



**INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DE LISBOA**

**Departamento de Engenharia Química**



## **Qualificação de um Cromatógrafo em Fase Gasosa na Indústria Farmacêutica**

**ANDREIA SOFIA TEODORO DOS ANJOS**

Licenciada em Biotecnologia

Trabalho de Projeto de natureza científica para obtenção do grau de Mestre em  
Engenharia da Qualidade e Ambiente

Orientador:

Doutor João Fernando Pereira Gomes

Júri:

Presidente: Doutora Maria Teresa Loureiro dos Santos

Vogal: Doutora Isabel Maria da Silva João

Doutor João Fernando Pereira Gomes

**Novembro 2022**





**INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DE LISBOA**

**Departamento de Engenharia Química**



## **Qualificação de um Cromatógrafo em Fase Gasosa na Indústria Farmacêutica**

**ANDREIA SOFIA TEODORO DOS ANJOS**

**Licenciada em Biotecnologia**

**Trabalho de Projeto de natureza científica para obtenção do grau de Mestre em  
Engenharia da Qualidade e Ambiente**

**Orientador:**

**Doutor João Fernando Pereira Gomes**

**Júri:**

**Presidente: Doutora Maria Teresa Loureiro dos Santos**

**Vogal: Doutora Isabel Maria da Silva João**

**Doutor João Fernando Pereira Gomes**

**Novembro 2022**

À memória dos meus avós

E à minha família

## Agradecimentos

---

Os meus agradecimentos, antes de mais, vão para a empresa Iberfar, Indústria Farmacêutica SA, por me ter permitido realizar o mestrado enquanto exercia funções sem qualquer impedimento e por me ter permitido concretizar o presente projeto com o apoio e disponibilidade de todos. Devo destacar toda a equipa da Garantia da Qualidade nomeadamente a Ana Soares, Sérgio Guerreiro e Sofia Abelho pelo apoio incondicional, por me arrancarem sorrisos até nos dias em que as noites foram reduzidas, e pelo conhecimento que me transmitiram não só ao longo do projeto, como ao longo dos anos. E Sérgio mais uma vez obrigada pelo “bichinho”. Ao Paulo Antunes, Ivo Guerreiro e pelos restantes membros do Controlo de Qualidade pelo que me ensinaram e pela paciência ao darem me um “*training*” de GC.

Ao Instituto Superior de Engenharia de Lisboa e ao seu corpo docente, que me proporcionaram meios para o meu desenvolvimento académico mesmo em tempos desafiantes de Covid-19, em especial ao meu orientador Professor Doutor João Fernando Pereira Gomes que nesta época de muita pressão enquanto trabalhadora-estudante se mostrou disponível para apoiar na realização do presente trabalho.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais e ao meu irmão, porque sem vocês nada seria possível. Obrigado por me terem apoiado nesta aventura gigante de trabalhar de dia e estudar à noite, foram os meus pilares nas piores horas. E obrigada por esperarem tantas vezes por mim para jantar e por desligarem o WI-FI no decorrer dos testes. Não queria deixar de agradecer à minha gata pois foi uma ótima companhia nas aulas online quando decidia não subir para o teclado.

Ao meu namorado, por teres estado sempre presente nos bons e maus momentos, agradeço-te por veres a luz no fundo do túnel mesmo quando eu não via e por me fazeres sempre sorrir.

Agradeço às minhas “novas” colegas e amigas, Inês Boaventura e Susana Ferreira, uma vez que do mestrado não levamos apenas conhecimento, levamos também amigas.

Aos meus amigos, que apesar de não ter sido muito presente nos últimos anos (isolando o Covid) nunca deixaram de estar lá para uma palavra, um café ou um jantar.

A todos, muito obrigada!

## Resumo

---

Para assegurar a qualidade de um produto farmacêutico é necessário que os diferentes departamentos na Indústria Farmacêutica, nomeadamente o departamento da Garantia da Qualidade, garantam a conformidade de todas as fases ao longo dos processos de fabrico. Todas as etapas desde a aquisição da matéria-prima até ao lançamento do produto final para o mercado, passando pelas análises físico-químicas, microbiológicas e todos os equipamentos intervenientes devem estar de acordo com as Boas Práticas de Fabrico, com as diversas farmacopeias, entre outras legislações em vigor.

O projeto foi concretizado no departamento da Garantia da Qualidade da empresa Iberfar, Indústria Farmacêutica SA, mais propriamente, no âmbito da qualificação de equipamentos.

O objetivo do presente trabalho final consiste na apresentação de documentos elaborados no decorrer da qualificação do novo equipamento de cromatografia em fase gasosa e do sistema de fornecimento de gases que lhe está associado, em conformidade com as referidas exigências regulamentares.

Este novo equipamento visa aumentar a rentabilidade da empresa e diminuir o tempo de entrega de resultados ao cliente, aumentando a sua satisfação. Deste modo foi realizada, por fim, uma análise financeira que demonstra a poupança anual com a aquisição do novo equipamento, bem como o período que irá ser necessário para recuperar o valor do investimento inicial da compra.

## Palavras-chave:

---

Boas práticas de Fabrico, Indústria Farmacêutica, Garantia da Qualidade, Equipamentos, Qualificação

## Abstract

---

To ensure the quality of a pharmaceutical product it is necessary that the different departments in the Pharmaceutical Industry, namely the Quality Assurance department, assure the conformity of all phases throughout the manufacturing processes

All stages from the acquisition of raw materials to the release of the final product on the market, including chemical and microbiological analyses and all intervening equipment must be in conformity with Good Manufacturing Practices, the various pharmacopoeias, as well as other current legislation.

The project was executed in the Quality Assurance department of the company Iberfar, Indústria Farmacêutica SA, more specifically, in the area of equipment qualification.

The purpose of this final work is to provide the documents elaborated during the qualification of the new gas chromatography equipment and the associated gas supply system, in compliance with the aforementioned regulatory requirements.

This new equipment is intended to increase the company's efficiency and reduce the time it requires to deliver results to the client, increasing the satisfaction of the client. In this way, a financial analysis was carried out to demonstrate the annual financial saving with the acquisition of the new equipment, as well as the period that will be necessary to recover the value of the initial purchase investment.

## Keywords:

---

Good Manufacturing Practice, Pharmaceutical Industry, Quality Assurance, Equipment, Qualification

# Índice

---

1.	Enquadramento .....	1
2.	Laboratórios Iberfar .....	2
2.1	Processos de fabrico na Iberfar .....	2
3.	Fundamentos teóricos .....	4
3.1	A qualidade .....	4
3.2	Enquadramento histórico.....	4
3.3	Garantia da Qualidade e Controlo de Qualidade .....	5
3.4	Boas práticas de fabrico .....	6
3.5	Qualificação de equipamentos .....	8
3.5.1	Avaliação do processo .....	9
3.5.2	Requisitos de utilizador.....	12
3.5.3	Qualificação de <i>design</i> .....	12
3.5.4	Testes de aceitação no fabricante .....	12
3.5.4	Qualificação de instalação.....	13
3.5.5	Qualificação de operação .....	13
3.5.6	Qualificação de Performance .....	14
3.5.7	Validação de <i>Software</i> .....	15
3.5.8	Relatório de qualificação.....	15
3.6	Validação e transferência de métodos analíticos .....	15
3.6.1	Validação de métodos analíticos .....	15
3.6.2	Transferência de métodos analíticos .....	18
3.7	Classificação da cromatografia.....	18
3.7.1	Cromatografia .....	18
3.7.2	Cromatógrafo em fase gasosa .....	21
3.7.3	Adequabilidade do sistema. ....	23
3.8	Cromatografia em fase gasosa na indústria farmacêutica .....	24
4.	Metodologia .....	25
4.1	Intervenientes do processo de qualificação .....	25
4.2	Requisitos de utilizador .....	25
4.3	Avaliação do processo e dos riscos associados.....	26
4.4	Execução de testes .....	30
4.4.1	Qualificação de design .....	30
4.4.2	Testes de aceitação do fabricante .....	31
4.4.3	Qualificação de instalação.....	31
4.4.4	Qualificação de operação .....	32
4.4.5	Validação de <i>software</i> .....	32
4.4.6	Qualificação de performance .....	33
4.4.7	Relatório final .....	33



4.5 Validação e transferência de métodos analíticos .....	33
5. Trabalho desenvolvido e resultados obtidos .....	38
5.1 Definição dos requisitos de utilizador .....	40
5.1.1 Linha de fornecimento dos gases.....	41
5.1.2 Cromatógrafo em fase gasosa .....	44
5.2 Identificação e definição dos riscos .....	50
5.2.1 Linha de fornecimento de gases.....	51
5.2.2 Equipamento de cromatografia gasosa.....	66
5.3 Testes de Qualificação.....	80
5.3.1 Linha de fornecimento dos gases.....	80
5.3.2 Equipamento de cromatografia gasosa.....	88
5.4 Análise financeira .....	105
6. Conclusão e trabalho futuro .....	108
7. Bibliografia .....	110
Anexos .....	114

Nota: Os anexos foram removidos por questões de confidencialidade

## Índice de tabelas

---

Tabela 1 -Características a avaliar segundo as categorias (32).....	16
Tabela 2 – Definição das diversas categorias de requisitos de utilizador. ....	25
Tabela 3 - Critérios e indicadores referentes à gravidade .....	27
Tabela 4 - Critérios e respetivas ponderações da Probabilidade de ocorrência .....	28
Tabela 5- Critérios e respetivas ponderações da Detecção .....	29
Tabela 6 - Número de prioridade de risco e definição de ações .....	29
Tabela 7- Ensaio vs. Gama de trabalho (34).....	34
Tabela 8 - Parâmetro de validação e respetivos critérios de aceitação (34).....	36
Tabela 9 – Critérios de aceitação para as transferências de métodos analíticos .....	37
Tabela 10 - Tarefas e áreas responsáveis no decorrer da qualificação .....	38
Tabela 11 - Requisitos para o sistema de fornecimento de gases .....	41
Tabela 12 - Requisitos para o equipamento de cromatografia gasosa.....	44
Tabela 13 - FMEA elaborada respeitante à linha de fornecimento de gases .....	52
Tabela 14 - Ações levantadas oriundas da FMEA da linha de gases e respetiva área responsável.....	65
Tabela 15 - FMEA elaborada respeitante ao equipamento de cromatografia gasosa .....	67
Tabela 16 - Ações levantadas oriundas da FMEA do cromatógrafo em fase gasosa e respetiva área responsável.....	79
Tabela 17 - Etapas da qualificação e devidas conclusões descritas no relatório emitido à data do documento .....	87
Tabela 18 - Execução da transferência do método analítico .....	97
Tabela 19 - Resultados obtidos por analista.....	98
Tabela 20 - Repetibilidade do método.....	99
Tabela 21 - Precisão intermédia do método .....	99
Tabela 22 - Reprodutibilidade do método .....	100
Tabela 23 - Avaliação da linearidade .....	101
Tabela 24 - Concentração de etanol no placebo.....	102
Tabela 25 - Avaliação da exatidão para a concentração de 0.02% de etanol.....	102
Tabela 26 - Avaliação da exatidão para a concentração de 0.1% de etanol.....	102
Tabela 27- Avaliação da exatidão para a concentração de 0.5% de etanol.....	103

Tabela 28 - Etapas da qualificação e devidas conclusões descritas no relatório emitido à data do documento .....	103
Tabela 29 - Consumíveis e respectivos custos.....	105
Tabela 30 - Custo das análises realizadas em laboratórios externos e na Iberfar. ....	106
Tabela 31 - Investimento inicial.....	107

## Índice de figuras

---

Figura 1 - Mercados da Iberfar.....	2
Figura 2- Abordagem por processos da empresa Iberfar (2).....	3
Figura 3 - Etapas da Qualificação (21) (24).....	9
Figura 4 - Etapas gerais para a elaboração de uma FMEA (23) (25) (26) .....	11
Figura 5 - Exemplo de um cromatograma (36).....	19
Figura 6 - Representação esquemática dos componentes de um cromatógrafo em fase gasosa (47) adaptado.....	21
Figura 7 - Típica curva de calibração recorrendo ao método do Padrão Interno (49), adaptado.....	23
Figura 8 - Exemplo dos manómetros da linha.....	80
Figura 9 - Painel de monitorização dos gases .....	81
Figura 10 - Manoredutores .....	81
Figura 11 - Módulo com filtros.....	81
Figura 12 - Diagrama referente à qualificação de instalação da linha de fornecimento de gases - 1ª parte.....	83
Figura 13 - Diagrama referente à qualificação de instalação da linha de fornecimento de gases - 2ª parte.....	84
Figura 14 - Diagrama referente à qualificação de operação da linha de fornecimento de gases .....	85
Figura 15 - Diagrama referente à qualificação de operação da linha de fornecimento de gases .....	86
Figura 16 - Equipamento de cromatografia gasosa adquirido pela Iberfar .....	89
Figura 17 - Diagrama referente à qualificação de instalação do cromatógrafo em fase gasosa .....	91
Figura 18 - Diagrama referente à qualificação de operação do cromatógrafo em fase gasosa - 1º parte .....	92
Figura 19 - Diagrama referente à qualificação de operação do cromatógrafo em fase gasosa - 2º parte .....	93
Figura 20 - Diagrama referente à qualificação de operação do cromatógrafo em fase gasosa - 3º parte .....	94
Figura 21 - Testes adicionais à qualificação de operação do cromatógrafo em fase gasosa.....	95
Figura 22 - Coeficiente de determinação, obtido do anexo 11.....	101

## Índice de equações

---

Equação 1 - Coeficiente de variação.....	35
Equação 2 - Taxa de recuperação através da massa .....	35
Equação 3 - Taxa de recuperação através da concentração.....	35
Equação 4 - Rácio entre analistas (precisão intermédia).....	37
Equação 5 - Diferença entre laboratórios (reprodutibilidade).....	37

## Lista de abreviaturas

---

**BPF** - Boas Práticas de Fabrico

**CQ** - Controlo de Qualidade

**CV** - Coeficiente de Variação

**DQ** - Qualificação de *Design*

**FAT** - Testes de Aceitação no Fabricante/ *factory acceptance tests*

**FID** - Detetor de Ionização de Chama/ *Flame Ionization Detector*

**FMEA** - Análise de Modo e Efeitos da Falha/ *Failure Mode and Effects Analysis*

**GC** - Cromatografia em Fase Gasosa/ *Gas chromatography*

**GQ** - Garantia da Qualidade

**IF** - Indústria Farmacêutica

**MAN** - Serviço de Manutenção

**N** - N° pratos teóricos

**PHA** - Análise Preliminar dos Perigos/ *Preliminary Hazard Analysis*

**PI** - Padrão Interno

**r** - Coeficiente de Correlação

**RPN** - Número de Prioridade de Risco/ *Risk Priority Number*

**RS** - Resolução entre picos

**SA** - Serviço de Segurança e Ambiente

**SGQ** - Sistema de Gestão da Qualidade

**SI** - Serviço de Informática

**T** - Fator de simetria

**URS** - Requisitos de Utilizador/ *User Requirement Specification*

# 1. Enquadramento

---

O presente projeto consiste na realização da qualificação de um novo equipamento, mais concretamente um Cromatógrafo em Fase Gasosa, com intervenção em todas as etapas que lhes estão inerentes. A concretização do projeto teve lugar no Departamento da Garantia da Qualidade da empresa Iberfar, uma empresa que produz fórmulas farmacêuticas.

No decorrer do ano 2021 a Iberfar, de forma a aumentar a rentabilidade e diminuir o tempo de entrega de resultados ao cliente, foi decidido adquirir um equipamento de cromatografia em fase gasosa para a realização de ensaios analíticos internamente no Laboratório de Química ao invés de continuar a realizar os mesmos em laboratórios externos. Associado ao cromatógrafo em fase gasosa, teve de ser também adquirida e instalada uma linha de quatro gases que fornecem o equipamento.

Desde o momento em que se pensa adquirir um equipamento e sistemas associados até à sua autorização para funcionamento, de acordo com as boas práticas de fabrico bem como as diversas farmacopeias que existem a nível mundial e ainda legislação associada à indústria farmacêutica, devem ser tidas em consideração avaliações e realização de testes. Esse conjunto de avaliações e testes compõem a qualificação do equipamento e sistemas. A Garantia da Qualidade por sua vez é o departamento responsável para a elaboração da documentação da qualificação, que faz o acompanhamento e que evidencia a execução da mesma.

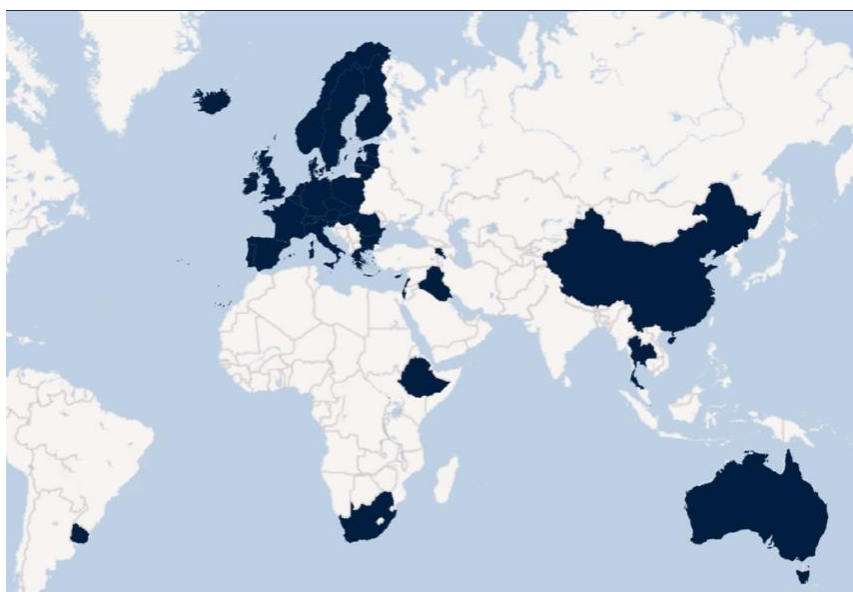
O presente trabalho de projeto visa então, explicar e demonstrar todas as avaliações e testes que são realizados ao longo da qualificação e assim comprovar que, neste caso, o cromatógrafo de gases e a linha dos gases que o suporta cumprem os requisitos da legislação em vigor e os dos clientes. Deste modo fica garantida a qualidade e segurança dos ensaios analíticos que posteriormente serão realizados no equipamento de cromatografia em fase gasosa, de forma eficiente.

## 2. Laboratórios Iberfar

---

A empresa Iberfar é uma empresa localizada em Barcarena, no distrito de Lisboa e é parte integrante de um grupo de empresas farmacêuticas fundada em 1924. Sendo uma empresa com certificação nas Boas Práticas de Fabrico (BPF) ou em inglês *Good Manufacturing Practices* (GMP) e nas ISO 14001:2015 e ISO 45001:2019 (1).

O principal objetivo da empresa é a produção de formas farmacêuticas sólidas e líquidas não esterilizadas, para terceiros. Os produtos produzidos pela Iberfar são comercializados por 27 países, dentro e fora da União Europeia, nomeadamente Portugal, Espanha, França, Alemanha, Reino Unido, Roménia, Hungria, Tailândia, Irlanda, República Checa, Finlândia, Suíça, Malta, Austrália entre outros como apresentado na figura 1 (1).



**Figura 1-** Mercados da Iberfar

Além da Iberfar, fazem parte do grupo as empresas Ferraz Lynce direcionadas para a promoção e distribuição de medicamentos de venda livre e a Alloga-Logifarma, uma plataforma de logística e distribuição de produtos farmacêuticos (2).

### 2.1 Processos de fabrico na Iberfar

Como referido anteriormente a atividade da Iberfar é a produção de fórmulas sólidas nomeadamente comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas e fórmulas líquidas não esterilizadas como xaropes, soluções e suspensões (1) (2).



Para o fabrico existem três linhas de granulação, quatro de equipamentos de compressão, uma de encapsulagem, duas máquinas de revestimentos, uma linha de drageificação e uma linha para produção de líquidos. No que se refere à embalagem existem, no total duas linhas de embalagem de sólidos, duas linhas de enchimento de líquidos e finalmente uma linha de saquetas (1).

Para assegurar as especificações com a devida segurança e qualidade dos produtos fabricados nas linhas/equipamentos referidos, a organização possui também um departamento de Controlo de Qualidade em conjunto com o laboratório de química e o laboratório microbiológico. Estes encontram-se devidamente equipados com HPLC, aparelhos de dissolução, um sistema Vitek para a identificação de microrganismos entre muitos outros equipamentos que as diversas atividades envolvem (1).

Após finalizado o produto, a área da Garantia da Qualidade, para além de ter a função de manter o sistema da qualidade em conformidade com a legislação e outras que serão explicadas na secção 3.3, tem também a responsabilidade de verificar toda a documentação inerente aos processos e entregar ao Diretor Técnico que aprova e liberta os produtos para o mercado (1),

Inerente aos processos de fabrico existem outros departamentos que asseguram o bom funcionamento da organização tais como o Departamento da Segurança e Ambiente, da Manutenção, dos Sistemas de Informação, da Logística, da Financeira etc. A abordagem dos processos que a organização segue apresenta-se na figura 2 e foi obtida do Manual da Gestão (2).

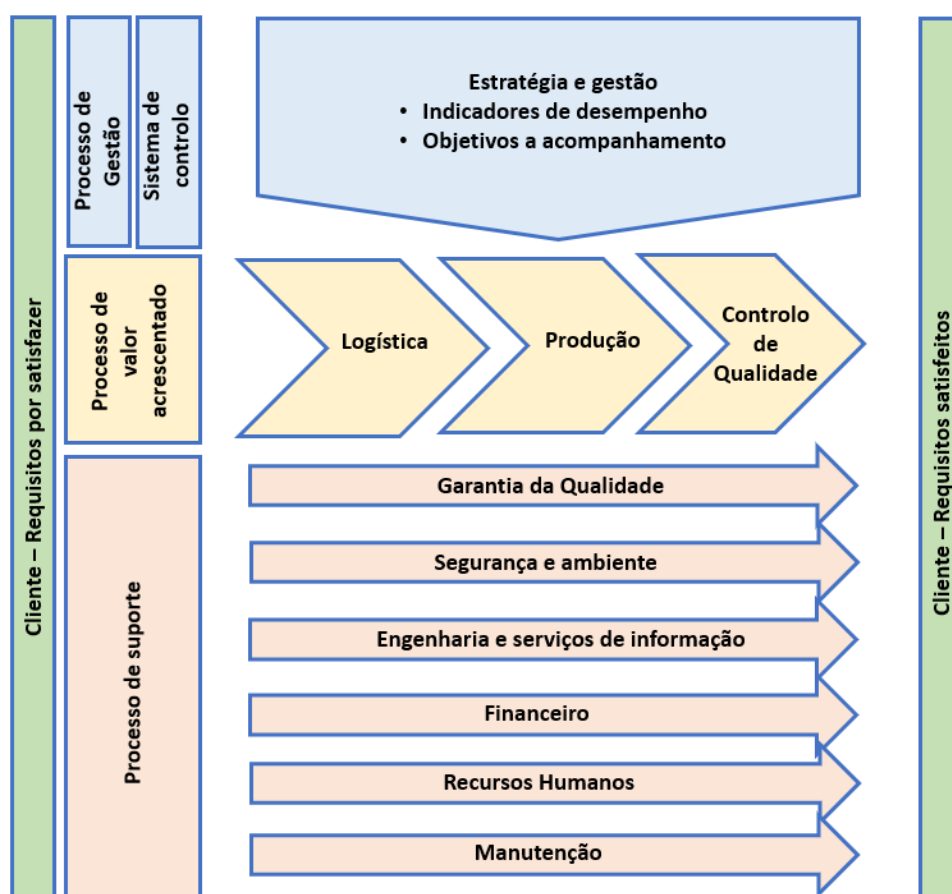


Figura 2- Abordagem por processos da empresa Iberfar (2)

## 3. Fundamentos teóricos

---

### 3.1 A qualidade

Atualmente, segundo a ISO 9000 de 2015, define-se o termo Qualidade como a propensão de um determinado produto ou serviço satisfazer o cliente (3). O conceito em si pode ser definido de diversas maneiras, tendo sido inclusive definido pelos ditos gurus da qualidade. Joseph Juran, por exemplo, menciona que um produto ou serviço com qualidade deve ser adequado ao uso, Philip Crosby por sua vez diz então que um produto ou serviço deve estar em conformidade com os requisitos (4). Outro guru da qualidade, Genichi Taguchi define a qualidade como a perda que um produto ou serviço confere à sociedade a partir do momento em que este é enviado para o mercado (5).

Deste modo, é de notar que o termo Qualidade para além de abrangente tem vindo também a sofrer atualizações e melhorias ao longo da história.

### 3.2 Enquadramento histórico

Ao longo dos séculos o Homem tem vindo a procurar que todos os seus produtos ou serviços se adequassem às suas necessidades. Como tal, a qualidade tem sido um fator de peso usado pelos fabricantes, bem como pelos prestadores de serviços, para manter a sua permanência no mercado e, em simultâneo, a sua sobrevivência no que se referente à concorrência (6).

Na época que antecede a revolução industrial, no qual os processos eram manuais, os artesãos europeus criaram grupos designados por guildas que desenvolviam as regras da qualidade. As guildas ao inspecionarem as mercadorias e recorrendo às regras estabelecidas marcavam as mesmas que continham defeitos e com o passar do tempo as marcas passaram a ser um símbolo de prova de qualidade (7).

Já no decorrer da revolução industrial, onde os processos passaram a ser realizados também por máquinas tanto na Europa como nos Estados Unidos, o sistema de inspeção continuou a ser uma prática surgindo deste modo, o termo controlo da qualidade. Nesta época, a inspeção era realizada a 100%, isto é, a todos os produtos produzidos e todos os produtos que possuíam defeitos eram rejeitados (7).

Com a Segunda Guerra Mundial, desenvolveu-se uma preocupação com a qualidade dos equipamentos bélicos, visto que uma inspeção total a todos os equipamentos envolvia um elevado número de recursos humanos e de tempo (7). Como tal desenvolveu-se uma metodologia resultante de uma parceria de Walter Shewhart (8) e outros conselheiros dos Estados Unidos que é baseada em estatística, a inspeção por amostragem (7). Desta metodologia surgiu a norma militar MIL-STD-105

que ainda hoje é bastante usada nas mais diversas indústrias e serve de base à série ISO 2859 - Procedimentos de amostragem para inspeção por atributos (7) (9) (10).

Os japoneses, que geralmente eram associados a produtos de baixo preço e má qualidade (8), detinham uma dívida enorme após a derrota na guerra. De modo a aperfeiçoar e dinamizar os seus processos, estes investigaram modos preventivos que evitassem que os produtos defeituosos fossem produzidos no decorrer do processo invés de procurarem os produtos com defeitos depois de peças estarem produzidas, o que permitiu às indústrias japonesas uma diminuição de preços de custo. Estas metodologias possibilitaram uma vantagem competitiva no mercado mundial dado que proporcionaram uma diminuição do desperdício no que se refere a recursos, nomeadamente material e humanos, permitindo a longo prazo a obtenção de maiores lucros. Com o tempo os restantes países do mundo passaram a adotar as mesmas metodologias que ainda são usadas nos dias de hoje (7) (8).

### **3.3 Garantia da Qualidade e Controlo de Qualidade**

Por forma a assegurar os requisitos dos utilizadores e, deste modo, obterem-se produtos ditos com qualidade, é habitual as empresas e indústrias adotarem um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ).

