tanque secundário optou-se por uma base cónica.

Dada a geometria e dimensão do tanque principal foi necessário localizá-lo no exterior das instalações da Sofarimex. A proximidade entre o tanque e o camião-cisterna permite a realização de um sistema integrado de abastecimento dos tanques e fornecimento à produção com apenas uma bomba centrífuga, economizando o processo.

##### **Reaproveitamento do Tanque Horizontal**

O estudo do reaproveitamento do tanque horizontal teve como intuito reutilizar um tanque preexistente da Sofarimex, dado que as suas características são compatíveis com os requisitos de armazenamento do Sorbitol 70%. O tanque é de aço inoxidável 316, opera à pressão atmosférica e tem um volume de 15 m<sup>3</sup>.

A geometria horizontal permite situar este tanque tanto no interior como no exterior nas instalações da Sofarimex. Em ambos as localizações, é fundamental a construção de uma bacia

de retenção levemente desnivelada, para facilitar o escoamento total do excipiente e dos agentes de limpeza.

A configuração do projeto exterior do tanque horizontal é idêntica à do tanque vertical, possuindo a integração de uma única bomba para o abastecimento e fornecimento à produção. No entanto, para o caso do tanque horizontal instalado no interior, a distância entre o caminhão-cisterna e o tanque é demasiado longa, impedido essa possibilidade. Neste contexto, selecionou-se a configuração do tanque horizontal no interior como caso de estudo, para comparar cenários distintos. O respetivo P&ID encontram-se apresentado na Figura 4.7.

Como alternativa, dimensionou-se uma bomba extra para assegurar o abastecimento do tanque principal.

As características do segundo tanque são idênticas às apresentadas previamente – tanque vertical com teto fixo em cúpula e com base cónica.

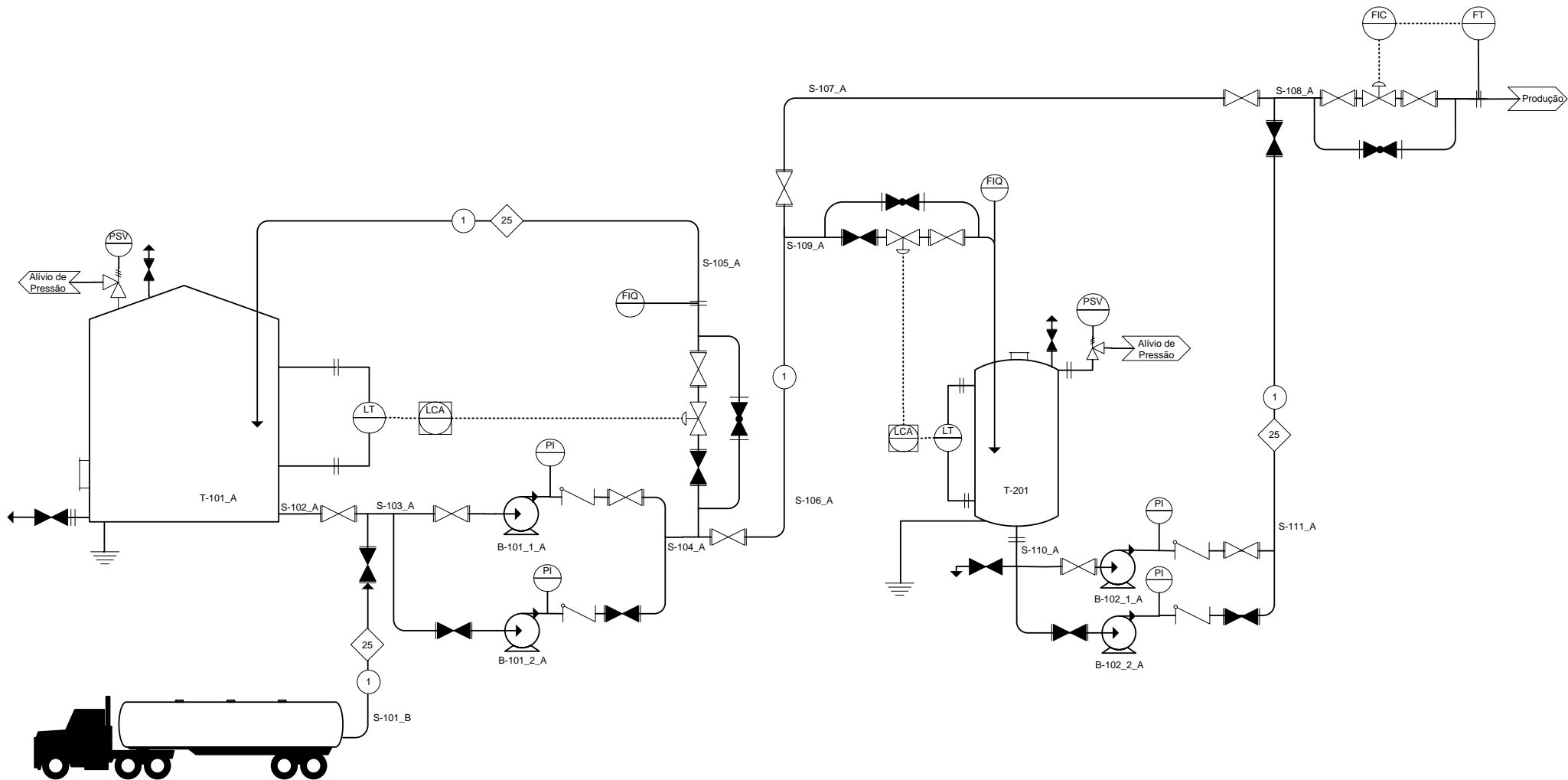
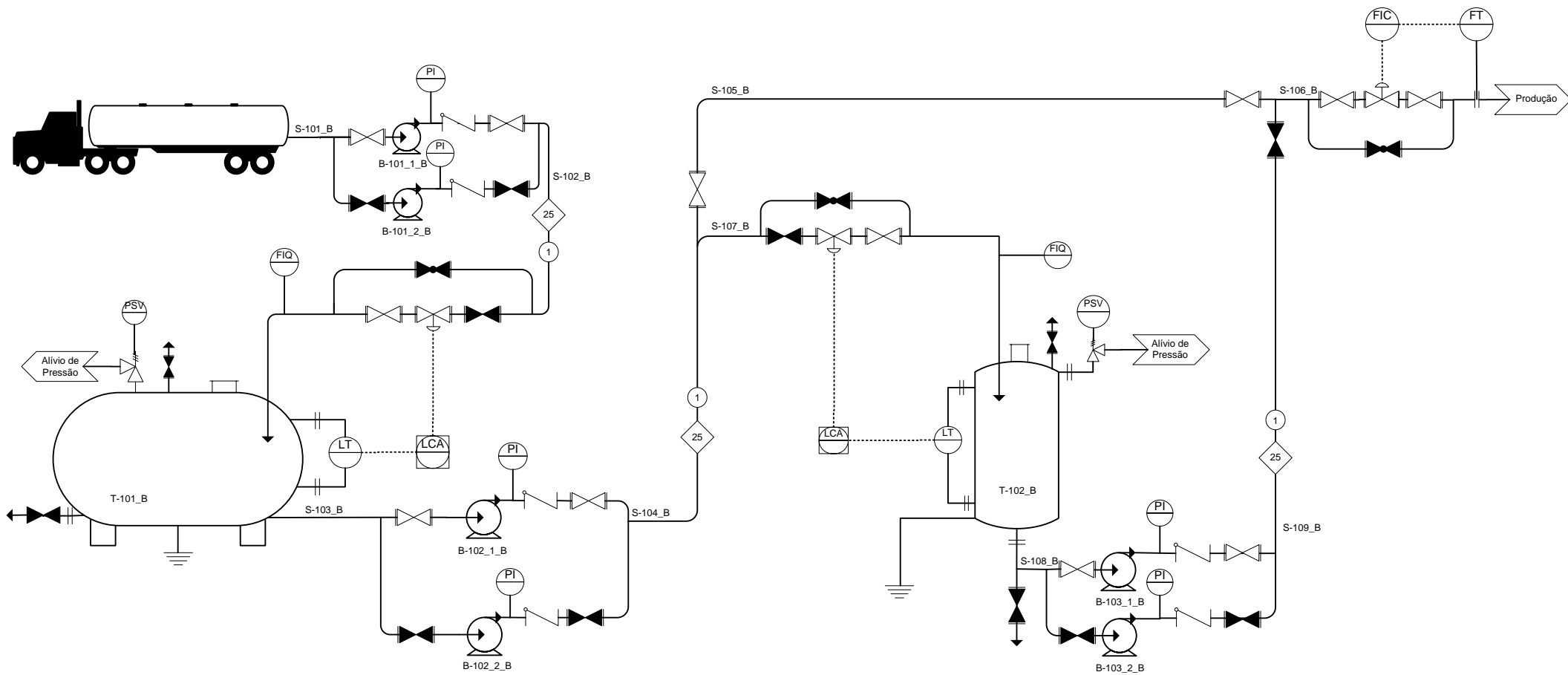


Figura 4.6: P&ID para a Instalação do Tanque Vertical.



**Figura 4.7:** P&ID para o Reaproveitamento do Tanque Horizontal.

## 4.5 Dimensionamento dos Equipamentos

Nesta dissertação foram considerados dois casos de estudo distintos para avaliar em detalhe a possibilidade e rentabilidade da automatização do processo de armazenamento e fornecimento à produção. Após aferidos os requisitos necessários para o processo e projetados os casos de estudo, foram efetuados os dimensionamentos dos equipamentos mais relevantes para cada cenário de armazenamento, mediante a metodologia evidenciada no Capítulo 3.5.

### Tanques de Armazenamento

Para ambos os casos de estudo foram considerados dois tanques de armazenamento, tal como é possível verificar pelos P&ID, Figura 4.6 e Figura 4.7, respetivamente. No primeiro caso de estudo (Cenário A) foram dimensionados dois tanques verticais: o tanque principal T-101\_A e o tanque secundário T-102\_A. Porém, no caso do cenário do reaproveitamento do tanque horizontal (Cenário B), apenas se dimensionou o tanque vertical secundário T-102\_B.

O tanque T-101\_A foi dimensionado com o propósito de armazenar a quantidade máxima fornecida pelo fabricante via camião-cisterna – 24 ton. As dimensões dos tanques secundários T-102\_A e T-102\_B foram apuradas com o intuito de armazenar a quantidade de Sorbitol 70% necessária para o fabrico de um lote de Fármaco X – 5400 kg.

A Tabela 4.6 apresenta resumidamente os resultados obtidos do dimensionamento dos tanques de armazenamento, bem como as dimensões pormenorizadas do tanque horizontal preexistente.

**Tabela 4.6:** Resultados obtidos no dimensionamento dos tanques de armazenamento, onde NA não aplicável.

	Tanque	Geometria do Tanque	Tempo de Residência	Volume (m <sup>3</sup> )	Diâmetro (m)	Altura (m)	Comprimento (m)
Instalação do Tanque Vertical	T-101_A	Cilíndrica Vertical	1 mês	18,5	4,9	9,8	NA
	T-201_A	Cilíndrica Vertical	1 mês	4,2	1,6	2,0	NA
Reaproveitamento do Tanque Horizontal	T-101_B	Cilíndrica Horizontal	1 mês	15,4	1,7	NA	7,2
	T-102_B	Cilíndrica Vertical	1 mês	4,2	1,6	2,0	NA

### Tubagens e Bombas Centrifugas

O dimensionamento das bombas e das tubagens foi realizado em simultâneo. Convencionalmente a codificação das tubagens é realizado na seguinte ordem: Diâmetro

nominal em *inches* - Natureza da corrente - Número da corrente - Material da tubagem - Tipo e espessura do isolamento em *inches*. Uma vez que as condições de armazenagem são normais, concluiu-se que as tubagens não necessitam de isolamentos, tendo-se retirado esse termo da codificação das tubagens [50]. A Tabela 4.7 e a Tabela 4.8 apresentam as codificações de todas as tubagens para cada um dos casos de estudo.

