

CENTRO DE TECNOLOGIA DA INDÚSTRIA QUÍMICA E TÊXTIL
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA SENAI: CENTRO DE TECNOLOGIA DA
INDÚSTRIA QUÍMICA E TÊXTIL

Julio Cesar de Oliveira

**Análise preliminar de risco na mudança de planta de síntese de insumos farmacêuticos
ativos em um site multipropósito**

Rio de Janeiro

2022

Julio Cesar de Oliveira

Análise preliminar de risco na mudança de planta de síntese de insumos farmacêuticos ativos em um site multipropósito

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em engenharia química, da Faculdade de Engenharia Química SENAI CETIQT, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em engenharia química.

Orientador(a): Prof.^a. Tanise Mori Flores

Rio de Janeiro

2022

n. autor Oliveira, Julio Cesar de.
 Análise preliminar de risco na mudança de planta de síntese de insumos
 farmacêuticos ativos em um site multipropósito / Julio Cesar de Oliveira - Rio
 de Janeiro, 2022.
entrega.
 nº. f. : il.

 Orientadora: Prof.^a. Tanise Mori Flores
 Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) -
 SENAI CETIQT, Barra, Rio de Janeiro, 2022.

 1. Análise preliminar de risco. 2. Insumos farmacêuticos ativos. 3.
 Segurança de processos. 4. Multipropósito. 5. Assunto. I. Título.

CDD

Julio Cesar de Oliveira

Análise preliminar de risco na mudança de planta de síntese de insumos farmacêuticos ativos em um site multipropósito

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em engenharia química, da Faculdade de Engenharia Química SENAI CETIQT, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em engenharia química.

Aprovado em:

Aprovado por:

Orientador: Prof.^a Tanise Mori Flores

Banca Examinadora:

Alex Vazzoler, Doutor, SENAI CETIQT

Marta Cristina Picardo, Doutora, SENAI CETIQT

Mauro Cresta de Barros Dolinsky, Doutor, UCP

Rio de Janeiro

2022

Dedico este trabalho com amor e carinho aos meus pais Antônio Carlos de Oliveira e Irma Maria Machado de Oliveira por estarem sempre presentes na minha vida e em minha formação como cidadão agregando ensinamentos e valores que levarei comigo em todo o caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me guiou até aqui e que me guiará para sempre em seus caminhos me dando força e sabedoria para seguir em frente.

Ao SENAI CETIQT e todos os funcionários, por me acolher e permitir que este sonho se concretizasse. Aos familiares e amigos que torceram por essa conquista.

Aos professores pela inestimável dedicação e paciência, cujos valores e ensinamentos tornaram possível a realização deste trabalho. Em especial a Professora Orientadora Tanise Mori Flores e a Professora Marta Cristina Picardo pelo acompanhamento constante deste trabalho, obrigado.

“Se não puder voar, corra. Se não puder
correr, ande. Se não puder andar, rasteje,
mas continue em frente de qualquer jeito.”
Martin Luther King

RESUMO

A indústria farmoquímica realiza investimento em inovação e tecnologia para garantir seu crescimento e sucesso, porém enfrenta riscos de mercado e incertezas na demanda que, conseqüentemente, afetam os processos, o planejamento e a programação de produção. Esses processos incluem receitas e operações complexas de controle difícil e plantas multipropósito que possuem equipamentos que são utilizados para diferentes tipos de sínteses e formulações e com ampla interoperabilidade, buscando eficiência e produtividade. Este cenário requer uma análise de risco em caso de mudança de planta de síntese dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA's) para atingimento de metas. Dessa forma, este trabalho visa realizar uma Análise Preliminar de Risco (APR) e propor melhorias nas mudanças de configuração de síntese de um IFA nesta indústria, através de uma pesquisa exploratória qualitativa aplicada como estudo de caso. Foram encontrados sete perigos relacionados com potenciais de riscos, quatro são referentes a uma configuração, dois estão relacionados ao outro e um coexiste em ambos os casos. Por fim, ficou evidente a eficiência da ferramenta de gestão de risco ao propor medidas e ajustes essenciais para segurança e qualidade dos processos, além de permitir o uso concomitante de outra metodologia (MOC – *Management of Change*, HAZOP – *Hazard and Operability Study* entre outros) no gerenciamento de riscos nas empresas do setor.

Palavras-chave: Farmoquímica; Multipropósito; IFA; APR; Configuração

ABSTRACT

The pharmachemical industry invests in innovation and technology to ensure its growth and success, but faces market risks and uncertainties in demand that, consequently, affect processes, planning and production scheduling. These processes include difficulty to control complex recipes and operations in addition to multipurpose plants that have equipment used for different types of syntheses and formulations and with a wide range of interoperability, seeking efficiency and productivity. This scenario requires a risk analysis in case of changing the synthesis plant of Active Pharmaceutical Ingredients (API's) to achieve goals. Therefore, this work aims to carry out a Preliminary Risk Analysis (PRA) and propose improvements in the API synthesis setting changes in this industry, through a qualitative and exploratory research applied as a case study. Seven hazards related to potential risks were found, four are related to a setting, two are related to the other and one coexists in both cases. Finally, the efficiency of the risk management tool was evident in proposing essential measures and adjustments for the safety and quality of processes, in addition to allowing the concomitant use of another risk management methodology (MOC – Management of Change, HAZOP – Hazard and Operability Study and others) in companies in the sector.

Keywords: Pharmachemical; Multipurpose; API; PRA; Setting

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gráfico que representa o número de casos do boletim epidemiológico do HIV do ministério da saúde.	16
Figura 2 – Exemplo hipotético de configuração de um processo em batelada multiproduto...	20
Figura 3 - Exemplo hipotético de configuração de um processo em batelada multipropósito.	20
Figura 4 – Primeira parte do Fluxograma de processo da etapa 2 de produção do cloridrato de dextropropoxifeno.	23
Figura 5 - Segunda parte do Fluxograma de processo da etapa 2 de produção do cloridrato de dextropropoxifeno	24
Figura 6 - Procedimento adaptado de identificação de perigos e avaliação de riscos.....	29
Figura 7 – Recorte da Norma N-2782 da Petrobras.	30
Figura 8 - Modelo de registro de uma APR	31
Figura 9 - Matriz de tolerabilidade de riscos.....	33
Figura 10 – Legenda da categoria de risco e nível de controle necessário.....	34
Figura 11 – Estrutura molecular do sulfato de atazanavir	35
Figura 12 – Matriz molecular de derivados azahexano	36
Figura 13 - Diagrama de fluxo de processo do Sulfato de Atazanavir.....	37
Figura 14 - Questionário descritivo aplicado	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Análise Preliminar de Risco	43
Quadro 2 – Lista de recomendações observadas	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APR	Análise Preliminar de Risco
AQR	Análise Quantitativa de Riscos
cBPF	Certificado em Boa Práticas de Fabricação
CETIQT	Centro de Tecnologia da Indústria Química e Têxtil
EPI	Equipamento de proteção individual
ETE	Estação de Tratamento de Efluentes
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMEA	<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>
HAZOP	<i>Hazard and Operability Study</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
MOC	<i>Management of Change</i>
OHSAS	<i>Occupational Health and Safety Assessment Series</i>
P&ID	<i>Piping and Instrumentation Diagram</i>
POP	Procedimento Operacional Padrão
SENAI	Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial
SMS	Segurança, Meio Ambiente e Saúde
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on AIDS</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	14
1.1 - INTRODUÇÃO	14
1.2 – OBJETIVOS	15
1.2.1 – Objetivo Geral	15
1.2.2 – Objetivos Específicos	15
1.3 – JUSTIFICATIVA	16
CAPÍTULO 2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1 – INDÚSTRIA FARMOQUÍMICA	18
2.1.1 - Planta Multiproduto e Multipropósito	18
2.1.2 - Tipos de Processos	21
2.1.3 - Planejamento Nacional da Produção de Insumos Farmacêuticos	24
2.2 - SEGURANÇA DE PROCESSOS	26
2.2.1 - Gerenciamento de Risco	27
2.2.2 - Metodologia de Análise de Risco	28
CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA	32
3.1 – ESTUDO DE CASO NA EMPRESA “ALFA”	34
3.1.1 – Caracterização da empresa	34
3.1.2 – Análise das patentes US5849911A e US6087384A	35
3.1.3 – Coleta de dados operacionais	37
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS	39
4.1 - ANÁLISE DAS FISPQS	39
4.1.1 - Ácido sulfúrico	39
4.1.2 - Acetona	39
4.1.3 - Sulfato de Atazanavir	40
4.2 – ANÁLISE PRELIMINAR DE RISCO – APR	41
4.3 - RISCOS	46
CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE A	52

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 - INTRODUÇÃO

É comum os métodos de análise de risco serem largamente utilizados no desenvolvimento de projetos que tratam de substâncias perigosas, assim como processos químicos industriais, ainda mais quando os projetos são inovadores e há pouca experiência operacional prática. Dessa maneira, torna-se importante a escolha de um método ou uma combinação entre eles de forma que satisfaça os preceitos de Saúde, Segurança e Meio Ambiente (SSMA) vigentes.