Um SGQ tem a finalidade de assegurar a conformidade das exigências regulamentares adjacentes aos vários sectores, à legislação em vigor e ainda, como referido, garantir o cumprimento dos requisitos aplicáveis (10). O Controlo da Qualidade(CQ) e a Garantia da Qualidade(GQ) são usualmente departamentos, nas indústrias, detentoras de atividades que sustentam um SGQ eficiente e eficaz, sendo o CQ parte da gestão da qualidade focada nos requisitos da qualidade e a GQ a parte da gestão da qualidade focada em estabelecer confiança na satisfação dos requisitos da qualidade (10) (11).

O CQ engloba atividades que asseguram que os produtos finais, bem como outros produtos que compõem o produto final (matéria-prima, material de embalagem) vão de encontro aos requisitos do cliente bem como aos requisitos de qualidade (6) (12) (13). O CQ tem como funções a realização da amostragem e, posteriormente analisar os produtos das mais variadas formas, nomeadamente testes físicos, análises químicas e análises biológicas. Faz parte também das tarefas do CQ a validação das metodologias de análise que são realizadas aos produtos (14).

A GQ por sua vez incorpora atividades direcionadas em estabelecer confiança de que os requisitos são realmente cumpridos (15). As funções da GQ são mais direcionadas para o processo e consequentemente para a prevenção de defeitos (12). Faz parte das funções de garantia a elaboração de documentação nomeadamente procedimentos, instruções e especificações de trabalho de modo a diminuir a variabilidade do processo e ainda assegurar o registo das atividades para evidenciar e documentar o que foi realizado (6).

No caso de ocorrerem desvios ao processo, isto é não acontecimentos que não sigam os procedimentos ou as BPF, o não cumprimento das especificações ou reclamações por parte do cliente é também da responsabilidade da GQ a realização de investigações à causa-raiz do sucedido e o provável impacto no produto. Deste modo, possibilita a implementação de ações que corrijam o problema e previnam uma nova ocorrência. No caso da indústria farmacêutica (IF) assegura também o cumprimento das exigências das BPF (16).

### 3.4 Boas práticas de fabrico

A indústria farmacêutica é uma indústria altamente regulamentada, dada a sensibilidade e especificidade dos produtos produzidos colocarem em causa diretamente a vida do consumidor e o seu produto final.

Na sequência de alguns desastres foram criadas agências regulamentares governamentais em várias partes do mundo bem como as respetivas diretrizes.

Em 1989, a partir da diretiva 89/341/ECC foram criadas as primeiras normas referentes às BPF (17). As BPF são requisitos no qual descrevem um padrão mínimo que um fabricante tem de cumprir nos seus processos permitindo que as indústrias previnam e reduzam diversos riscos como o de contaminações e de erros que não podem ser previstos analisando o produto final e que podem ocorrer durante as rotinas diárias de produção (18). Deste modo assegura-se o máximo, tanto quanto possível, a segurança do consumidor do produto, neste caso o doente, bem como a eficácia e qualidade dos medicamentos produzidos (16).

Atualmente as BPF europeias estão descritas na EUDRALEX Volume 4 decorrente da Diretiva 2001/83/EC e tem como principais objetivos, como referido anteriormente, garantir a segurança do doente, aumentar os referenciais no que diz respeito à qualidade baseando-se nos processos do conhecimento científico (18) (19).

As BPF têm ainda como objetivo regular a implementação de um sistema robusto de gestão da qualidade, a nível farmacêutico, que abranja tarefas que de modo direto ou indireto impactam com a qualidade do produto tais como por exemplo (16) (18) (19) :

- As responsabilidades referentes à gestão têm de estar devidamente clarificadas;
- Todos os produtos, bem como os produtos em desenvolvimento têm de ter em consideração as BPF e os respetivos requisitos;
- Todos os processos têm de estar procedimentados. Estes procedimentos devem ser aprovados e ainda revistos periodicamente segundo o sistema de gestão da qualidade;
- Devem ser feitos registos ao longo do processo incluindo das análises finais;
- Todos os processos de produção, analíticos e de limpeza têm de ser validados, e os equipamentos e sistemas têm de ser qualificados;

- As atividades subcontratadas são devidamente geridas, e tudo o que possa envolver risco para o produto tem de ser avaliado;
- Os recursos humanos devem estar devidamente treinados e qualificados;
- Devem ser estabelecidos sistemas de controlo relativo ao desempenho do processo, onde são devidamente avaliados os parâmetros críticos do processo, por exemplo o peso ou dureza;
- No que diz respeito à libertação de lotes deve ter-se em consideração os resultados obtidos nos testes realizados durante o processo, referidos no ponto anterior, bem como os do CQ e ainda, caso se aplique, os resultados obtidos através da investigação de desvios que possam ocorrer;
- As condições do armazenamento de produtos intervenientes e todas as etapas do processo nomeadamente de matéria-prima, soluções-tampão, reagentes, produto acabado etc. devem ser cumpridas;
- Tem de existir um sistema de gestão de reclamações, que semelhantemente aos desvios, devem ser investigadas e implementadas ações corretivas;
- Tem de existir um processo de auditoria que assegura a eficácia do sistema de gestão implementado;
- Todos os equipamentos e sistemas devem ser qualificados de acordo com a sua finalidade.

As tarefas referidas anteriormente, não se limitando apenas a estas, estão referenciadas mais exaustivamente ao longo dos diversos capítulos e anexos da Eudralex (20).

O volume 4 da Eudralex encontra-se dividido em 3 partes e anexos. A parte 1 é referente aos requisitos gerais da indústria englobando a gestão da qualidade, pessoas, instalações e equipamentos, a documentação inerente ao fabrico de medicamentos, o processo de produção, o processo de controlo de qualidade, as atividades subcontratadas, a gestão de reclamações e de recolhas (quando um produto é recolhido do mercado) e ainda o processo de auditorias e inspeções. A parte 2 insere-se no fabrico de matérias-primas e por fim a parte 3 diz respeito a outras referências que completam o SGQ como por exemplo a abordagem baseada no risco descrita na ICH Q9.

No que diz respeito aos anexos, estes são alusivos ao fabrico de substâncias relacionadas com a IF como por exemplo gases medicinais e produtos esterilizados, que necessitam de requisitos adicionais, enquanto outros anexos dizem respeito a sistemas computadorizados e qualificação de equipamentos e validações de processo (20).

Com todas as orientações e requisitos implementados é exequível fabricar produtos que satisfaçam os seus requisitos de modo eficaz, com a devida qualidade e conseqüentemente a minimização dos riscos para o doente.

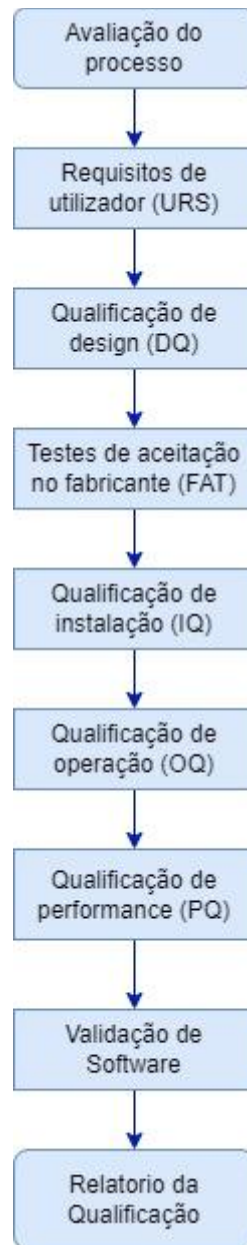
### 3.5 Qualificação de equipamentos

Segundo as referências normativas da IF, os fabricantes têm de controlar todos os processos que incluam parâmetros críticos que possam impactar direta ou indiretamente com o produto, incluindo os equipamentos e os sistemas (21). Deste modo, segundo as BPF os equipamentos de produção quer os equipamentos analíticos, as utilidades como o ar comprimido, água entre outros e os sistemas, como por exemplos, os sistemas de climatização ou de gases, entre outros, devem estar devidamente qualificados e validados. No que se refere à Iberfar, existe o Manual das Qualificações no qual a organização estabelece regras e orientações para a devida qualificação dos equipamentos e dos restantes sistemas de acordo com as BPF.

A qualificação e a validação consideram todos os riscos existentes que possam afetar a qualidade do produto e demonstra, de forma documentada e evidenciada, que os equipamentos e sistemas que estejam envolvidos nas diversas etapas da produção e de análise são adequados ao uso pretendido (22) (23).

No processo de qualificação e validação todas as áreas e partes interessadas devem ser envolvidas, pois todas contribuem para o mesmo fim. De um modo geral os equipamentos são das áreas de produção ou do controlo de qualidade e são estes os departamentos que sabem o que necessitam e a respetiva finalidade, e deste modo acompanham e executam alguns testes das diversas etapas de qualificação. O departamento da manutenção por sua vez tem um conhecimento mais técnico dos equipamentos ou sistemas e deve também acompanhar o processo de qualificação. A área da segurança e ambiente analisa o impacto que um novo equipamento terá a nível ambiental ou os novos riscos que poderão apresentar para a segurança dos trabalhadores e da organização. Por fim a GQ acompanha todas as etapas de qualificação documentando as mesmas e recolhendo evidências de como todo o processo decorre. Em caso de desvios ou não conformidades é o departamento que realiza a investigação e avalia o impacto que tem na qualidade do produto (24).

As etapas da qualificação estão representadas na figura 3 (24).



**Figura 3 - Etapas da Qualificação (21) (24)**

### 3.5.1 Avaliação do processo

A qualificação ou serviço de um equipamento começa antes da aquisição do mesmo. Primeiramente o processo é analisado com base numa avaliação do risco com recurso a ferramentas próprias. Uma ferramenta amplamente usada é a Análise de Modo e efeitos da falha ou em inglês *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA) um outro exemplo a Análise preliminar dos perigos, em inglês *Preliminary Hazard Analysis* (PHA) (23) (24).

É nesta fase que são considerados os parâmetros críticos do processo, isto é, parâmetros no qual a sua variabilidade pode apresentar um risco à qualidade do produto e por essa razão devem ser

identificados, considerados, monitorizados e controlados até que apresentem um nível de risco considerado aceitável, adotando medidas que permitem mitigá-los (23).

Após serem estabelecidos os parâmetros críticos para o processo e quais os riscos que podem apresentar e como colmatá-los, são realizados os Requisitos de utilizador ou *User requirement specification* (URS).

### **Análise de modo e efeitos da falha**

Como referido, a análise de modo e efeitos da falha é uma ferramenta usada numa avaliação do risco e amplamente usada na indústria farmacêutica por ser uma metodologia que avalia quantitativamente e qualitativamente os riscos (23).

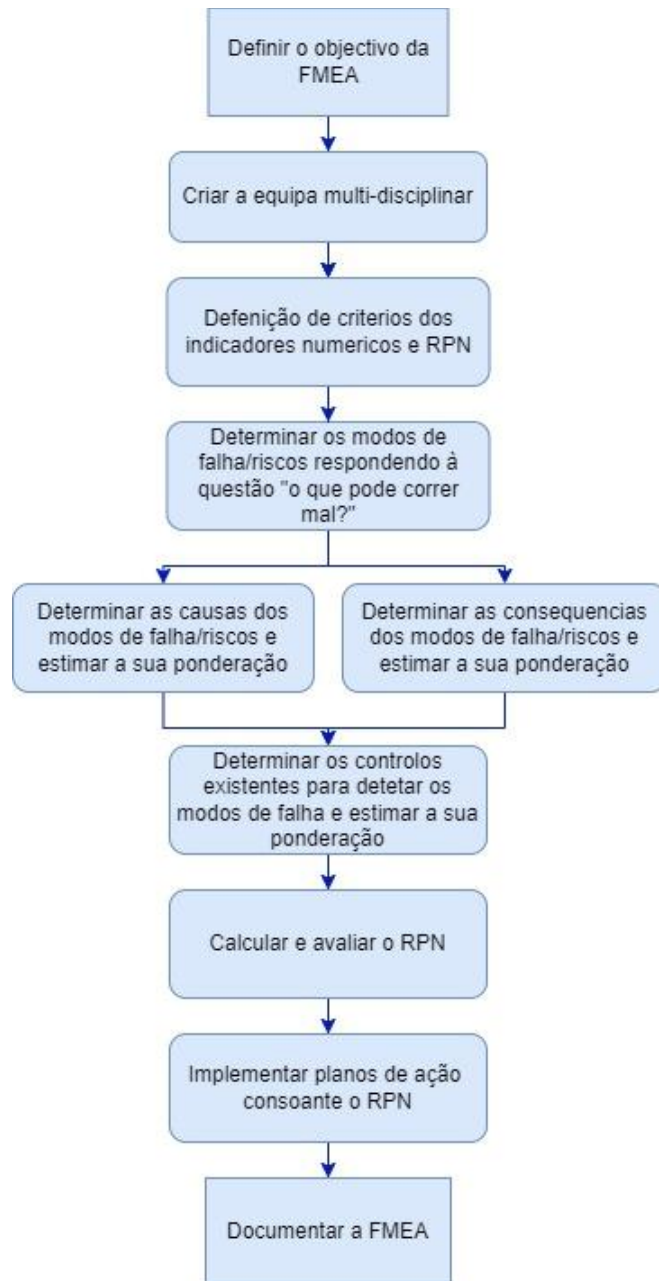
A FMEA é uma ferramenta usada para relacionar os vários modos de falha, isto é “o que pode correr mal” ou o risco associado a uma atividade, processo, equipamento etc., com as respetivas causas-raiz. Recorrendo ao uso de indicadores numéricos associadas às potenciais consequências e potenciais causas que irão dar origem a uma ponderação final o número de prioridade de risco (RPN) (23) (25) (26)

Os indicadores numéricos são (23) (25) (26):

- o grau de gravidade das consequências caso ocorra o modo de falha;
- a probabilidade de ocorrência do modo de falha;
- a detetabilidade.

Após a obtenção do RPN é possível priorizar os riscos implementando planos de ação que tem a finalidade de minimizar os mesmos e monitorizar a eficácia da fase de controlo do risco (23) (25) (26). As etapas da realização de uma FMEA são os apresentados na figura 4.





**Figura 4** - Etapas gerais para a elaboração de uma FMEA (23) (25) (26)

É de salientar que para a realização destas análises é de extrema importância a equipa ser multidisciplinar, isto é, composta por elementos de várias áreas para que se obtenha uma visão ampla de todos os riscos e modos de falha e que atue com base em conhecimento científico, experiência bem como com base no histórico quando identificam as possíveis consequências e as possíveis causa e aos perigos que podem trazer a organização (23).

Internamente, na empresa o departamento da qualidade possui em procedimento os critérios base de modo a uniformizar e facilitar o uso da ferramenta.

### 3.5.2 Requisitos de utilizador

É nos requisitos de utilizador que são estabelecidos os requisitos do novo equipamento ou sistema, isto é, todas as funcionalidades que o equipamento (ou sistema) deve apresentar considerando a sua funcionalidade, os parâmetros críticos do processo, o conhecimento do produto e os requisitos regulamentares (21) (22). Devido ao referido é imperativo que todos os intervenientes do processo, com os devidos conhecimentos, intervenham nesta etapa (24).

Após a elaboração dos requisitos é realizada uma pesquisa do mercado de forma a avaliar as opções disponíveis e qual a que melhor se adequa, considerando o custo-benefício (21) (22).

### 3.5.3 Qualificação de *design*

Durante, ou após, a escolha do equipamento é realizada a qualificação de *design* (DQ). O DQ é geralmente da responsabilidade do fornecedor do equipamento, no qual este confirma que o equipamento vai ao encontro aos requisitos definidos na etapa anterior e a conformidade com as exigências das boas práticas de fabrico, entre outros aspetos (21) (24).

É de referir que esta etapa nem sempre é aplicável, pois depende muito da complexidade do equipamento ou sistema em causa (24).

### 3.5.4 Testes de aceitação no fabricante

A etapa seguinte é designada por testes de aceitação no fabricante ou, em inglês, *Factory Acceptance Tests* (FAT). Esta fase é mais recorrente em equipamentos mais sofisticados e complexos e/ou com tecnologia mais recente.

A FAT é realizada nas instalações do fabricante do equipamento, no qual é avaliada a conformidade de desenhos técnicos, esquemas elétricos, certificação do material que constitui o equipamento, dado que alguns materiais são de uso obrigatório nos locais em que o equipamento está em contacto com o produto e este não pode degradar-se nem contaminar o mesmo. É recorrente verificar-se também os requisitos de segurança e por fim o cumprimento com os requisitos de utilizador (24).

Tudo o que é avaliado e testado durante a FAT tem de ser documentado, como já referido. Nesta fase é passível de se pedir ao fabricante alguns ajustes que deverão, numa fase posterior, ser testados também (21) (24).

Alguns testes que sejam feitos deverão ser repetidos nas instalações finais com a finalidade de demonstrar que o transporte não afetou a funcionalidade do equipamento, contudo há exceções que deverão ser justificadas (24).

### 3.5.4 Qualificação de instalação

Quando o equipamento já se encontra nas instalações finais, isto é onde vai estar no decorrer das suas rotinas diárias, é realizada a etapa seguinte designada por qualificação de instalação ou *Qualification Instalation* (IQ).

É nesta etapa que é avaliada se a instalação do sistema ou equipamento está de acordo com as recomendações do fabricante e são verificados os componentes confrontando com o que foi definido nas etapas iniciais, com a ordem de compra e, caso não tenha sido executada a FAT, com os certificados de materiais. Caso o equipamento tenha sido desmontado durante o transporte, mesmo que esta avaliação tenha sido realizada nos testes de aceitação do fabricante, é efetuada novamente (22) (24).

No IQ são analisados, caso seja aplicável, as inclinações de tubagens, capacidade de drenagem e os desenhos de engenharia ou desenhos técnicos do sistema ou equipamento (27).

A instrumentação que está associada ao equipamento, como por exemplo sondas de temperatura ou manómetros de ar comprimido, entre outros, é identificada bem como o estado de calibração ou verificação e os seus certificados analisados segundo erros máximos admissíveis do processo onde o equipamento vai operar. É boa pratica os certificados de calibração serem anexados à qualificação (21) (24).

Na presente etapa são consideradas as condições de segurança em relação ao operador/analista, por exemplo o ruído e os cantos arredondados do equipamento. São ainda confirmadas condições que o mesmo apresenta facilidade da limpeza e acumulação de sujidade, dado que podem ser um foco de contaminação e prejudicar a qualidade do produto. (21) (24).

Durante a execução do IQ é identificado o *software*, caso aplicável e ainda se avalia a existência dos diversos manuais, nomeadamente os de operação e manutenção (24).

Após ser avaliada a conformidade de todos os componentes referidos e a aprovação documentada de todas as partes interessadas segue-se a qualificação de operação ou *Operation Qualification* (OQ) (21) (24).

### 3.5.5 Qualificação de operação

A qualificação de operação (OQ) foca-se, como o nome indica, maioritariamente nos aspetos operacionais e funcionais do equipamento ou sistema. Nesta parte do processo de qualificação é documentado se o equipamento se encontra em conformidade com os requisitos do utilizador e consequentemente com o processo (21) (24).

No OQ pretende-se levar o equipamento à sua capacidade máxima e mínima e assim compreender a sua capacidade de resposta.

Funcionalidades tais como botões de ligar e desligar, alarmes de paragem ou mensagens de erro *etc.* são verificadas (21) (24).

No que se refere a parâmetros críticos, nomeadamente rotações por minutos, temperaturas, fluxos entre outros, os mesmos são identificados e são estabelecidas as devidas gamas de operação e os respetivos critérios de aceitação considerando sempre as características dos processos (21) (24) (27).

A nível de documentação, é comum, nesta etapa assegurar-se a existência de documentação interna de acordo com o descrito no anexo 3 das BPF, ou seja, procedimentos de operação, *templates* de manutenção (28). A nível de legislação nacional os equipamentos devem ser alvo de inspeções de segurança periódicas segundo o decreto-lei 50 de 2005, e nesta etapa é também avaliada a existência da mesma. (24) (29). Em alguns equipamentos, é possível e por vezes recomendado que tanto as manutenções preventivas e inspeções de segurança sejam executadas pelo fabricante ou o representante do mesmo.

Ainda no OQ é evidenciado o treino ou a formação dada aos trabalhadores relativa ao funcionamento do novo equipamento ou sistema, de preferência dada também pelo fabricante (21) (24).

Tal como no IQ, a qualificação de operação quando finalizada com resultados conformes deve ser aprovada pelas partes interessadas antes de se poder avançar para a etapa seguinte (24).

É de salientar, contudo, que nos equipamentos menos complexos é recorrente as etapas de qualificação de instalação e de operação serem executadas em simultâneo (21).

### **3.5.6 Qualificação de Performance**

A qualificação de performance ou de desempenho (PQ), em inglês *Performance Qualification*, é executada recorrendo ao uso de produto ou de matérias de produção que tenham o mesmo comportamento (21) (24). Quando existem vários processos com vários produtos é boa prática realizar-se esta etapa com o produto que representa o pior caso das condições de trabalho (24).

Os testes na sua generalidade simulam as rotinas diárias na qual o equipamento ou sistema será usado e de acordo com as especificações do processo e do produto (21) (24).

Em alguns equipamentos ou sistemas é possível que a etapa do PQ seja executada em simultâneo com validações de processo no caso da produção e em validações ou transferências de métodos analíticos no caso do novo equipamento pertencer ao laboratório de Controlo de Qualidade (21) (24).

Finalizadas estas etapas, com todos os testes conformes, assegura-se que o novo equipamento ou sistema funciona de acordo com o seu propósito (27).

### 3.5.7 Validação de *Software*

Nos sistemas e equipamentos mais complexos, críticos e que possuam tecnologia tem de ser realizada uma validação de *software*, que pode ser concretizada em simultâneo com o processo de qualificação do equipamento ou sistema (24).

Uma vez que o *software* comanda algumas funcionalidades dos equipamentos é necessário assegurar que o mesmo mantém a sua integridade bem como apenas é manobrado por pessoal autorizado e com o devido conhecimento e responsabilidades na organização (30).

A validação do *software* deve ser executada pelo departamento de informática em parceria com as partes interessadas e são definidos os utilizadores do sistema ou equipamento. Bem como as suas permissões (30). Um exemplo de integridade de dados é um analista do laboratório de Controlo de Qualidade que não deve ter a possibilidade de adulterar ou apagar um resultado analítico fora de especificação para simular um resultado dentro de especificação.

### 3.5.8 Relatório de qualificação

No final das diversas etapas de qualificação, é emitido um relatório com a enumeração das atividades e testes executados e os respetivos resultados, conformes ou não conformes.

Caso existam resultados não conformes, como referido anteriormente, são abertos desvios investigados pela Garantia da Qualidade de modo a avaliar o impacto que poderão exercer no funcionamento do equipamento ou sistema, nas rotinas diárias e na qualidade do produto. Quando o impacto não é crítico e não põe em causa a qualidade, resultam planos de ação que resolverem as não conformidades, que posteriormente, são espelhadas no relatório da qualificação (24).

A documentação do todo o processo de qualificação e validação é da responsabilidade da GQ em conjunto com os membros das áreas interessadas, porém é de referenciar que por vezes as fases relativas à qualificação de design, instalação e de operação poderão ser requisitadas aos fabricantes dos equipamentos ou sistemas.

## 3.6 Validação e transferência de métodos analíticos

### 3.6.1 Validação de métodos analíticos

Como referido quando se adquirem novos equipamentos, e consoante a complexidade e criticidade dos mesmos, é necessário assegurar-se que a execução do processo se mantém com a mesma eficácia.

No caso do Laboratório do Controlo de Qualidade, segundo o capítulo 5, todos os métodos têm de estar validados (31). Quando existem novos produtos, mudanças e atualizações nos

procedimentos, dos métodos estes devem ser validados, bem como quando é alterada a composição do produto final (32).

A validação do método analítico permite assegurar que o método produz resultados precisos, fiáveis, de acordo com o expectável e que, por sua vez satisfazem os requisitos para as aplicações analíticas (33) (34).

As validações são aplicáveis em métodos que:

- Identifiquem e quantifiquem componentes, tais como princípios ativos, conservantes, excipientes de uma amostra de produto, categorizada como categoria 1;
- Detetem ou quantifiquem impurezas numa amostra de produto, a categoria 2;
- Sejam técnicas analíticas para a determinação de testes de desempenho de produto, como por exemplo análises de dissolução ou doseamento, classificada como categoria 3.

Consoante a categoria, no decorrer das validações do método são avaliadas determinadas características apresentadas na tabela 1 (32) (34).

**Tabela 1** -Características a avaliar segundo as categorias (32)

Característica	Categoria			
	1	2		3
	Identificação	Quantificação de impurezas	Deteção de impurezas	Desempenho do produto
<b>Exatidão</b>	-	Sim	-	Sim
<b>Precisão</b>	-	Sim	-	Sim
<b>Especificidade</b>	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Limite de deteção</b>	-	Em alguns casos	Sim	-
<b>Limite de quantificação</b>	-	Sim	-	-
<b>Linearidade</b>	-	Sim	-	Sim
<b>Range</b>	-	Sim	-	Sim

A exatidão ou rigor do método é uma característica que demonstra a proximidade do valor obtido com o valor considerado de referência (32).

A precisão do método analítico reflete a dispersão dos valores obtidos entre si, de uma amostra homogénea. Pode ser calculada através da repetibilidade, precisão intermédia e a reprodutibilidade:

- A repetibilidade é referente aquando existem valores precisos obtidos nas mesmas condições num curto espaço de tempo;

- A precisão intermédia, por sua vez, relaciona-se com a obtenção de valores precisos, porém com variabilidade de algumas condições nomeadamente dias diferentes, diferentes analistas. É uma característica avaliada intra-laboratorialmente.
- A reprodutibilidade por fim consiste em valores precisos obtidos através da realização do procedimento analítico em vários laboratórios diferentes.

Outra característica avaliada é a especificidade do método. Esta é verificada quando se consegue identificar, sem interferências, o analito mesmo na presença de outros componentes nomeadamente impurezas (32). São realizados vários ensaios e compara-se posteriormente a amostra com e sem o analito de interesse, na presença ou ausência de excipientes, impurezas, entre outros componentes (34).

O limite de deteção é outro atributo que requer avaliação numa validação de método. Este limite representa o valor mínimo em que o analito pode ser detetado através do procedimento analítico, adicionando-se cada vez mais analitos nas diversas amostras (32) (34). Existe ainda o limite de quantificação, que por sua vez reflete o valor mínimo em que se consegue quantificar o analito de forma precisa e exata (32). O limite de quantificação é calculado após serem analisadas várias amostras com concentrações conhecidas e superiores ao limite de deteção (34).

A linearidade de um método, outra característica, traduz-se na capacidade do método obter resultados (dentro de uma determinada faixa) que são diretamente proporcionais à concentração (quantidade) de analito na amostra. É avaliada recorrendo ao uso de ferramentas estatísticas tal como a correlação linear. É recomendado o uso de pelo menos 5 concentrações diferentes analisando as amostras em triplicado, no sentido crescente de concentração, por exemplo (32) (34).

Relativamente ao range, ou gama de trabalho, do método, este traduz-se no limite inferior e superior de valores obtidos das amostras, tais como concentrações do analito. É estimado através da linearidade, referida anteriormente e também dos limites de deteção e quantificação (32) (34).

É de salientar que muitos métodos analíticos como sejam os de cromatografia requerem a realização de testes de adequabilidade do sistema (*system suitability*). Estes testes têm o propósito de demonstrar que o sistema e/ou equipamento se encontra apto e conforme para a realização de análises (32).

Após a categorização do método e realizados os testes de validação, segundo a tabela 1, os resultados obtidos são devidamente tratados e comparados com critérios de aceitação. Obtém-se deste modo as conclusões que posteriormente são descritas no relatório final. Não há referências oficiais que estabeleçam os critérios de aceitação, é comum que cada organização os estabeleça segundo o conhecimento e experiência que possuem relativamente aos seus processos ou equipamentos e deste modo concluir que o método é adequado às aplicações que lhe estão previstas. Na Iberfar os critérios encontram-se escritos no procedimento referente à validação e transferência de métodos analíticos.