**Tabela 4.7:** Tubagens para o caso de estudo I - Instalação do Tanque Vertical.

Corrente	Identificação	Origem	Destino
S-101_A	1 1/2"-SOR-101_A-SS	Camião	S-103_A
S-102_A	1 1/2"-SOR-102_A-SS	T-101_A	S-103_A
S-103_A	1 1/2"-SOR-103_A-SS	S-101 ou S-102	B-101_A
S-104_A	1 1/2"-SOR-104_A-SS	B-101_A	S-105_A ou S-106_A
S-105_A	1 1/2"-SOR-105_A-SS	S-104_A	T-101_A
S-106_A	1 1/2"-SOR-106_A-SS	S-104_A	S-107_A ou S-109_A
S-107_A	1 1/2"-SOR-107_A-SS	S-106_A	S-108_A
S-108_A	1 1/2"-SOR-108_A-SS	S-107_A ou S-111_A	Produção
S-109_A	1 1/2"-SOR-109_A-SS	S-106_A	T-102_A
S-110_A	1 1/2"-SOR-110_A-SS	T-102_A	B-102_A
S-111_A	1 1/2"-SOR-111_A-SS	B-102_A	S-108_A

**Tabela 4.8:** Tubagens do caso de estudo II - Reaproveitamento do Tanque Horizontal.

Corrente	Identificação	Origem	Destino
S-101_B	1 1/2"-SOR-101_B-SS	Camião	B-101_B
S-102_B	1 1/2"-SOR-102_B-SS	B-101_B	T-101_B
S-103_B	1 1/2"-SOR-103_B-SS	T-101_B	S-104_B
S-104_B	1 1/2"-SOR-104_B-SS	B-102_B	S-105_B ou S-107_B
S-105_B	1 1/2"-SOR-105_B-SS	S-104_B	S-106_B
S-106_B	1 1/2"-SOR-106_B-SS	S-105_B ou S-109_B	Produção
S-107_B	1 1/2"-SOR-107_B-SS	S-104_B	T-102_B
S-108_B	1 1/2"-SOR-108_B-SS	T-102_B	B-103_B
S-109_B	1 1/2"-SOR-109_B-SS	B-103_B	S-106_B

Os resultados do dimensionamento e a listagem de todas as bombas encontra-se evidenciada na Tabela 4.9. O parâmetro dimensões corresponde: Tamanho da tubagem de descarga x Tamanho da tubagem de sucção - Diâmetro máximo do rotor.

**Tabela 4.9:** Resultados obtidos no dimensionamento das bombas centrífugas.

	Bomba	Caudal (m <sup>3</sup> /h)	P <sub>descarga</sub> (bar)	H (m)	NSPH (m)	W (J)	Potência (kW)	Tipo de Bomba	Dimensões
Instalação do Tanque Vertical	P-101	6,5	28,3	203,6	251,9	-1584,7	11,8	Multi-Stage - 3500 rpm (60 Hz)	1 1/2 x 3 - 13
	P-102	6,5	9,9	65,3	139,8	-634,8	4,5	Single Stage - 3500 rpm (60Hz)	1 x 1 1/2 - 8
Reaproveitamento do Tanque Horizontal	P-101	3,9	13,7	98,3	157,7	-964,1	4,5	Single Stage - 3500 rpm (60Hz)	1 x 1 1/2 - 8
	P-102	6,5	10,2	67,2	115,8	-659,1	4,0	Single Stage - 3500 rpm (60Hz)	1 x 1 1/2 - 8
	P-103	6,5	9,9	65,3	140,2	-641,1	4,9	Single Stage - 3500 rpm (60Hz)	1 x 1 1/2 - 8

## 4.6 Avaliação da Viabilidade Económica dos Casos de Estudo

A estimativa do custo de capital para o presente estudo foi efetuada com base no custo dos principais equipamentos do projeto, tendo os custos adicionais sido estimados como fatores do custo do equipamento base e segundo o histórico da empresa.

Deste modo, a inexatidão da estimativa dos capitais apurados ao longo desta dissertação, satisfaz algumas das classificações da Classe IV do sistema de classificação de custos proposto pela AAEC. Porém, dado que nem todas as especificações são cumpridas, deduz-se que o nível de maturidade neste trabalho é de 1 a 15%, abrangendo uma inexatidão máxima de -30% a +50%.

### 4.6.1 Estimativa do Capital Fixo

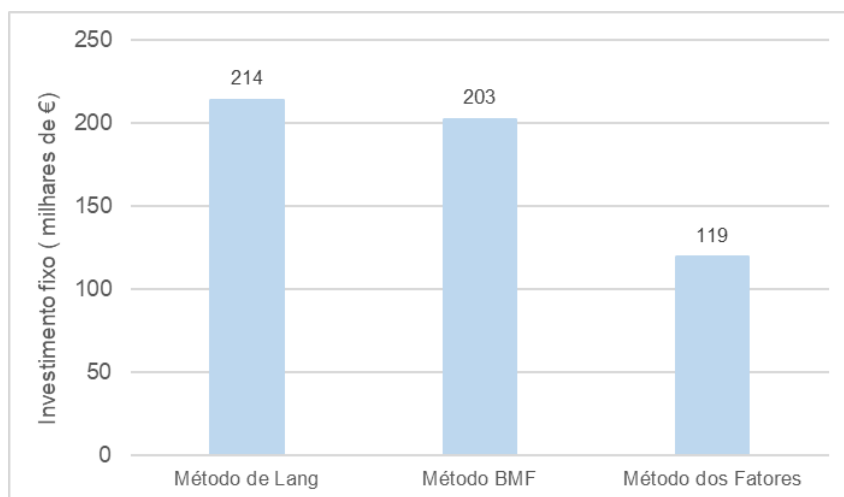
A estimativa do investimento fixo para cada um dos casos de estudo foi averiguada por 3 métodos com diferentes graus de precisão – Método de Lang, Método dos Fatores e Método BMC.

Inicialmente, determinaram-se os preços preliminares dos principais equipamentos de cada caso de estudo, mediante a metodologia apresentada no Subcapítulo 3.6.1. A Tabela 4.10 apresenta resumidamente os custos de cada equipamento para cada método.

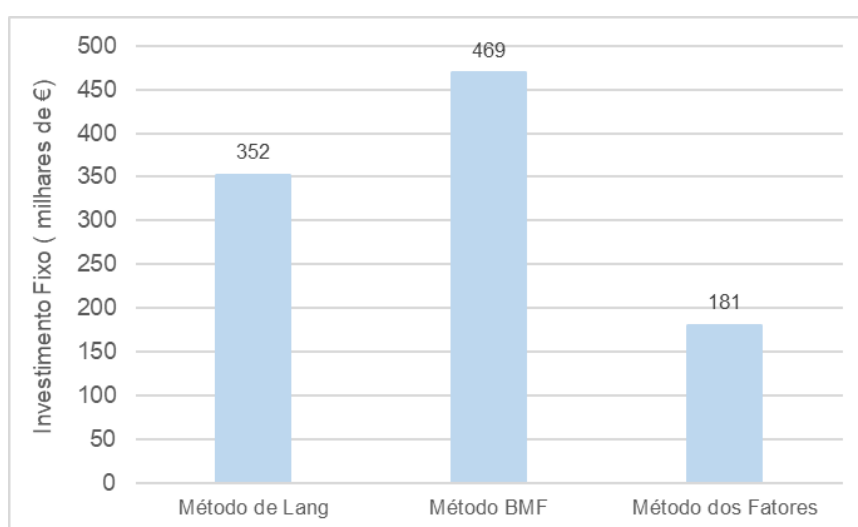
**Tabela 4.10:** Custos dos equipamentos base.

	Equipamentos	Preço (milhares de €)	
		Método de Lang e Método dos Fatores	Método BCM
Instalação do Tanque Vertical	Tanques	58,9	50,7
	Bombas centrífugas	74,6	13,9
Reaproveitamento do Tanque Horizontal	Tanques	17,4	13,9
	Bombas centrífugas	25,7	18,6

A partir da estimativa dos equipamentos base procedeu-se à determinação e comparação dos vários métodos utilizados para o cálculo da estimativa do CAPEX, tal como apresentado na Figura 4.8 e na Figura 4.9.



**Figura 4.8:** Resultados obtidos do CAPEX para o Reaproveitamento do Tanque Horizontal.



**Figura 4.9:** Resultados obtidos do CAPEX para a Instalação do Tanque Vertical.

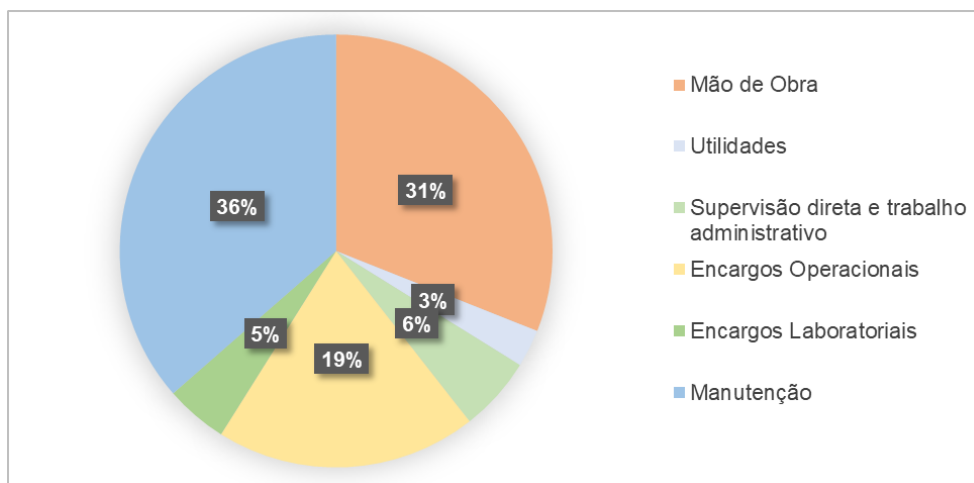
De um modo geral, o método dos fatores e o método BMC são os métodos mais realistas. O método dos fatores reflete e pormenoriza os custos adicionais à compra direta dos equipamentos base, tornando-o mais complexo, e o BMC têm em consideração características intrínsecas do projeto como o material de construção e a pressão de operação.

Pela análise da Figura 4.8 e da Figura 4.9, é possível conferir que tanto a estimativa pelo método de BMC como o Lang estão bastante sobrestimadas. Ambos os métodos são projetados para avaliar e estimar os custos de uma nova fábrica. Assim, dada a natureza desta dissertação, optou-se pela estimativa do CAPEX determinado pelo método dos fatores, porque embora não tenha em consideração a pressão de operação e o material de construção, o valor acaba por ser mais realista por ter em consideração os custos adicionais à compra dos equipamentos com base no historial da empresa.

#### 4.6.2 Estimativa dos Custos de Operação

A estimativa dos custos de operação foi apurada a partir das duas parcelas de custo mais relevante - Mão de Obra e Utilidades. As restantes despesas foram obtidas como percentagens das parcelas principais, tal como indicado no Subcapítulo 3.6.2.

Apesar de existirem dois casos de estudo com CAPEX diferentes, os custos associados à manutenção e operação dos projetos de armazenamento são semelhantes pois a natureza do projeto é idêntica. A Figura 4.10 destaca a estrutura de custos adotada para o OPEX para ambos os cenários



**Figura 4.10:** Estrutura de custos OPEX.

É de notar que as despesas associadas à mão de obra representam 67% dos custos operacionais dos cenários em estudo. Na Tabela 4.11 encontram-se resumidamente apresentados os resultados dos custos operacionais para cada caso de estudo.

**Tabela 4.11:** Resultados obtidos da estimativa do OPEX para cada estudo de caso.

	<b>Reaproveitamento do Tanque Horizontal</b>	<b>Instalação do Tanque Vertical</b>
<b>Custos Diretos</b>		
Utilidades	98,3	94,8
Mão-de-obra	1 065	1 065
Supervisão direta e trabalho administrativo	192	192
Encargos Operacionais	669	669
Encargos Laboratoriais	160	160
Manutenções	1 500	1 000
<b>Total (em €)</b>	<b>3 684</b>	<b>3 180</b>

Pela análise da Tabela 4.11 é possível verificar uma similaridade nas despesas OPEX em ambos os casos de estudo, com exceção da parcela Manutenções. O custo relativo às manutenções dos equipamentos foi apurado tendo em conta o histórico da empresa. Deste modo e atendendo à natureza deste projeto, constatou-se que as bombas centrífugas são os equipamentos que requerem mais manutenção, tendo-se convencionado 500€ por bomba. Como no caso do reaproveitamento do tanque horizontal foi projetado mais uma bomba, verifica-se aí a discrepância nos OPEX dos casos de estudo.