Uma indústria que trata com uma grande quantidade de substâncias perigosas é a indústria farmacêutica, e segundo Wongtschowski (2002), para que a indústria farmacêutica garanta seu crescimento e sucesso, esta depende de sua capacidade de inovação, o que gera riscos financeiros atrelados a dimensão do mercado de cada produto e as incertezas na demanda que, conseqüentemente, afetam os processos, o planejamento e a programação de produção.

A diversidade de produtos farmacêuticos existentes requer plantas que operam por batelada, ou seja, de forma descontínua. As razões por tal escolha, de acordo com Latre, Rodrigues e Rodrigues (2000), incluem receitas complexas que constantemente envolvem procedimentos de controle difíceis que exigem análises físico-químicas, conhecimento insuficiente do processo para implementação contínua e volatilidade do produto no mercado.

Estes tipos de planta possuem equipamentos que são utilizados para diferentes tipos de sínteses e formulações e com ampla interoperabilidade, ou seja, capacidade de trabalhar com diversos sistemas de operação ou composições, buscando-se eficiência e produtividade.

Dessa forma, segundo Latre, Rodrigues e Rodrigues (2000) o contratempo deste tipo de operação, é se, a capacidade e disponibilidade da planta são suficientes para atender a demanda, ou se a demanda se adapta/negocia com a capacidade de produção da planta que não é bem definida e depende do mix de produção.

Esta operação sob demanda, requer a utilização de mais de um SET¹ de síntese de um mesmo produto ou Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) no caso das farmoquímicas, que envolva mais de uma unidade fabril ou equipamentos de uma mesma planta ou unidade.

Isto implica na manipulação e operação de equipamentos de diferentes fabricantes e dimensionamentos variados, ou seja, requer a operação em diferentes ambientes e

¹ SET – Configuração do sistema de operação/produção.

consequentemente, diferentes riscos físicos, químicos, biológicos, ergonômicos e mecânicos que podem levar a ocorrência de acidentes.

Sendo assim, sabendo-se da possibilidade de aumento da demanda, faz-se necessário a revisão de segurança e processo de implementação de medidas, gerenciamento de mudanças (MOC – *Management of Change*) e utilização de ferramentas de análise de riscos como Análise Preliminar de Riscos (APR), Estudo de Perigos e Operabilidade (HAZOP – *Hazard and Operability Study*) ou Análise de Modos de Falha e seus Efeitos (FMEA – *Failure Modes and Effects Analysis*), mesmo que os riscos envolvidos na síntese de determinado IFA sejam previamente conhecidos, uma vez que surge a viabilidade de um novo SET de fabricação.

A norma OSHA 18001:2007, considera que os perigos envolvem uma fonte ou situação potencial que pode resultar em ferimentos a pessoas, danos materiais, danos ambientais ou mesmo uma combinação destes. A partir de então, tem-se a identificação dos perigos e das suas características, assim como os riscos que lhes estão associados. Esses riscos também são definidos como a razão entre a probabilidade de ocorrência e a gravidade da lesão ou doença (BSI, 2007).

O uso da ferramenta de análise preliminar de risco - APR ajudará a atender a necessidade da indústria em elencar as ameaças de mais um SET de fabricação de um mesmo IFA, além de identificar e avaliar os riscos associados aos principais processos a fim de minimizar as taxas de acidentes e principalmente os riscos à saúde associados a eles.

1.2 – OBJETIVOS

1.2.1 – Objetivo Geral

O presente trabalho tem por objetivo realizar uma análise preliminar de risco (APR) nas mudanças de unidades e SET de síntese de insumos farmacêuticos ativos – IFA utilizados em fármacos e medicamentos genéricos de antirretrovirais na indústria farmoquímica.

1.2.2 – Objetivos Específicos

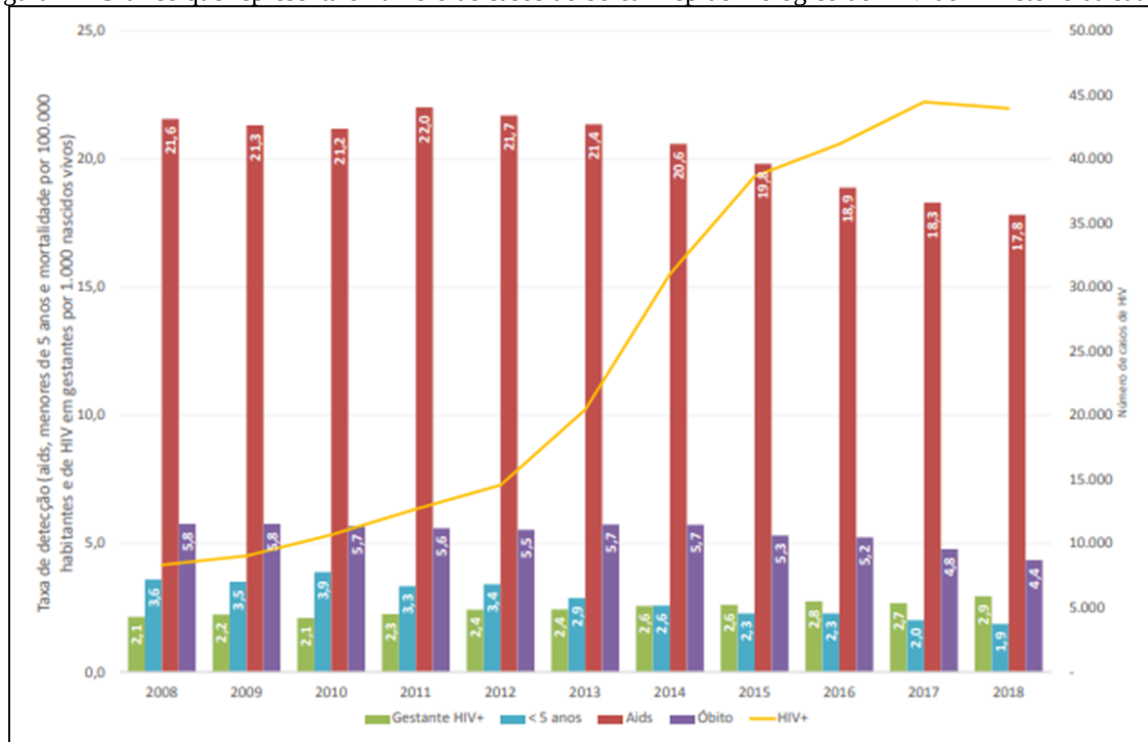
- Selecionar um Insumo Farmacêutico Ativo anti-HIV
- Selecionar um modelo de APR
- Aplicar a metodologia APR para identificar e analisar os riscos das atividades

- Propor medidas administrativas e operacionais para a melhoria e adequação das questões referentes à segurança do processo e da qualidade.

1.3 – JUSTIFICATIVA

De acordo com o Ministério da Saúde, através do seu boletim epidemiológico referente aos casos de contaminação pelo vírus HIV no Brasil entre 2008 e 2018, houve um aumento do número de pessoas com a necessidade de tratamento. Na Figura 1 abaixo, é possível observar que, mesmo com uma leve queda no número de novos casos nesses 10 anos tem-se também poucos casos de óbito a cada 100 mil habitantes, o que só aumenta o número total de pessoas com HIV e consequentemente a necessidade de utilização de medicamentos (BRASIL, 2018).

Figura 1 – Gráfico que representa o número de casos do boletim epidemiológico do HIV do ministério da saúde.



FONTE: BRASIL, (2018, p. 6)

Vale ressaltar que o boletim foi analisado até o ano de 2018 visto que, segundo a UNAIDS que é um programa das Nações Unidas criado em 1996 e que tem a função de criar soluções e ajudar nações no combate à AIDS, os *lockdowns* e outras restrições impostas pela COVID-19 interromperam os testes de HIV e, em muitos países, levaram a quedas acentuadas nos diagnósticos e encaminhamentos para o tratamento do HIV. Então, os reflexos da pandemia nos quadros de HIV só estarão contabilizados, provavelmente, nos próximos anos. (UNAIDS, 2021)

Dessa maneira, o gráfico mostrado na Figura 1, demonstra a necessidade de um planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde, o que pode gerar impactos na capacidade e disponibilidade de plantas multipropósito de síntese de IFAs nas empresas do setor.

Este planejamento foi realizado em 2010 pelo Ministério da Saúde e trata de uma avaliação do *status* de patenteamento dos fármacos e de produtos relacionados em torno da produção ou distribuição de genéricos de antirretrovirais nos países economicamente menos favorecidos como um dos grandes desafios a serem enfrentados pelas políticas públicas nesses países, incluindo o Brasil (BRASIL, 2010b). Logo, devido ao aumento da demanda, é importante e necessário a realização de uma avaliação dos riscos na eventual ampliação dos SET's de fabricação.