### **3.6.2 Transferência de métodos analíticos**

Por diversas razões internas é comum ocorrerem trocas nos laboratórios onde se realizam os ensaios, seja por que se pretende fazer as análises internamente na empresa e não num laboratório subcontratado por razões económicas, ou pela perda de certificação do laboratório externo. Nestas situações as referências oficiais indicam que se deve realizar a transferência dos métodos analíticos. Estas transferências são semelhantes às validações descritas anteriormente e tem o propósito de assegurar e qualificar o laboratório recetor, isto é, que vai realizar as análises a utilizar um método que teve origem noutra laboratório (35).

É realizado um plano que descreve o que irá ser avaliado no decorrer da transferência analítica e que estabelece os critérios de aceitação. Finalmente, e semelhante ao que acontece na validação dos métodos, é escrito um relatório final com os resultados obtidos e com as devidas conclusões. Caso os resultados não sejam de acordo com o expectável, é aberto um desvio e realizada a devida investigação e, se for necessário, será feita uma avaliação mais exaustiva (34) (35).

## **3.7 Classificação da cromatografia**

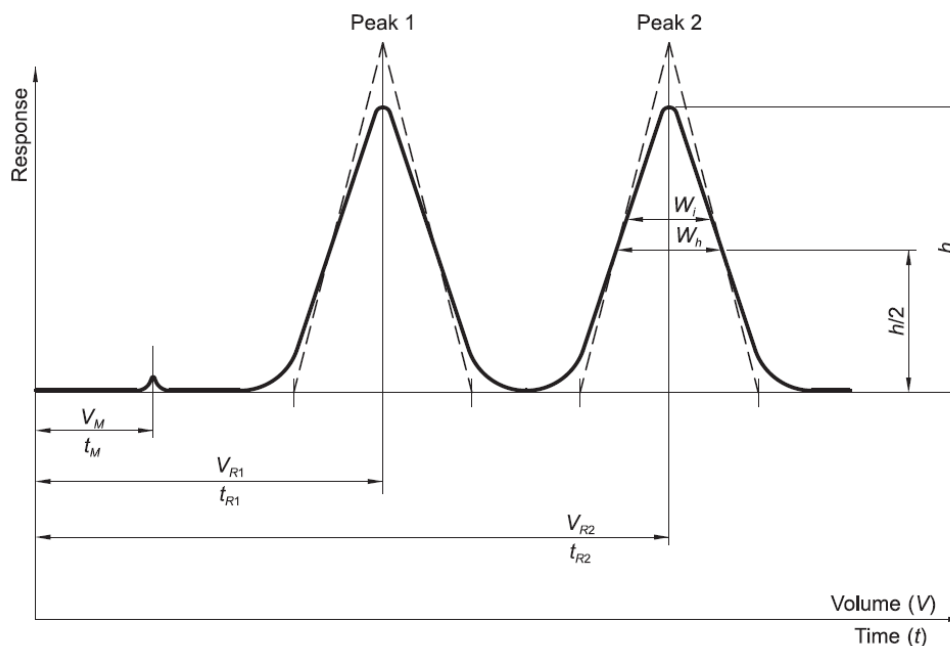
Segundo as BPF um equipamento que deve ser qualificado, quando adquirido é por exemplo um cromatógrafo em fase gasosa.

### **3.7.1 Cromatografia**

A cromatografia consiste numa técnica que permite a separação e identificação de substâncias recorrendo às propriedades da mesma (36) (37).

A amostra é colocada numa fase móvel, que serve de transporte e que pode ser líquida, gasosa ou um fluído supercrítico, e é deslocada através de uma fase estacionária, esta é geralmente de um material poroso, como um filtro. Deste modo, consoante a afinidade dos constituintes da amostra com a fase estacionária é possível obter-se a separação dos mesmos purificando a amostra ou identificando os componentes da mesma. Em determinados tipos de cromatografia ocorre a passagem dos componentes por detetores obtendo-se um cromatograma (figura 5). Através dos cromatogramas, quando aplicável, é possível identificar e quantificar os componentes da mistura (36) (37).





**Figura 5** - Exemplo de um cromatograma (36)

A figura 5 é um exemplo de um cromatograma, retirado do capítulo 2.2.46 da Farmacopeia Europeia referente às técnicas de separação cromatográficas. A legenda encontra-se de seguida (36):

- $V_M$  - Volume da fase móvel necessário para a separação de um componente não retido pela coluna;
- $t_M$  – tempo necessário, contado a partir da injeção, para a separação de um componente não retido pela coluna;
- $V_{R1}$  – Volume da fase móvel necessário para separar o componente 1;
- $V_{R2}$ – Volume da fase móvel necessário para separar o componente 2;
- $t_{R1}$  – tempo, contado a partir da injeção, no qual o componente 1 fica retido na coluna;
- $t_{R2}$ – tempo, contado a partir da injeção, no qual o componente 2 fica retido na coluna;
- $h$  - Altura do pico;
- $h/2$  – Meia- altura do pico;
- $W_h$ -Largura do pico a meia altura;

No que se refere à cromatografia, existem várias técnicas, nomeadamente (36):

➤ Cromatografia em papel

Esta técnica é um tipo de cromatografia de leito aberto usada para a separação e identificação de amostras de pequena dimensão constituída por compostos apolares, açúcares, aminoácidos, carotenoides. A amostra é colocada no papel e posteriormente este é colocado num solvente (38) (39).

➤ Cromatografia de camada fina

Esta técnica é também considerada de leito aberto na qual a fase estacionária é um adsorvente, que é colocado numa placa de vidro, alumínio ou plástico. A amostra é colocada na parte inferior da

placa e a mesma é colocada verticalmente também num solvente (fase móvel), que irá percorrer o adsorvente. Quanto maior a afinidade dos compostos com o adsorvente menos distância de deslocam. Caso os componentes sejam coloridos é passível distingui-los diretamente, caso contrário recorre-se ainda a outras técnicas (40).

➤ Cromatografia em fase gasosa

A cromatografia em fase gasosa é considerada uma cromatografia em coluna, na qual a fase estacionária é como o nome indica uma coluna e a fase móvel um gás inerte. É uma técnica usada quando os componentes da amostra são voláteis e termicamente estáveis (41).

➤ Cromatografia líquida

A cromatografia líquida funciona de modo semelhante à cromatografia gasosa, porém a fase móvel é um líquido (42) (43).

➤ Cromatografia supercrítica

A cromatografia supercrítica é semelhante às descritas anteriormente, contudo usa um fluido supercrítico como fase móvel. Um fluido supercrítico é um fluido no qual a temperatura e pressão se encontra acima do seu ponto crítico e não existe então diferenciação de fases. Esta técnica é maioritariamente em moléculas com baixo peso molecular e quirais (44).

➤ Cromatografia de exclusão de tamanho

Na presente técnica são usadas colunas próprias (fase estacionária) na qual separa os componentes da amostra consoante o tamanho das moléculas da mesma. Não sendo necessário, portanto, a interação química entre a amostra e a fase estacionária (45).

Para a execução das análises e obterem-se cromatogramas e conseqüentemente os resultados pretendidos, são de extrema relevância alguns parâmetros. Alguns encontram-se descritos de seguida (46):

- O tempo de retenção que, como referido, consiste no tempo que demora os componentes da amostra entre o injetor e o detetor do equipamento;
- Fator de retenção, que consiste na razão entre o tempo no qual a amostra permanece na fase estacionária e n na fase móvel;
- Fator de separação ou seletividade que se traduz na medida do tempo ou distância entre 2 picos;
- N° de pratos, que indica a eficiência da coluna. Quando maior o número de pratos maior a eficiência da mesma;
- Resolução, calculada através da conjugação dos parâmetros referentes à eficiência da coluna (n° de pratos), seletividade e retenção e representa a capacidade da coluna em separar os picos de interesse;
- Fator de simetria que se relaciona com o formato do pico;

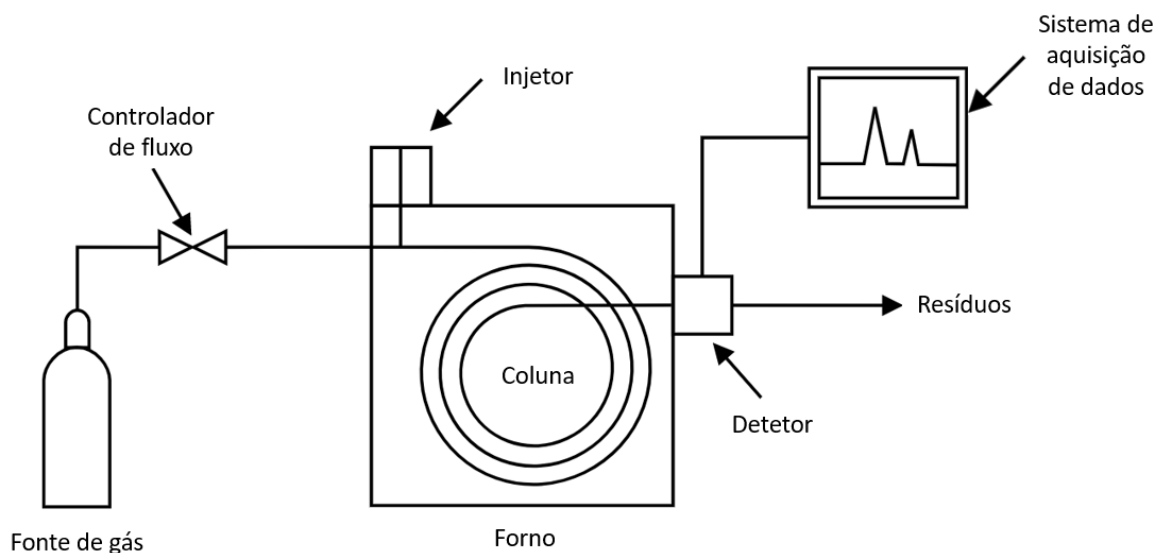
- Rácio sinal-ruído que por sua vez se relaciona com o limite mínimo de quantificação que representa o valor mínimo quantificado com segurança.

### 3.7.2 Cromatógrafo em fase gasosa

Destacando a cromatografia em fase gasosa ou *gas chromatography* (GC) segundo a farmacopeia, e como referido anteriormente, esta é uma técnica de separação na qual a fase móvel é um gás que deve ser inerte para não reagir com a amostra, como por exemplo o azoto ou o hélio. Estes gases têm de ser altamente puros, isentos de contaminações, à volta de 99% de pureza. A amostra por sua vez tem de ser constituída por compostos voláteis e termicamente estáveis. Posteriormente são então identificadas e quantificadas (37) (47) (48).

Um equipamento que realiza esta técnica, representado na figura 6, tem de estar de acordo com os referenciais normativos e deve possuir pelo menos (47) (48):

- Uma fonte de gás
- Um amostrador
- Um injetor
- Uma coluna num forno
- Um detetor
- Um sistema de aquisição de dados



**Figura 6** - Representação esquemática dos componentes de um cromatógrafo em fase gasosa (47) adaptado

Os amostradores são componentes que preparam a amostra antes da mesma ser interiorizada no sistema cromatográfico (48).

Num amostrador automático, para o caso das amostras líquidas, a amostra é vaporizada no interior do vial, passando para o estado gasoso e de seguida é interiorizada no equipamento (48). Um amostrador do tipo *Headspace* prepara a amostra líquida estabilizando a mesma no vial a temperaturas e pressões controladas por um determinado período, extraíndo compostos voláteis. Estes compostos presentes no espaço que se encontra “livre” e no estado gasoso, no interior do vial é retirada e posteriormente injetada no sistema (47) (48). É de referenciar que este último tipo é usado quando as amostras podem contaminar o sistema de injeção e é amplamente usado em diversos métodos analíticos no âmbito da indústria farmacêutica (49).

No que diz respeito ao injetor, este é o que introduz a amostra vaporizada no sistema. O tipo de injetor mais amplamente usado é o *split/splitless*. Estes funcionam de 2 modos, consoante a concentração da amostra. Com a válvula *split* aberta a amostra no gás de arraste (fase móvel) é dividida. Assim, parte vai para a coluna e o restante é descartada como resíduo. Com a válvula fechada, estes injetores funcionam em modo *splitless*, nessas circunstâncias a amostra no gás de arraste segue na sua totalidade para a coluna (48).

Existem ainda mais dois tipos de injetores, o de temperatura programável e o de injeção *On-Column*. Alguns amostradores funcionam em conjunto com os injetores (37) (48).

Após injetadas, a amostra vai passar pela fase estacionária, a coluna, onde ocorre a separação dos componentes desta.

A coluna pode ser de vários materiais como aço inoxidável, vidro, sílica, entre outros, consoante os componentes que constituem a amostra. Os analitos que constituem a amostra percorrem a coluna e vão interagindo com o material da mesma ficando retidas em tempos diferentes (37) (48).

Depois de separados, os componentes são arrastados até ao detetor. Este converte o sinal do analito em sinal elétrico que posteriormente é enviado para o sistema de aquisição de dados (37).

Existem diversos tipos de detetores nomeadamente o de ionização da chama (FID), o de condutividade térmica, de captura de eletrões, o com recurso ao uso de azoto-fosforo, o de emissão atómica, detetores que funcionam com espectroscopia de massa ou de infravermelhos entre outros (47).

O mais usado na indústria farmacêutica é o detetor de ionização da chama, o FID. O funcionamento deste exige o uso de um ou mais gases, dependendo do método analítico, para que seja passível a realização da combustão. Os gases mais comumente usados são o hidrogénio, o azoto e o ar reconstituído, também eles com elevada pureza (47).

Finalmente, no sistema de aquisição de dados obtém-se a representação gráfica dos diversos analitos da amostra, o cromatograma. Nestes sistemas, geralmente computadorizados, são retirados dados dos parâmetros relevantes para obtenção dos resultados pretendidos, já referidos no subcapítulo anterior.

### 3.7.3 Adequabilidade do sistema.

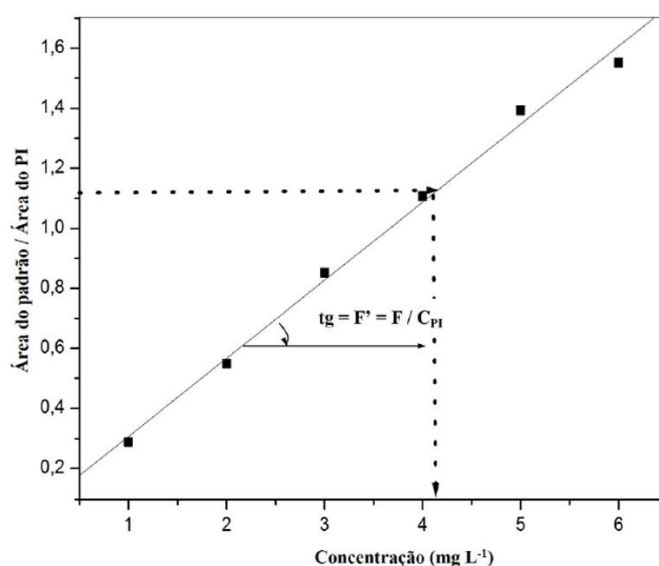
Segundo a farmacopeia europeia todos os métodos que usam a cromatografia gasosa devem ter uma etapa que se designa de adequabilidade do sistema (36).

Esta etapa consiste num conjunto de testes que se realizam antes das análises às amostras de forma a avaliar e garantir que o sistema/equipamento se encontra a funcionar de acordo com o expectável e se soluções preparadas, como os padrões, estão conformes para a realização da análise (36).

Nos testes de adequabilidade do sistema são avaliados parâmetros como a repetibilidade do sistema, interferências que possam existir, fator de simetria dos picos (dos padrões), a eficiência, entre outros. Caso todos os parâmetros aplicáveis ao método estejam em conformidade com os critérios pré-definidos, o ensaio pode prosseguir para a análise da amostra (36).

Também é realizada a calibração do equipamento no decorrer dos testes de adequabilidade do sistema. A calibração no decorrer desta etapa tem o propósito de testar a resposta do equipamento a uma amostra, minimizando as incertezas e os erros associados às análises permitindo a previsão da concentração do analito, quando aplicável. Em cromatografia em fase gasosa é comum a realização da calibração através do método do padrão interno (49) (50) (51).

O método do padrão interno consiste na adição às amostras e a padrões intervenientes na realização do método de um padrão com uma concentração conhecida de um componente diferente do analito, e que não exista ou reaja com a mesma. Este método, por sua vez, permite através do rácio das áreas das amostras com o padrão interno PI e dos brancos com o PI calcular a reta de calibração relacionando as áreas com as concentrações do analito, como é possível verificar-se na figura 7 (37) (49) (52).



**Figura 7** - Típica curva de calibração recorrendo ao método do Padrão Interno (49), adaptado

### 3.8 Cromatografia em fase gasosa na indústria farmacêutica

Na indústria farmacêutica existem diversos métodos que requerem o uso de GC nas suas análises, pois é um equipamento sensível, relativamente simples e bastante eficaz (53).

De forma geral recorre-se ao uso da cromatografia em fase gasosa quando se pretende analisar a pureza de substâncias farmacêuticas pesquisando a presença de impurezas orgânicas e inorgânicas bem como solventes residuais resultantes dos próprios processos de fabrico, das matérias-primas ou dos produtos de limpeza de equipamentos. Na pesquisa de solventes residuais é usado geralmente o amostrador do tipo *Headspace* referido anteriormente (53).

É também usado para identificação de grupos funcionais, usando o GC acoplado a outros métodos com os de espectrometria de massa ou de infravermelhos. Em pesquisa e desenvolvimento de produtos farmacêuticos bem como em análises referentes a metabolitos (produtos resultantes do metabolismo) e na pesquisa de drogas (53).

## 4. Metodologia

No presente capítulo será descrita a metodologia e procedimentos usados no decorrer de uma qualificação de equipamentos, mais concretamente de um cromatógrafo em fase gasosa adquirido para o departamento do Laboratório de Controlo de Qualidade na empresa Iberfar.

### 4.1 Intervenientes do processo de qualificação

Quando existe a necessidade de adquirir um equipamento, todas as partes interessadas reúnem-se e dá-se o início do processo de qualificação. No caso de um equipamento do laboratório do CQ as partes interessadas geralmente são:

- O departamento do Controlo de Qualidade (CQ), que é a área que detém o equipamento;
- O departamento da Garantia da Qualidade (GQ), que coordena a qualificação, elabora a documentação necessária e revê a documentação preenchida;
- O departamento da Manutenção (MAN), que irá numa fase posterior assegurar as manutenções e as calibrações;
- O departamento dos Sistemas de Informação (SI), caso o equipamento possua *softwares* ou sistemas computadorizados;
- O departamento de Ambiente e Segurança (SA), que avalia o impacto na segurança e no ambiente com a instalação do novo equipamento.

Todas estas partes interessadas têm a responsabilidade de intervir nas etapas da qualificação começando com a planificação da mesma.

### 4.2 Requisitos de utilizador

A Iberfar possui também um impresso interno no qual são descritos os requisitos de utilizador. Os URS, na organização, encontram-se caracterizados por tipos no Manual das Qualificações, descritos na tabela 2 (24).

**Tabela 2** – Definição das diversas categorias de requisitos de utilizador.

Tipo de Requisito	Descrição
Operacionais	Características requeridas no equipamento, para que este funcione de forma estável e de acordo com o pretendido.
Desempenho (Performance)	Especifica as condições que são impostas pelo processo onde o equipamento vai ser usado, como por exemplo, a velocidade/ eficiência/ exatidão de um dado processo, entre outros.

**Tabela 3** – Definição das diversas categorias de requisitos de utilizador (continuação),

<b>Tipo de Requisito</b>	<b>Descrição</b>
Interface com o Utilizador	Especificam as interfaces que terão de existir entre o <i>software</i> e o utilizador, por forma a otimizar os processos em causa.
Interoperabilidade	Funcionalidades que asseguram ao sistema a partilha de informações e serviços, com outros sistemas. Conjunto de dados gerados necessários para exportação ou processamento.
Segurança Eletrónica	Especificam os fatores que protegem o equipamento de um acesso, utilização, modificação, destruição ou divulgação accidental ou premeditada.
Documentação	Especificam toda e qualquer documentação obrigatória.
Ambientais	Asseguram a conformidade dos aspetos ambientais (muitas vezes incorporados na legislação e normas em vigor).
Manutenção	Asseguram a adequada manutenção do equipamento.
Segurança	Asseguram a conformidade dos aspetos de segurança (muitas vezes incorporados na legislação e normas em vigor).
Legais	Asseguram o cumprimento da legislação e normas em vigor.

Caso existam requisitos adicionais que não se enquadram nos tipos referidos anteriormente os mesmos são adicionados num campo dedicado.

No referido impresso os requisitos são também classificados como obrigatórios ou benéficos. Estes últimos são requisitos facultativos que poderão ajudar quando ocorrer a escolha do fabricante e/ou equipamento. Todos os requisitos obrigatórios, por sua vez, devem ser testados/avaliados posteriormente nos testes referentes ao IQ ou OQ.

Em simultâneo ou posteriormente, todas as partes interessadas realizam também a Avaliação do processo e dos riscos associados.

### **4.3 Avaliação do processo e dos riscos associados**

Segundo o Manual das Qualificações da empresa, inicia-se a qualificação com a avaliação do novo processo, com o levantamento de toda a informação relevante, nomeadamente os produtos a analisar, as suas características e necessidades, o local de instalação, etc. Na IF é cada vez mais



importante a avaliação dos impactos na qualidade do produto, na segurança dos colaboradores e no ambiente aquando da aquisição de um novo equipamento.

Habitualmente, na Iberfar, é realizada uma avaliação de riscos/ modos de falha recorrendo à ferramenta FMEA. No decorrer da avaliação do processo são avaliados todos os possíveis modos de falha, ou seja, tudo o que pode correr mal, que são transcritos num impresso interno. Nesse mesmo impresso são também presumidas as consequências e a sua gravidade bem como as causas e a sua probabilidade de ocorrência bem como os meios de controlo disponíveis para detetar a falha, que posteriormente são comparadas aos critérios e indicadores pré-definidos.

Internamente os critérios gerais e os respetivos indicadores - Gravidade, Probabilidade de Ocorrência e Detecção- encontram-se já pré-estipulados no procedimento referente à gestão dos riscos. No entanto é de salientar que os critérios são orientativos de modo a facilitar o uso da ferramenta pela organização e podem ser acrescentados mais critérios consoante o tipo de análise que estiver a ser elaborada. Os critérios gerais estão descritos nas 3 tabelas que se seguem, Tabela 3,4 e 5.

Na tabela 3 encontram-se descritos os critérios gerais e respetivos indicadores referentes às consequências do modo de falha, isto é, a gravidade retirada no procedimento interno da empresa (25).

**Tabela 4 - Critérios e indicadores referentes à gravidade**

<b>Consequências do modo de falha (Gravidade)</b>	<b>G</b>	<b>Descrição</b>
<b>Baixo</b>	<b>1</b>	- Não conformidade– GMP menor; - Sem impacto no doente ou qualidade do produto; - Sem impacto no rendimento ou capacidade produtiva; - Sem risco para o ambiente ou pessoas envolvidas.
		Outras.
<b>Moderado</b>	<b>2</b>	- Não conformidade– GMP moderada; - Possível impacto no doente; - Possível impacto na qualidade do produto; - Impacto moderado no rendimento ou capacidade; - Pequenas e localizadas ocorrências ambientais ou riscos para as pessoas envolvidas.
		Outras.

**Tabela 5** - Critérios e indicadores referentes à gravidade (continuação)

<b>Consequências do modo de falha (Gravidade)</b>	<b>G</b>	<b>Descrição</b>
<b>Elevado</b>	<b>3</b>	- Incumprimento GMP maior; - Provável impacto no doente; - Provável impacto na qualidade do produto; - Grande impacto no rendimento ou capacidade produtiva; - Ocorrência ambiental que requer paragem de equipamento e ou instalações; - Acidente de trabalho.
		Outras.

Na tabela 4 encontram-se descritos os critérios gerais e respetivos indicadores referentes às causas do modo de falha, obtendo-se o indicador da probabilidade de ocorrência, retirada no procedimento interno da empresa (25).

**Tabela 6** - Critérios e respetivas ponderações da Probabilidade de ocorrência

<b>Causa do modo de falha (Probabilidade de Ocorrência)</b>	<b>O</b>	<b>Descrição</b>
<b>Baixo</b>	<b>1</b>	Improvável de ocorrer.
		Outras.
<b>Moderado</b>	<b>2</b>	Provável de ocorrer. Não há histórico de ocorrência, mas é expectável que possa ocorrer (um ano).
		Outras.
<b>Elevado</b>	<b>3</b>	Muito provável de ocorrer. Há histórico de ocorrência e existe alta probabilidade de ocorrer novamente (um ano).
		Outras.

Finalmente a tabela 5 é referente aos critérios e indicadores dos meios de controlo disponíveis para detetar o modo de falha (25).

**Tabela 7-** Critérios e respetivas ponderações da Detecção

Meios de controlo disponíveis (Detectabilidade)	D	Descrição
<b>Elevado</b>	<b>1</b>	Sistemas de controlo implementado têm alta probabilidade de detetar a ocorrência e / ou o seu efeito.
		Outras (se aplicável):
<b>Moderado</b>	<b>2</b>	Sistema de controlo implementado pode detetar a ocorrência e / ou o seu efeito.
		Outras (se aplicável):
<b>Baixo ou não existente</b>	<b>3</b>	Não existem Sistemas de controlo, ou têm baixa probabilidade de detetar a ocorrência e/ ou o seu efeito. Deteta depois de ocorrer.
		Outras (se aplicável):

Através da multiplicação dos indicadores apresentados obtém-se o Número de Prioridade de Risco, o NPR. Consoante a tabela seguinte 6, também retirada do procedimento interno é possível priorizar o risco e deste modo definir as devidas ações de forma a minimizar impactos que possam vir a surgir. As ações ficam também definidas no impresso da análise de risco (25).

**Tabela 8 -** Número de prioridade de risco e definição de ações

D \ G x O	1	2	3
1	1	2	3
2	2	4	6
3	3	6	9
4	4	8	12
6	6	12	24
9	9	18	27

**1-3: Risco baixo**– Não será necessária a aplicação de qualquer ação adicional.

**4-8: Risco moderado**– Deverão ser definidas ações que possibilitem a mitigação do risco. No entanto, deverá ser sempre avaliada a relação custo/ benefício.

**9-27: Risco elevado**– Terão de ser definidas ações que possibilitem a sua mitigação, sendo estes os riscos prioritários. A mitigação de riscos moderados só deverá ocorrer quando todos os riscos elevados tiverem sido mitigados ou apresentem ações em curso para a sua mitigação.

É de salientar que caso não existam opções de ações disponíveis ou as ações implementadas não mitigam suficientemente o risco, este deve ser registado e mantido sob revisão permanente.

## 4.4 Execução de testes

As etapas que se seguem, a FAT, o DQ, o IQ e o OQ são referentes à execução de diversos testes e poderão ser da responsabilidade do fabricante quando adquiridas. Nestas circunstâncias a GQ acompanha a execução dos testes e revê a documentação preenchida pelo representante do fabricante (24).

Quando esses mesmos serviços não são comprados as etapas de DQ, IQ e do OQ são realizadas ao encargo da Iberfar, no qual a GQ elabora a documentação nomeadamente o protocolo de qualificação e acompanha a execução dos testes (24).

De forma geral, em equipamentos de laboratório não são executados ensaios no fabricante (FAT), pois os equipamentos que existem no mercado já vêm de acordo com as diversas farmacopeias que contemplam a maioria dos ensaios analíticos que são realizados. porém deve ser sempre justificada a não realização desta etapa (24).