### 4.6.3 Receitas Anuais

As receitas anuais foram apuradas através dos ganhos que o processo de automatização oferece a comparar com o cenário atual. Na Tabela 4.12 encontram-se evidenciadas as receitas anuais obtidas se a automatização do processo de armazenamento e fornecimento à produção fosse implementada.

**Tabela 4.12:** Resultados das receitas anuais.

<b>Receitas Anuais</b>	<b>Preço (€)</b>
Mão de Obra	3 544
Controlo de Qualidade	8 355
Armazém	9 327
Etiquetas + Toner	310
Amostragem	939
<b>Total (€)</b>	<b>22 475</b>

#### 4.6.4 Fluxos Financeiros

Os resultados dos mapas de *cash flows* para cada caso de estudo, encontram-se sumarizados na Tabela 4.13 e Tabela 4.14. É de notar que apenas se encontram apresentados os resultados dos fluxos financeiros e os fluxos financeiros acumulados pois considerou-se uma TMA igual 0%, não sendo necessária a atualização dos fluxos financeiros.

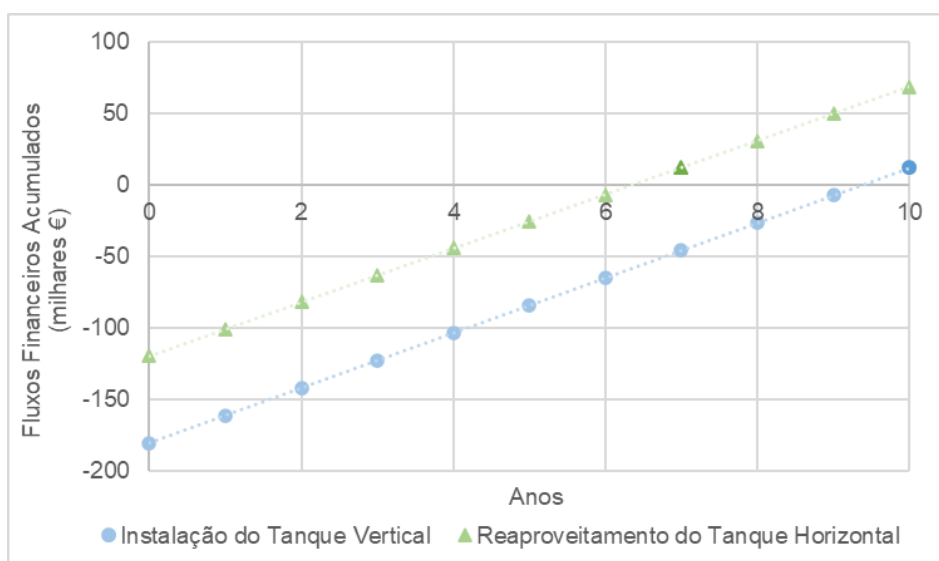
**Tabela 4.13:** Fluxos financeiros do reaproveitamento do tanque horizontal.

Ano	Fluxo Financeiros	Valor Acumulado
0	- 119 377	- 119 377
1	18 792	- 100 585
2	18 792	- 81 793
3	18 792	- 63 002
4	18 792	- 44 210
5	18 792	- 25 419
6	18 792	- 6 627
7	18 792	12 165
8	18 792	30 956
9	18 792	49 748
10	18 792	68 539

**Tabela 4.14:** Fluxos financeiros da Instalação do tanque vertical.

Ano	Fluxo Financeiros	Valor Acumulado
0	-180 682	- 180 682
1	19 295	- 161 387
2	19 295	- 142 092
3	19 295	- 122 797
4	19 295	- 103 502
5	19 295	- 84 206
6	19 295	- 64 911
7	19 295	- 45 616
8	19 295	- 26 321
9	19 295	- 7 026
10	19 295	12 269

A Figura 4.11 apresenta de forma sumária o comportamento dos fluxos financeiros acumulados ao longo dos 10 anos.



**Figura 4.11:** Evolução dos fluxos financeiros acumulados ao longo dos 10 anos.

Pela observação das tabelas e da figura acima representadas é possível averiguar que os valores dos fluxos financeiros são positivos desde o primeiro ano. No caso dos fluxos financeiros acumulados, é de notar um comportamento dos valores crescente, partindo de um valor negativo. Este valor corresponde ao investimento fixo inicial, que atinge valores positivos a partir do momento em que existe retorno do capital.

#### 4.6.5 Indicadores de Viabilidade Económica

A avaliação da viabilidade económica de cada caso de estudo foi obtida pela análise e comparação dos vários índices obtidos – VAL, TIR, *Payback* e IR – calculados a partir dos mapas de *cash flows* e segundo a metodologia apresentada no Subcapítulo 3.6.5.

Na Tabela 4.15 encontram-se apresentados os critérios de avaliação obtidos para cada um dos casos em estudo.

**Tabela 4.15:** Resultados dos Indicadores de rentabilidade para cada caso de estudo.

	VAL	TIR	<i>Payback</i>	IR
Instalação do Tanque Vertical	12 269	1%	10 anos e 5 meses	1,1
Reaproveitamento do Tanque Horizontal	68 539	9%	7 anos e 5 meses	2

Os resultados obtidos para os indicadores de viabilidade económica calculados permitiram concluir que ambos os cenários de estudo são viáveis, nas condições definidas para

este estudo. Os valores de VAL superiores a 0, indicam que é possível recuperar o capital inicial de investimento, como também proporciona um excedente financeiro. As taxas internas de retorno e os índices de rentabilidade obtidos satisfazem o critério de viabilidade para ambos os casos de estudo -  $TIR > TMA$  e  $IR > 1$ . A partir dos fluxos financeiros acumulados determinou-se o período de retorno de capital para ambos os casos de estudo.

#### **4.6.6 Análise de Sensibilidade**

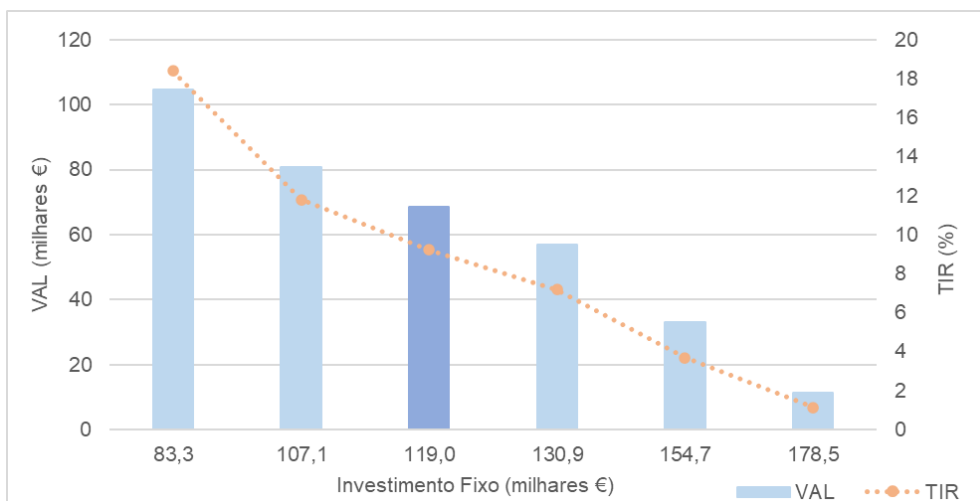
O estudo da análise de sensibilidade foi realizado com o intuito de aferir como cada caso de estudo é afetado se uma das suas variáveis sofrer alterações. Para tal, recorreu-se à informação das estruturas de custos das despesas e das receitas, para apurar quais as parcelas com maior peso. Deste modo, foram identificadas as seguintes variáveis: Investimento Fixo e o Preço das Matérias-Primas

No que se refere aos custos e despesas é evidente que o investimento fixo é a parcela que apresenta maior peso pois requer maior financiamento. Por essa razão, e dado que a sua estimativa foi determinada com base em valores previsionais retirados da literatura, selecionou-se esta parcela para analisar detalhadamente.

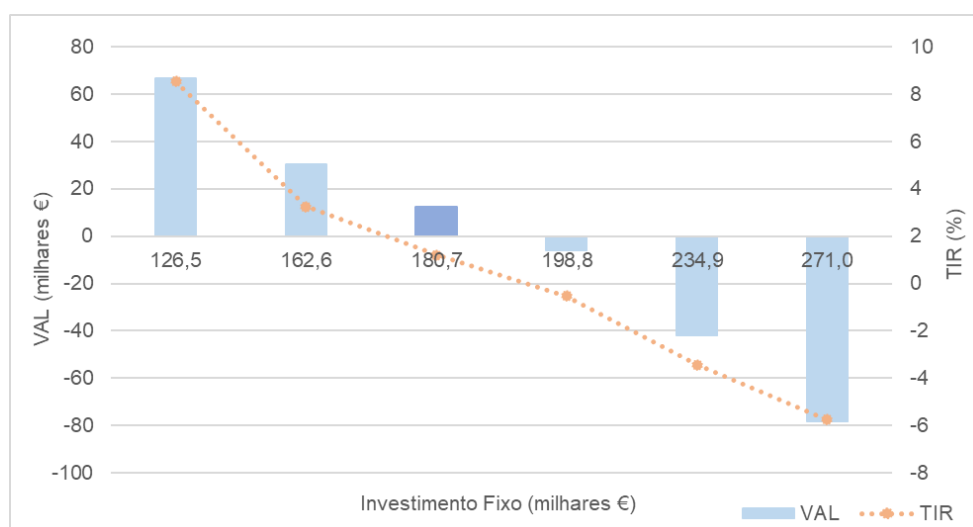
Por outro lado, relativamente às receitas, verificou-se que o custo da matéria-prima é uma das parcelas mais relevantes, embora não tenha sido contabilizada para efeitos de *cash flow*. Anualmente, a Sofarimex compra 171 ton de Sorbitol 70%, a um preço fixo, perfazendo os 150 mil euros anuais. Nesta dissertação, não se consideraram receitas referentes ao preço da matéria-prima pois, até ao momento, o fornecedor recusou negociação; no entanto, decidiu-se analisar esta variável, caso no futuro, haja acordo.

##### **Sensibilidade ao Investimento Fixo**

O impacto desta variável na VAL e na TIR, para cada caso de estudo, encontra-se representada na Figura 4.12 e na Figura 4.13.



**Figura 4.12:** Análise de Sensibilidade ao Investimento Fixo do cenário Reaproveitamento do Tanque Horizontal. A barra azul-escura representa o caso selecionado anteriormente.

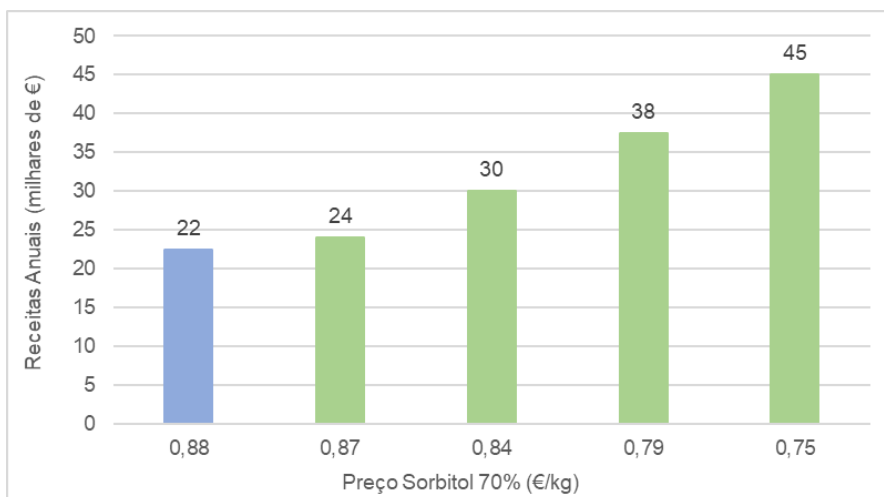


**Figura 4.13:** Análise de Sensibilidade ao Investimento fixo do cenário Instalação do Tanque Vertical. A barra azul-escura representa o caso selecionado anteriormente.