1.4 - DELIMITAÇÃO DO TRABALHO

Neste trabalho não serão tratados de outras ferramentas de gerenciamento de risco exemplificadas na introdução desde capítulo, visto que para Calixto (2006), a análise preliminar de risco atende ao levantamento de riscos desejado e tem a vantagem de poder ser implementada em qualquer etapa do projeto, sem a necessidade de estar-se em uma fase avançada do projeto.

Ainda segundo o autor, mesmo que mais adequada em etapas iniciais, a APR é uma interessante ferramenta para atualizações e revisões a cada alteração do projeto. Souza (2000) ressalta a importância da utilização da ferramenta para revisão geral de segurança nos sistemas que já estão em operação e dessa forma evidenciar possíveis cenários despercebidos inicialmente.

Além disso, o presente trabalho discorre apenas do insumo farmacêutico ativo selecionado que é o sulfato de atazanavir, mesmo que dentro do universo de tratamento e combate ao vírus HIV exista outros IFAs. O motivo da escolha desse insumo farmacêutico está relacionado com o método de obtenção do mesmo e é explicado ao longo do trabalho.

CAPÍTULO 2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 – INDÚSTRIA FARMOQUÍMICA

No primeiro momento, antes de se falar a respeito da indústria farmoquímica em si, é importante salientar que este tipo de indústria, segundo Hasenclever *et al* (2010, p. 51), constitui a indústria farmacêutica propriamente dita (farmoquímica), e também, outros 2 tipos de subdivisões: a fitoterápica e a de biotecnológicos. Esses três tipos de indústrias apresentam naturezas diferentes de acordo com as características da matéria-prima utilizada na produção de seus insumos.

Na indústria de biotecnologia, tem-se a produção de insumos através de técnicas de biologia molecular. Por outro lado, a indústria fitoterápica, apresenta obtenção de insumos por meio do isolamento de substâncias farmacologicamente ativas presentes em plantas. E, por fim, o objeto do presente trabalho, a indústria farmoquímica, está ligada a insumos provenientes de sínteses químicas entre compostos orgânicos e/ou inorgânicos, ou de processos de extração mineral, vegetal ou animal (HASENCLEVER *et al.*, 2010).

Em suma, conforme dito por Frota (1993), a indústria farmacêutica trata-se da indústria de transformação que se utiliza dos fármacos para produzir medicamentos, e a indústria farmoquímica é um:

“[...] ramo da indústria química, é uma indústria de síntese que produz as matérias-primas da indústria farmacêutica, ou seja, os princípios ativos ou fármacos. Fármacos são substâncias terapêuticas ativas na sua forma bruta que, uma vez processados e misturados através de operações físicas, transformam-se em especialidades farmacêuticas” (FROTA, 1993).

Dessa forma, os insumos farmacêuticos ativos (IFAs), de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tratam-se de qualquer substância adicionada a formulação farmacêutica que, quando administrada a um paciente, atue como princípio ativo, agindo de maneira farmacológica ou apresentando efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, além de causar mudanças na estrutura do organismo humano, assim como no seu funcionamento (BRASIL, 2010a). Já o conselho regional de química da IV região considera que os farmoquímicos “são substâncias químicas com atividade farmacológica empregadas na produção de medicamentos” (CRQ4, 2022).

2.1.1 - Planta Multiproduto e Multipropósito

A indústria farmoquímica requer uma avaliação de negócio distinta das demais subdivisões, pois possui singularidades. É um setor que abastece o mercado com produtos para

a saúde humana no qual está diretamente relacionado com as atividades desenvolvidas no campo da saúde pública, e com as tendências das políticas industriais e econômicas, além dos mecanismos regulatórios exigidos para o ramo (HASENCLEVER *et al*, 2010).

Assim sendo, dando o merecido valor a natureza de atuação deste tipo de indústria é importante observar sua dinâmica competitiva devido à alta internacionalização, diversificação e as poucas alternativas de substituição dos produtos que, segundo Frota (1993), gera uma concentração de variados mercados dentro do mesmo ramo, ou seja, uma empresa acaba produzindo várias classes terapêuticas nas quais o mercado de produtos farmacêuticos se desdobra.

Dessa forma, conforme dito por Hasenclever *et al* (2010), a indústria farmoquímica exige mão-de-obra especializada, visto que o setor apresenta complexidade de produção com elevado grau de refino, assim como qualidade de processo para atendimento as regras que são impostas por cada país através das agências sanitárias e demanda alto nível de tecnologia. Ou seja, torna-se imprescindível a utilização dos mesmos equipamentos na produção dos variados insumos, o que leva ao estudo da interoperabilidade dos sistemas de operação e suas composições.

Esta interoperabilidade, segundo Latre, Rodrigues e Rodrigues (2000), é característica comum as indústrias do setor de química fina como as farmacêuticas e/ou farmoquímicas, que utilizam de plantas que operam em regime batelada e, dessa forma, apresentam um grupo de equipamentos multipropósito aplicáveis para diversos processos e receitas, e com grande capacidade de interconexão.

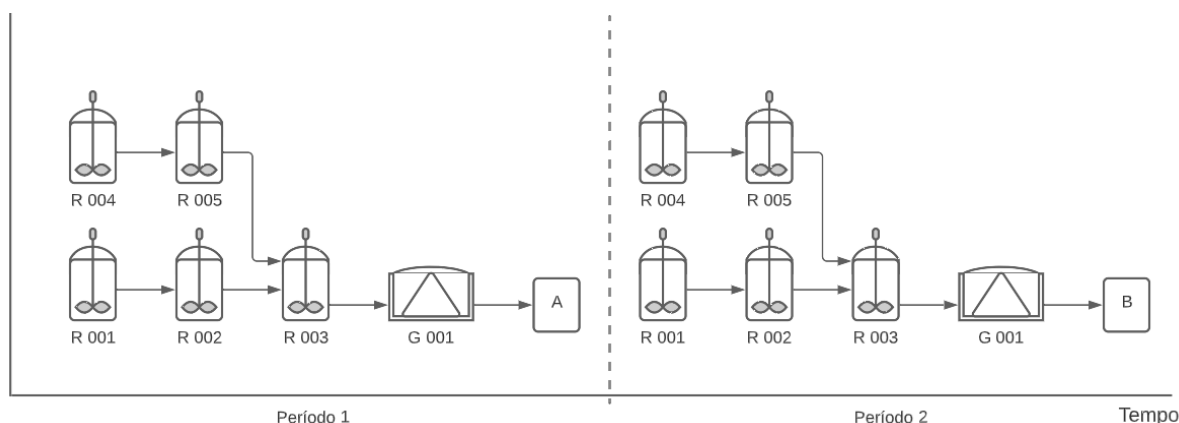
A principal característica das plantas em bateladas é a produção descontínua em que ocorrem interrupções de um produto específico com operações que não são fixas, incluindo etapas de carregamento, processamento, descarga e limpeza, o que torna seu projeto complexo. Para Soletti (1997), este tipo de processo é usado por aproximadamente 80% das indústrias farmacêuticas por conta da tecnologia envolvida e/ou devido ao atendimento do mercado que possui produtos com baixa demanda e alto valor agregado.

Além disso, Soletti (1997) destaca que a justificativa econômica das plantas em batelada é dada pela gama de produtos fabricados que utilizam de caminhos de produção semelhantes. Devido à dificuldade em prever picos e volumes de demanda, as configurações desses tipos de plantas são frequentemente alteradas, e os equipamentos utilizados são versáteis, podendo ser utilizados para vários produtos.

Em geral, os processos em batelada são divididos em dois grupos com base no tipo de arranjo de equipamentos, configuração multiproduto e configuração multipropósito. Na

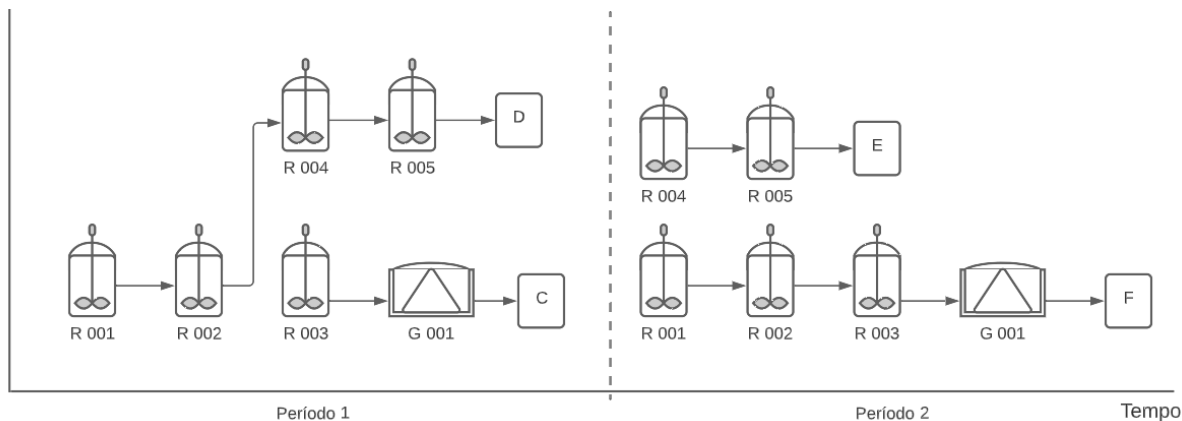
configuração multiproduto (Figura 2), as plantas são alinhadas para a produção sequencial de um ou mais produtos, dentro de um período de tempo, com o mesmo SET de equipamentos. Por outro lado, na configuração multipropósito (Figura 3), SETs diferentes de equipamentos são usados simultaneamente para produzirem vários produtos, e ao longo de períodos de tempo distintos, os mesmos equipamentos podem sofrer alteração na configuração gerando outros SETs destinados a vários fins.