No que se refere à execução da validação do *software*, do PQ e do relatório final estes são, na maior parte dos casos, da responsabilidade da empresa (24).

Internamente encontram-se procedimentado no Manual das Qualificações alguns pontos que devem ser verificados no decorrer dos testes de qualificação, quer a performance dos testes seja da responsabilidade do fabricante quer da empresa. Contudo, caso não sejam avaliados no protocolo de qualificação do fabricante, é da responsabilidade da GQ elaborar um documento adicional no qual avalia os pontos em falta (24).

### 4.4.1 Qualificação de design

Na etapa de Qualificação de Design encontra-se descrito que dever-se-á demonstrar e documentar que o desenho do equipamento estará em conformidade com os requisitos e com as exigências regulamentares. Deste modo os seguintes pontos devem ser verificados (24):

- A descrição do equipamento;
- A descrição da aplicabilidade pretendida para o equipamento;
- A descrição do ambiente envolvente (local onde o equipamento será instalado);
- A descrição dos materiais de construção (composição e características);
- A presença dos esquemas funcionais, plantas, conexões, planos, desenhos, circuitos, diagramas;
- A verificação que a proposta do fornecedor do equipamento se encontra de acordo com os URS;

- A verificação que a conceção do equipamento se encontra de acordo com as exigências regulamentares.

#### 4.4.2 Testes de aceitação do fabricante

Quando a FAT é aplicável deve ser assegurado que os URS são cumpridos. Como tal, nas instalações do fabricante, os seguintes pontos são verificados (24):

- A revisão das especificações, confrontando os esquemas do equipamento com o mesmo;
- A execução de uma inspeção de segurança ao equipamento, como por exemplo, a inexistência de extremidades cortantes;
- Testemunhar, verificar e documentar os testes efetuados ao equipamento;
- Identificar quais as versões de *software* e *firmware* existentes no equipamento;
- Aprovar o envio do equipamento.

#### 4.4.3 Qualificação de instalação

Nas instalações da Iberfar de forma a se avaliar que o equipamento foi instalado de acordo com as especificações e que nada foi alterado com o transporte do mesmo é, como referido anteriormente realizado o IQ. Nesta etapa terá de ser assegurado sempre que aplicável (24):

- A verificação dos vários componentes do equipamento contra a ordem de compra;
- A verificação da adequabilidade das condições ambientais;
- A verificação dos materiais de construção (composição e características) e qualidade dos acabamentos (soldaduras), contra os respetivos certificados;
- A verificação da correta instalação de componentes, instrumentação, equipamentos, tubagens e serviços/ utilidades, contra os desenhos de engenharia e as especificações;
- A identificação dos instrumentos críticos do equipamento;
- A identificação dos instrumentos não críticos do equipamento;
- Assegurar a calibração da instrumentação associada ao equipamento;
- A verificação dos certificados de calibração dos equipamentos que serão utilizados durante a fase de qualificação de operação;
- A verificação da existência de medidas de segurança;
- A verificação do manual do fabricante e planos de instalação;

- A verificação da lista de lubrificantes disponíveis;
- A confirmação da correta versão do *software* e *firmware*;
- A verificação do repertório do equipamento, isto é, peças instaladas e de reserva, contra listagem facultada (verificação dos números de série, modelo...), assim como identificação dos componentes com prazo de entrega demorado;
- Assegurar o controlo dos sistemas de suporte (elétricos, pneumáticos e hidráulicos).

#### 4.4.4 Qualificação de operação

O OQ deverá ser efetuado só após o término da qualificação da instalação. Devem ser avaliadas as funcionalidades do equipamento e terá de se assegurar, sempre que aplicável (24):

- Os procedimentos de limpeza, de manutenção nomeadamente fichas de manutenção preventiva e inspeção de segurança e de funcionamento já se encontram aprovados ou que ficarão aprovados no decorrer desta etapa;
- A descrição e verificação das gamas de funcionamento e dos critérios de aceitação para cada parâmetro crítico para o equipamento;
- Todos os alarmes e autocontrolos funcionam;
- Os parâmetros são nas condições normais de funcionamento, nos limites operacionais superiores e inferiores e/ ou nas condições definidas como pior caso;
- A formação dos utilizadores.

É de salientar que a formação aos utilizadores do equipamento deve ser realizada sempre pelo fabricante ou pelo seu representante, independentemente de os serviços de qualificação terem sido ou não adquiridos.

#### 4.4.5 Validação de *software*

Com a evolução da tecnologia, é cada vez mais recorrente que um equipamento detenha *software* ou *firmware* que comande a execução das diversas operações analíticas e de produção. Nessas circunstâncias é então realizada a validação de *software* que pode decorrer em simultâneo ou posteriormente às etapas anteriores. Deste modo para além de se assegurar a funcionalidade do equipamento por intermédio do *software/ firmware*, deve-se definir os seguintes pontos por forma a se cumprir com a legislação em vigor, nomeadamente e sempre que aplicável (24):

- Definição de diferentes níveis de acesso consoantes as responsabilidades presentes na área;
- Atribuição das permissões a cada um dos níveis de acesso;
- Criação de utilizadores individuais e distribuição dos mesmos pelos vários níveis de acesso;

- Garantir a presença de *audit trail* com registo de alterações;
- Definição e implementação das políticas de sistema tais como: passwords complexas, renovação obrigatória da mesma, bloqueio de utilizadores após determinado número de tentativas de acesso incorretas entre outros;
- Testes que comprovem a adequabilidade e funcionalidade das etapas atrás definidas.

#### 4.4.6 Qualificação de performance

Finalmente a qualificação de desempenho deve ser efetuada de forma a se avaliar o funcionamento do equipamento em ambiente de produção/análise. Como tal, deve-se assegurar (24):

- Os testes usam os materiais de produção, produtos simulados (placebos) ou substitutos qualificados (água, por exemplo), que provem ter um comportamento equivalente, sob as condições normais de funcionamento;
- Os testes incluem toda a gama operacional dos processos a que se destinam.

#### 4.4.7 Relatório final

No final das atividades de qualificação, deve ser emitido um relatório com a descrição das mesmas. A Iberfar possui também um impresso interno onde são descritas essas mesmas atividades com as devidas conclusões. O relatório poderá surgir numa versão preliminar, ou final.

Nas versões preliminares liberta-se o equipamento de modo condicional, deve ser assegurado que as etapas de IQ, OQ e validação de *software* devem estar concluídas. Estas situações ocorrem quando a fase do PQ se encontra por elaborar ou quando existam planos de ação/ oportunidades de melhoria com tarefas por concluir. Quando ocorre o término quer do PQ quer das tarefas é emitido o relatório final. Este deve ser assinado por todas as partes interessadas e intervenientes no processo de qualificação (24).

Os planos de ação ou oportunidades de melhoria surgem quando algum dos pontos a serem avaliados descritos anteriormente apresenta algum resultado não conforme. Consoante a criticidade dos mesmos, são então abertos planos de ação de cariz obrigatório ou oportunidades de melhoria de carácter facultativo que se traduzem em tarefas que tem o objetivo de retificar o que não se encontra de acordo com os requisitos do processo, dos legais, ou do cliente (24).

### 4.5 Validação e transferência de métodos analíticos

As validações e transferências de métodos analíticos são da responsabilidade do Laboratório do Controlo de Qualidade. Quando existe um novo equipamento, como já referido anteriormente, os

métodos que irão ser desempenhados devem ser devidamente validados ou transferidos, no caso de as análises serem efetuadas em laboratórios externos. As validações ou transferências podem ser incluídas na qualificação do equipamento na etapa do PQ (24).

O departamento do Controlo de Qualidade detém, deste modo, um procedimento interno que descreve a planificação, o tratamento de resultados e os critérios de aceitação usados para as validações e transferências dos métodos analíticos (34).

Nas validações de métodos analíticos, primeiramente é definida a categoria do novo ensaio segundo as descritas no subcapítulo 3.6. A categoria 1 classificada como identificação e quantificação de componentes da amostra, a categoria 2 para deteção ou quantificação de impurezas ou a categoria 3 que consiste numa técnica analítica para a determinação de testes de desempenho. Com base nessas mesmas categorias são então determinados as características a avaliar na performance do ensaio (34).

Segundo o procedimento interno e os referenciais normativos, como identificado anteriormente na tabela 1, as características são: a exatidão, a precisão, a especificidade, o limite de deteção, o limite de quantificação, a linearidade e por fim o *range* (34).

Para se avaliar a especificidade do método comparam-se os resultados de amostras com e sem o analito de interesse, na presença e ausência de componentes da amostra nomeadamente impurezas, produtos de degradação entre outros (34).

No que se refere ao estudo da linearidade preparam-se, no mínimo, 5 soluções contendo apenas o analito de interesse, a 5 níveis de concentração e analisadas em triplicado, no sentido crescente de concentrações (34).

Os resultados são representados graficamente (concentração do analito versus resposta analítica) com indicação da equação da reta e tratados estatisticamente recorrendo ao método dos mínimos quadrados. São determinados os coeficientes de determinação ( $r^2$ ) e de correlação ( $r$ ).

As gamas de trabalho encontram-se procedimentadas consoante os ensaios, tabela 7 (34).

**Tabela 9- Ensaio vs. Gama de trabalho (34)**

<b>Ensaio</b>	<b>Gama de Trabalho</b>
Doseamento da substância ativa	80-120% da concentração nominal
Uniformidade de conteúdo	70-130%
Dissolução	±20% da especificação definida (produto de libertação imediata) ±20% de cada limite parcial de dissolução (produto de libertação controlada)
Quantificação de impurezas	100±15% da especificação



A precisão do método é uma característica que pode ser avaliada através do estudo da repetibilidade, precisão intermédia e reprodutibilidade.

A exatidão é demonstrada através de 3 determinações (replicados) a 3 níveis de concentração. Esta característica é estudada somente em ensaios de quantificação. Utiliza-se placebo no qual se adicionam quantidades conhecidas de analito.

Para determinar o limite de deteção encontra-se procedimentado que são preparadas soluções de concentração cada vez menores de analito e, por avaliação visual, estabelece-se o limite mínimo de concentração que o método deteta. O limite de deteção deve ser 3 vezes superior ao ruído (34).

O limite de quantificação por sua vez é determinado analisando várias amostras com concentrações conhecidas próximas, mas superiores ao limite de deteção. Estabelece-se o limite mínimo de concentração de analito que o método consegue quantificar com uma aceitável precisão e exatidão. O limite de quantificação deverá ser 10 vezes superior ao ruído (34).

As características do método podem ser expressas em termos de coeficiente de variação ou desvio padrão relativo (CV ou RSD) e calculada da seguinte forma, equação 1 (34):

**Equação 1** - Coeficiente de variação

$$\%CV \text{ ou } RSD = \frac{S}{\bar{X}}$$

Onde:

S = Desvio padrão amostra

$\bar{x}$  = Média das respostas

Outro modo de avaliar as características do método é através da percentagem (%) de recuperação de acordo com as seguintes expressões (equação 2 ou 3) (34):

**Equação 2** - Taxa de recuperação através da massa

$$\% \text{ Recuperação} = \frac{X_m}{\mu} \times 100$$

Onde:

$X_m$  = Quantidade de analito obtida

$\mu$  = Quantidade de analito pesada

**Equação 3** - Taxa de recuperação através da concentração

$$\% \text{ Recuperação} = \frac{C}{C_t} \times 100$$

Onde:

C = Concentração obtida

$C_t$  = Concentração teórica

Na tabela 8 encontram-se as características do método que devem ser avaliadas e os respetivos critérios de aceitação. Em métodos cromatográficos, como já anteriormente referido, é realizada a verificação da adequabilidade do sistema antes de ser analisado o método, no quadro seguinte também se encontram os critérios de aceitação do mesmo (34).

**Tabela 10 - Parâmetro de validação e respetivos critérios de aceitação (34)**

<b>Parâmetro de validação</b>	<b>Cálculos</b>	<b>Crítérios de aceitação</b>
Adequabilidade do sistema	Nº pratos teóricos (N) Fator de simetria (T) Resolução entre picos (RS) Coeficiente de variação (CV) das áreas dos picos	$N > 2000$ $T < 2,0$ $RS > 1,5$ $CV \text{ áreas} \leq 2\%$
Seletividade	O método deverá conseguir identificar o analito de interesse, isolá-lo da matriz que o compõe e quantificá-lo (se aplicável). No caso da cromatografia nenhum dos componentes da matriz deverá apresentar um pico ao mesmo tempo de retenção do analito e se apresentar a sua área deverá ser inferior a 0,5% da área do pico da solução de referência.	
Linearidade	Coeficiente de Correlação (r)	$r \geq 0,995$
Repetibilidade do Sistema	CV das respostas da mesma solução	$CV \leq 2\%$
Repetibilidade do Método	CV das respostas da mesma solução CV das respostas de todas soluções (CV método)	$CV \text{ mesma solução} \leq 2\%$ $CV \text{ rep método} \leq 2\%$
Precisão Intermédia	CV das respostas da mesma solução CV das respostas de todas soluções (CV global)	$CV \text{ mesma solução} \leq 2\%$ $CV_{\text{global}} \leq 3\%$
Rigor	CV das respostas da mesma solução % de recuperação de cada solução	$CV \text{ mesma solução} \leq 5\%$ De acordo com o a tabela 7

No caso das transferências de um método analítico entre laboratórios, devem-se validar as características de exatidão e da precisão do método. Devem ser avaliados por dois analistas da Iberfar 3 lotes.

Para a precisão do método, no caso das transferências analíticas, a avaliação entre analistas calcula-se o rácio entre analistas obtida pela seguinte equação, equação 4 (34):

**Equação 4** - Rácio entre analistas (precisão intermédia)

$$\%racao\ entre\ analistas = \frac{m\u00e9dia\ analista\ 1}{m\u00e9dia\ analista\ 2} \times 100$$

Para as avaliações entre os laboratórios calcula-se a diferença através da seguinte equação, equação 5 (34):

**Equação 5** - Diferença entre laboratórios (reprodutibilidade)

$$\%Diferen\u00e7a\ entre\ laboratorios = \frac{(x - Resultado\ do\ laboratorio\ externo)}{Resultado\ do\ laboratorio\ externo} \times 100$$

Onde:

$x$  =média dos resultados obtidos

Os critérios de aceitação para as avaliações anteriormente descritas estão na tabela 9 (34).

**Tabela 11** – Critérios de aceitação para as transferências de métodos analíticos

Parâmetro de validação	Critérios de aceitação
Reprodutibilidade (do mesmo analista)	$\%CV//\%RSD \leq 7.5\%$
Precisão intermédia (Rácio entre analistas)	$100 \pm 15\%$
Rigor (Diferença entre laboratórios)	$\leq 15\%$

Finalmente encontra-se descrito também no procedimento interno como deve ser elaborado o relatório da validação ou transferência do método analítico. Geralmente o relatório é anexado, quando aplicável, ao PQ quando ocorre a qualificação de um equipamento.

## 5. Trabalho desenvolvido e resultados obtidos

Como anteriormente referido, o objetivo do projeto consiste na aquisição e qualificação de um cromatógrafo em fase gasosa, bem como da instalação de um sistema de fornecimento de gases para o funcionamento do mesmo. Este investimento possui o propósito de realizar as análises internamente na Iberfar de modo eficiente e igualmente eficaz.

Para assegurar o funcionamento de um cromatógrafo em fase gasosa que cumpra os requisitos dos métodos analíticos e com as exigências da farmacopeia é necessário que o mesmo seja fornecido com gases nomeadamente de azoto e hélio como gases de arraste e de hidrogénio e ar reconstituído como gases para os detetores, todos com elevada pureza. Para tal, uma linha deve abastecer o equipamento com toda a instrumentação necessária como válvulas, manómetros que regulam o caudal (manoredutor) e manómetros de indicação. Adicionalmente a linha deve ser construída com material que não comprometa a pureza dos gases de forma estanque.

O cromatógrafo em fase gasosa, por sua vez, deve dispor de pelo menos um amostrador, um injetor, um forno, um detetor e um sistema de aquisição de dados. No caso da Iberfar, alguns dos métodos analíticos exigem que um dos amostradores seja do tipo *Headspace*. No caso do sistema de aquisição de dados, a empresa detém já outros cromatografos com um sistema instalado, no caso da Iberfar o *Empower*, pelo que foi decidido que seria apenas adquirido um módulo extra com as licenças para tratar os dados provenientes do novo equipamento.

Os trabalhos iniciaram-se após uma reunião com elementos das devidas áreas interessadas, nomeadamente o Controlo de Qualidade (CQ), a Garantia da Qualidade (GQ), o Serviço de Segurança e Ambiente (SA), o Serviço de Manutenção (MAN) e o Serviço de Informática (SI), de forma a serem estabelecidas as tarefas pelas quais seriam responsáveis. As tarefas da responsabilidade do fornecedor foram também estipuladas na reunião inicial.

Na tabela 10 estão descritas as tarefas definidas e as respetivas áreas responsáveis. É de salientar que algumas das tarefas podem ser executadas por várias áreas em conjunto.

**Tabela 12** - Tarefas e áreas responsáveis no decorrer da qualificação

Tarefa	Área responsável
1. Identificação e definição dos requisitos necessários para a linha de fornecimento dos gases e para o cromatografo gasoso.	CQ, GQ, SA, MAN, SI
2. Identificação e definição dos riscos associados para a linha de fornecimento dos gases e para o cromatografo gasoso.	CQ, GQ, SA, MAN, SI
3. Solicitar orçamentos para instalação da linha de fornecimento dos gases.	CQ, MAN

**Tabela 13** - Tarefas e áreas responsáveis no decorrer da qualificação (continuação)

<b>Tarefa</b>	<b>Área responsável</b>
4. Identificação e definição dos requisitos necessários para a linha de fornecimento dos gases e para o cromatografo gasoso.	CQ, GQ, SA, MAN, SI
5. Identificação e definição dos riscos associados para a linha de fornecimento dos gases e para o cromatografo gasoso.	CQ, GQ, SA, MAN, SI
6. Solicitar orçamentos para instalação da linha de fornecimento dos gases.	CQ, MAN
7. Solicitar orçamentos de equipamentos de GC.	CQ
8. Avaliação dos orçamentos e escolha do fornecedor das linhas de fornecimento dos gases.	CQ, MAN
9. Avaliação dos orçamentos e escolha do equipamento.	CQ
10. Aquisição da linha de fornecimento dos gases.	CQ, MAN
11. Aquisição do equipamento de GC.	CQ
12. Aquisição das licenças referentes ao sistema de aquisição de dados ( <i>Empower</i> ).	CQ, SI
13. Instalação da linha de fornecimento dos gases.	Fornecedor
14. Criação da documentação de qualificação de instalação, operação da linha dos gases.	GQ
15. Execução da qualificação instalação, de operação da linha dos gases.	Fornecedor, CQ, GQ
16. Revisão da documentação de qualificação de instalação, operação da linha dos gases.	GQ
17. Emissão do relatório de libertação condicionada da linha do gases.	GQ
18. Avaliar a necessidade de intervenção na área de trabalho do CQ para o equipamento GC – infraestrutura física e dar inicio à mesma.	CQ, MAN

**Tabela 14** - Tarefas e áreas responsáveis no decorrer da qualificação (continuação)

<b>Tarefa</b>	<b>Área responsável</b>
<b>19.</b> Avaliar a necessidade de intervenção na área de trabalho do CQ para o equipamento GC – infraestrutura informática e dar início à mesma..	CQ, SI
<b>20.</b> Entrega e instalação do equipamento GC.	Fornecedor
<b>21.</b> Execução da qualificação instalação e de operação do equipamento GC.	Fornecedor, GQ
<b>22.</b> Execução da qualificação – validação do <i>software</i> do equipamento GC.	Fornecedor, GQ
<b>23.</b> Revisão da documentação de qualificação de instalação e de operação do equipamento GC.	GQ
<b>24.</b> Revisão da documentação de qualificação – validação do <i>software</i> do equipamento GC.	GQ
<b>25.</b> Criação da documentação de testes adicionais à qualificação de instalação e de operação do equipamento GC, caso aplicável.	GQ
<b>26.</b> Execução dos testes adicionais à qualificação de instalação e de operação do equipamento GC, caso aplicável.	CQ, GQ
<b>27.</b> Revisão da documentação dos teste adicionais à qualificação de instalação e de operação do equipamento GC, caso aplicável.	GQ
<b>28.</b> Emissão do relatório de libertação condicionada do equipamento GC.	GQ
<b>29.</b> Criação da documentação de qualificação de perfomance da linha de fornecimento dos gases.	GQ
<b>30.</b> Criação da documentação de qualificação de perfomance do equipamento GC. Definido que seria a transferência do metodo analítico.	GQ, CQ
<b>31.</b> Execução da qualificação de perfomance da linhas dos gases.	CQ, CQ
<b>32.</b> Execução da qualificação de perfomance do equipamento GC.	CQ, GQ

**Tabela 15** - Tarefas e áreas responsáveis no decorrer da qualificação (continuação)

<b>Tarefa</b>	<b>Área responsável</b>
1. Revisão da documentação de qualificação de performance da linha de fornecimento dos gases.	GQ
2. Revisão da documentação de qualificação de performance do equipamento GC.	GQ
3. Emissão do relatório de libertação final da linha de fornecimento dos gases.	GQ
4. Emissão do relatório de libertação final do equipamento GC.	GQ

## 5.1 Definição dos requisitos de utilizador

Primeiramente foi realizada uma avaliação de parâmetros do processo e dos métodos onde o sistema de fornecimento de gases e equipamento iriam operar e também dos referenciais normativos, nomeadamente a farmacopeia europeia, legislação *etc.*

Posteriormente foram então definidos os URS num impresso interno com todas as partes interessadas referidas na tabela 10. No presente projeto os requisitos da linha dos gases e para o equipamento de cromatografia gasosa foram elaborados em impressos diferentes.

### 5.1.1 Linha de fornecimento dos gases

No caso da linha de gases, os requisitos decididos encontram-se descritos na tabela 11 e foram obtidos do anexo 1.

**Tabela 16** - Requisitos para o sistema de fornecimento de gases

<b>Tipo de requisito</b>	<b>Requisito</b>	<b>Classificação</b>
Operacionais	1. Linhas de gases, independentes, com capacidade de fornecimento dos seguintes gases: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hélio;</li><li>• Azoto;</li><li>• Hidrogénio;</li><li>• Ar reconstituído.</li></ul>	Obrigatório
Operacionais	2. Terá de se assegurar a pureza dos gases, hélio, azoto, hidrogénio, ar reconstituído.	Obrigatório

<b>Tipo de requisito</b>	<b>Requisito</b>	<b>Classificação</b>
Operacionais	3. O material de construção das linhas de gases tem de ser, no mínimo, em aço inoxidável 304.	Obrigatório
Operacionais	4. Existência de postos de fornecimento de gás individuais.	Obrigatório
Operacionais	5. Para cada tipo de gás terão de estar instaladas, no mínimo, 2 botijas para que uma sirva de <i>Backup</i> .	Obrigatório
Operacionais	6. Cada posto de fornecimento de gás tem de possuir válvula de corte.	Obrigatório
Operacionais	7. Cada posto de fornecimento de gás tem de possuir manómetro redutor, com ajuste entre 2 e 10 bar.	Obrigatório
Operacionais	8. Os postos de fornecimento têm de permitir ligação de tubos 1/8”.	Obrigatório
Operacionais	9. Para cada gás terá de existir um aviso antecipado da necessidade de intervenção para manter o fornecimento de gás.	Obrigatório
Operacionais	10. Sistema de rampa semiautomática para seleção da 2ª garrafa, sem falha no abastecimento.	Obrigatório
Desempenho	11. Garante caudal mínimo no posto de fornecimento de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hélio 200ml/min;</li> <li>• Azoto 1000ml/min;</li> <li>• Hidrogénio 200ml/min;</li> <li>• Ar reconstituído 1000ml/min.</li> </ul>	Obrigatório
Interface com o utilizador	12. Sistema de alarme, colocado no laboratório com alerta da pressão do gás.	Obrigatório
Interoperabilidade	13. Sistema com capacidade de manter os requisitos de pureza dos gases indicados para GC.	Obrigatório
Documentação	14. O fornecedor da linha de gases terá de facultar os manuais de utilização.	Obrigatório
Documentação	15. O fornecedor da linha de gases terá de facultar o desenho técnico da instalação.	Benéfico
Documentação	16. O fornecedor da linha de gases terá de facultar os diagramas das tubagens e instrumentação (P&ID).	Benéfico
Documentação	17. O fornecedor da linha de gases terá de facultar os certificados dos materiais de construção das tubagens.	Obrigatório



<b>Tipo de requisito</b>	<b>Requisito</b>	<b>Classificação</b>
Documentação	18.O fornecedor da linha de gases terá de facultar o certificado de estanquicidade da linha.	Obrigatório
Documentação	19.O fornecedor da linha de gases terá de facultar os protocolos de qualificação do sistema: IQ e OQ.	Benéfico
Ambientais	20.O fornecedor deverá ter certificação ambiental.	Benéfico
Manutenção	21.Garantia de 1 ano.	Obrigatório
Manutenção	22.O fornecedor terá de garantir a assistência, manutenção e qualificação do equipamento por um período mínimo de 5 anos.	Obrigatório
Segurança	23.As botijas deverão ser armazenadas num local coberto.	Obrigatório
Segurança	24.A zona de armazenamento das botijas deve estar protegida de condições extremas de temperatura.	Obrigatório
Segurança	25.A zona de armazenamento das botijas tem de ser ventilada.	Obrigatório
Segurança	26.Na zona de armazenamento das botijas não devem existir materiais combustíveis.	Obrigatório
Segurança	27.A zona de armazenamento das botijas deve ter acesso controlado.	Obrigatório
Segurança	28.As tubagens não podem apresentar zonas pontiagudas.	Obrigatório
Segurança	29.Tem de se assegurar a estanquicidade das diferentes linhas de gases.	Obrigatório
Legal	30.Para cada tipo de gás, o topo de cada botija terá de estar pintado com uma cor característica e única.	Obrigatório
Legal	31.Cada botija deverá apresentar certificado de conformidade.	Obrigatório
Legal	32.Cada válvula deverá apresentar certificado de conformidade.	Obrigatório
Legal	33.Cada manoredutor (posto de abastecimento) deverá apresentar certificado de conformidade.	Obrigatório

<b>Tipo de requisito</b>	<b>Requisito</b>	<b>Classificação</b>
Legal	34.Cada manómetro indicador deverá apresentar certificado de conformidade.	Benéfico
Adicional	35.Todos os manómetros redutores devem apresentar um estado de calibração válido.	Benéfico
Adicional	36.Todas as tubagens têm de ser identificadas com o tipo de gás que transportam.	Obrigatório
Adicional	37.A direção do fluxo do gás tem de estar identificada nas tubagens.	Obrigatório
Adicional	38.O fornecedor do sistema deverá ser capaz de realizar uma ação de formação adequada ao bom funcionamento do sistema.	Obrigatório

No total, foram determinados 38 requisitos, 10 relativos à operacionalidade da linha, 1 de performance, 1 referente à interface com o utilizador e 1 de interoperabilidade, 6 referentes à documentação requisitada ao fornecedor, 1 alusivo a requisitos ambientais do fornecedor, 2 relativos à manutenção que o fornecedor deve assegurar, 7 requisitos de segurança e 5 requisitos legais. Foram ainda definidos 4 requisitos adicionais. No que se refere a requisitos de segurança eletrónica não foram definidas exigências.

Para a instalação da linha de fornecimento de gases apenas 6 requisitos foram considerados benéficos e os restantes 32 obrigatórios. Todos os de carácter obrigatório são posteriormente avaliados e testados no decorrer da qualificação da linha dos gases.

### 5.1.2 Cromatógrafo em fase gasosa

No que se refere ao equipamento de cromatografia gasosa as exigências estabelecidas encontram-se na tabela 12 e foram obtidas do anexo 2.