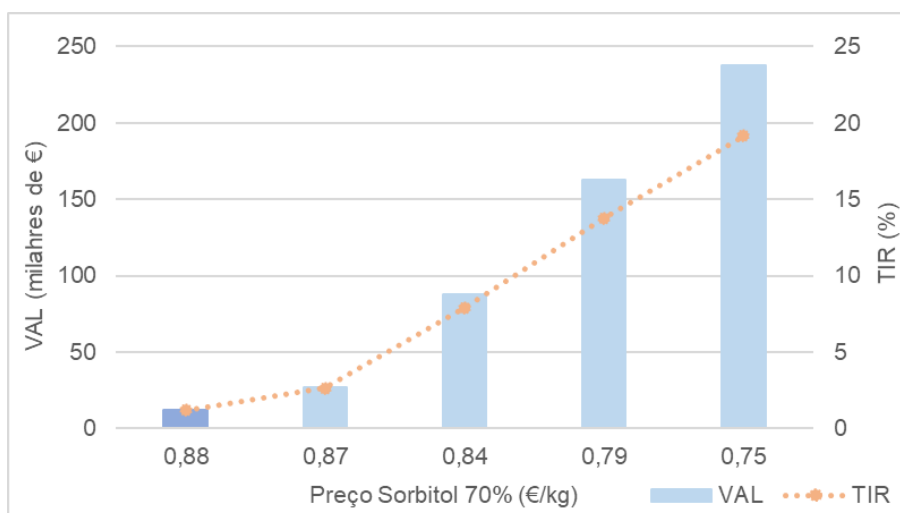
A análise dos gráficos acima representados permite conferir que o aumento do capital fixo influencia negativamente os indicadores avaliados, tal como era expectável. É de notar que, para o cenário do reaproveitamento do tanque horizontal, mesmo assumindo um erro de estimativa de mais 50%, o projeto continua a ser viável. Adicionalmente, conclui-se que, para o caso de estudo da instalação do tanque vertical, o projeto é inviabilizado, no cenário eventual de aumento dos preços em 10% dos equipamento base e parcelas adicionais.

### Sensibilidade ao Preço da Matéria-Prima

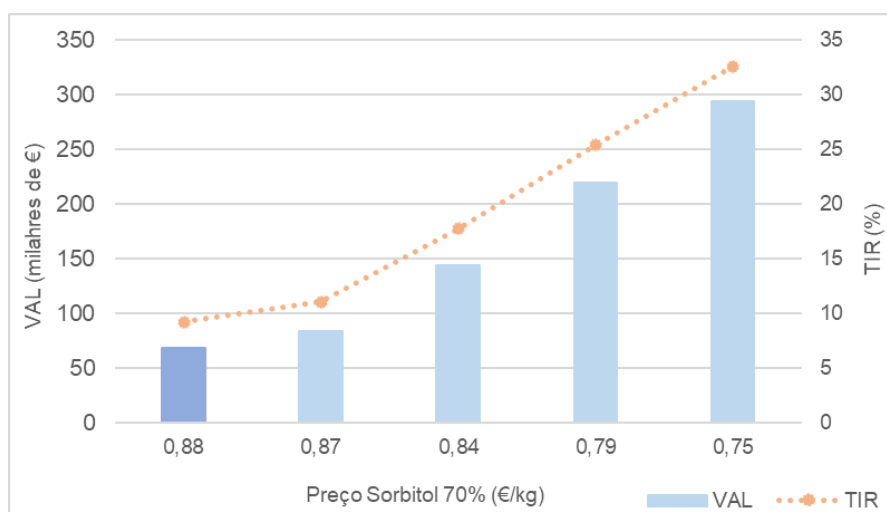
Na presente análise de sensibilidade avaliou-se o efeito da possível negociação do preço do Sorbitol 70% nas receitas anuais e nos indicadores VAL e TIR para cada caso de estudo. Os resultados encontram-se apresentados nas Figura 4.14, Figura 4.15 e Figura 4.16.



**Figura 4.14:** Efeito da variação do preço de Sorbitol 70% nas receitas anuais. A barra azul-escura representa o caso selecionado anteriormente.



**Figura 4.15:** Análise de Sensibilidade ao preço do Sorbitol 70% para a Instalação do Tanque Vertical. A barra azul-escura representa o caso selecionado anteriormente.



**Figura 4.16:** Análise de Sensibilidade ao preço do Sorbitol 70% para o Reaproveitamento do Tanque Horizontal. A barra azul-escura representa o caso selecionado anteriormente.

Tal como expectável, quanto menor o preço da matéria-prima, maiores serão as receitas anuais e maiores serão os valores do VAL e da TIR. Com a redução de um cêntimo do preço da matéria-prima é possível reduzir-se o tempo de *Payback* em 6 meses e 18 dias, conseguindo diminuir o período de amortização até um máximo de 3 anos e 6 meses para o tanque horizontal, e 5 anos e 3 meses, para o tanque vertical.

## 5 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

A presente dissertação foi elaborada no âmbito da necessidade de desenvolver novas estratégias de otimização dos processos da unidade fabril. Neste contexto, este trabalho consistiu no estudo da implementação de um tanque de armazenamento de Sorbitol 70% com o propósito de maximizar recursos, reduzir possíveis riscos de contaminação e proporcionar maior flexibilidade dentro do negócio.

O estudo consistiu, numa primeira fase, na determinação das especificações de armazenagem do Sorbitol 70%, dos principais requisitos da instalação e da necessidade da otimização do armazenamento atual. Numa segunda fase, aferiu-se as condições ideais para a automatização do projeto e analisou-se e projetou-se, em detalhe, dois casos de estudo. Por fim, conferiu-se a viabilidade económica de cada cenário.

As condições de armazenagem e conservação do Sorbitol 70% foram estudadas, inicialmente, por uma pesquisa bibliográfica para obter a informação generalizada das especificações de armazenagem e, de seguida, avaliou-se a estabilidade da matéria-prima quando exposta a diferentes condições de humidade e temperatura. Constatou-se que, as condições de armazenagem não requerem especial precaução, dado que o Sorbitol 70% não apresenta uma natureza tóxica, corrosiva nem inflamável. Pela análise da estabilidade aferiu-se que, a pureza microbiana e a natureza do excipiente foram garantidas nas quatro condições estudadas (25°C e 60%; 30°C e 75%; 40°C e 75%; e 4°C e 90%). Desta forma comprovou-se que o Sorbitol 70% está apto para o armazenagem no interior e no exterior das instalações da Sofarimex.

Adicionalmente, observaram-se os requisitos da instalação necessários ao fornecimento à produção, a partir do histórico do consumo anual da matéria-prima da empresa, nos últimos 5 anos. Aferiu-se assim que, em média, a empresa consome anualmente 171 toneladas de Sorbitol 70% e que o fármaco que requer maior excipiente é o Fármaco X, perfazendo 146 toneladas anuais.

A necessidade da otimização do processo atual de armazenagem e fornecimento à produção foi avaliada através da comparação com a possível automatização. Concluiu-se que, ao otimizar o cenário atual, reduz-se o tempo total em 58% e disponibilizam-se 5 operadores para outras tarefas. Além disso, por intermédio de uma avaliação de risco, identificaram-se os potenciais riscos atualmente cometidos na empresa. Os principais riscos incidiram sobretudo sobre a contaminação cruzada durante o transporte e manuseamento dos contentores. Verificou-se que com a automatização do procedimento atual foi possível reduzir o risco inicial em 68%.

Os requisitos da automatização foram apurados com base numa segunda avaliação de risco. A avaliação permitiu averiguar que os riscos de maior impacto estão relacionados com as etapas operacionais e funcionais do projeto, que incidem nomeadamente sobre o âmbito da segurança e controlo dos equipamentos e com a garantia da qualidade do excipiente ao longo de todo o projeto. Contudo, com a adoção de medidas de mitigação e de prevenção, os riscos passaram a ter um impacto baixo ou irrelevante.

Aferiu-se que, no caso dos tanques de armazenamento, os fatores que apresentam maior risco associado englobam as etapas de abastecimento e fornecimento à produção. Para tal, optou-se pela monitorização da quantidade do produto armazenado por sensores de nível e o controlo da quantidade da matéria-prima fornecida à produção através de um caudalímetro mássico. Relativamente às bombas centrífugas, de modo a prevenir a cavitação da bomba, optou-se pela implementação de um medidor de pressão antes da bomba.

A garantia da qualidade do Sorbitol 70% ao longo do projeto de armazenamento teve como principal objetivo prevenir e eliminar possíveis fontes de contaminação microbiológica. No momento de conceção do projeto optou-se por evitar ângulos retos nas tubulações e nas arestas do interior do tanque. Todas as superfícies em contato com o Sorbitol 70% são de aço inoxidável 316 – material altamente resistente à corrosão e sem rugosidades. De modo a garantir a higienização adequada dos equipamentos e tubulações, selecionou-se um Sistema CIP de forma a automatizar o procedimento de limpeza e optou-se, para evitar a contaminação cruzada entre lotes diferentes, pela instalação de um segundo tanque de dimensão mais pequena.

A partir dos principais requisitos da automatização determinados, foram propostos dois cenários de armazenamento, segundo os princípios das GMP: a Instalação de um Tanque Vertical, projetado para armazenar a quantidade máxima fornecida pelo fabricante via camiãocisterna, e o Reaproveitamento do Tanque Horizontal preexistente na Sofarimex.

O cenário Reaproveitamento do Tanque Horizontal revelou-se economicamente mais vantajoso. Porém, para garantir-se as necessidades do consumo, torna-se necessário recorrer ao fornecimento de mais dois camiões por ano, quando comparado com o primeiro cenário. O primeiro cenário, Instalação do Tanque Vertical, poderá trazer benefícios numa ótica financeira caso se considere aumentar a capacidade de produção e/ou negociar o preço da matéria-prima.

Por fim, a decisão de investir nos cenários de armazenamento propostos foi averiguada por um estudo da viabilidade económica de cada cenário. Este estudo foi realizado mediante a estimativas do CAPEX e OPEX para cada caso de estudo. Para primeiro caso, obteve-se um CAPEX de 181 mil euros e um OPEX de 3 180€. Para o cenário do Reaproveitamento do Tanque Horizontal, aferiu-se um CAPEX e OPEX de 119 mil e 3 684€, respetivamente. Por último, com base nos resultados obtidos para os índices de viabilidade – VAL, TIR, *Payback* e IR – concluiu-se que, para ambos os cenários, os projetos são viáveis, nas condições definidas para este estudo, apresentando um período de *payback* de aproximadamente 10 e 7 anos, respetivamente.

A otimização do armazenamento revelou-se uma estratégia benéfica para a empresa, permitindo uma redução significativa no tempo de operação e do número de operadores. Assim, promoveu-se o aumento da velocidade de execução na maioria das etapas operacionais, e, conseqüentemente, o aumento da produtividade total do processo. É possível assim constatar que, com a automatização do processo de armazenamento e fornecimento de Sorbitol 70%, garantiu-se a continuidade do negócio, e com a sua implementação é possível manter a empresa numa posição estratégica face à concorrência na indústria farmacêutica.

Na sequência desta dissertação, sugere-se como trabalhos futuros o estudo detalhado de cada cenário de armazenamento, consultando fabricantes e fornecedores de cada equipamento, de modo a estimar um investimento mais exato. Propõe-se também, após implementação, o desenvolvimento do protocolo de qualificação do projeto de armazenamento e a validação do procedimento de limpeza.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Grupo Azevedos, “Azevedos no Mundo.” <https://www.grupoazevedos.com/pt> (accessed Aug. 21, 2022).
- [2] Grupo Azevedos, “Sofarimex - Grupo Azevedos.” <https://sofarimex.grupoazevedos.com/pt> (accessed Aug. 21, 2022).
- [3] Infarmed I.P., “Guia para o bom fabrico de medicamentos,” 1992. [Online]. Available: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067108/portaria\\_42\\_92.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067108/portaria_42_92.pdf).
- [4] European Commission, “Good Manufacturing Practice for Medical Products for Human and Veterinary Use,” *EU Guidel. to Good Manuf. Pract.*, vol. 4, no. August 2004, pp. 1–8, 2011.
- [5] European Medicines Agency, “What we do | European Medicines Agency.” <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do> (accessed Mar. 23, 2022).
- [6] Infarmed I.P., “Plano Estratégico Infarmed, I.P. 2020-2022,” 2020. [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269504/Plano+Estratégico+2020-2022/1f490fe2-998a-4e64-bca9-939862f34217>.
- [7] International Organization for Standardization, “ISO 9000:2015(en), Quality management systems — Fundamentals and vocabulary,” 2015. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v1:en> (accessed Jun. 28, 2022).
- [8] World Health Organization, *Quality Assurance of Pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials*. WHO Press, 2007.
- [9] European Comission, “Chapter1: Pharmaceutical Quality System,” *Eur. Comm.*, vol. 4, no. January 2013, pp. 1–8, 2012.
- [10] European Medicines Agency, “ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management,” *Regul. ICH*, vol. Q9, pp. 1–20, 2015, [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technicalrequirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-3.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technicalrequirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf).
- [11] E. White, “Risk Management for Aseptic Processing,” *Journal Validation Technology.*, pp. 22–30, 2009.
- [12] D. Stamatis, *Failure Mode and Effect Analysis: FMEA From Theory to Execution*, Second Edi., vol. 38, no. 1. 2003.