Figura 2 – Exemplo hipotético de configuração de um processo em batelada multiproduto.



Fonte: Criado pelo autor no site www.lucidchart.com em Set. 2022

Figura 3 - Exemplo hipotético de configuração de um processo em batelada multipropósito



Fonte: Criado pelo autor no site www.lucidchart.com em Set. 2022

Como pode ser visto na Figura 2, a mesma configuração de reatores e centrífuga (G-001) é utilizada para a produção dos produtos A e B em momentos distintos, dessa forma, demonstrando o processo de batelada multiproduto. Em contrapartida, na Figura 3, tem-se os mesmos equipamentos da Figura 2, porém apresentando diferentes configurações, também em momentos distintos, para produzir os produtos C, D, E e F.

2.1.2 - Tipos de Processos

A indústria farmacêutica, segundo Austin (1984), destaca-se pelos processos de purificação dos produtos e, também, pela utilização de processos biotecnológicos como etapa de fabricação de alguns produtos de extrema importância nesta área, assim como os antibióticos, hormônios, vitaminas e produtos de fermentação.

Contudo, apesar dos grandes esforços do setor para separar e purificar os produtos extraídos de plantas ou animais, nas primeiras décadas, os métodos extrativos só foram aprimorados com o avanço da tecnologia dos equipamentos. Além disso, como resultado do grande número de pesquisas realizadas pelas empresas farmacêuticas, muitos dos medicamentos antigamente obtidos por extração de produtos naturais foram suplantados por produtos químicos sintéticos puros que podem ou não ser idênticos aos produtos naturais (AUSTIN, 1984).

Como visto anteriormente neste mesmo capítulo, a produção de IFAs em grandes quantidades, assim como seus intermediários é realizada por três tipos de indústrias: A farmoquímica, a biotecnológica e a fitoterápica. Estes tipos de indústrias fazem parte da produção farmacêutica primária que se utilizam de três principais métodos: Síntese química, biotecnologia e extração.

O setor primário da indústria farmacêutica assemelha-se com a indústria de química fina na qual as operações unitárias são bastante similares e, normalmente, são realizadas em local distinto da pesquisa e desenvolvimento e da síntese do medicamento propriamente dito.

Segundo Bennett e Cole (2003), na síntese de substâncias farmacologicamente ativas são utilizados diversos tipos de reações químicas sintéticas como reações simples entre líquidos, reações com reagentes fortes ou halogênios e até reações complexas de catálise. Outro tipo de reação bastante comum é a que envolve líquidos e gases como o hidrogênio, cloreto de hidrogênio e o fosgênio (também utilizado para cloração, mas requer cuidado pois é tóxico e corrosivo).

Todas essas reações citadas acima são feitas em reatores químicos de inox, ou aço carbono vitrificado, com capacidade de até 16 m³ que, geralmente, são encamisados externamente de maneira simples (parede dupla) ou tubos meia cana para o ajuste das temperaturas de reação. Geralmente, as condições operacionais dispõem de temperaturas que estão entre -25 °C e 160 °C que são ajustadas por contato direto de fluidos (água, óleo ou vapor) de aquecimento, resfriamento ou refrigeração com a camisa do reator. As pressões de trabalho não passam de 1 bar manométrico e, também, podem ser reduzidas até 6 bar g. Além disso,

diferentes regimes de agitação podem ser utilizados através dos diversos tipos de sistemas de agitação para oferecer a homogeneização e transferência de calor adequados para a exigência dos processos (BENNETT e COLE, 2003).

Harrington (2011) recomenda que todas as operações que envolvam materiais orgânicos combustíveis sejam realizadas sob atmosfera inerte de gases como nitrogênio, mesmo que não esteja descrito de forma detalhada nos procedimentos. Além disso, em uma planta industrial o tempo é precioso e apesar das patentes, normalmente, descreverem procedimentos que indicam longos tempos de reação de até 24h, o autor também sugere um tempo de reação usual ideal de 2h, pois é lento o suficiente para permitir a transferência de calor de maneira eficiente e tempo o suficiente para permitir a amostragem e verificação do término da reação pelo controle de qualidade. Logo, os procedimentos que requerem tempos de reação extremamente longos devem ser identificados, analisados e estudados para eventual redução dos tempos, caso contrário, um estudo de viabilidade técnica e econômica do processo deve ser realizado.

De acordo com Austin (1984), a indústria farmacêutica, quando comparada com qualquer outra seção das indústrias de processos químicos, é a que emprega a maior variedade de processos e etapas complexas em sua fabricação, pois está relacionada a viabilização de projetos de produção de fármacos que visam melhorar a saúde humana e animal e em combater as doenças através de estruturas químicas ainda mais complexas.

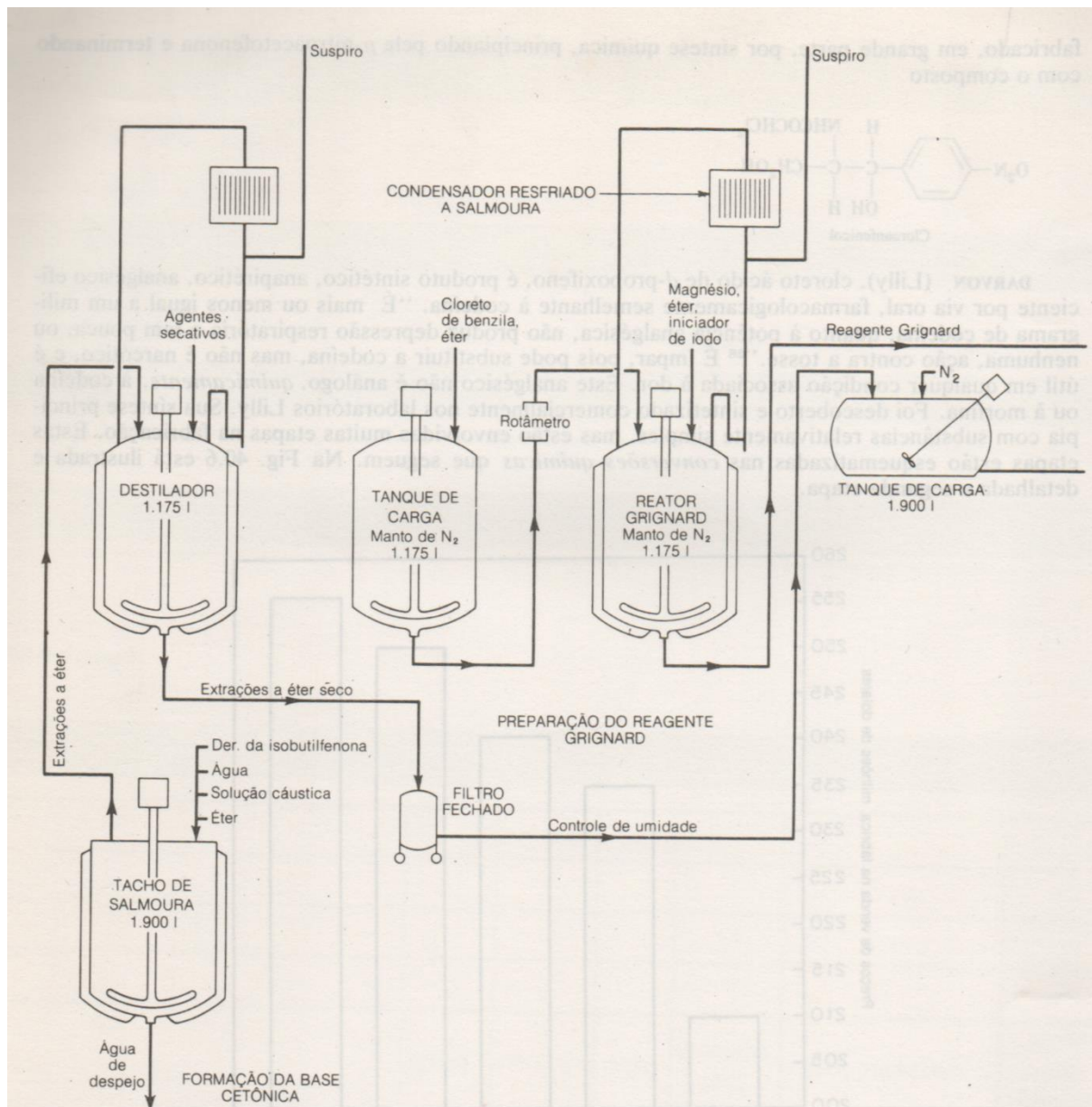
Austin (1984), selecionou em seu livro, alguns métodos de produção organizados sob seus processos de conversão química (Figuras 4 e 5) e descrições resumidas de processos ilustrativos, como: alquilação, carboxilação, acetilação, condensação, desidratação, halogenação, oxidação e sulfonação, além do uso de solventes específicos, como: amônia anidra, vários álcoois, ésteres e hidrocarbonetos, e grupos ionizáveis, como: ácidos e bases. Estes últimos, segundo Kratochvil (2011), atuam nos processos para a formação dos sais orgânicos farmacologicamente ativos derivados dos IFA's para fornecer maior estabilidade térmica, cristalinidade e solubilidade em solventes polares devido a ligação iônica.