**Tabela 17** - Requisitos para o equipamento de cromatografia gasosa

<b>Tipo de requisito</b>	<b>Requisito</b>	<b>Classificação</b>
Operacionais	1. Cromatógrafo em fase gasosa equipado com dois Injetores Split/ Splitless.	Obrigatório
Operacionais	2. Cromatógrafo em fase gasosa equipado com dois Detetores FID.	Obrigatório

Tipo de requisito	Requisito	Classificação
Operacionais	3. Cromatógrafo em fase gasosa equipado com Autosampler.	Obrigatório
Operacionais	4. Autosampler com capacidade para mais de 40 vials (2ml).	Obrigatório
Operacionais	5. Cromatógrafo em fase gasosa equipado com <i>Headspace</i> .	Obrigatório
Operacionais	6. <i>Headspace</i> com amostrador com capacidade para mais de 20 vials (20ml).	Obrigatório
Operacionais	7. Reduzida interação homem-máquina: Utilização do <i>Headspace</i> e Injeção com Autosampler sem necessidade de intervenção no equipamento, para além da troca de coluna.	Obrigatório
Operacionais	8. Sistema cromatográfico controlado através do <i>software Empower</i> .	Obrigatório
Operacionais	9. Recomendado para trabalhar com gases de pureza: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hélio &gt; 99.9995%;</li> <li>• Azoto &gt; 99.9995%;</li> <li>• Hidrogénio &gt; 99.9995%;</li> <li>• Ar reconstituído “Zero grade”.</li> </ul>	Obrigatório
Operacionais	10. Possuir filtros de humidade e compostos orgânicos imediatamente antes da ligação ao equipamento.	Obrigatório
Operacionais	11. Possibilidade de alternar o gás de arraste entre Hélio e Azoto, através de uma válvula.	Obrigatório
Operacionais	12. Amostrador automático (líquidos) com volumes variáveis entre 0.1µl e 50µl.	Obrigatório
Operacionais	13. Amostrador com lavagem automática da seringa.	Obrigatório
Operacionais	14. Amostrador com controlo de velocidade de injeção de acordo com as propriedades da amostra.	Obrigatório
Operacionais	15. <i>Headspace</i> com controlo independente da pressão do frasco e da cabeça da coluna.	Obrigatório
Operacionais	16. <i>Headspace</i> com controlo de temperatura de frasco até pelo menos 150°C.	Obrigatório
Operacionais	17. Controlo de temperatura de <i>transfer line</i> até pelo menos 200°C.	Obrigatório

<b>Tipo de requisito</b>	<b>Requisito</b>	<b>Classificação</b>
Operacionais	18. <i>Headspace</i> com termostatização para mais de 6 amostras em simultâneo.	Obrigatório
Operacionais	19. <i>Headspace</i> com controlo de tempo de equilíbrio de amostras independente do tempo de corrida.	Obrigatório
Operacionais	20. <i>Headspace</i> com controlo do volume de injeção.	Obrigatório
Operacionais	21. <i>Headspace</i> com controlo do tempo de injeção.	Obrigatório
Operacionais	22. <i>Headspace</i> com sistema de agitação do frasco.	Obrigatório
Operacionais	23.Injetor Split/ Splitless com razões de split ajustáveis por válvula eletrónica.	Obrigatório
Operacionais	24.Controlo eletrónico da pressão do gás de arraste para permitir trabalhar em fluxo controlado ou pressão controlada.	Obrigatório
Operacionais	25.Permite operar com colunas capilares com diâmetros de 50 µm a 530 µm .	Obrigatório
Operacionais	26.Design do liner específico para baixa reatividade para amostras sensíveis.	Obrigatório
Operacionais	27.Possibilidade de utilização de diversos tipos de liners, de acordo com a opção de trabalho.	Obrigatório
Operacionais	28.Controlo de temperatura de forno até pelo menos 400°C.	Obrigatório
Operacionais	29.Controlo de temperatura do forno entre a temperatura ambiente +10°C e 450°C.	Obrigatório
Operacionais	30.Possibilidade de instalação simultânea de 2 colunas capilares.	Obrigatório
Operacionais	31.Detector FID dotado de sistema eletrónico de controlo e programação pneumática.	Obrigatório
Operacionais	32.Detector FID com controlo automático dos fluxos de hidrogénio e ar.	Obrigatório
Operacionais	33.Detector FID com compensação e manutenção automática da ionização do detetor.	Obrigatório

Tipo de requisito	Requisito	Classificação
Operacionais	34. Temperatura de trabalho do detetor até pelo menos 450°C.	Obrigatório
Operacionais	35. Deteção de chama apagada e reignição automática.	Obrigatório
Performance	36. Amostrador com reprodutibilidade <0.5%RSD.	Obrigatório
Performance	37. Permite razões de split $\geq 5000:1$ .	Obrigatório
Performance	38. Repetibilidade dos tempos de retenção melhor que 0,008% RSD ou 0,0008 min.	Obrigatório
Performance	39. Resolução de temperatura: 0,1°C.	Obrigatório
Performance	40. Uniformidade de temperatura no forno: < 2°C.	Obrigatório
Performance	41. Repetibilidade das áreas: < 1%.	Obrigatório
Performance	42. Mínimo detetável: $\leq 3 \times 10^{-12}$ g Carbono.	Obrigatório
Performance	43. Linearidade: $\geq 10^7$ .	Obrigatório
Interface com o utilizador	44. Controlo total do sistema através do sistema <i>Empower</i> .	Obrigatório
Interface com o utilizador	45. Cromatógrafo com painel de controlo que possibilite efetuar ações de manutenção e/ou pré-acondicionamento do equipamento.	Obrigatório
Interoperabilidade	46. Ligação ao sistema <i>Empower</i> .	Obrigatório
Segurança eletrónica	47. O <i>software</i> terá de permitir a definição de diferentes níveis/ grupos de acesso.	Obrigatório
Segurança eletrónica	48. O <i>software</i> terá de permitir a criação de utilizadores individuais (nome de utilizador + palavra-passe), a distribuir pelos diferentes níveis/ grupos de acesso.	Obrigatório
Segurança eletrónica	49. O <i>software</i> terá de possibilitar associar os utilizadores individuais aos diferentes níveis/ grupos de acesso.	Obrigatório

Tipo de requisito	Requisito	Classificação
Segurança eletrónica	50.O nome de utilizador terá de ser único.	Obrigatório
Segurança eletrónica	51.O <i>software</i> deverá desligar automaticamente uma conta de utilizador após um determinado período de inatividade.	Benéfico
Segurança eletrónica	52.O <i>software</i> deverá recordar a palavra-passe, solicitando a introdução de uma palavra-passe diferente das 3 anteriores.	Benéfico
Segurança eletrónica	53.O <i>software</i> terá de permitir a criação de palavras-passe com um mínimo de 8 caracteres.	Obrigatório
Segurança eletrónica	54.O <i>software</i> deverá permitir a criação de palavra-passe complexas (por exemplo, caracteres alfanuméricos, distinção entre maiúsculas e minúsculas, entre outras).	Benéfico
Segurança eletrónica	55.A palavra-passe deverá apresentar uma validade mínima de 1 dia.	Benéfico
Segurança eletrónica	56.Consoante o nível de acesso, o <i>software</i> deverá permitir atribuir ou não a obrigatoriedade de renovação da palavra-passe.	Benéfico
Segurança eletrónica	57.O <i>software</i> terá de permitir a criação de palavras-passe com renovação automática.	Benéfico
Segurança eletrónica	58.O <i>software</i> deverá bloquear uma conta de utilizador após pelo menos 3 tentativas consecutivas de introdução incorreta da palavra-passe.	Benéfico
Segurança eletrónica	59.O <i>software</i> terá de apresentar registo de auditoria ( <i>audit trail</i> ).	Obrigatório
Segurança eletrónica	60.O <i>audit trail</i> terá de incluir todas as atividades relevantes (por exemplo, acesso ao <i>software</i> , alteração de políticas de sistema, alteração de parametrizações, entre outras).	Obrigatório
Segurança eletrónica	61.O <i>audit trail</i> terá de apresentar a alteração efetuada, quem executou (nome de utilizador) e quando foi executada (data e hora).	Obrigatório
Segurança eletrónica	62.O <i>audit trail</i> deverá apresentar a alteração efetuada (antes versus depois), quem executou (nome de utilizador) e quando foi executada (data e hora).	Benéfico
Segurança eletrónica	63.O <i>audit trail</i> deverá associar a uma alteração efetuada a respetiva justificação.	Benéfico
Segurança eletrónica	64.O <i>software</i> não deverá permitir a eliminação dos dados gerados.	Obrigatório
Documentação	65.O fornecedor do equipamento terá de facultar os manuais de utilização do equipamento.	Obrigatório

<b>Tipo de requisito</b>	<b>Requisito</b>	<b>Classificação</b>
Documentação	66.O fornecedor do equipamento terá de facultar os protocolos de qualificação do equipamento: IQ e OQ.	Obrigatório
Documentação	67.O fornecedor do equipamento terá de facultar a documentação de validação do <i>software</i> : IQ e OQ.	Obrigatório
Documentação	68.O fornecedor do equipamento terá de facultar os registos de formação dos técnicos que executam a instalação e qualificação do equipamento.	Obrigatório
Ambientais	69.O fornecedor deverá ter certificação ambiental.	Benéfico
Manutenção	70.Garantia de 1 ano.	Obrigatório
Manutenção	71.O fornecedor terá de garantir a assistência, manutenção e qualificação do equipamento por um período mínimo de 5 anos.	Obrigatório
Segurança	72.O equipamento terá de apresentar superfícies planas e inexistência de cantos pontiagudos.	Obrigatório
Segurança	73.As zonas aquecidas do equipamento têm de estar protegidas e inacessíveis durante a operação do equipamento.	Obrigatório
Segurança	74.As superfícies que possam estar aquecidas e acessíveis durante as operações de manutenção têm de possuir sinalização de segurança.	Obrigatório
Segurança	75.Corte de energia do aquecimento do forno aquando da abertura da porta.	Obrigatório
Segurança	76.O equipamento deve ter os sistemas de exaustão de gases adaptados para permitir a extração adequada dos gases.	Obrigatório
Segurança	77.As peças móveis e pontiagudas devem estar protegidas, e inacessíveis durante a operação do equipamento.	Obrigatório
Segurança	78.As peças cortantes que possam estar acessíveis durante as operações de manutenção devem ter sinalização de segurança.	Obrigatório
Legais	79.O fornecedor do equipamento terá de facultar o certificado de conformidade CE.	Obrigatório
Legais	80.O fornecedor do equipamento deverá assegurar a conformidade com os requisitos da <i>21CFR Part 11</i> .	Obrigatório
Legais	81.O fornecedor do equipamento deverá assegurar a conformidade com o volume 4 das Boas Práticas de Fabrico, Anexo 11 – sistemas computacionais.	Obrigatório

Tipo de requisito	Requisito	Classificação
Adicionais	82.O fornecedor do equipamento deverá ser capaz de realizar uma ação de formação adequada ao bom funcionamento do equipamento.	Obrigatório

Para o equipamento de cromatografia gasosa foram determinados 82 requisitos dos quais: 35 são do tipo operacional, 8 referentes à performance do equipamento, 2 no que se refere à interface com utilizador, 1 alusivo à interoperabilidade, 18 no que diz respeito à segurança eletrónica do sistema, 4 referentes à documentação requisitada ao fornecedor, 1 alusivo a requisitos ambientais do fornecedor, 2 relativos à manutenção que o fornecedor deve assegurar, 7 requisitos de segurança e 3 exigências legais. Foi ainda definido um requisito adicional.

Neste caso, apenas 10 requisitos foram considerados benéficos e os restantes 72 obrigatórios. Também para estes requisitos de carácter obrigatório são posteriormente avaliados e testados no decorrer da qualificação do equipamento.

## 5.2 Identificação e definição dos riscos

Em simultâneo com a determinação dos URS foi realizada uma avaliação a fim de identificar e definir os novos riscos que podem surgir no processo e na empresa com a aquisição tanto de uma linha de fornecimento de gases como com o equipamento de cromatografia gasosa. Para tal, recorreu-se à ferramenta de análise de modo e efeitos da falha (FMEA). A FMEA é a ferramenta que a empresa Iberfar mais usa para este tipo de avaliações.

Semelhantemente ao que aconteceu na definição dos requisitos de utilizador, a avaliação para identificar e definir os riscos foi realizada em dois impressos internos diferentes. Os critérios e ponderações usados. Bem como os NPR calculados encontram-se descritos anteriormente no subcapítulo 4.3 referente à metodologia.

Para ambas as análises, primeiramente procedeu-se à identificação do risco/modo de falha, de seguida avaliou-se a(s) consequência(s) e, comparando com o critério referente à gravidade, atribuiu-se a devida ponderação. Avaliou-se também a possível causa do referido modo de falha que, comparando-se com a probabilidade de ocorrência concedeu-se a devida ponderação. Finalmente verificou-se os meios de deteção disponíveis para detetar o modo de falha e atribuiu-se o devido valor obtendo-se com a multiplicação das ponderações o valor de NPR. Com os valores decidiu-se implementar ou não ações. A ferramenta FMEA auxilia na previsão do valor de NPR caso se implemente uma ação, ou seja, é realizada uma previsão da eficácia das ações. Como referido, caso não existam ações que diminuam o valor do número de prioridade de risco este risco deve estar em constante monitorização.



### **5.2.1 Linha de fornecimento de gases**

Na tabela 13 apresenta-se a FMEA elaborada para a linha de fornecimento de gases com os modos de falha identificados, com as respectivas características NPR e ações levantadas, obtidos do anexo 3.

**Tabela 18** - FMEA elaborada respeitante à linha de fornecimento de gases

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
1	Entrega dos gases	Qualidade dos gases inferior à especificação	2	Erro fornecedor	1	Utilização de filtros de gases. Observação da linha de base do equipamento	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
2	Entrega dos gases	Qualidade dos gases inferior à especificação	2	Erro fornecedor	1	Utilização de filtros de gases. Mensagens de erro do equipamento	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
3	Operação	Fuga nas linhas de gases	2	Falha na ligação dos bicones	2	Utilização de filtros de gases. Observação da linha de base do equipamento. Periodicidade de	1	4	Risco moderado	Efetuar testes à estanquicidade da ligação sempre que se substitui uma garrafa (verificação da ligação com spray).	2	1	1	2	Risco baixo	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
						troca de garrafas. Testes de estanquicidade de iniciais.				Implementar testes de estanquicidade de periódicos						
4	Operação	Fuga nas linhas de gases	2	Corrosão das tubagens ou soldaduras	1	Utilização de filtros de gases. Observação da linha de base do equipamento. Periodicidade de troca de garrafas. Testes de estanquicidade de iniciais.	1	2	Risco baixo	Efetuar testes à estanquicidade de da ligação sempre que se substitui uma garrafa (verificação da ligação com spray).  Implementar testes de estanquicidade de periódicos	2	1	1	2	Risco baixo	Linha construída em aço 316L.

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
5	Segurança	Fuga nas linhas de gases (N2), na área técnica	2	Falha na ligação dos bicones	1	Periodicidade de troca de garrafas. Testes de estanquicidade de iniciais.	2	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	Apenas existe uma ligação com bicones na área técnica. Devido à dimensão da área técnica o risco de sufocação é minimizado.
6	Segurança	Fuga nas linhas de gases (N2, He), na área técnica	2	Corrosão das tubagens ou soldaduras	1	Periodicidade de troca de garrafas. Testes de estanquicidade de iniciais.	2	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	Devido à dimensão da área técnica o risco de sufocação é minimizado.
7	Segurança	Fuga nas linhas de gases (N2, He), no exterior	1	Falha na ligação dos bicones	1	Periodicidade de troca de garrafas. Testes de estanquicidade de iniciais.	2	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações		
8	Segurança	Fuga nas linhas de gases (N <sub>2</sub> , He), no LCQ		Risco de sufocação	3	Falha na ligação dos bicones	2	Periodicid ade de troca de garrafas. Testes de estanquid dade de iniciais.	2	12	Risco elevado	Avaliar aquisição de oxímetro.	3	1	1	3	Risco baixo	A sala é ventilada. Devido à dimensão da sala o risco de sufocação é minimizad o.
										Implementa r testes de estanquid dade de periódicos								
9	Segurança	Fuga nas linhas de gases (H <sub>2</sub> ), no exterior		Risco de incêndio.	2	Falha na ligação dos bicones, ou corrosão.	1	Periodicid ade de troca de garrafas. Testes de estanquid dade iniciais. Ausência de fontes de ignição.	2	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	No exterior há uma rápida dispersão do gás. Fluxo de gás libertado será baixo.	
10	Segurança	Fuga nas linhas de gases (H <sub>2</sub> ), na área técnica.		Risco de incêndio.	3	Corrosão das tubagens ou soldaduras	1	Periodicid ade de troca de garrafas. Testes de estanquid dade iniciais.	2	6	Risco moderado	Avaliar colocação de detetor de H <sub>2</sub> .	3	1	1	3	Risco baixo	Devido à dimensão da área técnica o H <sub>2</sub> terá uma rápida dispersão, e não há zonas estanques.

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
11	Segurança	Fuga nas linhas de gases (H <sub>2</sub> ), no laboratório	3	Falha na ligação dos bicones, ou corrosão	2	Periodicidade de troca de garrafas. Testes de estanquicidade de iniciais.	2	12	Risco elevado	Implementar testes de estanquicidade de periódicos Avaliar colocação de detetor de H <sub>2</sub> .	3	1	1	3	Risco baixo	Fluxo de gás é muito baixo.
12	Segurança	Rotura da linha de gases (H <sub>2</sub> )	3	Mau manuseamento de equipamentos na proximidade das linhas.	1	Identificação das linhas. Consumo imediato do gás da garrafa.	2	6	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	-
13	Segurança	Fuga na substituição de garrafas de H <sub>2</sub>	3	Erro humano: falta de conhecimento.	1	Periodicidade de troca de garrafas. Formação.	2	6	Risco moderado	Efetuar testes à estanquicidade de da ligação sempre que se substitui uma garrafa (verificação da ligação com spray).	3	1	1	3	Risco baixo	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
14	Segurança	Fuga na substituição de garrafas de H <sub>2</sub>	3	Erro humano: falta de atenção.	2	Periodicidade de troca de garrafas. Formação.	2	12	Risco elevado	Efetuar testes à estanquicidade da ligação sempre que se substitui uma garrafa (verificação da ligação com spray).	3	2	1	6	Risco moderado	-
15	Operacional	Fuga na substituição de garrafas	2	Erro humano: falta de conhecimento.	1	Periodicidade de troca de garrafas. Formação.	2	4	Risco moderado	Efetuar testes à estanquicidade da ligação sempre que se substitui uma garrafa (verificação da ligação com spray). Colocar o processo de substituição de garrafas em procedimento.	2	1	1	2	Risco baixo	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
16	Operacional	Fuga na substituição de garrafas	2	Erro humano: falta de atenção.	2	Periodicidade de troca de garrafas. Formação.	2	8	Risco moderado	Efetuar testes à estanquicidade da ligação sempre que se substitui uma garrafa (verificação da ligação com spray). Colocar o processo de substituição de garrafas em procedimento.	2	1	1	2	Risco baixo	-



Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
17	Operacional	Ligação de garrafas trocadas na central	2	Erro humano: falta de conhecimento.	1	Periodicidade de troca de garrafas. Formação. Paragem do GC. Garrafas e linhas identificadas. As garrafas de H <sub>2</sub> têm ligação incompatível com as restantes.	1	2	Risco baixo	Colocar o processo de substituição de garrafas em procedimento	2	1	1	2	Risco baixo	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
18	Operacional	Ligação de garrafas trocadas na central	2	Erro humano: falta de conhecimento.	2	Periodicidade de troca de garrafas. Formação. Paragem do GC. Garrafas e linhas identificadas. As garrafas de H <sub>2</sub> têm ligação incompatível com as restantes.	1	4	Risco moderado	Colocar o processo de substituição de garrafas em procedimento	2	1	1	2	Risco baixo	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
19	Operacional	Ligação de garrafas trocadas na central	2	Erro humano: falta de atenção.	2	Periodicidade de troca de garrafas. Formação. Paragem do GC. Garrafas e linhas identificadas. As garrafas de H <sub>2</sub> têm ligação incompatível com as restantes.	1	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	-
20	Operacional	Avaria do sistema de indicação de garrafas vazias	2	Avaria da central de controlo	2	Observação visual dos manómetros aquando da substituição de garrafas.	2	8	Risco moderado	Implementar testes de estanquicidade periódicos	2	1	1	2	Risco baixo	

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
21	Operacional	Avaria do sistema de indicação de garrafas vazias	2	Avaria ou ausência de calibração do manómetro	2	Plano anual de calibrações. Observação visual dos manómetros aquando da substituição de garrafas	1	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	-
22	Operacional	Não purgar os flexíveis ao substituir as garrafas	2	Erro humano: falta de conhecimento.	2	Formação. Painel informativo junto à central Verificação dos resultados analíticos.	2	8	Risco moderado	Colocar o processo de substituição de garrafas em procedimento.	2	1	2	4	Risco moderado	-
23	Operacional	Não purgar os flexíveis ao substituir as garrafas	2	Erro humano: falta de atenção.	2	Formação. Painel informativo junto à central Verificação dos resultados analíticos.	2	8	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
24	Segurança	Rotura nas tubagens de H <sub>2</sub>	3	Acidentes naturais: Sismo com destruição das instalações	1	Não existem medidas específicas para este risco	3	9	Risco elevado	Atualizar a Matriz de risco e o Procedimento de emergência interna (fechar garrafas de H <sub>2</sub> em caso de incêndio), com formação.	3	1	3	9	Risco elevado	Não existem opções de ações que mitiguem suficientemente o risco, este deve ser registado e mantido sob revisão permanente. Risco a contemplar na matriz de risco de SST
25	Segurança	Fonte de ignição junto às linhas e garrafas.	3	Acidentes naturais: Tempestade elétrica.	1	Existências de para-raios	1	3	Risco baixo	Atualizar a Matriz de risco e o Procedimento de emergência interna (fechar garrafas de H <sub>2</sub> em caso de incêndio), com formação.	3	1	1	3	Risco baixo	Risco a contemplar na matriz de risco de SST

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequências do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
26	Segurança	Fonte de ignição junto às linhas	3	Incêndio na área técnica	1	Formação e manutenção preventiva das áreas e equipamentos envolvidos. PG-012.	2	6	Risco moderado	Atualizar a Matriz de risco e o Procedimento de emergência interna (fechar garrafas de H <sub>2</sub> em caso de incêndio), com formação.	3	1	2	6	Risco moderado	Risco a contemplar na matriz de risco de SST
27	Segurança	Fonte de ignição junto às linhas	3	Incêndio no LCQ	1	Formação e manutenção preventiva das áreas e equipamentos envolvidos.	2	6	Risco moderado	Atualizar a Matriz de risco e o Procedimento de emergência interna (fechar garrafas de H <sub>2</sub> em caso de incêndio), com formação.	3	1	2	6	Risco moderado	Risco a contemplar na matriz de risco de SST

No total identificaram-se 27 potenciais modos de falha consequentes da instalação da linha de fornecimento de gases bem como as respetivas consequências, causas, meios de deteção e números de prioridade do risco.

Dos potenciais modos de falha determinados, 5 são considerados de risco baixo, 17 risco moderado e finalmente mais 5 são de risco alto.

Deste modo, estipulou-se a implementação de 6 planos de ação com a finalidade de mitigar diversos riscos moderados e altos. Existem alguns planos de ação implementados em potenciais modos de falha considerados de risco baixo pois repetem-se noutros riscos e não apresentaram custos acrescidos à empresa.

É de referenciar que o risco 24 não possui opções de ações que mitigam suficientemente o risco, este será mantido sob revisão permanente.

Na tabela seguinte, tabela 14, encontra-se o resumo das ações determinadas, o respetivo risco e a área responsável.

**Tabela 19** - Ações levantadas oriundas da FMEA da linha de gases e respetiva área responsável

Número da ação	Número do modo de falha	Ação a implementar	Área
1	3, 4, 13, 14, 15, 16	Implementação de testes à estanquicidade da ligação sempre que se substitui uma garrafa (verificação da ligação com spray).	Manutenção
2	3, 4, 8, 11, 20, 22	Implementação de testes de estanquicidade periódicos.	Controlo de Qualidade
3	8	Avaliação da aquisição de um oxímetro.	Controlo de Qualidade
4	10, 11	Avaliação da aquisição de um detetor de hidrogénio (H <sub>2</sub> ).	Controlo de Qualidade
5	15, 16, 17, 18	Colocação do processo de substituição de garrafas em procedimento.	Controlo de Qualidade
6	24, 25, 26, 27	Atualização da Matriz de risco e do Procedimento de emergência interna (fechar garrafas de H <sub>2</sub> em caso de incêndio), com formação.	Segurança e ambiente

Para a ação número 1 e 5 ficou procedimentado a colocação do processo de substituição das garrafas e posterior a realização dos testes de estanquicidade após substituição de uma garrafa. Para ação 2 colocou-se em contrato com o fornecedor a realização dos testes anualmente.

Relativamente à ação 3 e 4 até à data do presente trabalho de projeto ainda não foram tomadas as devida conclusões.

Quanto à ação número 6, a mesma é referente à atualização da matriz de risco, requisito da ISO 45001:2019 – Sistema de gestão de saúde e segurança no trabalho.

### **5.2.2 Equipamento de cromatografia gasosa**

Tal como com a linha dos gases, na tabela 15 apresenta-se a FMEA elaborada com os modos de falha identificados com as respetivas características NPR e ações levantadas para o equipamento de cromatografia em fase gasosa, obtidos do anexo 4.