- [13] I. Pedruzzi, "Produção biotecnológica de sorbitol e ácido lactobiónico com separação simultânea em sistema de leito móvel simulado," Tese de doutoramento em Engenharia Química e Biológica) - Universidade do Porto, 2010.
- [14] Roquette, "Ficha de Datos de Seguridad: Neosorb 70/70 B - Sorbitol," 2014. [Online]. Available: [https://www.carlroth.com/downloads/sdb/es/0/SDB\\_0183\\_ES\\_ES.pdf](https://www.carlroth.com/downloads/sdb/es/0/SDB_0183_ES_ES.pdf).
- [15] R. Deis and M. Kearsley, "Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Tecnology," in *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*, Second Edi., K. O'Donnell, Ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2012, pp. 1–341.
- [16] M. Silveira and R. Jonas, "The biotechnological production of sorbitol," *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 59, no. 4–5, pp. 400–408, 2002, doi: 10.1007/s00253-002-1046-0.
- [17] C. Marques, T. Rouissi, S. Magdoull, and K. Brar, "Sorbitol Production From Biomass and Its Global Market," 2016. doi: 10.1016/b978-0-12-802980-0.00012-2.
- [18] T. Sravan and K. Spandana, "Sorbitol – Its Applications in Different Fields," *Agric. Food*, vol. 3, no. 3, pp. 197–198, 2021, [Online]. Available: [https://www.researchgate.net/publication/350063688\\_Sorbitol\\_-Its\\_Applications\\_in\\_Different\\_Fields](https://www.researchgate.net/publication/350063688_Sorbitol_-Its_Applications_in_Different_Fields).
- [19] P. Myers, *Aboveground Storage Tanks*, 1st Ed. McGraw-Hill, 1997.
- [20] S. Pullarcot, *Above Ground Storage Tanks - Pratical Guide to Construction, Inspection, and Testing*, 1st Ed. CRC Press, 2015.
- [21] A. T. Oyelami and S. O. Olusunle, "Spherical storage tank development through mathematical modeling of constituent sections," *Math. Model. Eng. Probl.*, vol. 6, no. 3, pp. 467–473, 2019, doi: 10.18280/mmep.060320.
- [22] Zwirner Equipment Company, "Choosing The Right Processing Tank | Zwirner Equipment" 2016. <https://www.zwirnerequipment.com/blog/choose-right-tank-application/> (accessed Sep. 20, 2022).
- [23] M. Toghraei, *Piping and Instrumentation Diagram Development*, 1st Ed. Wiley, 2019.
- [24] V. P. E. Michael, *Pump Characteristics and Applications: Third Edition*, 3rd Ed. CRC Press, 2013.
- [25] V. Lobanoff and R. Ross, *Centrifugal Pumps: Design and Application*, 2nd Ed. Gulf Professional Publishing, 1992.
- [26] Air Liquide, "Inertização de tanques | Air Liquide Portugal - Gases industriais." <https://pt.airliquide.com/solucoes/inertizacao-de-tanques> (accessed Sep. 20, 2022).
- [27] F. Riedewald, "Biofilms in Pharmaceutical Waters," *Pharm. Eng.*, vol. 17, no. 6, pp. 8–19, 1997.

- [28] J. A. Macêdo, "Biofilmes bacterianos, uma preocupação da indústria farmacêutica," *Rev. Fármcos Medicam.*, vol. 2, pp. 19–24, 2000.
- [29] D. D. Ghodekar and N. M. Gowekar, "Clean in Place (CIP) Techniques for Pharmaceutical, Food and Milk Industry: review," *Int. J. Res. Trends Innov.*, vol. 7, no. 6, pp. 298–302, 2022.
- [30] CSI Designs, "Clean-in-place: Top 3 Questions to Ask When Designing a CIP System," 2019. <https://www.csidesigns.com/blog/articles/top-3-questions-to-ask-when-designing-a-clean-in-place-system> (accessed Aug. 31, 2022).
- [31] CSI Designs, "Clean-in-place: 5 Steps in a Common Food, Dairy, and Beverage CIP...." <https://www.csidesigns.com/blog/articles/5-steps-in-a-common-food-dairy-beverage-clean-in-place-cycle> (accessed Sep. 21, 2022).
- [32] HPS, "Hygienic Pipeline Cleaning - HPS Hygienic Pigging Systems," 2016. <https://www.hps-pigging.com/hygienic-pipeline-cleaning/> (accessed Aug. 31, 2022).
- [33] M. Peters, K. Timmerhaus, and R. West, *Plant Design and Economics for Chemical Engineers*, 5th Ed. 2003, McGraw-Hill.
- [34] G. Prager, "Pharmaceutical Materials of Construction," *Pract. Pharm. Eng.*, vol. 94, pp. 379–410, 2018, doi: 10.1002/9781119418764.ch9.
- [35] CSI Designs, "Passivation of Stainless Steel: What is It, and How Does It Work?," 2020. <https://www.csidesigns.com/blog/articles/passivation-of-stainless-steel-what-is-it-and-how-does-it-work> (accessed Sep. 21, 2022).
- [36] Polimas Equipamentos Industriais, "Polimais | Aço Inoxidável." <https://polimais.pt/o-inox/> (accessed Sep. 21, 2022).
- [37] Bergsen Metals, "316 vs 316L Stainless Steel: What's the Difference? - Bergsen Metal," 2021. <https://bergsen.com/316-vs-316l-stainless-steel/> (accessed Sep. 21, 2022).
- [38] R. Turton, R. Bailie, W. Whiting, and J. Shaeiwitz, *Analysis, Synthesis and Design of Chemical Processes*, 3th Ed. Prentice Hall, 2008.
- [39] J. M. Reis, "Estimativa do Investimento e Avaliação Económico - Financeira do Projecto de uma Nova Fábrica." Lisboa, 2020.
- [40] European Pharmacopoeia Commission, *European Pharmacopoeia*, 10th Ed., vol. 1. European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, 2019.
- [41] J. E. Rah, R. P. Manger, A. D. Yock, and G. Y. Kim, "A comparison of two prospective risk analysis methods: Traditional FMEA and a modified healthcare FMEA," *Med. Phys.*, vol. 43, no. 12, pp. 6347–6353, 2016, doi: 10.1118/1.4966129.
- [42] S. Hall, "Rules of Thumb: Tanks and Vessels - Features - The Chemical Engineer."

<https://www.thechemicalengineer.com/features/rules-of-thumb-tanks-and-vessels/>  
(accessed Sep. 23, 2022).

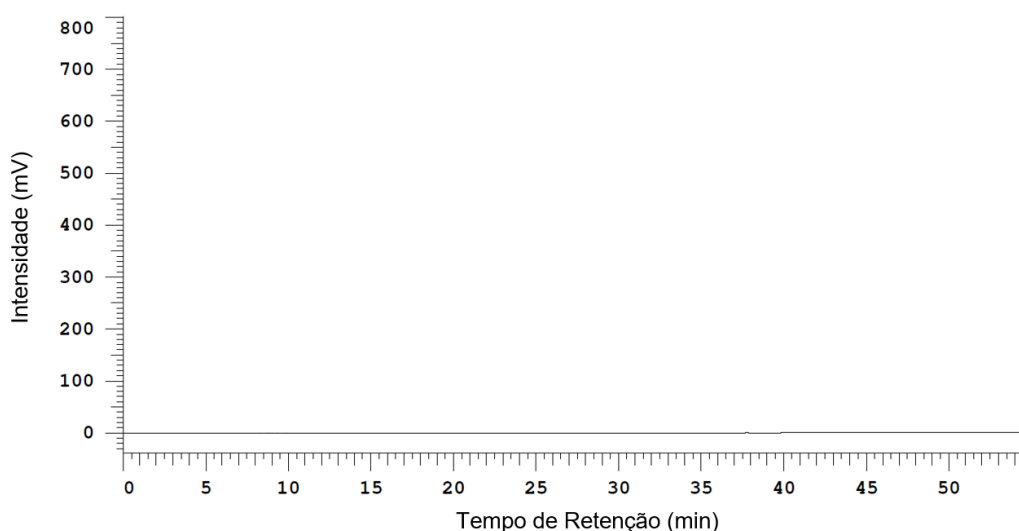
- [43] R. Sinnott, *Coulson & Richardson's Chemical Engineering Design*, 4th Ed., vol. 6, no. 1. Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005.
- [44] D. Garret, "Equipment Cost Estimates," in *Chemical Engineering Economics*, 1st Ed., Springer, 1989, pp. 255–420.
- [45] Towering Skills LLC, "Cost Indices – Towering Skills." <https://www.toweringskills.com/financial-analysis/cost-indices/> (accessed Aug. 26, 2022).
- [46] Alconox Inc, "How much CIP detergent needed? - TechNotes – Critical Cleaning Advice from Alconox Inc." <https://technotes.alconox.com/detergents/solujet/how-much-cip-detergent-needed/> (accessed Sep. 17, 2022).
- [47] Accounting Tools, "Is depreciation an operating expense? — AccountingTools," 2022. <https://www.accountingtools.com/articles/is-depreciation-an-operating-expense.html> (accessed Sep. 17, 2022).
- [48] P. Silva, "Técnicas de Análise de Investimentos : do VAL às Opções Reais," Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, 1999. [Online]. Available: [https://digitalis-dsp.uc.pt/bitstream/10316.2/24780/1/BoletimXLIII\\_Artigo3.pdf%0A](https://digitalis-dsp.uc.pt/bitstream/10316.2/24780/1/BoletimXLIII_Artigo3.pdf%0A).
- [49] R. Rowe, P. Sheskey, and M. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed. Pharmaceutical Press, 2009.
- [50] The Engineering ToolBox, "Piping - Recommended Insulation Thickness." [https://www.engineeringtoolbox.com/pipes-insulation-thickness-d\\_16.html](https://www.engineeringtoolbox.com/pipes-insulation-thickness-d_16.html) (accessed Sep. 23, 2022).

# APÊNDICES

## A. Condições de Armazenagem da Matéria-Prima

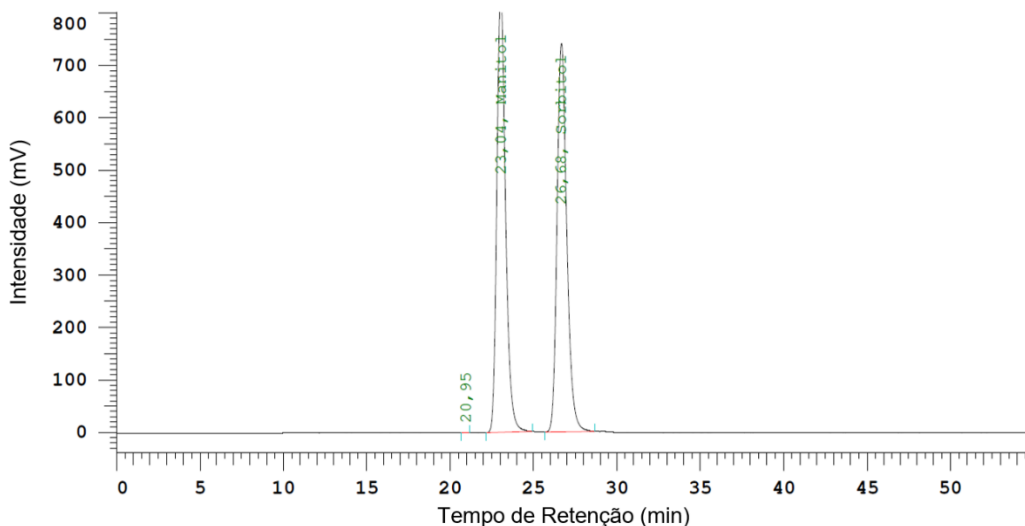
O presente apêndice inclui exemplares dos espectros obtidos no HPLC para cada amostra, bem como os espectros das soluções padrão e do solvente utilizado.

Para conferir a conformidade do sistema, a calibração inicial analítica foi realizada, em primeiro lugar, com a injeção do solvente na coluna. Na Figura A.1 é possível confirmar a ausência de picos da fase móvel, na fase estacionária.