De acordo com, Kratochvil (2011), para que ocorra a formação desses sais é imprescindível que haja grupos ionizáveis na molécula. Logo, um IFA pode conter uma substância farmacêutica na forma de ânion (aproximadamente, 25% de sais farmacêuticos) ou na forma de cátion (aproximadamente, 75% de sais farmacêuticos). Dentre os principais ânions tem-se o cloridrato, sulfato, tartarato, maleato e citrato, já nos cátions tem-se os íons de sódio, cálcio e potássio.

Por fim, nas Figuras 4 e 5, é apresentado um exemplo de processo realizado em indústrias farmoquímicas através da utilização de sistemas reacionais e equipamentos,

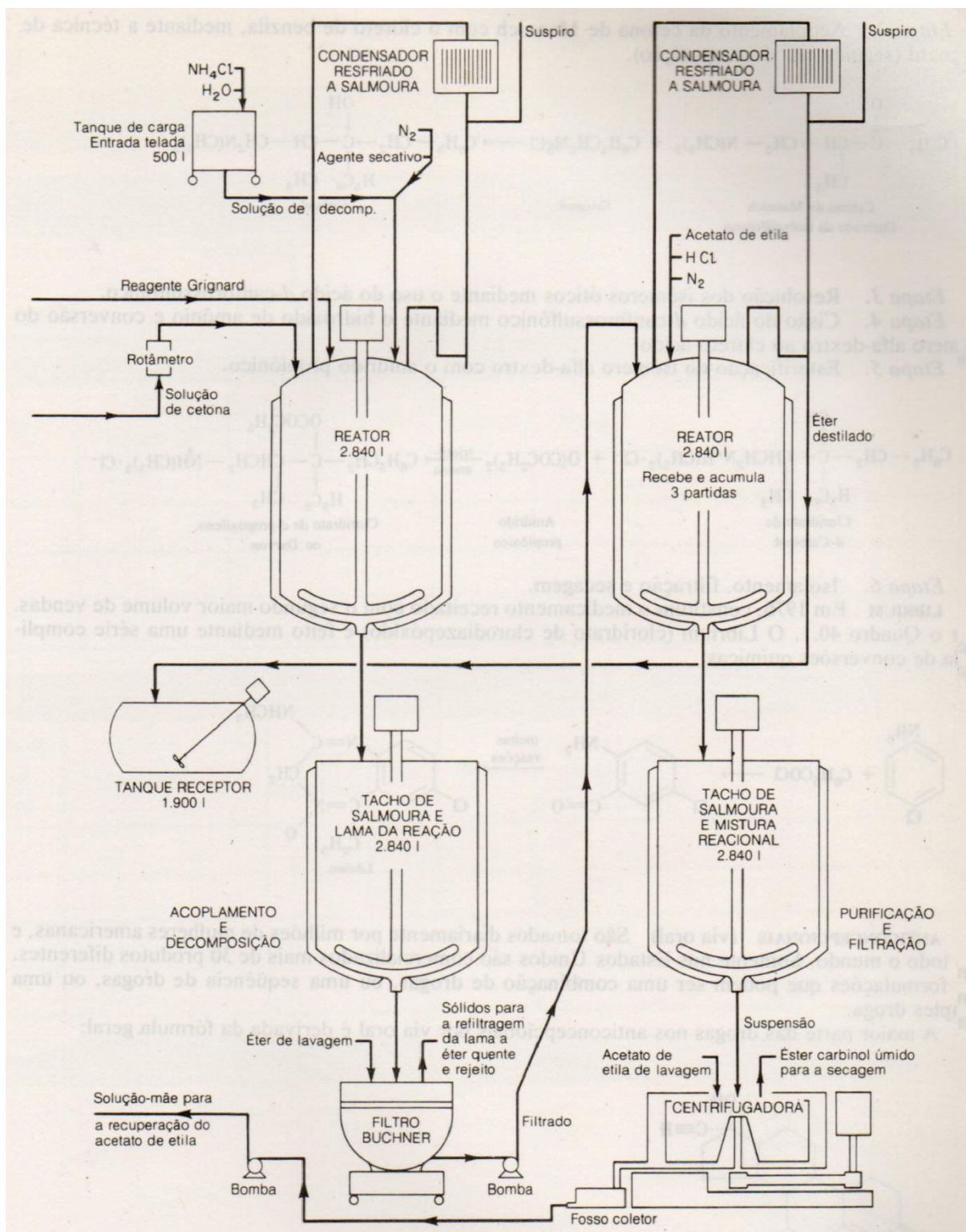
ocorrência de reações químicas, adição de matérias-primas e operações unitárias. Estas mencionadas por último, são definidas por Bennett e Cole (2003), como sucessivas operações físicas tais como: destilações (atmosférica ou a pressão reduzida); decantação; cristalização; filtração; centrifugação; secagem; moagem; micronização e recuperação de solventes, que são necessárias para viabilizar um processo químico.

Figura 4 – Primeira parte do Fluxograma de processo da etapa 2 de produção do cloridrato de dextropropoxifeno.



Fonte: AUSTIN (1984, p. 134 e 135), adaptado.

Figura 5 - Segunda parte do Fluxograma de processo da etapa 2 de produção do cloridrato de dextropropoxifeno



Fonte: AUSTIN (1984, p. 134 e 135), adaptado

2.1.3 - Planejamento Nacional da Produção de Insumos Farmacêuticos

A cronologia da indústria farmacêutica no Brasil é marcada por três períodos distintos, cada um definido por uma tecnologia dominante. O primeiro destaca-se durante o século XIX,

por volta de 1850, através de empresas familiares que manipulavam substâncias naturais principalmente de origem vegetal, mas também animal ou mineral, que faziam presença no Rio de Janeiro com boticas que preparavam receitas próprias e pedidos médicos aproveitando da diversidade dos recursos de diversas floras (FROTA, 1993).

Em seguida, de acordo com Frota (1993), o desenvolvimento do setor é caracterizado pelo avanço da tecnologia na produção de produtos biológicos devido a necessidade de combater epidemias no país que levaram o governo federal a dar início aos projetos de criação de laboratórios capacitados para a pesquisa e produção de vacinas. Como resultado, na década de 20, havia registros de quase 190 laboratórios farmacêuticos no Brasil, dos quais destacam-se os institutos Butantã e Oswaldo Cruz que auxiliaram na evolução da tecnologia daqueles produtos constituindo a base nacional de desenvolvimento da indústria farmacêutica.

Já o terceiro período do desenvolvimento do mercado brasileiro, é marcado pela ausência de investimentos e parcerias (com as universidades) em pesquisa e desenvolvimento que impediram o surgimento de novos produtos, além da entrada de empresas farmoquímicas europeias (Bayer, Rhodia, Merck, Roche e Glaxo) e, principalmente, norte-americanas (Squibb, Parke-Davis, Mead-Johnson, Pfiser e Bristol Myers) que vieram após segunda guerra mundial atraídos por uma reforma cambial brasileira que favoreceu a produção de insumos farmacêuticos pelas filiais multinacionais devido a taxas baixíssimas. Sendo assim, a desnacionalização do setor farmacêutico nacional foi inevitável (FROTA, 1993).

Dessa forma, ao longo dos anos, a indústria farmacêutica brasileira passou por diversas mudanças relacionadas ao contexto global e mudanças nas políticas estratégicas governamentais brasileiras, que segundo Gomes (2014), influenciaram na sua atual forma, operação e posicionamento no cenário internacional caracterizado por indústrias multinacionais estrangeiras além da grande dependência da importação de matéria-prima.

A partir de então, por volta da década de 90, segundo Pacheco (2010), o Brasil passou a obter progressos significativos com o apoio à inovação e com incentivos públicos no setor privado com gastos em pesquisa e desenvolvimento, transformando o tema em uma prioridade do programa de ciência e tecnologia do país. De acordo com Paranhos (2010), o governo tem papel fundamental no desenvolvimento da indústria farmacêutica por modular todo seu funcionamento através dos ministérios tais como: Ministério da Saúde; Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação e o Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comercio Exterior e Serviços (absorvido em 2019 pelo Ministério da Economia).