**Tabela 20** - FMEA elaborada respeitante ao equipamento de cromatografia gasosa

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
1	Requisitos	Falha nos requisitos de utilizador	3	Equipamento não adequado para o uso pretendido - Não realização de análises	1	Realização da qualificação	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	Associação entre requisitos de utilizador e especificações do equipamento
2	Documentação	Falta de procedimento	3	Operação do equipamento, limpeza e manutenção inadequada – Pode gerar resultados não consistentes	1	Rotinas diárias com sobrecarga de trabalho	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
3	Utilidades	Indisponibilidade da utilidade requerida (energia elétrica) para instalação	3	Não utilização do equipamento	1	Erro humano - falta de verificação das especificações do equipamento em confronto com o local a instalar	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
4	Utilidades	Indisponibilidade da utilidade requerida (energia elétrica) para funcionamento	2	Atraso no processo - Não realização de análises	1	Gerador e Uninterruptible Power Supply (UPS)	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
5	Utilidades	Falta de acessibilidade e aos componentes do equipamento	2	Incapacidade de realizar operações, limpezas ou manutenção	1	Erro humano - falta de verificação das especificações do equipamento em confronto com o local a instalar	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
6	Utilidades	Indisponibilidade da ligação às linhas de gases	3	Não utilização do equipamento	1	Erro humano - falta de verificação das especificações do equipamento em confronto com o local a instalar	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
7	Manutenção	Equipamento não incluído no plano de manutenção preventiva	2	Rotinas diárias com sobrecarga de trabalho	1	Realização da qualificação – Verificação na qualificação de operação Manutenção preventivas em contrato com o fornecedor	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	Equipamento é contemplado no plano de manutenção preventiva - em falta a definição de ações futuras (a realizar após a qualificação)
8	Manutenção	Equipamento sem inspeção de segurança	3	Rotinas diárias com sobrecarga de trabalho	1	Realização da qualificação – Verificação na qualificação de operação Inspeções de segurança descritas no sistema ERP	1	3	Risco baixo	Modelo da Inspeção de segurança a criar no sistema de gestão documental	1	1	1	1	Risco baixo	-
9	Operação	Mensagens de erro /Alarmes incorretos	2	Mau funcionamento do equipamento, apresenta mensagens de erro incorretas	2	Realização da qualificação – Verificação na qualificação de operação Manutenção preventivas em contrato com o fornecedor	1	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	Inexistência de histórico

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
10	Operação	Mensagens de erro /Alarmes incorretos	2	Mau funcionamento do equipamento, não apresenta as mensagens	2	Realização da qualificação – Verificação na qualificação de operação. Resultados não consistentes detetados nos critérios de adequabilidade do método analítico (no fim da análise).	2	8	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	Inexistência de histórico
11	Operação	Ineficácia de identificação/quantificação das amostras	3	Não confronto entre os métodos analíticos existentes e as especificações do equipamento (não realização de requisitos de utilizador)	1	Realização da qualificação – Verificação na qualificação de desempenho. Validação de todos os métodos analíticos.	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
12	Software	Níveis de acesso dos utilizadores incorretos	3	Erro humano – Falta de conhecimento	1	Realização da qualificação – Validação de <i>software</i>	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	<i>Software Empower</i> , já existente na organização e está devidamente qualificado

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
13	Software	Níveis de acesso dos utilizadores não atribuídos	3	Incumprimento dos requisitos regulamentares de integridade dos dados	1	Não confronto entre 21 CFR part 11 existentes e as especificações do equipamento (não realização de requisitos de utilizador)	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	Software Empower, já existente na organização e está devidamente qualificado
14	Software	Impossibilidade de ligação entre equipamento e software	3	Não utilização do equipamento	2	Não confronto entre funcionamento do software (hardware/software) e as especificações do equipamento (requisitos de utilizador)	1	6	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	-
15	Software	Impossibilidade de ligação entre equipamento e software	3	Não utilização do equipamento	1	Não realização atempada de requisitos de utilizador	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
16	Operaciona 1	Pressão de gases não corresponde à gama de trabalho (excesso e falta)	2	Falha no fornecimento das linhas de gases	2	Controladores de gases do equipamento Alarmes das garrafas presentes na linha Manoredutores de controle na linha de gases Resultados não consistentes observados visualmente Qualificação da linha de gases	1	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	Análise de risco- Linha de gases Quando resultados são não consistentes não há libertação do produto
17	Operaciona 1	Temperatura fora de especificação de trabalho	2	Avaria do equipamento	2	Manutenções preventivas Mensagem de erro do sistema	1	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	Inexistência de histórico

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
18	Operacional 1	Temperatura fora de especificação de trabalho	2	Desgaste no isolamento	1	Manutenções preventivas Mensagem de erro do sistema	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
19	Operacional 1	Temperatura fora de especificação de trabalho	2	A porta do forno fechada incorretamente	1	Sistema de segurança do equipamento – Não começa o ensaio sem a porta fechada corretamente Mensagem de erro do sistema (temperatura e porta aberta)	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
20	Operacional 1 - Detetor	Não deteção dos picos	2	Avaria no detetor	1	Manutenções preventivas Mensagem de erro do sistema	1	4	Risco moderado	-	-	-	-	-	-	O equipamento possui dois detetores iguais, podendo um ser alternativa do outro.

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controle disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
21	Operaciona 1 - Detetor	Linha de base incorreta	2	Pureza dos gases de arraste ou do detetor inferior	1	Contrato com o fornecedor contempla a obrigatoriedade de determinada pureza dos gases Filtros adicionais nas linhas de gases	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	Quando resultados são não consistentes não há libertação do produto
22	Operaciona 1 - Detetor	Linha de base incorreta		Pequenas fugas na coluna ou no injetor	2	Critérios de adequabilidade do método analítico (no fim da análise)	2	8	Risco moderado	Operações de manutenção de rotina incluídas em procedimento e na formação de analistas	2	2	2	8	Risco moderado	Inexistência de histórico, deste modo seguiu-se uma abordagem mais conservadora. Na próxima revisão da análise de risco, já com histórico, o risco será revisto e serão tomadas as devidas ações



Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
23	Operacional - Cromatograma	Picos “fantasma”		Resultados não consistentes – atraso no processo	2	Pequenas fugas na coluna ou no injetor	2	8	Risco moderado	Operações de manutenção de rotina incluídas em procedimento e na formação de analistas	2	2	2	8	Risco moderado	Inexistência de histórico, deste modo seguiu-se uma abordagem mais conservadora. Na próxima revisão da análise de risco, já com histórico, o risco será revisto e serão tomadas as devidas ações

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações		
24	Operaciona l - Cromatogra ma	Picos “fantasma”		Resultados não conformes	3	Falha na preparação do equipamento	2	Critérios de adequabilidade do método analítico (no fim da análise)	2	12	Risco elevado	Operações de manutenção de rotina incluídas em procedimento e na formação de analistas	3	2	2	12	Risco elevado	Inexistência de histórico, deste modo seguiu-se uma abordagem mais conservadora. Na próxima revisão da análise de risco, já com histórico, o risco será revisito e serão tomadas as devidas ações. Como o mesmo é considerado de risco elevado sem ações que mitiguem o nível, será mantido e constante monitorização

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações	
25	Operaciona 1 - Cromatogra ma	Picos “fantasma”		Resultados não consistentes – atraso no processo	2	Falha na preparação do equipamento	2	2	8	Risco moderado	Operações de manutenção de rotina incluídas em procedimento e na formação de analistas	2	2	2	8	Risco moderado	Inexistência de histórico, deste modo seguir-se uma abordagem mais conservadora. Na próxima revisão da análise de risco, já com histórico, o risco será revisado e serão tomadas as devidas ações
26	Operaciona 1	Avaria no sensor(es) de temperatura		Avaria do equipamento – Não realização de análises	3	Sobreaquecimen to, descontrolo por parte do sistema	1	1	3	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	

Processo/ Atividade	Potencial modo de falha	Consequênci as do modo de falha	G	Causa do modo de falha	O	Meios de controlo disponíveis	D	RPN	Nível do risco	Ações a implementar	G	O	D	RPN	Novo nível do risco	Observações
27	Operacional 1	Avaria no sensor(es) de temperatura	2	Desgaste do equipamento	1	Manutenções preventivas Qualificações anuais	1	2	Risco baixo	-	-	-	-	-	-	-
28	Segurança	Queimadura no decorrer das manutenções de rotina	2	Não esperar pelo arrefecimento dos componentes do equipamento	2	Indicação de temperatura. Formação	1	4	Risco moderado	Operações de manutenção de rotina incluídas em procedimento e na formação de analistas	2	2	1	4	Risco moderado	Inexistência de histórico, deste modo seguiu-se uma abordagem mais conservadora. Na próxima revisão da análise de risco, já com histórico, o risco será revisto e serão tomadas as devidas ações

No total identificaram-se 28 potências modos de falha consequentes da instalação do cromatógrafo bem como as respectivas consequências, causas, meios de detecção e números de prioridade do risco.

Dos potenciais modos de falha determinados, 17 são considerados de risco baixo, 10 risco moderado e 1 é de risco alto

Determinou-se então a implementação de apenas 2 planos de ação com a finalidade de colmatar diversos riscos moderados e altos. Contudo não existe previsão de eficácia das ações pois não existe histórico do uso do equipamento. Deste modo, ficou estabelecido que quando ocorrer uma nova revisão à análise de risco com mais dados e histórico estes potenciais modos de falha serão de novo avaliados.

Existem planos de ação implementados num potencial modo de falha considerado de risco baixo pois para além de ser requisito das GMP não apresenta custo acrescido à empresa.

É de referenciar que novamente o risco 24 não possui opções de ações que mitiguem suficientemente o risco, este será mantido sob revisão permanente.

Na tabela seguinte, tabela 16, encontra-se o resumo das ações determinadas o respetivo risco e a área responsável.

**Tabela 21** - Ações levantadas oriundas da FMEA do cromatógrafo em fase gasosa e respetiva área responsável

Número da ação	Número do modo de falha	Ação a implementar	Área
1	8	Criar o modelo da Inspeção de segurança no sistema de gestão documental	Manutenção
2	22, 23, 24, 25, 28	Incluir em procedimento e na formação de analistas operações de manutenção de rotina	Controlo de qualidade

As ações escritas na tabela 16 são requisitos BPF pelo que foram obrigatoriamente verificadas e também no decorrer da qualificação. A ação número 2 foi fechada no decorrer do OQ, a ação número 1 foi fechada após a qualificação.

## 5.3 Testes de Qualificação

Após as etapas descritas anteriormente procede-se a aquisição dos componentes e equipamento e de alguns serviços, nomeadamente obras estruturais *etc.* Posteriormente, segue-se a etapa referente aos testes de qualificação.

A etapa referente à elaboração e execução do protocolo com os testes da qualificação para ambos os casos, isto é, qualificação da linha de gases e qualificação do cromatógrafo em fase gasosa realizou-se de maneiras distintas. Os testes da qualificação consistem, como já referido anteriormente, na qualificação de design quando aplicável, testes de aceitação do fabricante quando aplicável também. A qualificação de instalação que verifica todos os componentes, instrumentação manuais e outra documentação relevante do equipamento ou sistema. Consiste também na qualificação de operação no qual se verifica o funcionamento operatório nomeadamente funcionalidades, alarmes entre outras. Caso aplicável, segue-se a validação do *software* e finalmente a qualificação de performance no qual é realizado um acompanhamento do equipamento ou sistema em operação numa rotina diária, numa validação/transferência de métodos analíticos em equipamentos do CQ ou validação de processo em equipamentos da produção.

### 5.3.1 Linha de fornecimento dos gases

A linha de fornecimento de gases foi devidamente instalada e é composta um painel e por tubagens metálicas de aço inoxidável 316L que ligam as garrafas dos quatros gases, azoto, hélio, hidrogénio e ar reconstituído, ao cromatógrafo em fase gasosa. Cada tipo de gás possui ainda componentes associados, nomeadamente manómetros, uma válvula e manoredutores.

Por cada tipo de gás, tal como definido nos URS, existem 2 garrafas, a principal e uma suplente, e uma válvula para a escolha da garrafa. Cada garrafa possui também um manómetro com o nível do gás, existe ainda um manómetro de pressão da linha para cada tipo de gás. Na figura 8 encontra-se um exemplo dos manómetros existentes.



**Figura 8** - Exemplo dos manómetros da linha

O painel, representado na figura 9, serve para monitorizar o nível do gás e indica, com um alarme luminoso e sonoro, quando uma garrafa deve ser substituída.



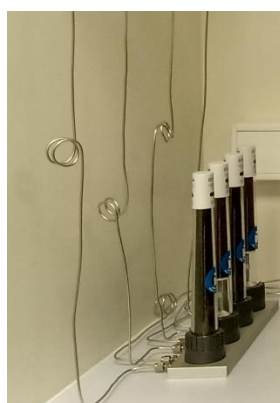
**Figura 9** - Painel de monitorização dos gases

Os manobredutores, figura 10, estão instalados no fim da linha e tem o propósito de regular a pressão à entrada do cromatógrafo em fase gasosa.



**Figura 10** - Manobredutores

Adicionalmente foi acrescentado um módulo à saída dos gases e antes da entrada no GC com uns filtros (Figura 11). Estes filtros permitem que os gases se mantenham puros e sem contaminantes no interior GC. O que permite aumentar o tempo de vida útil tanto nos componentes do equipamento como nos consumíveis.



**Figura 11** - Módulo com filtros

Após a instalação estar finalizada, foi elaborada internamente a documentação de qualificação e executada com o acompanhamento do fornecedor. A documentação consiste então nos testes de IQ, OQ e PQ, dado que a linha não possui *software* a validação do mesmo é não aplicável.

Primeiramente apresenta-se a aprovação do documento, posteriormente a identificação dos elementos envolvidos, seguindo-se de uma descrição do sistema com todos os componentes que o compõem, semelhante ao descrito anteriormente, e ainda o plano das etapas que se irão seguir. Finalmente, estão descritos os testes dividido por etapas.

Os testes nos protocolos possuem a descrição do mesmo, bem como o resultado de “passa” ou de “falha”. No final de cada etapa encontra-se o resumo dos testes com a descrição dos resultados não conformes e os desvios e ações que devem ser tomadas antes do sistema começar a ser usado nas rotinas diárias.

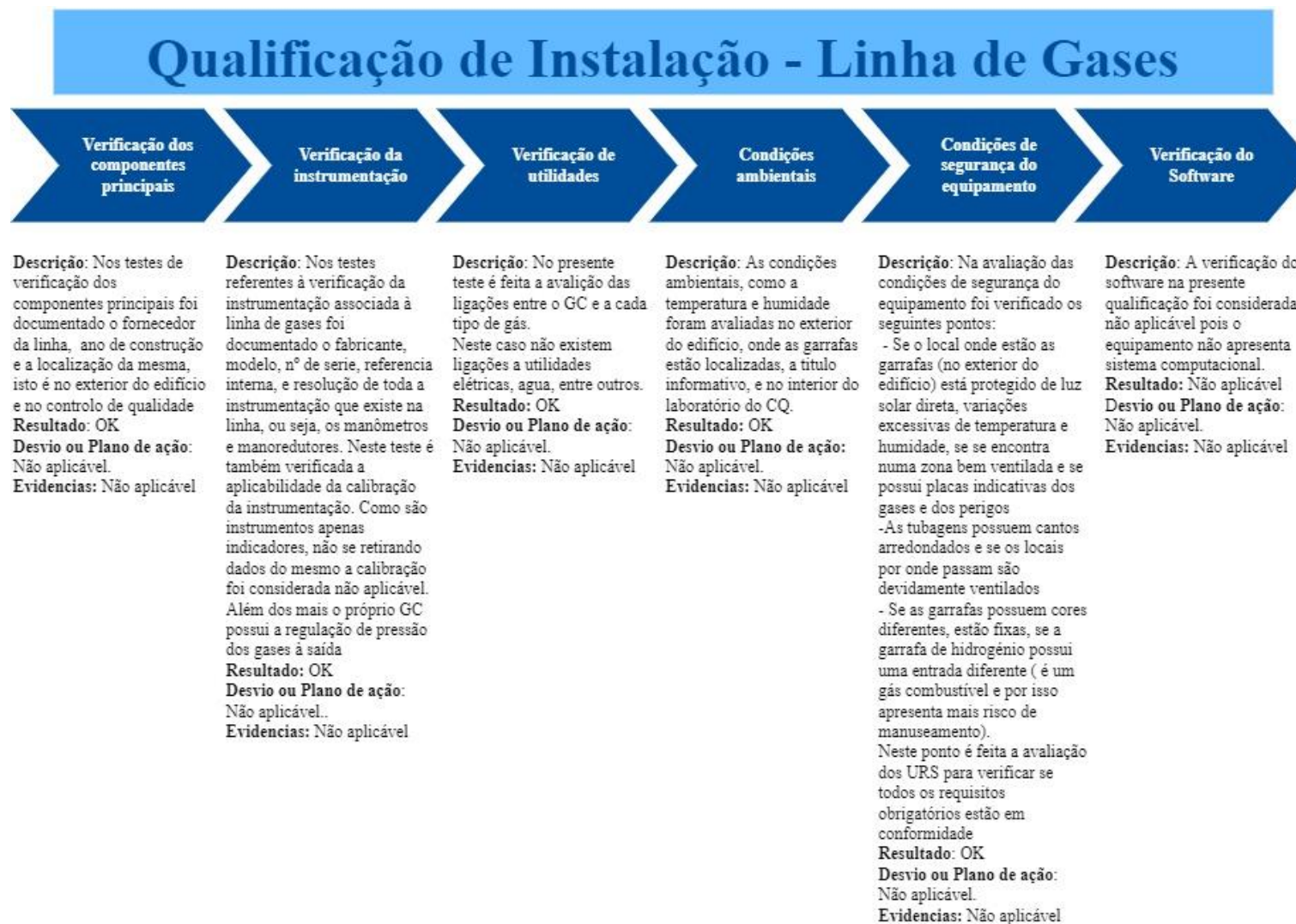
Os testes de IQ e OQ da linha de fornecimento de gases foram realizados antes da instalação do equipamento cromatógrafo em fase gasosa. O PQ foi realizado numa fase posterior, em simultâneo com a qualificação do equipamento, apesar de descritos logo de seguida no presente trabalho de projeto.

Toda a documentação foi elaborada e revista pela Garantia de Qualidade, os testes foram realizados e documentados pelo Controlo de Qualidade em simultâneo com a GQ. Após documentados os testes foram revistos novamente também pela GQ.

Na figura 12 e 13 encontra-se descrito os testes efetuados na etapa de qualificação de instalação e na figura 14 os testes referentes à qualificação de operação da linha de fornecimento de gases. A figura 15 é referente à qualificação de performance. Todos os dados foram obtidos do anexo 5. Nas figuras apresenta-se um diagrama com a descrição dos testes realizados, os resultados obtidos, os planos de ação resultantes dos testes quando não conformes e, quando aplicável, o que foi anexado à qualificação.



No diagrama da figura 12 e 13 encontram-se os testes para a qualificação de instalação. Dividiu-se em duas partes para efeitos de perceptibilidade.



**Figura 12** - Diagrama referente à qualificação de instalação da linha de fornecimento de gases - 1ª parte

# Qualificação de Instalação - Linha de Gases

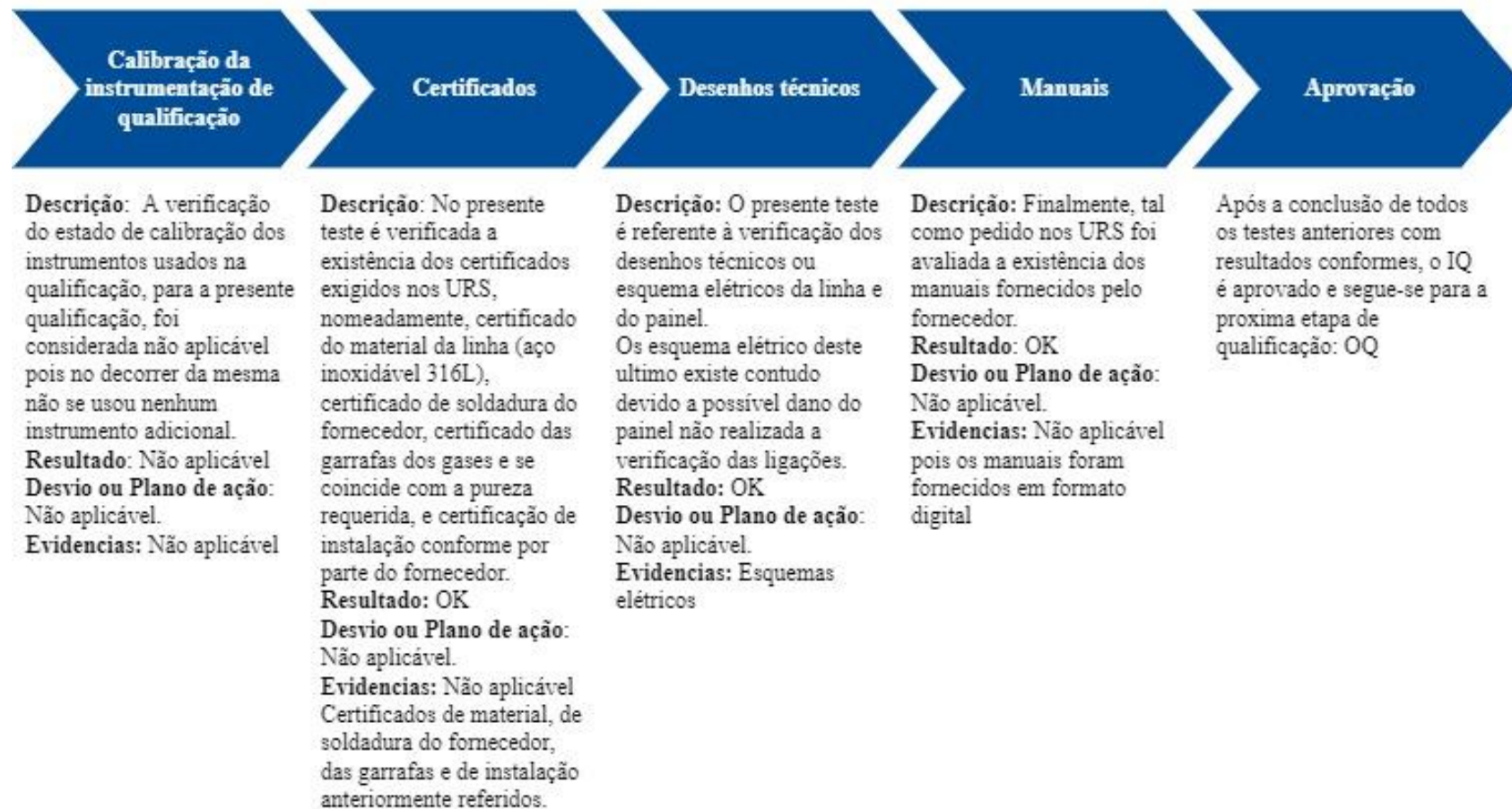
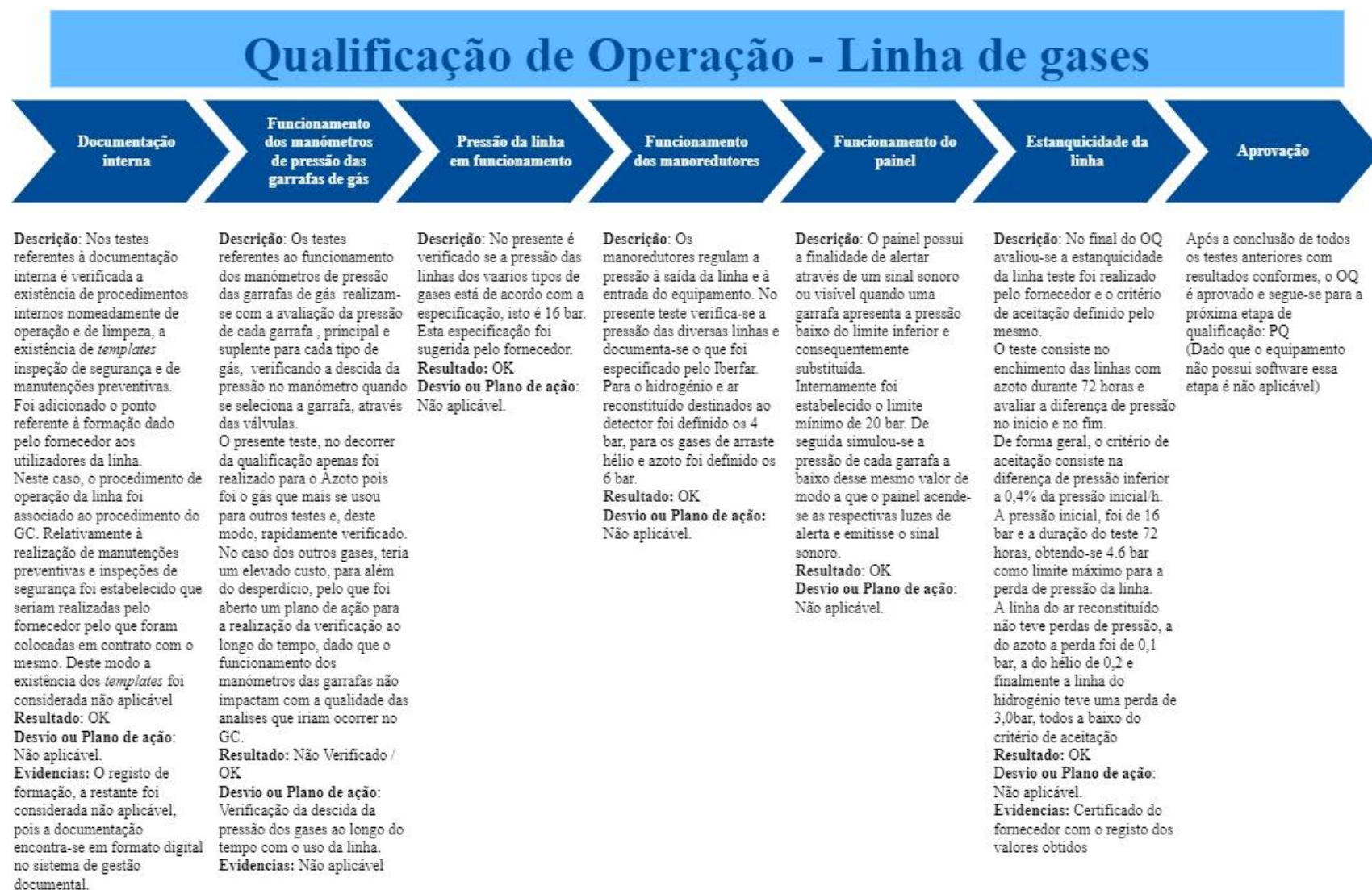


Figura 13 - Diagrama referente à qualificação de instalação da linha de fornecimento de gases - 2ª parte

O diagrama que se segue na figura 14 demonstra os testes efetuados no decorrer da qualificação de operação



**Figura 14** - Diagrama referente à qualificação de operação da linha de fornecimento de gases



Como referido, a validação de *software* foi considerada não aplicável dado que o sistema não possui *software* associado, como tal, a etapa que se sucedeu foi a Qualificação de Desempenho, figura 15.



**Figura 15** - Diagrama referente à qualificação de operação da linha de fornecimento de gases

Finalmente é elaborado o relatório para a autorização de funcionamento do equipamento. Os relatórios são também impressos internos pré-definidos na organização que consistem na identificação do equipamento, no resumo da qualificação com os devidos resultados, concluindo com o plano de ações resultante da qualificação e com o tipo de relatório, isto é, preliminar caso exista planos de ação em aberto ou final.

Na tabela 17, encontra-se o resumo das etapas de qualificação com as devidas conclusões obtido do relatório preliminar elaborado, presente no anexo 6.

**Tabela 22** - Etapas da qualificação e devidas conclusões descritas no relatório emitido à data do documento

<b>Etapas da qualificação</b>	<b>Resultado</b>	<b>Observações</b>
Requisitos de utilizador	Foram elaborados os requisitos de utilizador.	-
Análise de risco	Foi elaborada a análise de risco e definidas ações para minimizar o impacto da instalação da linha de fornecimento de gases com ações em aberto.	As ações são definidas num documento interno que gerido pela GQ, que faz o acompanhamento das mesmas. Como referido à data do presente trabalho de projeto continuam em abertas as seguintes ações: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação da aquisição de um oxímetro;</li> <li>• Avaliação da aquisição de um detetor de hidrogénio (H<sub>2</sub>).</li> </ul>
Qualificação de design	Não aplicável.	Devido ao tipo e simplicidade do sistema a qualificação de Design foi considerada não aplicável.
Testes de aceitação do fabricante	Não aplicável.	Devido ao tipo e simplicidade do sistema os testes de aceitação do fabricante foram considerados não aplicáveis.
Qualificação de instalação	A qualificação de instalação foi realizada em conformidade.	-
Qualificação de operação	A qualificação de operação foi elaborada em conformidade, contudo com abertura de novas ações.	-
Calibração	Não aplicável.	Dado que a instrumentação não é calibrada.
Qualificação de performance	A qualificação de performance foi realizada em conformidade.	-

**Tabela 23** - Etapas da qualificação e devidas conclusões descritas no relatório emitido à data do documento (continuação)

<b>Etapas da qualificação</b>	<b>Resultado</b>	<b>Observações</b>
Planos de ação	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliação da aquisição de um oxímetro;</li><li>• Avaliação da aquisição de um detetor de hidrogénio (H<sub>2</sub>);</li><li>• Verificação da pressão das garrafas de gás ao longo do tempo com o uso da linha.</li></ul>	
Conclusão	Relatório preliminar.	Até as ações serem fechadas o relatório é emitido de forma preliminar.