**Figura A.1:** Espectro do solvente água ultrapurificada.

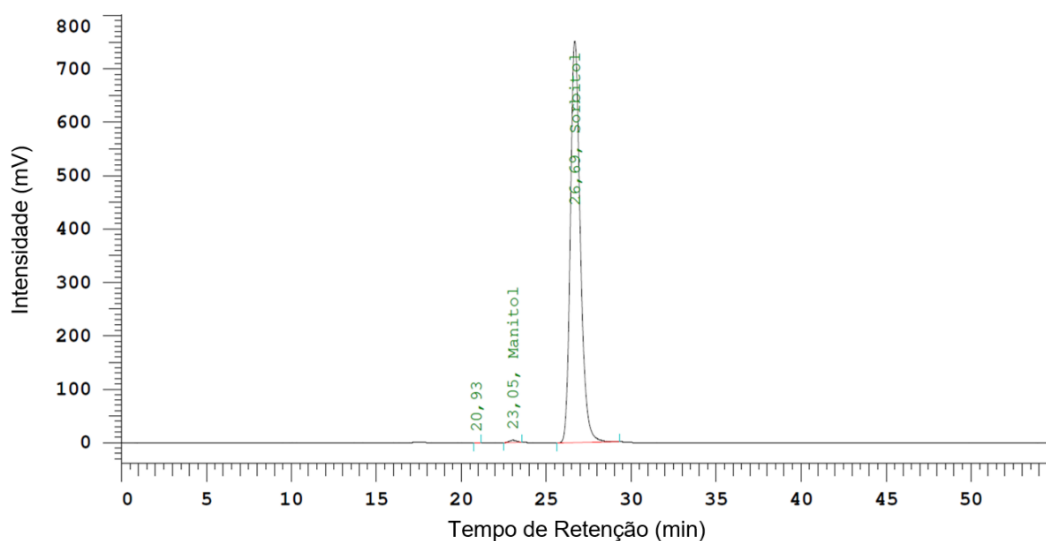
A adequabilidade do sistema foi verificada com a injeção da solução padrão B. Nesta etapa é avaliada a afinidade da coluna com os compostos a amostrar e caso necessário realizar ajustes das condições cromatográficas. No presente trabalho foi necessário diminuir o fluxo de 0,5 mL/min para 0,4 mL/min, para garantir o tempo de retenção próximo ao referenciado na norma. A Figura A.2 evidencia o espectro já com o valor do fluxo a 0,4 mL/min.



**Figura A.2:** Espectro da solução padrão B.

Pela análise da Figura A.2 verifica-se que o tempo de retenção para o sorbitol é 26,86 min e para o manitol é de 23,04 min. Assim, é possível comprovar que o tempo de retenção se encontra em conformidade com o apresentado na norma (sorbitol = 27 min e manitol = 0,8 do tempo do sorbitol) [40].

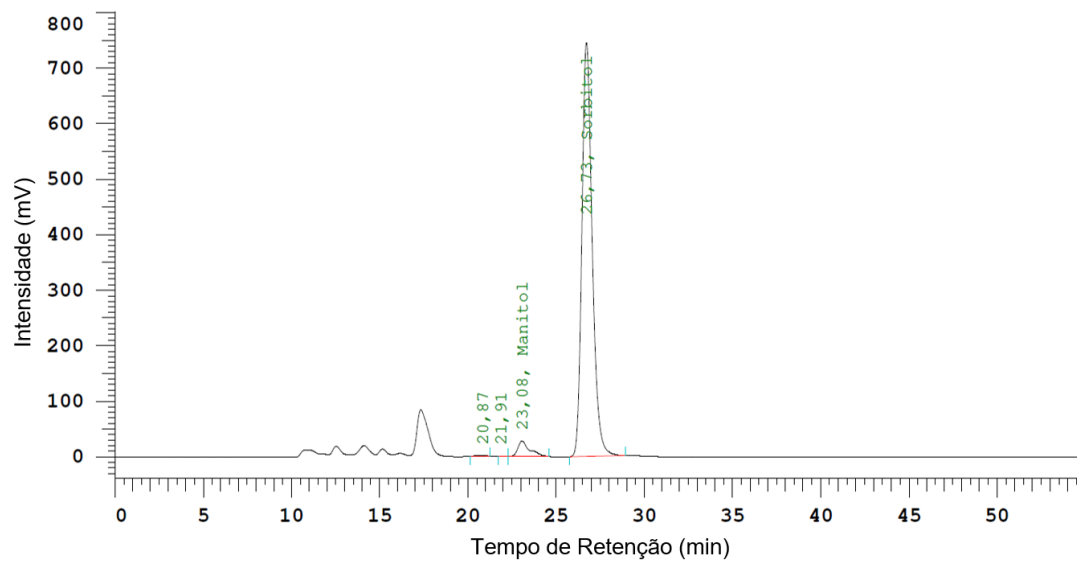
A adequabilidade do sistema foi determinada através da injeção da solução padrão A, 5 vezes consecutivas. Porém, apenas é apresentada a Figura A.3, como exemplo.



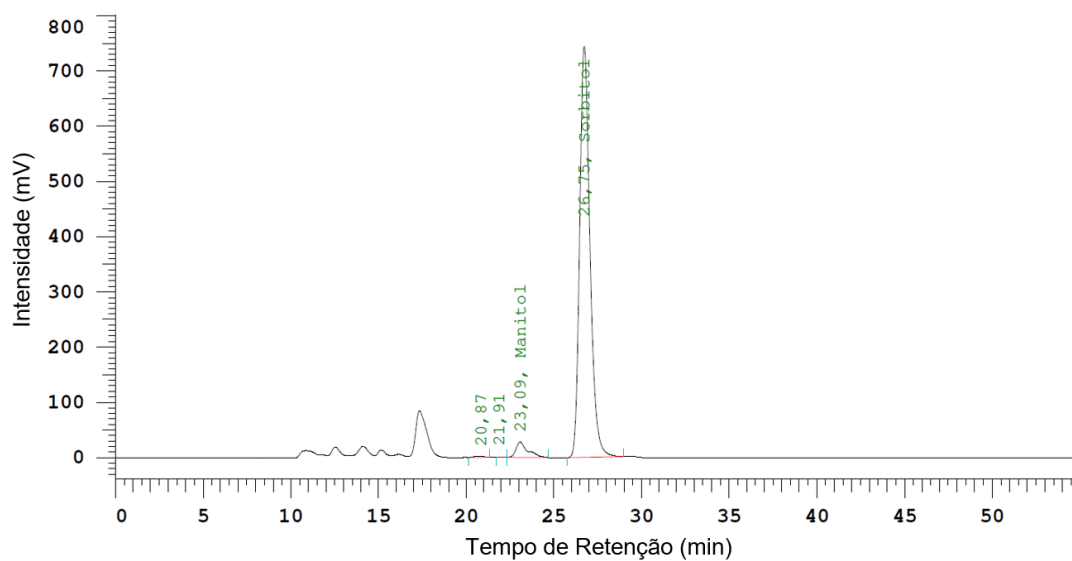
**Figura A.3:** Espectro da solução padrão A.

Pela análise da Figura A.3 é possível conferir que a resolução entre picos é no mínimo 2, tal como referido na norma de análise.

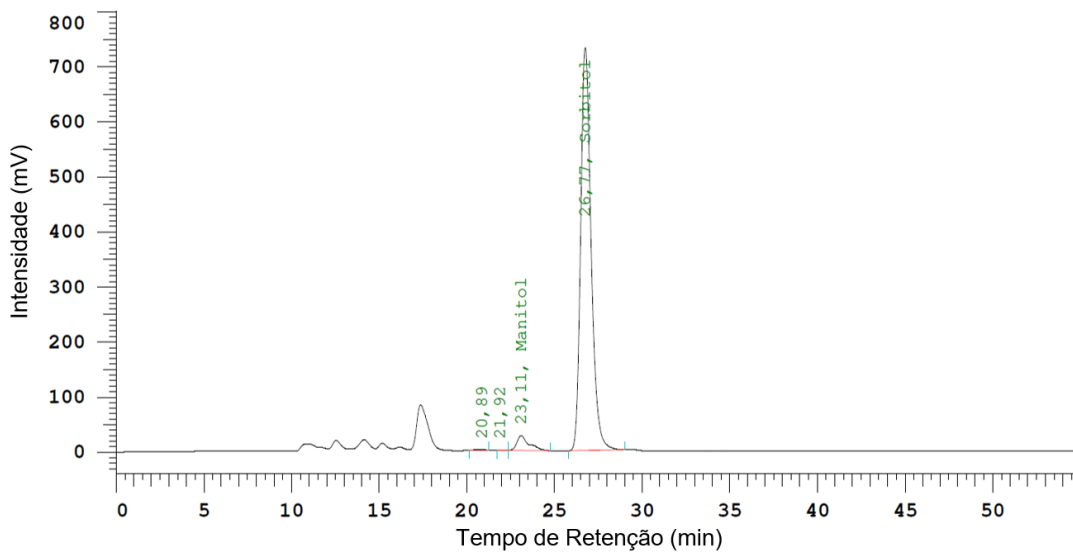
As Figuras A.4, A.5, A.6 e A.7 apresentam um exemplar de cada espectro para cada amostra exposta às diferentes condições climáticas.



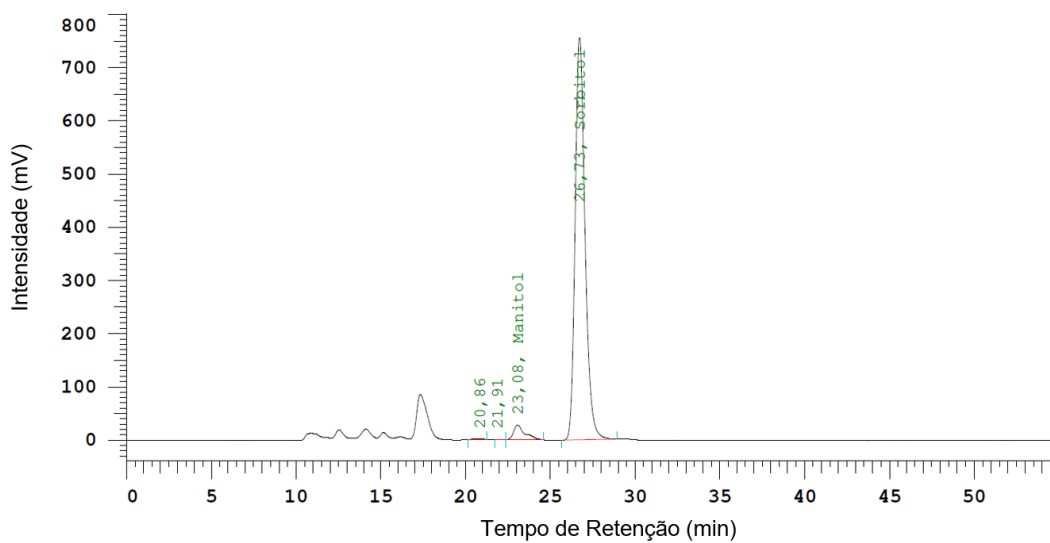
**Figura A.4:** Espectro da amostra exposta à câmara I (25°C e 60%).



**Figura A.5:** Espectro da amostra exposta à câmara II (30°C e 75%).



**Figura A.6:** Espectro da amostra exposta à câmara III (40°C e 75%).



**Figura A.7:** Espectro da amostra exposta à câmara IV (4°C e 90%).

## **B. Requisitos da Instalação para o Fornecimento à Produção**

O presente apêndice engloba toda a informação utilizada para a determinação dos requisitos da instalação para o fornecimento à produção. Foi retirado por incluir informações confidenciais da Sofarimex e de clientes.



## C. Estudo da Necessidade de Otimização do Processo de Armazenamento

A Tabela C.1 inclui a análise de risco elaborada para o estudo da necessidade da automatização do armazenamento de Sorbitol 70% e tem por base o protocolo interno da Sofarimex.