Paranhos (2010) e Gomes (2014), destacam também, a contribuição da Lei de regulamentação da criação de medicamentos genéricos de nº 9.787 para o avanço do mercado

farmacêutico brasileiro com o desenvolvimento e crescimento da participação de empresas nacionais no mercado interno através da produção desses medicamentos.

“A venda de genéricos permitiu a empresas como Aché, EMS, Eurofarma e Medley fazerem caixa para avançar na inovação de produtos mais sofisticados, tanto genéricos como drogas de marca, caminho semelhante ao trilhado pelos laboratórios indianos” (CAPANEMA E PALMEIRA FILHO, 2007 apud SANTOS E PINHO, 2012: 409).

Em decorrência de todo esse cenário descrito acima, no último ano, apesar de reflexos da pandemia, o mercado farmacêutico brasileiro atingiu a marca de 146,7 bilhões de reais em faturamento, um aumento de 13,6 % em relação ao ano de 2020 e uma aumento de 4,7 % de empregos no setor. Além disso, é esperado, que o Brasil alcance a 6ª posição no *ranking* percentual de faturamento farmacêutico mundial em 2026 devido, principalmente, ao Sistema Público de Saúde que tem como objetivo garantir o acesso a saúde a toda população que por sua vez tem apresentado maior longevidade e, conseqüentemente, necessitará de mais medicamentos (INTERFARMA, 2022).

2.2 - SEGURANÇA DE PROCESSOS

Avanços tecnológicos significativos no campo da segurança de processos ocorreram desde meados do século XX e, atualmente, para Crowl e Louvar (2015), a segurança é tão vital quanto a produção. A segurança de processos se desenvolveu e tornou-se então uma disciplina que engloba muitas teorias e práticas que deram origem a ferramentas tecnológicas capazes de fornecer informações fundamentais que auxiliam na tomada de decisões relacionadas ao projeto, operação e segurança das plantas industriais (CROWL e LOUVAR, 2015).

Como visto anteriormente neste capítulo, a indústria farmacêutica integra diversos tipos de processos químicos e operações unitárias através do uso de vários sistemas e equipamentos. Dessa forma, entende-se que nesse tipo de indústria existem numerosos perigos que são classificados pelo Centro de Segurança de Processos Químicos (CCPS – *Center for Chemical Process Safety*) do Instituto Americano de Engenheiros Químicos (AIChE – *American Institute of Chemical Engineers*) como uma operação, atividade ou material que apresenta potencial para provocar danos a pessoas, propriedades, meio ambiente ou negócios (CCPS, 2018).

De acordo com Lafraia (2011), para alcançar níveis elevados de desempenho em segurança, as empresas precisam aplicar sistemas de gestão de Saúde, Segurança e Meio Ambiente (SSMA) bem coordenados focados na importância da responsabilidade operacional e sistemas que realizem a identificação contínua de risco, acompanhamento das necessidades, ações corretivas e auditorias. Esses riscos, são classificados por Crowl e Louvar (2015), como

“uma medida das lesões a humanos, dos danos ao meio ambiente ou das perdas econômicas em termos tanto da probabilidade do incidente como da magnitude da perda ou lesão”.

2.2.1 - Gerenciamento de Risco

Segundo Tweeddale (2003), quando a gestão de risco é sistematicamente implementada por pessoas da organização com a experiência e conhecimento certos e um compromisso de agir sobre os resultados, a probabilidade de um acidente grave é bastante reduzida. Dessa forma é possível obter vantagens como:

- Identificação geral de perigos a integridade das pessoas, do meio ambiente, da propriedade e da continuidade da produção;
- Associação e classificação dos riscos por relevância, facilitando a tomada de decisões sobre economia, natureza e extensão;
- Simplificação dos esforços das equipes especializadas;
- Semear e transmitir informações e procedimentos que minimizam o risco.

O autor complementa ainda, que a falta de gerenciamento de risco pode gerar desde problemas estruturais relacionados a erros nos projetos associados a falta de critério de análises até mesmo consequências como fogo, explosões, vazamento de materiais tóxicos, avarias ou paradas de equipamentos, além de problemas comerciais e financeiros.

De acordo com o manual de gestão de risco à qualidade do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human – ICH* (2005), existem vários casos de uso do gerenciamento de risco à qualidade na indústria farmacêutica. Porém, ainda não contribuem em totalidade para um gerenciamento de risco eficaz. Ademais, é admitido a importância do Sistema de Qualidade na indústria farmacêutica, de tal forma que o gerenciamento de risco de qualidade tornou-se um componente valioso de um Sistema de Qualidade competente.

É inevitável a existência de certa quantidade de riscos presentes na fabricação de insumos e medicamentos. O ICH (2005), enfatiza que esse risco à qualidade é uma componente do risco geral, mas é de suma importância para a manutenção da qualidade farmacológica do produto. Não obstante, a indústria farmacêutica pode fazer uso de uma ou mais ferramentas validadas de gestão risco para avaliar e gerenciar os mesmos.

Nesse sentido, o presente trabalho, visa fornecer um panorama geral da utilização de uma dessas ferramentas que normalmente são usadas no gerenciamento do risco pela indústria farmacêutica. Entretanto, é significativo entender que a utilização de uma ou mais ferramentas não abrange, necessariamente, todos os casos de utilização de um procedimento de gestão de risco. Dessa maneira, o ICH (2005) considera que uma Análise Preliminar de Risco (APR):

“é uma ferramenta de análise baseada na aplicação de experiência ou conhecimento prévio de um perigo ou falha para identificar perigos futuros, situações e eventos perigosos que possam causar danos, bem como estimar sua probabilidade de ocorrência para uma determinada atividade, instalação, produto ou sistema. A ferramenta consiste: 1) na identificação das possibilidades de ocorrência do evento de risco, 2) na avaliação qualitativa da extensão de uma possível lesão ou dano à saúde que poderia resultar e 3) em uma classificação relativa do perigo usando uma combinação de gravidade e probabilidade de ocorrência, e 4) na identificação de possíveis medidas corretivas” (ICH, 2005).

2.2.2 - Metodologia de Análise de Risco

Este trabalho objetiva realizar uma análise preliminar de risco nas mudanças de unidades e SETs de síntese de insumos farmacêuticos ativos e, para tal finalidade, torna-se importante o entendimento desta metodologia de análise de risco bastante usada nas indústrias.

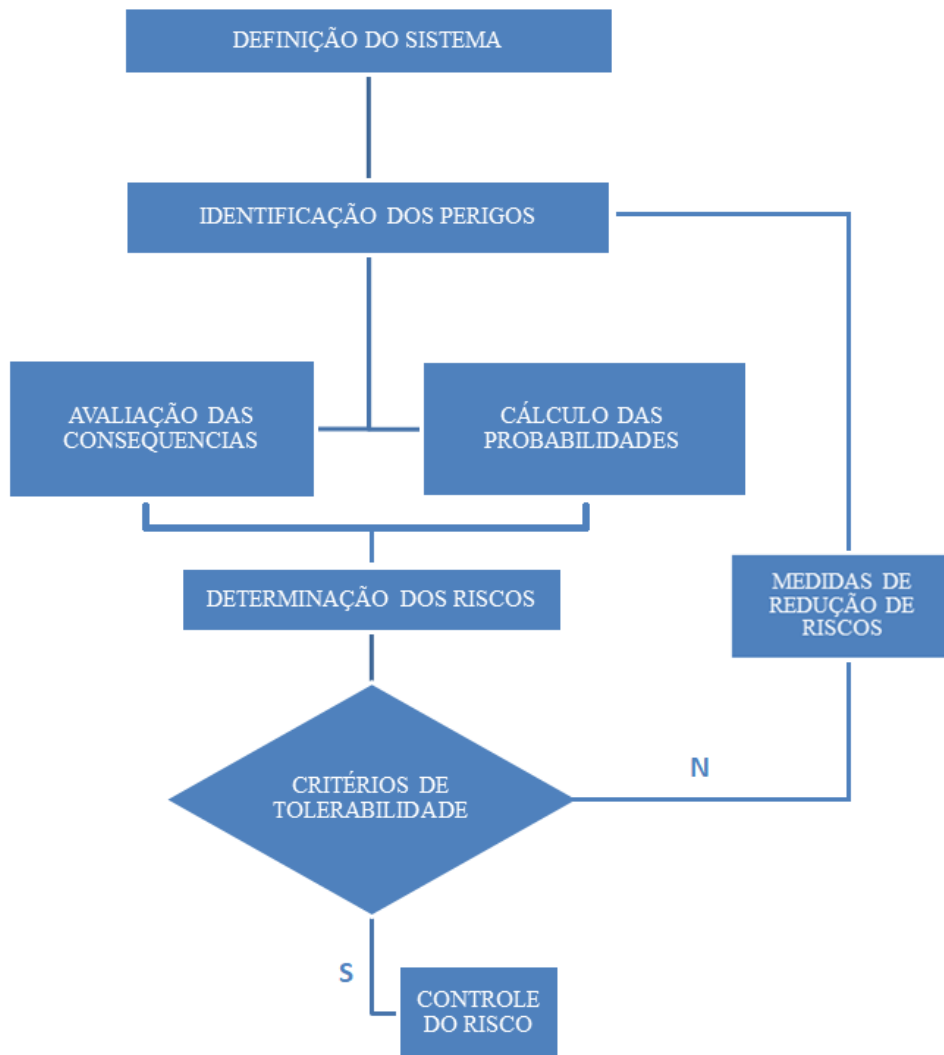
De acordo com Crowl e Louvar (2015), é fundamental identificar e reduzir os riscos e assim evitar acidentes e, para tal propósito, os autores destacam 4 perguntas essenciais.