### 5.3.2 Equipamento de cromatografia gasosa

Com o aumento dos requisitos regulamentares da indústria farmacêutica o fluxo de análises aos produtos tem vindo a crescer. Como tal várias empresas do ramo, como a Iberfar, tem vindo a aumentar também o número de análises, nomeadamente aos solventes residuais. A Iberfar realizava as análises aos solventes residuais do produto acabado num laboratório externo, porém após uma avaliação económica preliminar, verificou-se que, em consequência do aumento de análises e do fabrico, era mais rentável a aquisição de um novo equipamento de GC e transferir as análises para o laboratório interno.

O cromatógrafo que se apresenta na figura 16 foi o equipamento adquirido. É um equipamento construído de acordo com a Farmacopeia e possui os seguintes componentes:

- Fonte de gases;
- Um amostrador *Headspace*;
- Um amostrador automático;
- Dois injetores do tipo Split/Splitless, conectados a cada amostrador;
- Um forno;
- Dois detetores do tipo Ionização da chama, dedicados a cada amostrador;
- Um *software* de aquisição de dados;



**Figura 16** - Equipamento de cromatografia gasosa adquirido pela Iberfar

Após a instalação do equipamento deu-se início à sua qualificação. No caso do equipamento de cromatografia gasosa tanto os testes de aceitação no fabricante com a qualificação de design foram não aplicáveis pois é um equipamento relativamente simples, já construído e fabricado sem possibilidade de alterações.

A documentação da qualificação de instalação de operação foi adquirida ao fornecedor do equipamento e executada pelo mesmo, com o acompanhamento de elementos da garantia da qualidade e do controlo de qualidade. No entanto, foi decidido que a GQ iria elaborar ainda um documento de testes adicionais ao OQ por estarem alguns em falta. Estes foram executados pelo CQ e pela GQ.

No que se refere ao *software* de aquisição de dados optou-se por usar o *software* já usado na empresa, em outros sistemas cromatográficos existentes, o *Empower*. Deste modo apenas foi adquirida a licença para se usar no novo cromatógrafo e feita uma validação à mesma, pelo fornecedor do *software* em conjunto com o SI, dado que o *software* em si já se encontra validado.

Relativamente à qualificação de desempenho, para que a mesma abranja todos os componentes do GC teve de se dividir a mesma em 2 partes. A primeira consiste na qualificação do *Headspace*, um dos injetores e um dos detetores e a segunda parte avalia o amostrador automático, o outro injetor e o outro detetor. Para a primeira parte, como anteriormente referido, a qualificação de desempenho consistiu primeiramente na transferência do método analítico, para qualificar o *Headspace*, um dos injetores e um dos detetores. Contudo, os resultados não foram expectáveis e decidiu-se realizar a validação do método que se considerou parte integrante do PQ. Para a segunda parte é necessário validar outro tipo de metodologia analítica. Porém à data do presente projeto, ainda não estava definido o método a validar. Toda a documentação desta fase foi elaborada pela garantia da qualidade e os testes realizados pelo controlo de qualidade documentado pela GQ.

A documentação de IQ e OQ do fornecedor inicia-se também com a identificação dos intervenientes, neste caso o fornecedor (que executa os testes) e a GQ (que revê a documentação) com um plano do que se iria seguir. De seguida são descritos os testes a executar com os devidos resultados de “passa”, “falha” ou “não aplicável”.

Na figura 17 apresenta-se um diagrama com os testes realizados no decorrer da qualificação de instalação, as figuras 18, 19 e 20 por sua vez são referentes à qualificação de operação. Todos os testes descritos são referentes ao protocolo do fabricante, não se colocaram em anexo por razões de confidencialidade com o fornecedor.



O diagrama que se encontra na figura 17 representa os testes de qualificação de instalação desempenhados pelo fornecedor.

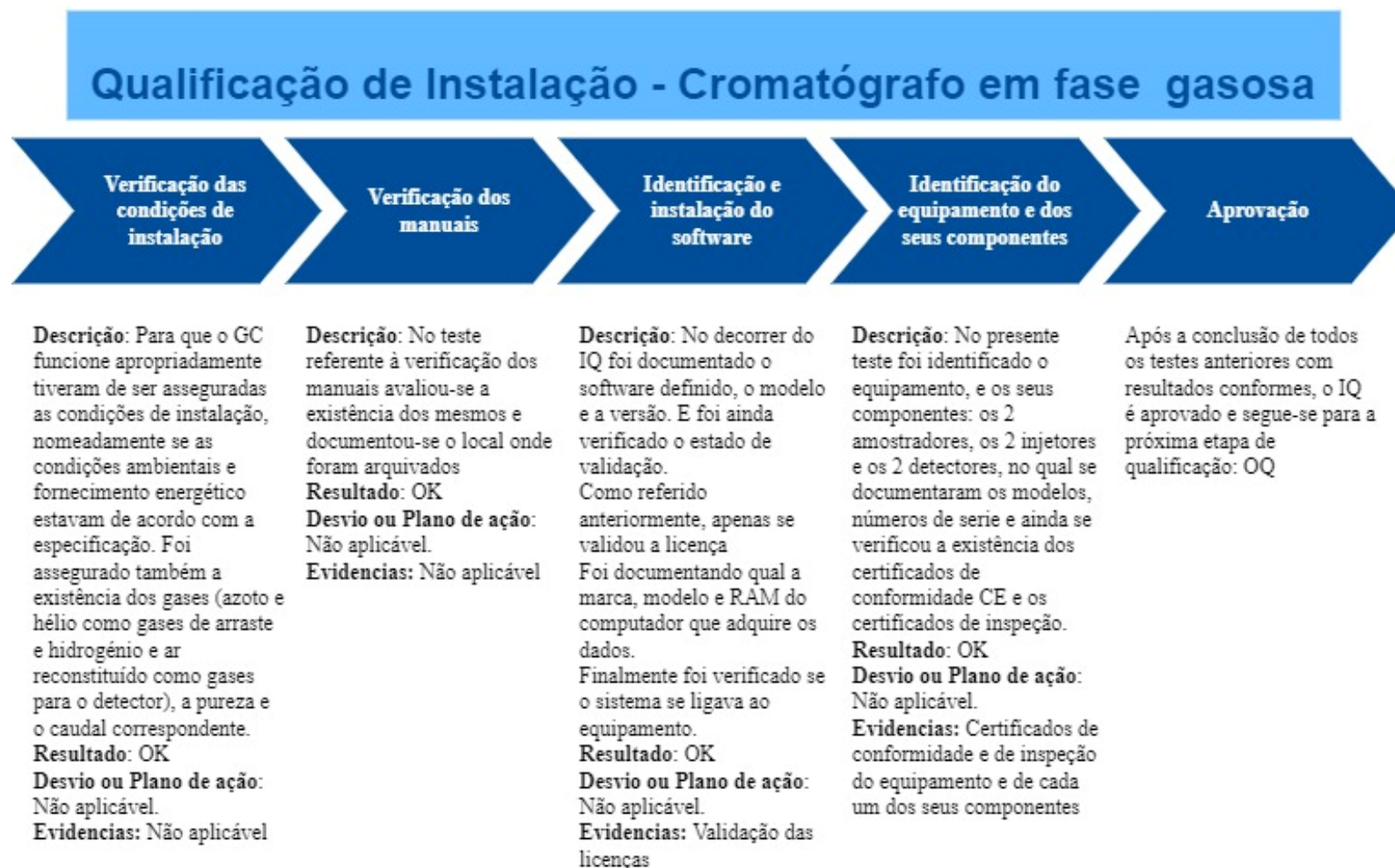


Figura 17 - Diagrama referente à qualificação de instalação do cromatógrafo em fase gasosa

No diagrama da figura 18, 19 e 20 encontram-se os testes para a qualificação de operação. Dividiu-se em três partes para efeitos de perceptibilidade.

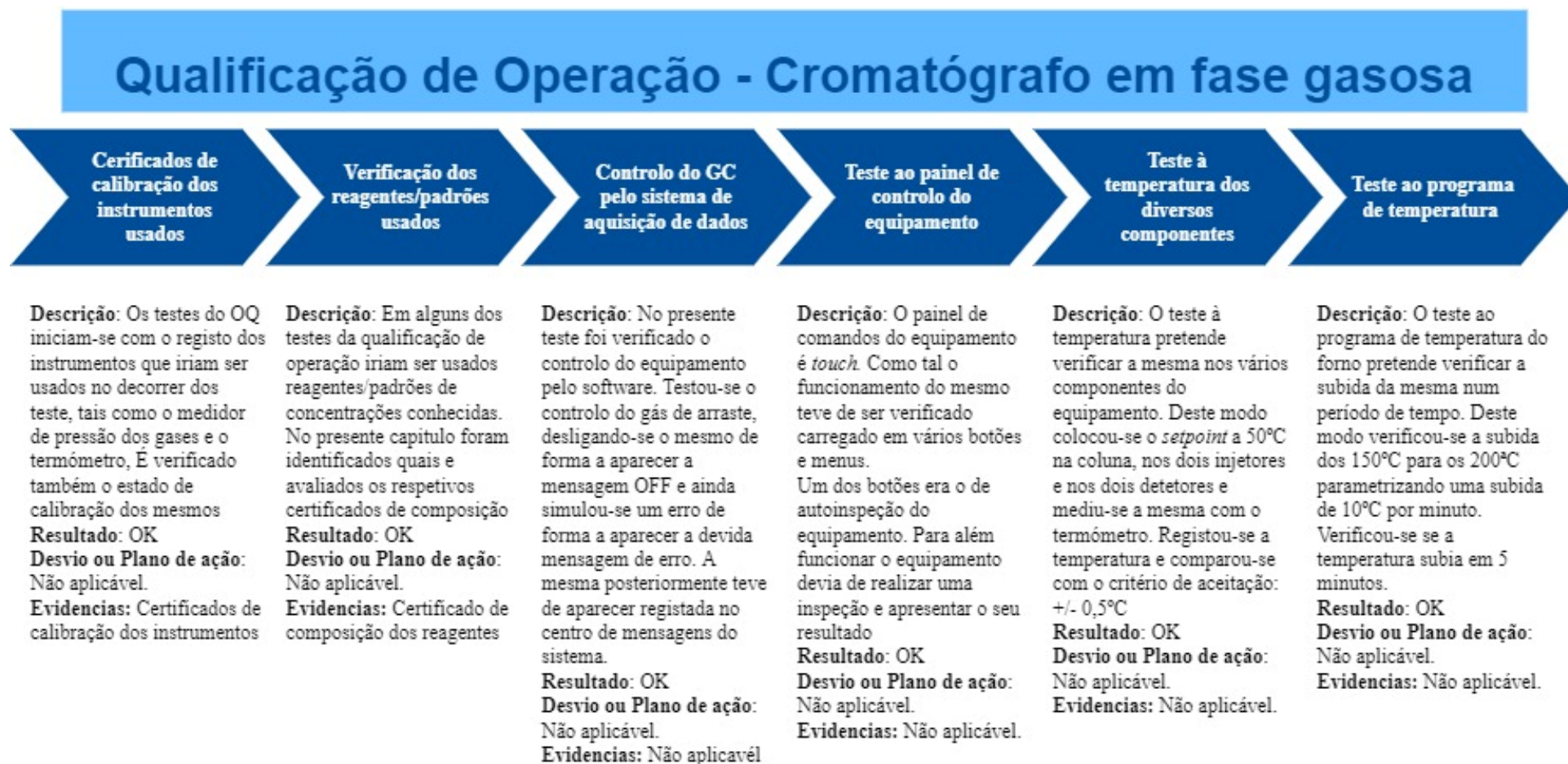


Figura 18 - Diagrama referente à qualificação de operação do cromatógrafo em fase gasosa - 1ª parte

## Qualificação de Operação - Cromatógrafo em fase gasosa

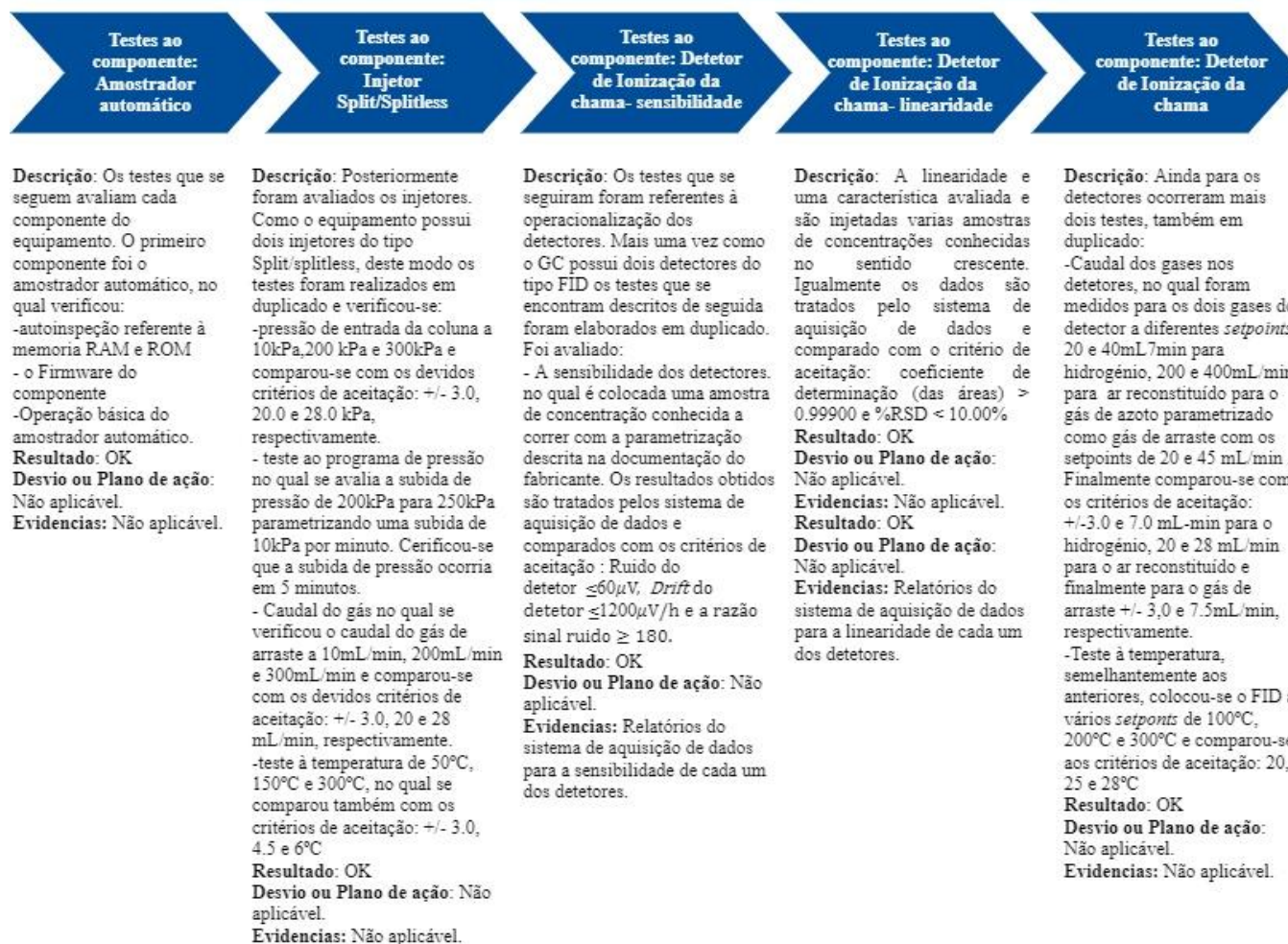


Figura 19 - Diagrama referente à qualificação de operação do cromatógrafo em fase gasosa - 2º parte

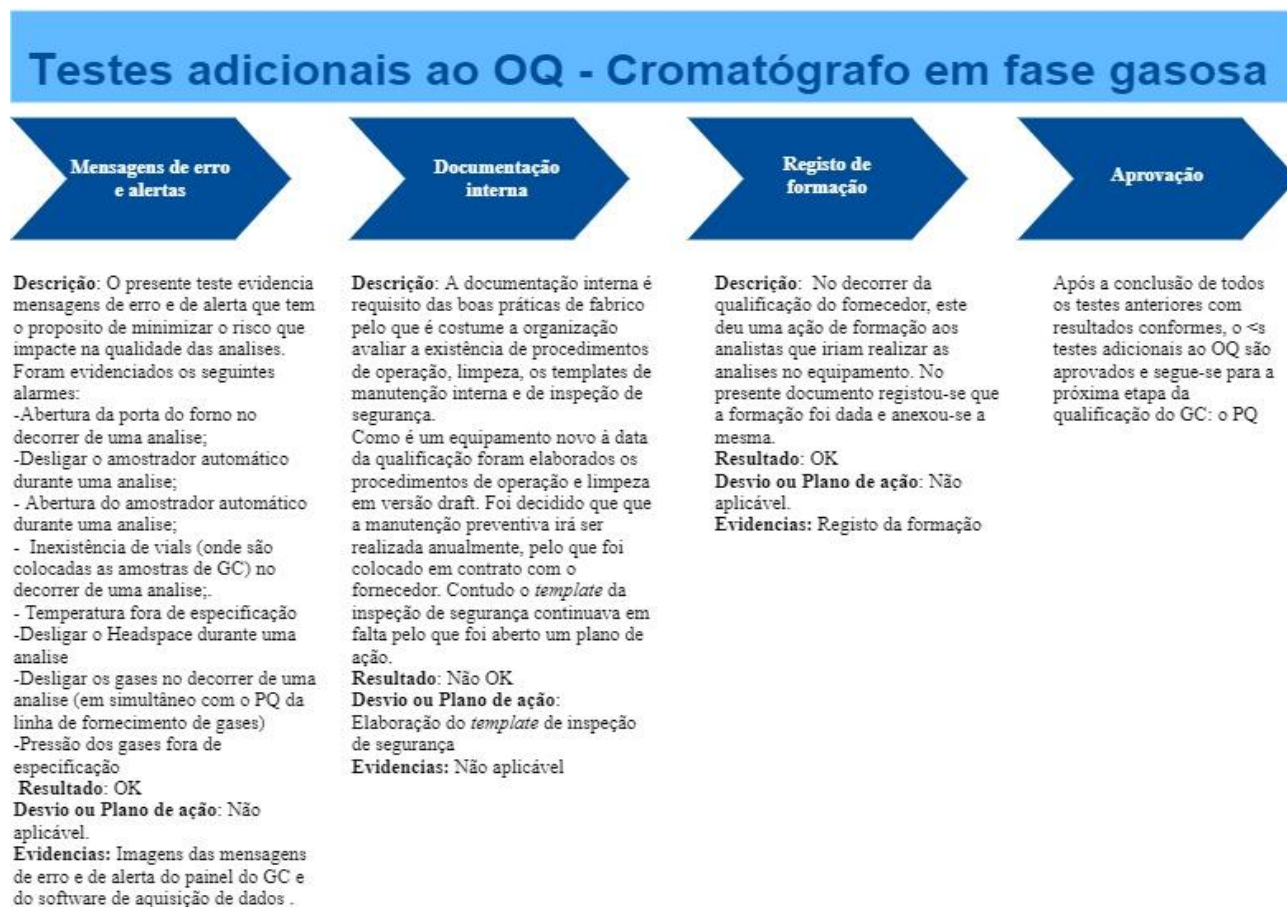


## Qualificação de Operação - Cromatógrafo em fase gasosa



Figura 20 - Diagrama referente à qualificação de operação do cromatógrafo em fase gasosa - 3ª parte

De seguida, na figura 21 apresenta-se um diagrama dos testes adicionais ao OQ, obtidos a partir do anexo 7. Como referido, decidiu-se realizar os testes adicionais pois são testes que a organização realiza e que geralmente constam nos protocolos de qualificação internos. Deste modo a documentação foi elaborada internamente e realizados pela GQ com o CQ.



**Figura 21** - Testes adicionais à qualificação de operação do cromatógrafo em fase gasosa

A primeira parte da qualificação de desempenho foi realizada em conjunto com a transferência do método analítico de um determinado produto X (o nome não é referido por razões de confidencialidade), no qual, a sua libertação para o mercado requer análise de impurezas aos solventes residuais, neste caso etanol. Para o Produto X o valor de etanol tem de ser  $\leq 0.5\%$  m/m.

Para a realização do PQ, presente no anexo 8, foi elaborado um documento seguindo o protocolo de transferência analítica do CQ, que por sua vez se baseia na metodologia que o laboratório externo usava, o método a transferir, com os critérios de aceitação do procedimento interno para as transferências de métodos, referido no ponto 4.5 do presente trabalho de projeto.

Desta forma foi estipulada a realização das análises em 3 lotes diferentes do produto X por dois analistas que executaram 3 determinações em duplicado para cada lote. Foi também decidido que seriam avaliadas as seguintes características: a repetibilidade, a precisão intermédia e o rigor do método. Os critérios de aceitação para estas características estão descritos na tabela 9.

Para o desempenho do método foram usadas as seguintes soluções:

- Branco: Solução que contém Metanol, numa concentração conhecida, que comprova a inexistência de picos de interferências no sistema. Neste caso, o branco incluirá o padrão interno. O método do padrão interno, como referido, consiste em adicionar um elemento de referência padrão de concentração conhecida a todas as amostras. Depois, a concentração da substância que está a ser analisada é determinada comparando o rácio das áreas dos picos, da substância e do padrão interno.
- LOQ: Solução com concentração conhecida de Metanol e Etanol e indica o limite mínimo de quantificação.
- STD 1 e 2: Soluções padrão, com concentrações conhecidas de Metanol e Etanol. A injeção de STD 1 traduz-se numa linha reta de calibração que avalia o desempenho do equipamento e, assim, avalia os parâmetros de adequação. A injeção de STD 2 irá confirmar a preparação de STD 1
- Amostras do produto acabado, neste caso designadas SAM 1 e 2, que são preparadas em duplicado

A tabela 18 mostra a sequência de injeções para a concretização do método analítico:

**Tabela 24** - Execução da transferência do método analítico

Soluções	Número de injeções
Branco	$\geq 1$
LOQ	1
STD 2	2
STD 1	6
Blank	$\geq 1$
SAM 1_1	1
SAM 1_2	1
SAM 2_1	1
SAM 2_2	1
STD 1_Check O objetivo desta injeção é comparar com a calibração (injeções de STD 1)	1

Até as injeções de amostras designadas como SAM o que ocorreu foi a verificação da adequabilidade do sistema que, segundo a farmacopeia, deve ser realizado sempre antes de qualquer análise de GC pelo que é parte integrante nos métodos analíticos.

Após a concretização do ensaio e o tratamento de dados, para cada analista obtiveram-se os resultados da tabela 19, presentes também no anexo 8. Os cálculos realizados encontram-se no anexo 9.

Na tabela 19 estão descritos todos os resultados obtidos pelos dois analistas e comparados com a especificação para libertação do produto, isto é o critério de aceitação do Produto X.

**Tabela 25** - Resultados obtidos por analista

Lote	Determinações	Resultado analista 1 (% m/m etanol)	Resultado analista 2 (% m/m etanol)	Especificação de etanol
1	1	0.036867	0.038355	≤0.5%
		0.036216	0.039761	
	2	0.035545	0.040384	
		0.036836	0.039717	
	3	0.036726	0.038973	
		0.035807	0.037340	
2	1	0.034287	0.035940	
		0.034244	0.034551	
	2	0.034107	0.034651	
		0.034747	0.035262	
	3	0.035339	0.036558	
		0.033768	0.034892	
3	1	0.034272	0.034605	
		0.033865	0.035219	
	2	0.034284	0.035179	
		0.032614	0.035878	
	3	0.035081	0.035260	
		0.035459	0.033111	

Como é possível avaliar, todas as determinações estavam dentro de especificação do Produto X. Deste modo procedeu-se à verificação das características do método: repetibilidade avaliada na tabela 20, precisão intermédia através do rácio entre analistas na tabela 21 e a



reprodutibilidade através da comparação entre laboratórios na tabela 22. Novamente, todos os resultados obtidos encontram-se nos anexos 8 e 9.

A tabela 20 compara o coeficiente de variação para cada lote e para analista comparando com o critério de aceitação.

**Tabela 26** - Repetibilidade do método

Lote	Resultado %CV (Equação 1) – Analista 1	Resultado %CV (Equação 1) – Analista 2	Critério de aceitação
1	1.56	2.83	%CV ≤ 7.5%
2	1.60	2.25d	
3	2.91	2.74	

A tabela 21 compara o rácio entre analistas de forma a ser avaliada a precisão intermédia do método no decorrer da transferência do método analítico.

**Tabela 27** - Precisão intermédia do método

Lote	Média – Analista 1	Média– Analista 2	Rácio entre analistas (Equação 4)	Critério de aceitação
1	0.036	0.039	93	100±15%
2	0.034	0.035	97	
3	0.034	0.035	98	

Finalmente, na tabela 22, encontra-se presente os resultados obtidos para a comparação entre cada analista da Iberfar e laboratório externo, que se traduz na reprodutibilidade do método.

**Tabela 28** - Reprodutibilidade do método

Analista	Lote	Média – Analista	Media do laboratório externo	Diferença dos laboratorial (equação 5)	Critério de aceitação
1	1	0.036	0.026639	36	≤15%
	2	0.034	0.016085	114	
	3	0.034	0.014275	140	
2	1	0.039	0.026639	47	≤15%
	2	0.035	0.016085	120	
	3	0.035	0.014275	144	

Todos os relatórios com os devidos resultados e documentação gerada foi anexada à documentação preenchida do PQ.

Através da observação das tabelas 20 e 21 é possível verificar que os resultados de cada analista são coerentes entre si e estão de acordo com o critério de aceitação, tal como entre os dois analistas internos que realizaram as análises.

O mesmo não se verifica quando avaliamos a tabela 22, os valores obtidos pela Iberfar são superiores aos obtidos pelo laboratório externo e não estão em conformidade com o critério de aceitação. Deste modo foi aberta uma ação e realizou-se uma validação parcial do método analítico de forma a comprovar a eficácia e a qualidade das análises desempenhadas da Iberfar.

A validação do método analítico para a categoria 2, segundo a tabela 1, consiste na verificação de características do método, nomeadamente a exatidão, a precisão, a especificidade, os limites de quantificação e de detecção, a linearidade e range. Como não é uma metodologia nova e todas as características já foram validadas anteriormente apenas se validou aquelas que podem ser alteradas aquando ocorre a mudança de equipamentos e que impactam com esta nova alteração, são essas a exatidão e a linearidade.

Para o desempenho da validação usou-se placebo do Produto X, ou seja, Produto X sem o etanol. De forma a avaliar a característica da linearidade preparou-se 7 amostras do placebo com diferentes concentrações de etanol - 0,02%, 0,05%, 0,0075%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,5%. No caso da exatidão preparou-se três amostras de placebo com etanol a concentrações conhecidas (0,02%, 0,1%, 0,5%) e realizou-se 3 repetições de cada, com a finalidade de avaliar a recuperação. Os critérios de aceitação para as características validadas encontram-se nas tabelas 7 e 8.