**Tabela C.1:** Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento – Parte 1/8.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Receção da matéria-prima no armazém	- Não receção.	- Paralisação na linha de produção.	- Encomenda não enviada pelo fornecedor dentro do prazo mínimo; - Acontecimentos ocasionais (acidentes, greves).	- Impacto elevado na produção fabril; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Controlo de stocks; - Verificar a eventualidade da necessidade de novo fornecedor.	3	1	1	3	50%
		- Atraso na entrega do fornecedor.	- Atraso na linha de produção.	- Encomenda não enviada pelo fornecedor dentro do prazo mínimo; - Acontecimentos excecionais (acidentes, greves).	- Impacto moderado na produção fabril; - Ocasional; - Detetável.	2	2	1	4						

**Tabela C.1:** Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento – Parte 2/8.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco		Avaliação do Risco						Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Receção da matéria-prima no armazém	- Contentor danificado.	- Matéria-prima não conforme; - Paralisação na linha de produção.	- Transporte e manuseamento incorreto dos contentores.	- Impacto severo na produção fabril; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Substituição dos 66 contentores por um camião-cisterna.	1	1	1	1	91,7%
	Rotulagem	- Ausência/falha na rotulagem dos contentores.	- Atraso na linha de produção.	- Falha humana; - Falha do programa de identificação das matérias-primas.	- Impacto reduzido na produção fabril; - Ocasional; - Detetável.	1	2	2	4						
	Amostragem	- Ausência/falha do procedimento de controlo de qualidade.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Negligência dos protocolos.	- Impacto moderado na qualidade do produto; - Ocasional; - Detetável.	2	2	2	8	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1).	2	1	1	2	75%

**Tabela C.1:** Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento – Parte 3/8.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Amostragem	- Contaminação da amostra.	- Matéria-prima não conforme; - Paralisação da linha de produção.	- Contaminação cruzada.	- Impacto severo na qualidade do produto; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1) logo redução das possíveis contaminações.	3	1	1	3	75%
	Armazém	- Falta de espaço no armazém.	- Ausência de espaço de armazenamento .	- Espaço limitado no armazém - Falha no controlo de stocks.	- Impacto moderado na produção fabril; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Supressão da necessidade de espaço no armazém.	1	1	1	1	91,7%
		- Contendor danificado.	- Matéria-prima não conforme; - Paralisação na linha de produção.	- Transporte e manuseamento incorreto dos contentores.	- Impacto severo na produção fabril; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Substituição dos 66 contentores por um camião-cisterna.	1	1	1	1	91,7%

**Tabela C.1: Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento – Parte 4/8.**

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ensaio de análise recorrente	- Análise incorreta da aparência (cor, opalescência) da matéria-prima.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto moderado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1) logo diminuição das amostras a analisar.	3	1	1	3	50%
				- Falha / avaria nos instrumentos de medição.		3	1	2	6		3	1	1	3	50%
		- Análise incorreta da humidade e rotação ótica da matéria-prima.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto severo na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1) logo diminuição das amostras a analisar.	3	1	1	3	50%
				- Falha / avaria nos instrumentos de medição.		3	1	2	6		3	1	1	3	50%
		- Contaminação amostra de matéria-prima.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Contaminação cruzada.	- Impacto severo na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1) logo redução das possíveis contaminações.	3	1	1	3	50%

**Tabela C.1:** Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento – Parte 5/8.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ensaio de análise recorrente	- Atraso na emissão das análises recorrentes.	- Atrasos na linha de produção.	- Laboratório com excesso de trabalho.	- Impacto severo na produção fabril; - Recorrente; - Facilmente detetável.	3	3	1	9	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1).	3	1	1	3	66,7%
	Ensaio de análises anuais	- Identificação incorreta das propriedades da matéria-prima (solubilidade e condutividade).	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1) logo diminuição das amostras a analisar.	3	1	1	3	50%
				- Falha / avaria nos instrumentos de medição.		3	1	2	6		3	1	1	3	50%

**Tabela C.1: Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento – Parte 6/8.**

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ensaio de análise anuais	- Análises inadequadas à composição da matéria-prima (cromatografia líquida [HPLC] e pesquisa de açúcares redutores antes e depois de hidrólise).	- Matéria-prima não conforme. - Atrasos na linha de produção.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1) logo diminuição das amostras a analisar.	3	1	1	3	50%
- Falha / avaria nos Instrumentos de medição.				3		1	2	6	3		1	1	3	50%	
- Análises inadequadas à pureza microbiana.		- Matéria-prima não conforme. - Atrasos na linha de produção.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	3		1	1	3	50%	
			- Falha / avaria nos Instrumentos de medição.		3	1	2	6	3		1	1	3	50%	

**Tabela C.1:** Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento – Parte 7/8.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ensaio de análise anuais	- Contaminação da amostra de matéria-prima.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	Contaminação cruzada.	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1) logo redução das possíveis contaminações	3	1	1	3	50%
		- Atraso na emissão das análises recorrentes.	- Atrasos na linha de produção.	- Laboratório com excesso de trabalho.	- Impacto severo na produção fabril; - Recorrente; - Facilmente detetável.	3	3	1	9	- Redução significativa dos contentores a amostrar (66 para 1).	3	1	1	3	66,7%
	Fornecimento à Produção	- Ausência/falha na pesagem do Sorbitol 70%.	- Produto não conforme.	- Erro no procedimento de pesagem (falha humana).	- Impacto elevado na qualidade do produto;	3	2	2	12	- Instalação de um caudalímetro antes da linha de produção.	3	1	1	3	75%
				- Falha / avaria no instrumento de pesagem.	- Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12		3	1	1	3	75%

**Tabela C.1:** Avaliação de risco ao processo atual de armazenamento – Parte 8/8.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Fornecimento à Produção	- Contaminação da matéria-prima.	- Produto não conforme.	- Contaminação cruzada.	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	2	3	18	- Ausência de contacto com operadores e superfícies não higienizada.	3	2	1	6	66,7%

## D. Requisitos da Automatização do Processo de Armazenamento

A Tabela D.1 inclui a análise de risco elaborada para o estudo do projeto de armazenamento de Sorbitol e tem por base o protocolo interno da Sofarimex.

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 1/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
Receção da matéria-prima															
	Ponto de descarga	- Não receção.	- Paragem na linha de produção.	- Encomenda não enviada pelo fornecedor dentro do prazo mínimo; - Acontecimentos ocasionais (acidentes, greves).	- Impacto elevado na produção fabril; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Controlo de stocks; - Verificar a eventualidade da necessidade de novo fornecedor.	3	1	1	3	50%
		- Atraso na entrega do fornecedor.	- Atraso na linha de produção.	- Encomenda não enviada pelo fornecedor dentro do prazo mínimo; - Acontecimentos excepcionais (acidentes, greves).	- Impacto moderado na produção fabril; - Ocasional; - Detetável.	2	2	1	4	- Controlo de stocks; - Verificar a eventualidade da necessidade de novo fornecedor.					

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 2/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco		Avaliação do Risco						Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ponto de descarga	- Receção de matéria-prima contaminada pelo fornecedor.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção; - Necessidade de reenvio de matéria-prima.	- Etapas de controlo de qualidade não realizadas / incorretamente realizadas pelo fornecedor.	- Impacto elevado na produção fabril; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Solicitar boletim de análise ao fornecedor.	3	1	1	3	50%
Plano de controlo à qualidade															
	Amostragem	- Ausência / falha dos procedimentos e análise de controlo de qualidade.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Negligência dos protocolos.	- Impacto moderado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	2	1	6	- Reavaliação dos procedimentos de controlo de qualidade; - Formação dos operadores.	3	1	1	3	50%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 3/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ensaio de análise recorrente	- Análise incorreta da aparência da matéria-prima. (cor, opalescência)	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto moderado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Formação dos operadores.	3	1	1	3	50%
				- Falha / avaria nos instrumentos de medição.		3	1	2	6		- Revisão da qualificação do equipamento.	3	1	1	
		- Análise incorreta da humidade e rotação ótica da matéria-prima.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Formação dos operadores.	3	1	1	3	50%
				- Falha / avaria nos instrumentos de medição.		3	1	2	6		- Revisão da qualificação do equipamento.	3	1	1	

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 4/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ensaio de análise recorrente	- Contaminação amostra de matéria-prima	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Contaminação cruzada por parte do operador.	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Uso obrigatório e exclusivo de bata e luvas durante a realização das análises.	3	1	1	3	50%
	Ensaio de análise anuais	- Identificação incorreta das propriedades da matéria-prima (solubilidade e condutividade).	- Matéria-prima não conforme.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Formação dos operadores.	3	1	1	3	50%
				- Falha / avaria nos instrumentos de medição.	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Revisão da qualificação do equipamento.	3	1	1	3	50%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 5/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ensaio de análise anuais	- Análises inadequadas à composição da matéria-prima (cromatografia líquida [HPLC] e pesquisa de açúcares redutores antes e depois de hidrólise).	- Matéria-prima não conforme.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Formação dos operadores; - Reavaliação das análises microbiológicas; - Revisão da qualificação do equipamento.	3	1	1	3	50%
- Falha / avaria nos Instrumentos de medição.				3		1	2	6	3		1	1	3	50%	
- Análises inadequadas à pureza microbiana.		- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Erro nos procedimentos de análise (falha humana).	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Reavaliação das análises microbiológicas; - Formação dos operadores; - Revisão da qualificação do equipamento.	3	1	1	3	50%	
			- Falha / avaria nos Instrumentos de medição.		3	1	2	6		3	1	1	3	50%	

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 6/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Ensaio de análise anuais	- Contaminação da amostra de matéria-prima.	- Matéria-prima não conforme; - Atrasos na linha de produção.	- Contaminação cruzada por parte do operador.	- Impacto elevado na qualidade do produto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Uso obrigatório e exclusivo de bata e luvas durante a realização das análises.	3	1	1	3	50%
Principais etapas operacionais e funcionais															
	Abastecimento do Tanque	- Abastecimento de material errado.	- Paragem da linha de produção; - Atraso na linha de produção.	- Material incorretamente identificado.	- Impacto elevado na produção fabril; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Solicitar boletim de análise ao fornecedor; - Análises de controlo à qualidade à entrada.	3	1	1	3	50%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 7/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Abastecimento do Tanque	- Abastecimento inferior à necessária na unidade fabril.	- Atraso na linha de produção.	- Leitura incorreta dos procedimentos (falha humana).	- Impacto moderado na produção fabril; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	2	2	3	12	- Formação dos operadores.	2	2	1	4	66,6%
				- Quantidade de matéria-prima enviada pelo fornecedor inferior à necessária.	- Impacto moderado na produção fabril; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	2	2	3	12	- Implementação de um sensor de nível com alarme.	2	2	1	4	66,6%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 8/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco		Avaliação do Risco						Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Abastecimento do Tanque	- Abastecimento superior à capacidade do tanque.	- Sobrelotação do tanque (derrame); - Paragem da linha de produção.	- Leitura incorreta dos procedimentos (falha humana).	- Impacto elevado na produção fabril; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Formação do operador;	3	1	1	3	75%
				- Falha/ avaria de instrumentos de abastecimento (válvulas, bomba).	- Impacto elevado na produção fabril; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Implementação de um sistema de controlo de nível no tanque; - Instalação de um indicador de nível e de um sensor de alarme; - Implementação de válvulas de retenção.	3	1	1	3	75%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 9/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Abastecimento do Tanque	- Contaminação da matéria-prima.	- Matéria-prima não conforme; - Atraso na linha de produção.	- Contaminação cruzada entre lotes.	- Impacto elevado na produção fabril; - Recorrente; - Difícilmente detetável.	3	3	2	18	-Higienização dos equipamentos entre lotes; - Reanálise do lote antigo; - Instalação de um segundo tanque de modo a prevenir a junção de sorbitol de lotes diferentes.	3	2	1	6	66,6%
	Armazenamento	- Sobre pressurização e sub pressurização do tanque.	- Rutura do tanque; - Derrame; - Desperdício de matéria-prima.	- Leitura incorreta dos procedimentos (falha humana).	- Impacto severo no equipamento; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	2	3	18	- Formação dos operadores.	3	1	1	3	83,3%
				- Variação da pressão.	- Impacto severo no equipamento; - Recorrente; - Difícilmente detetável.	3	3	3	27	-Implementação de um alarme no sensor de nível; - Instalação de uma válvula PSV.	3	1	1	3	88,8%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 10/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Armazenamento	- Fugas de matéria-prima.	- Derrame; - Desperdício de matéria-prima.	- Falha / avaria nas válvulas.	- Impacto severo no equipamento; - Ocasional; - Difícilmente detetável	3	2	3	18	- Implementação de um alarme; - Inspeções de manutenção regulares ao equipamento.	3	2	1	6	66,6%
				- Corrosão do material de construção do tanque.	- Impacto severo no equipamento; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	2	3	18	- Material de construção adequado: aço inoxidável 304 ou 316.	3	1	1	3	83,3%
	Armazenamento	- Incumprimento da temperatura de armazenamento	- Temperaturas inferiores – Cristalização do Sorbitol.	- Falha na monitorização da temperatura.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Improvável; - Difícil de detetável.	1	1	1	1	- Implementação de um sensor de temperatura.					
			- Temperaturas superiores – Degradação do Sorbitol.			1	2	1	2						

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 11/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Fornecimento à produção	- Não receção da matéria-prima na linha de produção.	- Atrasos na linha de produção.	- Falha / avaria dos instrumentos de transporte (válvulas e bombas).	- Impacto severo na linha de produção; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Inspeções de manutenção regulares aos instrumentos de transporte; - Instalação de um caudalímetro.	3	2	1	6	50%
		- Receção de uma quantidade inferior à pedida.	- Atrasos na linha de produção.	- Falta na monitorização do caudal.	- Impacto moderado na linha de produção; - Recorrente; - Detetável.	2	3	2	12		2	2	1	4	66,6%
	Procedimentos Operativos	- Ausência / falha de procedimentos operativos.	- Operação, manutenção e limpeza dos equipamentos inadequada.	- Negligência dos protocolos legais; - Leitura incorreta dos protocolos (falha humana).	- Impacto moderado na qualidade do produto; - Ocasional; - Facilmente detetável.	2	2	1	4	- Efetuar a qualificação e validação dos equipamentos; - Formação dos operadores.					