- Quais são os perigos?;
- O que pode dar errado e como?;
- Quais são as chances?;
- Quais são as consequências?”

A primeira é responsável por identificar os perigos envolvidos no processo. Já as demais estão relacionadas à avaliação de riscos que, segundo o ICH (2005) é o processo pelo qual as decisões são tomadas através do uso dos resultados de uma análise de risco, tanto por meio da coordenação de estratégias de redução de risco ou por meio de comparação com metas de risco.

Geralmente, avaliação de perigos, segundo Crowl e Louvar (2015), agrupa a identificação de perigos e a avaliação de risco que também é chamada de análise de risco. Enquanto aquela determina as probabilidades, a análise quantitativa de riscos (AQR) também determina as consequências. A Figura 6 abaixo, demonstra um fluxograma do emprego desses métodos.

Figura 6 - Procedimento adaptado de identificação de perigos e avaliação de riscos.



Fonte: Guidelines for Hazards Evaluation Procedures (New York: American Institute of Chemical Engineers, 1985), pp. 19.

Apesar de alguns métodos poderem ser aplicados em qualquer etapa do projeto ou da operação do processo, Crowl e Louvar (2015), recomendam que a identificação e avaliação de riscos sejam realizados nas etapas iniciais, visto que cada empresa apresenta distintos critérios de aceitação de riscos que podem levar a gastos desnecessários na implementação de sistemas de segurança, ou pior, poderem passar despercebidos. Além disso, a norma N-2782 da Petrobras (2005), apresenta quais técnicas devem ser utilizadas nas diferentes fases do negócio e, a única que é de cunho obrigatório em todas as etapas é a Análise Preliminar de Risco, conforme pode ser visto na Figura 7 abaixo.

Figura 7 – Recorte da Norma N-2782 da Petrobras.

Fases do Empreendimento	Técnicas Utilizadas										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
EVTE	R		O	R							
Projeto Conceitual	R		O	R							
Projeto Básico / Bases Projeto / IBE			O		O	R	R	R	O	R	
Projeto de Detalhamento			O		O	R	R	R	O	R	
Construção e Montagem		R	O	R							
Comissionamento		R	O								
Operação		R	O	R	O	R	R	R	R	R	O
Ampliação/Modificação		R	O	R	O	R	R	R	R	R	
Descomissionamento	R	R	O								

Onde:

O = Técnica Obrigatória;
R = Técnica Recomendada.

Legenda (descrição das técnicas):

- 1 - Análise Histórica;
- 2 - Lista de Verificação ("Checklist");
- 3 - APR (Análise Preliminar de Riscos);
- 4 - E se? (What if?);
- 5 - HAZOP (Estudos de Perigos e Operabilidade);
- 6 - FMEA/FMECA (Análise de Modos e Efeitos de Falhas);
- 7 - Análise por Árvore de Falhas;
- 8 - Análise por Árvore de Eventos;
- 9 - Análise de Conseqüências;
- 10 - AQR (Avaliação Quantitativa de Riscos);
- 11 - Levantamento de Aspectos e Impactos.

Fonte: (PETROBRAS, 2005), adaptado.

Embora, não ocorra com frequência, é recomendado que a análise de risco seja constituída de uma equipe multidisciplinar com a participação de colaboradores das equipes de gestão de qualidade, validação, engenharia, operação, regulatório, segurança do trabalho, entre outros, a depender do cenário de aplicação da análise (ICH, 2005). Também é recomendado que o líder da equipe responsável pela aplicação da técnica tenha treinamento específico na mesma (PETROBRAS, 2005).

Segundo a Petrobras (2005), deve-se registrar e atualizar todas as análises e avaliações de risco empregadas no negócio para que seja possível a realização de consultas e, ainda, gerar matrizes de tolerabilidade de riscos e categorias de risco. É interessante também, quando disponíveis, anexar fluxogramas de processo, fluxogramas de engenharia (P&ID – *Process & Instrumentation Diagrams*) e *layouts* das instalações.

A “APR é uma técnica indutiva estruturada para identificar os principais perigos e situações acidentais, suas possíveis causas e conseqüências, avaliar qualitativamente seus

riscos, analisar as salvaguardas existentes e propor medidas adicionais” (PETROBRAS, 2015). Na Figura 8 abaixo, é apresentado um modelo de APR utilizado no curso de pós-graduação em segurança de processos da faculdade SENAI CETIQT.

Figura 8 - Modelo de registro de uma APR

SENAI CETIQT		ANÁLISE PRELIMINAR DE RISCOS (APR)												GERÊNCIA	
Unidade:		Sistema:										Data:			
Subsistema:		Descrição:										Desenhos:			
Perigo	Causas	Consequências	Detecções / Salvaguardas	Freq.	Pessoal		Instal.		MA		Imagem		Recomendações / Observações	Cenário	
					S	R	S	R	S	R	S	R			
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												
	-	-	-												

Fonte: Material didático do curso de pós-graduação em segurança de processos da faculdade SENAI CETIQT.

De acordo com Kaercher e Luz (2017), durante a aplicação da metodologia APR, é necessário classificar as possíveis ocorrências de acidentes em categorias de frequência que indiquem, de maneira qualitativa, a periodicidade prevista para o acontecimento do evento. Não o bastante, para determinar-se o nível de Risco, deve ser utilizada uma matriz de classificação de risco que indique a frequência e a severidade dos cenários indesejáveis. Esta matriz é estabelecida pela própria empresa.

Dessa forma, a equipe estabelecida para a execução da APR segue com a análise dos resultados que foram obtidos e através da ordenação das recomendações de medidas preventivas e mitigadoras seja realizada a elaboração do relatório final da análise de risco.

CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA

Nesta parte do trabalho é descrito a metodologia proposta para realização da análise preliminar de risco na mudança de unidade e SET de síntese de um insumo farmacêutico ativo - IFA em uma empresa farmoquímica. Logo, para seguir o caminho metodológico, foi necessário estabelecer alguns critérios para o estudo, apresentação e discussão dos resultados. Estes critérios são detalhados mais a seguir no mesmo capítulo.

O tipo de análise escolhida para elaboração deste trabalho é classificado como uma pesquisa aplicada que segundo Gil (2002), é um estudo que produz informações e conhecimentos o bastante para conduzir soluções de um problema singular. Além disso, a pesquisa é desenvolvida de maneira qualitativa pois é amplamente justificada por não ser apenas uma opção para o pesquisador, mas também um meio adequado para compreender a natureza dos fenômenos sociais (RICHARDSON, 1989) e, por permitir retratar o problema com profundidade, analisar as interações de variáveis específicas, interpretar, categorizar e contribuir para processos de mudança em determinados grupos e explorar os detalhes do assunto em estudo (BARROS e LEHFELD, 1986).

Sendo assim, para ratificar este trabalho e cumprir com os objetivos, foi identificado a necessidade de arquitetar uma investigação científica que de acordo com Gil (2002), precisa de uma série de procedimentos intelectuais e técnicos que através do método dedutivo explicam o objeto do estudo fundamentado em dados que levam o pesquisador a desenvolver um fluxo descendente de raciocínio que sai de uma análise mais ampla e chega numa análise mais específica.

Dessa forma, optou-se pela realização de um estudo de caso orientado em responder os “porquês” levantados na problematização deste trabalho, visto que Gil (2002), considera possível detalhar o conhecimento adquirido através do estudo intensivo do objeto de pesquisa. Não o bastante, esta estratégia de pesquisa manifesta, também, um caráter descritivo do cenário tal qual ele se apresenta (RODRIGO, 2008).

Logo, através do documento “Planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde”² foi obtido o número de duas patentes³ norte-americanas relativas ao fármaco Atazanavir, o qual foi escolhido devido a possibilidade de formação de sais com utilização de ácido sulfúrico,

² Brasil, 2010

³ US5849911A; US6087384A

determinando assim, a etapa (adição de ácido sulfúrico) do processamento do fármaco como objeto do estudo que resulta na elaboração da APR na eventual mudança de SETs evidenciado na problematização deste trabalho.

Sendo assim, para contribuir com a investigação científica buscou-se as referidas patentes no site de busca Google Patentes e, em seguida, pesquisou-se pela Ficha de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ) do ácido sulfúrico, acetona (solvente da etapa) e do próprio sulfato de atazanavir, dos respectivos fabricantes: ISOLAB, Quimidrol e Sigma-Aldrich.