A esta validação parcial designou-se de testes adicionais ao PQ do cromatógrafo em fase gasosa, presente no anexo 10. Tal como a transferência do método, o documento dos testes

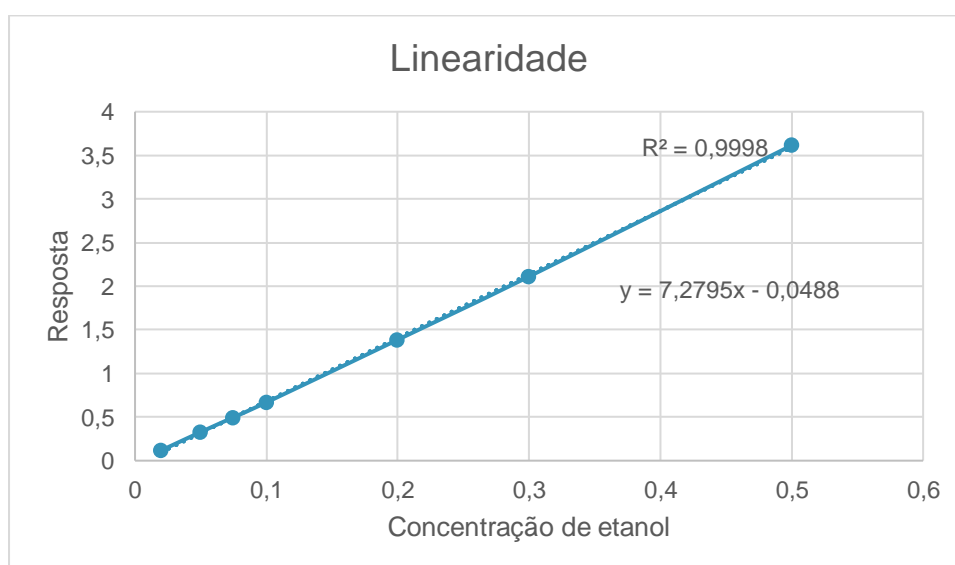
adicionais foi elaborado pela GQ segundo o protocolo de validação do método analítico que tem por base a validação realizada pelo laboratório externo.

Após a execução da validação e dos dados tratados no *Empower*, para a característica da linearidade obtiveram-se os resultados da tabela 23 e figura 22.

Na tabela 23 estão presentes os resultados obtidos do GC e a avaliação do coeficiente de determinação, comparando com o critério de aceitação. As contas realizadas encontram-se no anexo 11.

**Tabela 29** - Avaliação da linearidade

Concentração de etanol	Resposta do GC	Coefficiente de determinação (R <sup>2</sup> )	Critério de aceitação
0.02%	0.1181	R <sup>2</sup> : 0.9998	R <sup>2</sup> : ≥0.995
0.05%	0.3280		
0.075%	0.4966		
0.1%	0.6673		
0.2%	1.3855		
0.3%	2.1106		
0.5%	3.6140		



**Figura 22** - Coeficiente de determinação, obtido do anexo 11

Para a exatidão, primeiramente realizou-se uma avaliação apenas ao placebo, pois as matérias-primas do mesmo poderiam ter etanol residual. A média deste etanol residual foi

subtraído aos resultados obtidos posteriormente, pois são valores de etanol não considerados. Os resultados estão na tabela 24 e foram retirados também do anexo 11.

**Tabela 30** - Concentração de etanol no placebo

Amostra	Resposta: Resultados da concentração do etanol no placebo (µg/mL)	Média
Placebo 1	5.2400	5.2133
Placebo 2	5.1100	
Placebo 3	5.2900	

De seguida foi realizada a análise de 3 amostras a 3 concentrações (0,02%, 0,1%, 0,5%), os resultados estão nas tabelas que se seguem, tabela 25, 26 e 27, obtidos do anexo 11.

A tabela 25 é referente à avaliação do rigor com uma concentração de 0.02% de etanol no placebo do Produto X

**Tabela 31** - Avaliação da exatidão para a concentração de 0.02% de etanol

Nome da amostra	Concentração teoria (µg/mL)	Response (µg/mL)	Correção do etanol (-5.2133)	Exatidão (equação 3)	RSD (%) (Equação 1)	Critério de aceitação
0,02-1	6.323	10.8300	5,6167	88.8	1.01	Recuperação: 100±15% RSD: ≤ 5.0%
0,02-2		10.8000	5,5867	88.4		
0,02-3		10.9100	5,6967	90.1		

A tabela 26 por sua vez é referente à avaliação do rigor com uma concentração de 0.1% de etanol no placebo do Produto X.

**Tabela 32** - Avaliação da exatidão para a concentração de 0.1% de etanol

Nome da amostra	Concentração teoria (µg/mL)	Response (µg/mL)	Correção do etanol (-5.2133)	Exatidão (equação 3)	RSD (%) (Equação 1)	Critério de aceitação
0,1-1	31.614	36.9800	31,7667	100.5	0.33	Recuperação: 100±15% RSD: ≤ 5.0%
0,1-2		36.7800	31,5667	99.9		
0,1-3		36.9300	31,7167	100.3		

A tabela 27 é referente à avaliação do rigor com uma concentração de 0.5% de etanol no placebo do Produto X.

**Tabela 33-** Avaliação da exatidão para a concentração de 0.5% de etanol

Nome da amostra	Concentração teoria (µg/mL)	Responde (µg/mL)	Correção do etanol (-5.2133)	Exatidão (equação 3)	RSD (%) (Equação 1)	Critério de aceitação
0,5-1	158.070	176.9500	171,7367	108.6	0.34	Recuperação: 100±15% RSD: ≤ 5.0%
0,5-2		177.1200	171,9067	108.8		
0,5-3		178.0500	172,8367	109.3		

Comparando os resultados obtidos no decorrer da validação com os critérios de aceitação verifica-se que os mesmos estão em conformidade deste modo é possível afirmar que o método se encontra validado no novo equipamento de cromatografia gasosa no que se refere à pesquisa de solventes residuais, neste caso etanol, para o Produto X

Termina-se assim a primeira parte da qualificação de desempenho com resultados conformes validando o uso do equipamento com o *Headspace*, um dos injetores e um dos detetores. Para a segunda parte da qualificação de desempenho, no qual se avalia nas rotinas diárias o amostrador automático o outro injetor e o outro detetor, abriu-se um plano de ação, associando o plano de ação da etapa anterior, foi elaborado um relatório preliminar.

Na tabela que se segue, tabela 28, encontra-se o resumo das etapas de qualificação com as devidas conclusões obtido do relatório, presente no anexo 12.

**Tabela 34** - Etapas da qualificação e devidas conclusões descritas no relatório emitido à data do documento

Etapas da qualificação	Resultado	Observações
Requisitos de utilizador	Foram elaborados os requisitos de utilizador.	-
Análise de risco	Foi elaborada a análise de risco e definidas ações para minimizar o impacto da instalação do cromatógrafo em fase gasosa com ações em aberto.	As ações são definidas num documento interno que gerido pela GQ, que faz o acompanhamento das mesmas. No início da qualificação as seguintes etapas estavam em aberto: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criar o modelo da Inspeção de segurança no sistema de gestão documental;</li> <li>• Incluir em procedimento e na formação de analistas operações de manutenção de rotina (fechada no decorrer da qualificação).</li> </ul>

**Tabela 35** - Etapas da qualificação e devidas conclusões descritas no relatório emitido à data do documento (continuação)

<b>Etapas da qualificação</b>	<b>Resultado</b>	<b>Observações</b>
Qualificação de design	Não aplicável.	Devido ao tipo e simplicidade do equipamento e impossibilidade de alteração a qualificação de Design foi considerada não aplicável.
Testes de aceitação do fabricante	Não aplicável.	Devido ao tipo e simplicidade do equipamento e impossibilidade de alteração os testes de aceitação do fabricante foram considerados não aplicáveis.
Qualificação de instalação	A qualificação de instalação foi realizada em conformidade.	-
Qualificação de operação	A qualificação de operação do fornecedor foi elaborada em conformidade.  Os testes adicionais, contudo, mantiveram um plano de ação levantado anteriormente em aberto.	Foi verificado a existência de um <i>template</i> de inspeção de segurança. Como à data da qualificação ainda não tinha sido elaborado manteve-se o plano de ação em aberto e reforçou-se no relatório.
Calibração	No decorrer da qualificação os parâmetros críticos do equipamento foram verificados.	-
Qualificação de performance	A primeira parte da qualificação de performance foi realizada em conformidade. Esta em falta a segunda parte, assim foi aberto um novo plano de ação.	A qualificação de performance foi dividida em duas partes dado que todos os componentes devem ser verificados no âmbito das rotinas diárias.
Planos de ação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaborar <i>template</i> de inspeção de segurança;</li> <li>• Realizar a qualificação de desempenho para os restantes componentes: Amostrador automático, o outro injetor e o outro detetor.</li> </ul>	
Conclusão	Relatório preliminar.	Até as ações serem fechadas o relatório é emitido de forma preliminar.

Presentemente, a ação referente à elaboração do *template* já se encontra fechada. Contudo ainda não fora decidido qual a metodologia a validar e/ou transferir para fechar a qualificação dos restantes componentes.

## 5.4 Análise financeira

Foi realizada uma análise financeira, presente no anexo 13, de forma a avaliar a poupança que o CQ irá ter anualmente ao passar a realizar as análises internamente. Foi avaliado ainda, considerando o investimento inicial de aquisição do sistema de fornecimento de gases e do equipamento de cromatografia gasosa, o tempo que se iria demorar a ter o retorno do valor do equipamento.

Anualmente a Iberfar realiza análises a aproximadamente 72 amostras.

As análises ao laboratório externo tinham um custo de 440,00€ por amostra e, no pior caso, demoram aproximadamente 2 semanas a entregar os resultados.

Para o desempenho das análises na Iberfar é preciso considerar os consumíveis dos equipamentos anualmente, e o custo do analista por cada análise.

O analista tem o valor de 15,50€ por hora. Cada análise demora aproximadamente 8 horas.

Os consumíveis, são: as garrafas de gases dos 4 gases, os filtros do GC (os de hidrocarbonetos, e os de gás de arraste), as colunas usadas no decorrer das análises, os Vials onde são colocadas as amostras que, por decisão da Iberfar, são descartáveis e ainda os reagentes. É necessário considerar também a manutenção anual do GC.

Na tabela 29 encontra-se descrito os componentes que impactam na análise nomeadamente os consumíveis, o número destes por ano e o seu custo unitário e o total.

**Tabela 36** - Consumíveis e respetivos custos

Consumíveis	Durabilidade/tempo despendido	Número por ano	Custo unitário (€)	Custo anual (€)
Garrafa de Hélio	4 garrafas por ano	4	323,15	1292,60
Garrafa de Hidrogénio	3 garrafas por ano	4	94,31	282,93
Garrafa de ar reconstituído	21 garrafas por ano	21	128,30	2694,3
Garrafa de azoto	4 garrafas por ano	4	99,43	397,72
Filtros do GC – Hidrocarbonetos	2 filtros por ano	2	159,00	318,00
Filtros do GC – Gases de arraste	2 filtros por ano	2	203,00	406,00

**Tabela 37** - Consumíveis e respetivos custos (continuação)

Consumíveis	Durabilidade/tempo despendido	Número por ano	Custo unitário (€)	Custo anual (€)
Colunas	2 colunas por ano	2	800,00	1600,00
Vial	14 por análises	1008	52,50	577,50
Reagentes	-	-	-	-
Analista	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15,5€/h</li> <li>• Cada análise dura aproximadamente 8 horas</li> </ul>	-	124,00	8928,00
Manutenção do GC	NA	1	5230,00	5230,00

Os valores relativos à durabilidade dos consumíveis trata-se de estimativas com base na experiência dos analistas da Iberfar.

Os valores de custos totais foram obtidos pela multiplicação dos custos unitários pelo número anual.

No caso dos vials o número anual foi obtido pelo número de vials por análise (14) a multiplicar pelo número de análises anualmente. O custo unitário consiste na soma entre as embalagens dos vials e tampas, cada embalagem contém 100 unidades, são, deste modo, necessárias aproximadamente 11 embalagens de cada por ano.

No que se refere aos reagentes, tendo em conta a quantidade/preço o custo destes foi considerado desprezível. A utilização também foi tida em consideração, dado que os reagentes dão para várias análises não apenas para as de GC.

Como cada análise dura aproximadamente 8 horas, para o custo unitário referente ao analista multiplicou-se o seu valor à hora pelo número de horas totais por análise. O custo anual consiste no custo unitário a multiplicar pelo número de análises. Obtemos, deste modo, os totais da tabela 30.

**Tabela 38** - Custo das análises realizadas em laboratórios externos e na Iberfar.

<b>Custo por ano das análises em laboratórios externos</b>	31680,00 €
<b>Custo por ano das análises no CQ</b>	21727,05 €
<b>O que se poupa anualmente</b>	9952,95 €



Para que esta poupança fosse possível, foi necessário um investimento inicial para adquirir a linha de fornecimento de gases, o próprio equipamento entre outros componentes. O custo do investimento inicial encontra-se na tabela 31.

**Tabela 39** - Investimento inicial

<b>Equipamento</b>	<b>Custo</b>
Linha de gases considerando: <ul style="list-style-type: none"> <li>• O material das linhas,</li> <li>• A central onde estão as garrafas,</li> <li>• O painel e a instrumentação</li> <li>• As garrafas</li> </ul>	27700,00 €
O equipamento GC, considerando: <ul style="list-style-type: none"> <li>• O equipamento</li> <li>• A instalação</li> <li>• A formação</li> <li>• Os serviços de IQ e OQ</li> </ul>	48329,00 €
Suporte para os filtros	794,00 €
Licença do <i>Empower</i> para o GC	5578,50 €
<b>Totais</b>	<b>82401,50 €</b>

Tendo em consideração o custo inicial dos equipamentos, dividindo pelo que se poupa anualmente, verifica-se que serão necessários aproximadamente 8,3 anos de poupanças para que as mesmas diluam o valor do investimento feito.

Existe ainda um fator de relevância a apresentar, o tempo de análises entre laboratórios internos e externos.

Um laboratório externo leva o tempo do transporte, entrada no sistema, realização da análise, tratamento dos resultados e apresentação dos mesmos à Iberfar que por sua vez entrega ao cliente. No pior caso todo este processo tem a duração de 10 dias uteis, ou 80 horas. Ou seja, após o término do processo de fabrico serão precisos mais 80 horas para a entrega dos resultados ao cliente e envio do produto para o mercado.

No laboratório interno da Iberfar após o término do processo de fabrico apenas são necessárias 8 horas para a apresentação dos resultados ao cliente, o que lhe permite enviar o produto para o mercado mais cedo, permitindo aumentar o seu índice de satisfação.

## 6. Conclusão e trabalho futuro

---

A qualidade como conceito tem vindo a evoluir muito com o passar dos anos, traduzindo-se maioritariamente em manter ou aumentar a satisfação dos clientes.

A decisão de adquirir um equipamento de cromatografia gasosa para a realização das análises de pesquisa de solventes residuais em produto acabado nos laboratórios da Iberfar, não só está relacionado com estratégia económico financeira da empresa, como também pretende aumentar a satisfação dos seus clientes e estreitar os laços que possui com os mesmos.

O projeto para a aquisição e qualificação da linha de fornecimento de gases decorreu como era expectável. As etapas da qualificação aplicáveis foram todas realizadas de forma interna e em conformidade com as boas práticas de fabrico e com a legislação em vigor. Contudo resultaram alguns planos de ação, nomeadamente:

- Avaliação da aquisição de um oxímetro;
- Avaliação da aquisição de um detetor de hidrogénio (H<sub>2</sub>);
- Verificação da pressão das garrafas de gás ao longo do tempo com o uso da linha.

Como referido, no decorrer do projeto e já com a realização de algumas análises a última ação, referente à pressão das linhas dos gases, foi fechada também em conformidade. Contrariamente às ações relativas à aquisição de um oxímetro e de um detetor de hidrogénio que, à data do presente trabalho de projeto, continuam em avaliação.

O projeto de aquisição e qualificação do novo equipamento de cromatografia gasosa foi também realizado em conformidade com as boas práticas de fabrico, farmacopeia e outros referenciais normativos. As etapas de qualificação aplicáveis foram todas executadas de forma interna. Com a exceção da qualificação de instalação e qualificação de operação, contudo, concretizaram-se uns testes adicionais à qualificação de operação de forma interna. No caso da qualificação de desempenho, esta foi separada em duas fases para que possam ser avaliados todos os componentes do equipamento, o amostrador *Headspace*, o amostrador automático, os dois injetores, o forno e os dois detetores. A primeira fase consistiu na verificação do amostrador *Headspace*, de um dos injetores, do forno e de um dos detetores, no entanto, a sua execução não correu como era esperado. Inicialmente planeou-se que esta etapa decorreria com a transferência do método analítico, porém os resultados obtidos não cumpriam o critério de aceitação. Desta forma abriu-se uma ação e foram realizados os testes adicionais à qualificação de desempenho. Estes testes adicionais consistiam na validação do método analítico, no qual, os resultados foram os expectáveis e de acordo com os critérios definidos. Na globalidade a qualificação do GC, embora não concluída, decorreu conforme o expectável com a abertura as seguintes ações:

- Elaborar *template* de inspeção de segurança;
- Realizar a qualificação de desempenho para os restantes componentes: Amostrador automático, o outro injetor e o outro detetor.

Presentemente o *template* de inspeção de segurança já foi elaborado e a ação já está fechada. No que se refere à segunda parte da qualificação de desempenho, à data do presente documento ainda não fora decidido qual a validação e/ou transferência que irá ser realizada, pelo que a mesma continua em aberto. Desta forma o equipamento encontra-se liberto apenas para a concretização de métodos de análise que usem o amostrador *Headspace*, o injetor e detetor qualificado.

De forma a validar o propósito de aquisição do equipamento elaborou-se uma avaliação financeira considerando o custo das análises realizadas no laboratório externo e no interno, e considerando ainda o investimento inicial. Concluiu-se que anualmente a Iberfar irá poupar aproximadamente 9952,95 € por ano em análises de solventes residuais e que, considerando esse valor, irá demorar cerca de 8,3 anos a recuperar o valor investido com o novo equipamento e componentes associados. No entanto, e como referido, os tempos de entrega dos resultados ao cliente são relevantes. Enquanto a realização das análises no laboratório externo demora aproximadamente 80 horas, as análises realizadas na Iberfar apenas demoram 8 horas. Com a realização das análises na organização o processo fica concluído de forma mais célere e os resultados são entregues ao cliente mais rapidamente. Desta forma permite ao cliente o envio do produto para o mercado mais cedo impedindo a perda da validade, traduzindo num aumento da sua satisfação.

Face ao descrito anteriormente é possível concluir que o novo equipamento de cromatografia e os seus componentes foram instalados e qualificados em conformidade com os referencias normativos inerentes à indústria farmacêutica. Adicionalmente, a aquisição do GC permite à Iberfar aumentar a qualidade das suas análises de forma eficaz e eficiente aumentando deste modo a satisfação dos seus clientes.

## 7. Bibliografia

---

1. Iberfar, Industria Farmaceutica SA. Iberfar, Industria Farmaceutica SA. [Online] [Citação: 04 de Julho de 2022.] <http://www.iberfar.pt/pt>.
2. Iberfar, Industria Farmacêutica SA. Manual de gestão. *QUALIDADE, AMBIENTE, SEGURANÇA E SAÚDE NO TRABALHO*. Barcarena : s.n., 2022.
3. Instituto Português da Qualidade. *NP EN ISO 9000 - Sistema de Gestão da Qualidade - Fundamentos e vocabulário*. 2015. p. 7.
4. Levis, Mary, Helfert, Markus e Brady, Malcolm. Website Design Quality and Form Input Validation: An Empirical Study on Irish Corporate Websites. *Journal of Service Science and Management*. Janeiro de 2008.
5. Mitra, Amitava Mitra. The Taguchi method. *Wires Computational Statistics*. 2011, Vol. 3,
6. Montgomery, Douglas C. *Introduction to statistical Quality Control*. 6ª. USA : John Wiley & Sons, Inc., 2009. pp. 9-12.
7. ASQ. The history of Quality. *ASQ*. [Online] [Citação: 14 de Abril de 2022.] <https://asq.org/quality-resources/history-of-quality>.
8. Faria, Caroline. História da Qualidade. *Infoescola*. [Online] [Citação: 14 de Abril de 2022.] [https://www.infoescola.com/administracao/\\_historia-da-qualidade/](https://www.infoescola.com/administracao/_historia-da-qualidade/).
9. ISO. *ISO 2859-1:1999 - Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection*. 1999.
10. ASQ. WHAT IS A QUALITY MANAGEMENT SYSTEM (QMS)? *ASQ*. [Online] [Citação: 15 de Abril de 2022.] <https://asq.org/quality-resources/quality-management-system>.
11. European Medicines Agency. *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system*. London : s.n., 2008.
12. ASQ. QUALITY ASSURANCE & QUALITY CONTROL. *ASQ*. [Online] [Citação: 15 de Abril de 2022.] <https://asq.org/quality-resources/quality-assurance-vs-control>.
13. Qualio. Quality Assurance vs. Quality Control Explained: 5 key differences. *Qualio*. [Online] 24 de Fevereiro de 2022. <https://www.qualio.com/blog/quality-assurance-vs-quality-control>.
14. European Commission - Health and Consumers Directorate-General. *Eudralex, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary, Chapter 6 : Quality Control*. Bruxelas : s.n., 2014. Vol. 4.
15. Instituto Português da Qualidade. *NP EN ISO 9000 - Sistemas de gestão da qualidade - Fundamentos e vocabulário*. 2015.

16. European Commission - Health and Consumers Directorate-General. *Eudralex, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary use, Chapter 1, Pharmaceutical Quality System*. Bruxelas : s.n., 2013.
17. ELPRO. Historic Events and Milestones in the Development of GMP. *ELPRO*. [Online] [Citação: 16 de Abril de 2022.] [https://www.elpro.com/hubfs/fileadmin/elpro-com/lmn/blog\\_articles/Historic\\_Events\\_and\\_Milestones\\_in\\_the\\_Development\\_of\\_GMP.pdf](https://www.elpro.com/hubfs/fileadmin/elpro-com/lmn/blog_articles/Historic_Events_and_Milestones_in_the_Development_of_GMP.pdf).
18. ISPE. Good Manufacturing Practice (GMP) Resources. *ISPE*. [Online] [Citação: 16 de Abril de 2022.] <https://ispe.org/initiatives/regulatory-resources/gmp>.
19. What is GMP? *ISPE*. [Online] [Citação: 16 de Abril de 2022.] <https://ispe.org/initiatives/regulatory-resources/gmp/what-is-gmp>.
20. European Commission . Eudralex - Volume 4-Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. *European Commission* . [Online] [Citação: 20 de Abril de 2022.] [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en).
21. European Commission -Directorate-General For health and Food safety. *Eudralex, Volume 4, EU Guideline for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15 -Qualification and Validation*. 2015.
22. ISPE. *Volume 5, Commissioning and Qualification*. 2019.
23. European Medicines Agency. *ICH guideline Q9 on quality risk management*. 2006.
24. Iberfar, Industria Farmacêutica SA. *MN-QE-001 - Manual para a Qualificação e Requalificação de equipamentos*. 2021.
25. *PT-GQ-037 - Gestão do risco*. 2022.
26. BSI Standards Publication. *BS EN IEC 60812, Failure modes and effects analysis (FMEA and FMECA)*. 2018. pp. 17-29.
27. ECA Academy. *Good Practice Guide, Integrated Qualification*. 2020.
28. European Commission - Health Consumers Directorate-General. *Eudralex, Volume 4, EU Guideline for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 3, Premises and Equipment*. Bruxelas : s.n., 2014.
29. *Decreto-Lei n° 50/2005*. Diário da República- I SÉRIE-A. N°40 de 25 de Fevereiro de 2005.
30. European Commission - Health Consumers Directorate-General. *Eudralex, Volume 4, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11, Computerised Systems*. Bruxelas : s.n., 2010.
31. European Commission - Health and Consumers Directorate-General. *Eudralex, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 6, Quality Control*. Bruxelas : s.n., 2014.

32. European Medicines Agency. *ICH Topic Q2 (R1), Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. London : s.n., 1995.
33. United States Pharmacopeia (USP). 1225 , *VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES*. 2017.
34. Iberfar, Industria Farmacêutica SA. *PT-FQ-027, Validação e Transferência de Métodos Analíticos*. 2016.
35. United States Pharmacopeia (USP). 1224, *TRANSFER OF ANALYTICAL PROCEDURES*. 2022.
36. European Pharmacopeia 10.0. 2.2.46, *Chromatographic separation techniques*. 2016.
37. Skoog, Douglas A., et al. *Fundamentos da Química Analítica*. 8ª. s.l. : Thomson Learning Ltda, 2004. pp. 899-923.
38. Carletti, Marcos Róbson. Crómatografia em papel. *Linkdin*. [Online] 29 de Junho de 2020. [Citação: 2 de Julho de 2022.] <https://www.linkedin.com/pulse/cromatografia-em-papel-marcos-r%C3%B3bson-carletti/?originalSubdomain=pt>.
39. Coelho, Pedro. Cromatografia em Papel: Princípio, Funcionamento, e Aplicações. *ENGQUIMICASANTOSSP, Blog de Engenharia Química*. [Online] 22 de Junho de 2012. [Citação: 02 de Julho de 2022.] <https://www.engquimicasantosp.com.br/2012/06/cromatografia-em-papel.html>.
40. Universidade da Madeira . Cromatografia. *Universidade da Madeira* . [Online] [Citação: 02 de Julho de 2022.] [http://www3.uma.pt/quimica\\_organica/conteudos/cromatografia.html](http://www3.uma.pt/quimica_organica/conteudos/cromatografia.html).
41. Siqueira, Gilson. Fundamentos da Crómatografia Gasosa- GC. *Linkdin*. [Online] 17 de Outubro de 2019. [Citação: 02 de Julho de 2022.] <https://www.linkedin.com/pulse/fundamentos-de-cromatografia-gasosa-cg-gilson-siqueira/?originalSubdomain=pt>.
42. Malvern Panalytical. Cromatografia Líquida. *Malvern Panalytical*. [Online] [Citação: 02 de Julho de 2022.] <https://www.malvernpanalytical.com/br/products/technology/liquid-chromatography>.
43. Mendonça, Adrienne. Cromatografia Líquida. *Slideshare*. [Online] 26 de Junho de 2013. [Citação: 02 de Julho de 2022.] <https://pt.slideshare.net/adriannemendonca/cromatografia-liquida>.
44. Rosa, Paulo de Tirso Vieira e. Utilização de cromatografia supercrítica na purificação de compostos bioactivos. *Imprensa da Universidade de Coimbra*. [Online] 2015. [Citação: 02 de Julho de 2022.] <https://digitalis-dsp.uc.pt/bitstream/10316.2/36926/1/Cap%C3%ADtulo%2015%20-%20Utiliza%C3%A7%C3%A3o%20de%20cromatografia%20supercr%C3%ADtica%20na%20purifica%C3%A7%C3%A3o%20de%20compostos%20bioativos.pdf>.

45. Agilent. Guia Agilente para Cromatografia por exclusão de tamanhos para análise de biomoléculas. *Agilent*. [Online] [Citação: 2 de Julho de 2022.] <https://www.agilent.com/cs/library/primers/public/5991-3651PTBR.pdf>.
46. Conceitos básicos de Cromatografia Gasosa: Teoria. *Agilent*. [Online] <https://www.agilent.com › slidepresentation › public>.
47. European Pharmacopeia 10.0. 2.2.28, *Gas Chromatography*. 2019.
48. Agilent. Conceitos Básicos de Cromatografia - Hardware. *Agilent*. [Online] <https://www.agilent.com › slidepresentation › public>.
49. Nascimento, Ronaldo Ferreira do, et al. *Cromatografia Gasosa - Aspectos Teóricos e Práticos*. s.l. : Empresa universitária UFC, 2018. 978-85-7485-326-0.
50. Laboratory of Dr. B. Jill Venton - University of Virginia. Calibration Curves. *Jove*. [Online] [Citação: 9 de Julho de 2022.] <https://www.jove.com/v/10188/calibration-curves>.
51. Instituto Português da Qualidade. *Vocabulário Internacional da Metrologia*. 2012. p. 39.
52. Universidade Federal de Juiz de Fora, Núcleo de Pesquisa em Instrumentação e Separações Analíticas. *Métodos de Calibração*.
53. *Pharmaceutical Applications of Gas Chromatography*. Jwaili, Mohamed Ali. 17 de Setembro de 2019, Open Journal of Applied Sciences.

## **Anexos**

---