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 12/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
Procedimentos de Higienização															
	Procedimentos de limpeza	- Ausência / falha na realização dos procedimentos de limpeza.	- Equipamento não higienizado; - Contaminação do novo lote de matéria-prima; - Matéria-prima não conforme.	- Negligência dos protocolos legais; - Leitura incorreta dos procedimentos (falha humana).	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Instalação de um sistema de higienização adequado (sistema CIP); - Efetuar a qualificação e validação do sistema; - Formação dos operadores.	3	1	1	3	75%
		- Contaminação da matéria-prima.	- Equipamento não higienizado; - Matéria-prima não conforme.	- Presença de ângulos mortos no equipamento, impossibilitando a limpeza apropriada.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima: - Recorrente; - Dificilmente detetável.	3	3	3	27	- Evitar tubulações em ângulos retos; - Garantir que todos os locais são pulverizados com o detergente; - Material de construção resistente, não corrosivo e sem rugosidade, para evitar fissuras.	3	2	1	6	77,7%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 13/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Procedimentos de limpeza	- Contaminação da matéria-prima.	- Equipamento não higienizado; - Matéria-prima não conforme.	- Resíduos dos agentes de limpeza acumulados nos equipamentos.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	3	3	27	- Enxaguamento com água após as etapas de limpeza e desinfecção; - Análise à qualidade da água de enxaguamento.	3	2	1	6	77,7%
	Sistema CIP	- Incapacidade de realizar o ciclo CIP.	- Equipamento não higienizado. - Contaminação do novo lote de matéria-prima; - Matéria-prima não conforme.	- Falha / avaria no equipamento.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Inspeções de manutenção regulares ao Sistema CIP.	3	1	1	3	50%
	Sistema CIP	- Equipamento não fica seco (Humidade).	- Possível proliferação microbiana; - Contaminação do novo lote de matéria-prima; - Matéria-prima não conforme.	- Condensação da água de limpeza.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	2	3	18	- Implementação de um procedimento de secagem ao equipamento.	3	1	2	6	66,6%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 14/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
Utilidades															
	Ar	- Contaminação microbiana pela atmosfera dentro do tanque.	- Matéria-prima não conforme.	- Ausência ou utilização de um filtro inadequado	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	2	3	18	- Implementação de um filtro 0,2 microns ou inertização do tanque.	3	1	2	6	66,6%
	Água	- Contaminação microbiana pela água de enxaguamento.	- Matéria-prima não conforme.	- Utilização de uma água não esterilizada	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	2	3	18	- Utilização de água esterilizada; - Análise à qualidade da água de enxaguamento após a lavagem.	3	1	1	3	83,3%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 15/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
Geometria do Tanque															
	Horizontal	- Arestas do tanque favoráveis à proliferação microbiana.	- Contaminação da matéria-prima; - Matéria-prima não conforme.	- Design inadequado à higienização do tanque.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	3	3	27	- Tanque com arestas arredondadas.	3	1	2	6	77,7%
		- Falha no processo de drenagem do tanque.	- Acumulação da matéria-prima no tanque; - Contaminação do novo lote de matéria-prima.	- Design inadequado para a drenagem completa do tanque.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Difícilmente detetável.	3	2	3	18	- Implementação de um suporte levemente desnivelado com a colocação da válvula flagelada no ponto mais baixo.	3	1	2	6	66,6%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 16/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Vertical	- Arestas do tanque favoráveis à proliferação microbiana.	- Contaminação da matéria-prima; - Matéria-prima não conforme.	- Design inadequado à higienização do tanque.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Recorrente; - Detetável.	3	3	3	27	- Tanque com arestas arredondadas; - Tanque com topo convexo.	3	1	2	6	77,7%
		- Falha no processo de drenagem do tanque.	- Acumulação da matéria-prima no tanque; - Contaminação do novo lote de matéria-prima.	- Design inadequado para a drenagem completa do tanque;	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Detetável.	3	2	3	18	- Implementação de um suporte para o tanque; - Tanque com fundo cónico com válvula de drenagem.	3	1	2	6	66,6%
Materiais de construção															
	Materiais de construção	- Material de construção inadequados para transportar e armazenar Sorbitol.	- Corrosão do equipamento; - Risco para a qualidade da matéria-prima.	- Seleção incorreta do material.	- Impacto severo na qualidade do equipamento; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Material de construção adequado: aço inoxidável 304L ou 316.	3	1	1	3	50%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 17/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Materiais de construção	- Corrosão do equipamento devido à utilização de soluções de limpeza inadequadas.	- Corrosão do equipamento; - Risco para a qualidade da matéria-prima.	- Seleção incorreta dos sistemas de limpeza.	- Impacto severo na qualidade do equipamento; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Material de construção com superfícies sem rugosidade. Materiais adequados: aço inoxidável 304L ou 316.	3	1	1	3	50%
Localização do tanque															
	No exterior	- Falha na monitorização da temperatura de armazenamento	- Matéria-prima não conforme.	- Variações da temperatura exterior.	- Impacto moderado na qualidade da matéria-prima; - Improvável; - Detetável.	2	1	2	4	- Calibração regular do sensor.					
	No interior	- Incapacidade de colocar o tanque no espaço interior proposto.	- Tanque de armazenamento não operacional.	- Dimensões do tanque inadequadas para a localização espacial proposta.	- Impacto severo no processo operacional do projeto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Averiguar as dimensões da localização espacial com antecedência (altura, largura e comprimento).	3	1	1	3	50%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 18/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	No interior	- Incapacidade de abastecer o tanque com a matéria-prima do camião-cisterna.	- Impedimento do abastecimento da matéria-prima; - Atrasos na linha de produção.	- Localização do tanque afastada das estradas.	- Impacto severo no processo operacional do projeto; - Improvável; - Detetável.	3	1	2	6	- Localização do tanque perto de saídas para o exterior.	3	1	1	3	50%
Outros equipamentos e acessórios															
	Bombas Centrífugas	- Cavitação da bomba.	- Paralisação da linha de produção; - Danos severos no equipamento.	- Formação de bolhas de vapor antes da bomba.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Instalação de um medidor de pressão antes da bomba.	3	2	1	6	50%
		- Contaminação microbiana.	- Matéria-prima não conforme.	- Equipamento não adequado para sistemas de limpeza rigorosos.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Material de construção com superfícies sem rugosidade: aço inoxidável 304L ou 316; - Higienização regular.	3	1	1	3	75%

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 19/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Válvulas	- Contaminação microbiana	- Matéria-prima não conforme.	- Válvula não adequado para sistemas de limpeza rigorosos.	- Impacto severo na qualidade da matéria-prima; - Ocasional; - Detetável.	3	2	2	12	- Material de construção com superfícies sem rugosidade: válvulas tipo borboleta; - Higienização regular.	3	1	1	3	75%
<i>Layout</i>															
	Layout da Instalação	- Layout proposto não compatível com as GMP.	- Layout inadequado; - Operação inadequada do equipamento	- Negligência dos protocolos legais.	- Impacto moderado na qualidade do produto; - Ocasional; - Facilmente detetável.	2	2	1	4	- Efetuar a qualificação e validação dos equipamentos para comprovar que o processo funciona de acordo com as especificações ao longo do ciclo de vida.					

**Tabela D.1:** Avaliação de risco à automatização do processo de armazenamento – Parte 20/20.

ID	Parâmetro	Identificação do Risco	Avaliação do Risco							Controlo do Risco					
		Potencial Falha	Efeito da Falha	Potenciais Causas de Falha	Severidade / Ocorrência / Detetabilidade	S	O	D	NPR	Ações de Prevenção	S	O	D	Novo NPR	Redução do Risco (%)
	Piping and Instrumentation Diagram (P&ID)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- P&amp;ID indisponível;</li> <li>- P&amp;ID não compatível com o processo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- P&amp;ID inadequado;</li> <li>- Operação inadequada do equipamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negligência dos protocolos legais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impacto elevado na qualidade do produto;</li> <li>- Improvável;</li> <li>- Facilmente detetável.</li> </ul>	3	1	1	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efetuar a qualificação e validação dos equipamentos para comprovar que o processo funciona de acordo com as especificações ao longo do ciclo de vida.</li> </ul>					

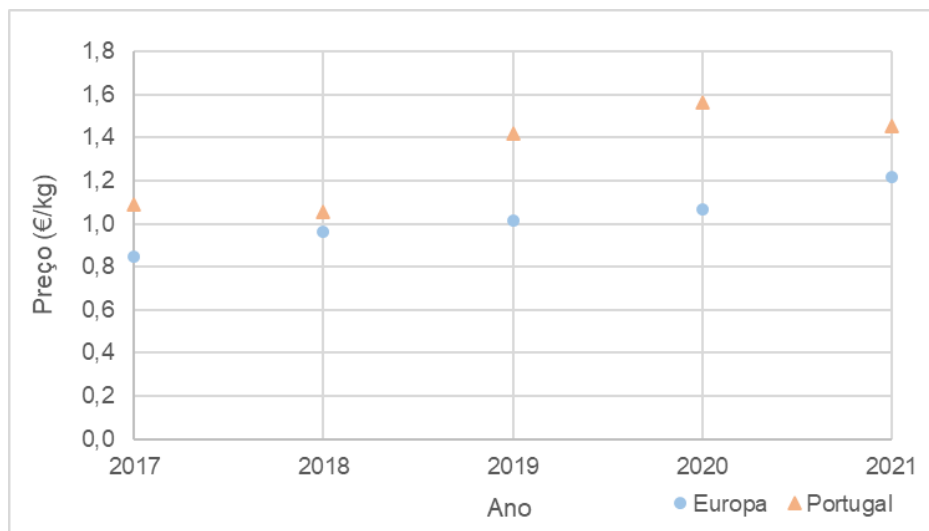
## **E. Avaliação da Viabilidade Económica**

O presente apêndice inclui todas as informações de carácter confidencial utilizadas na avaliação da viabilidade económica dos casos de estudo. Este apêndice foi retirado por questões de confidencialidade.



## F. Análise de Sensibilidade

Através dos resultados retirados o *UN Comtrade*, foi possível analisar a evolução dos preços de Sorbitol, no período de 2017 e 2021, em Portugal e na Europa, tal como evidencia a Figura F.1.



**Figura F.1:** Evolução do preços de Sorbitol 70%, no período de 2017 e 2021.

Entre 2019 e 2020, os preços encontravam-se discrepantes em consequência do impacto da pandemia COVID-19. Pela Figura F.1 aferiu-se um preço médio de sorbitol de 1,02 €/kg na Europa e 1,32 €/kg em Portugal, nos últimos 5 anos. Com a presente instabilidade no mercado internacional, optou-se por utilizar o preço médio da Europa como base de cálculo.

Dado que a presente dissertação é baseada no armazenamento do Sorbitol 70%, e que a evolução dos preços foi determinada para o excipiente não diluído, o preço médio do Sorbitol 70% foi apurado tendo em conta o preço médio da água desionizada – 0,067€ [38].







2022

Leonor Laires

ESTUDO DA IMPLEMENTAÇÃO DE UM TANQUE DE ARMAZENAMENTO DE SORBITOL 70%