Por fim, todo esse material junto com a Matriz de Classificação de Risco da norma N-2782 da empresa Petrobras, apresentada nas Figuras 9 e 10 abaixo, formam a base para a elaboração do método de análise de risco.

Figura 9 - Matriz de tolerabilidade de riscos

						Categorias de frequência					
			Descrição / características			A Extremamente remota	B Remota	C Pouco provável	D Provável	E Frequente	
			Pessoas	Patrimônio / continuidade operacional	Meio ambiente (ver Nota 1)	Imagem	Possível mas sem referências na indústria	Não esperado ocorrer, apesar de haver referências em instalações similares na indústria	Pouco provável de ocorrer durante a vida útil de um conjunto de instalações similares	Possível de ocorrer uma vez durante a vida útil da instalação	Possível de ocorrer muitas vezes durante a vida útil da instalação
Categorias de Severidade das Consequências	V	Catastrófica	Múltiplas fatalidades intramuros ou fatalidade extramuros (ver Nota 2)	Danos catastróficos podendo levar à perda da instalação industrial	Danos catastróficos	Repercussão internacional	M	M	NT	NT	NT
	IV	Crítica	Fatalidade intramuros ou lesões graves extramuros (ver Nota 3)	Danos severos a sistemas / equipamentos (reparação lenta)	Danos severos	Repercussão nacional	T	M	M	NT	NT
	III	Média	Lesões graves intramuros ou lesões leves extramuros	Danos moderados a sistemas / equipamentos	Danos moderados	Repercussão regional	T	T	M	M	NT
	II	Marginal	Lesões leves	Danos leves a sistemas / equipamentos	Danos leves	Repercussão local	T	T	T	M	M
	I	Desprezível	Sem lesões ou no máximo casos de primeiros socorros	Danos leves a equipamentos sem comprometimento da continuidade operacional	Danos insignificantes	Repercussão insignificante	T	T	T	T	M

Fonte: (PETROBRAS, 2015)

Figura 10 – Legenda da categoria de risco e nível de controle necessário

Categoria de risco	Descrição do nível de controle necessário
Tolerável (T)	Não há necessidade de medidas adicionais. A monitoração é necessária para assegurar que os controles sejam mantidos.
Moderado (M)	Medidas adicionais devem ser avaliadas com o objetivo de obter-se uma redução dos riscos e implementadas aquelas consideradas praticáveis (região ALARP - "As Low As Reasonably Practicable")
Não Tolerável (NT)	Os controles existentes são insuficientes. Métodos alternativos devem ser considerados para reduzir a probabilidade de ocorrência ou a severidade das consequências, de forma a trazer os riscos para regiões de menor magnitude de riscos (regiões ALARP ou tolerável).

Fonte: (PETROBRAS, 2015)

3.1 – ESTUDO DE CASO NA EMPRESA “ALFA”

3.1.1 – Caracterização da empresa

Através do próprio sítio eletrônico da empresa, foram obtidos alguns dados e informações para a caracterização da mesma, entretanto por uma questão ética, não será apresentado neste presente trabalho, assim como, será adotado o pseudônimo “Alfa”

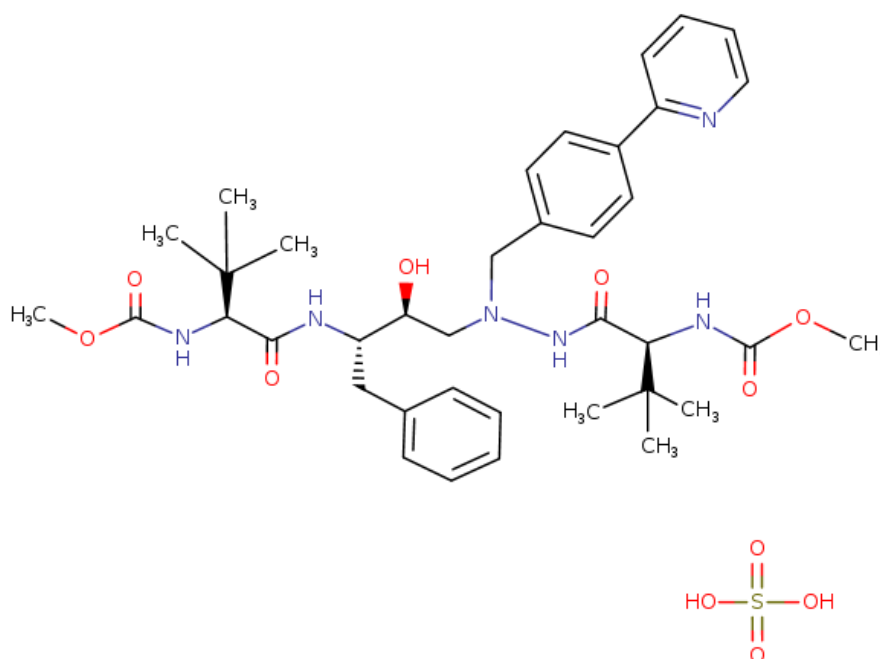
Com mais de 200 colaboradores com capacidade técnica comprovada, a empresa “Alfa” atua na produção de insumos farmacêuticos ativos, desde a década de 80, para medicamentos de marca, genéricos e, inclusive, medicamentos para doenças negligenciadas. São mais de 50 produtos que exercem função de anestésicos locais, analgésicos, anti-inflamatórios, adrenérgicos, vasoconstritores, relaxante muscular, antioxidante, antivirais, benzodiazepínicos, broncodilatadores, imunossupressores, antiparasitário e anti-HIV.

“Alfa” dispõe de uma área construída com cerca de 13 mil m² que contêm unidades projetadas para atender exigências da ANVISA e da agência federal americana (*Food and Drug Administration* – FDA), cumprindo normas como NBR 1644. Além disso, todas as unidades são multipropósito e multiproduto com capacidade de produzir cerca de 30 toneladas por mês através de aproximadamente 115 m³ de reatores e equipamentos de alta tecnologia.

Não o bastante, a empresa obtém uma posição relevante no mercado farmacêutico brasileiro, principalmente no Sistema Único de Saúde (SUS), com um portfólio de abastecimento e desenvolvimento de insumos voltados a atender mais de 250 laboratórios farmacêuticos no Brasil e no Mundo através do Certificado em Boa Práticas de Fabricação (cBPF).

O fármaco escolhido como objeto deste trabalho, faz parte do portfólio da empresa “Alfa”. Inicialmente conhecido como BMS-232632, o sulfato de atazanavir é um azapeptídico que pertence à classe de medicamentos antirretrovirais inibidores de protease do HIV-1 que apresenta nome comercial, Reyataz. Sua fórmula molecular é $C_{38}H_{52}N_6O_7H_2.SO_4$ e tem um peso molecular de 802,9 g/mol. Sua estrutura molecular está apresentada na Figura 11. O fármaco apresenta-se como um pó cristalino branco amarelado ligeiramente solúvel em água (GRAYSON, 2018).

Figura 11 – Estrutura molecular do sulfato de atazanavir



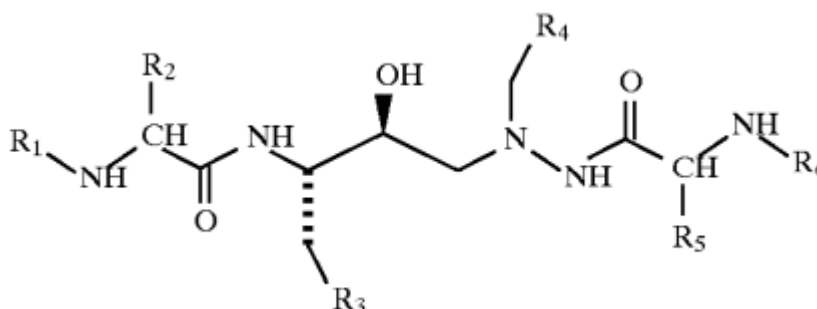
Fonte: www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

3.1.2 – Análise das patentes US5849911A e US6087384A

De acordo com a patente US5849911A, as condições gerais do processo de obtenção do fármaco são de notório conhecimento, entretanto algumas são preferidas, como por exemplo a utilização de solventes ou diluentes que sejam inertes em relação aos reagentes, agentes de condensação e neutralizantes. Além disso, dependendo da natureza da reação e/ ou dos reagentes em temperatura reduzida, normal ou elevada, prefere-se condições mais amenas à temperatura ambiente ou entre -20 e 40°C e no ponto de ebulição do solvente utilizado, sob pressão atmosférica ou em vaso fechado, facultativamente sob pressão e/ou em atmosfera inerte, por exemplo, sob atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Com relação a formação de sais, a partir de compostos que apresentam a matriz molecular apresentada na Figura 12, estes podem ser obtidos através de processos já conhecidos, porém preferencialmente através de tratamento com um ácido ou um reagente de troca iônica adequado. Os ácidos mais apropriados e farmacologicamente aceitáveis são os inorgânicos, tais como: ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Todavia, como já dito anteriormente, trata-se de um sulfato, logo, é obtido através da adição de ácido sulfúrico.

Figura 12 – Matriz molecular de derivados azahexano

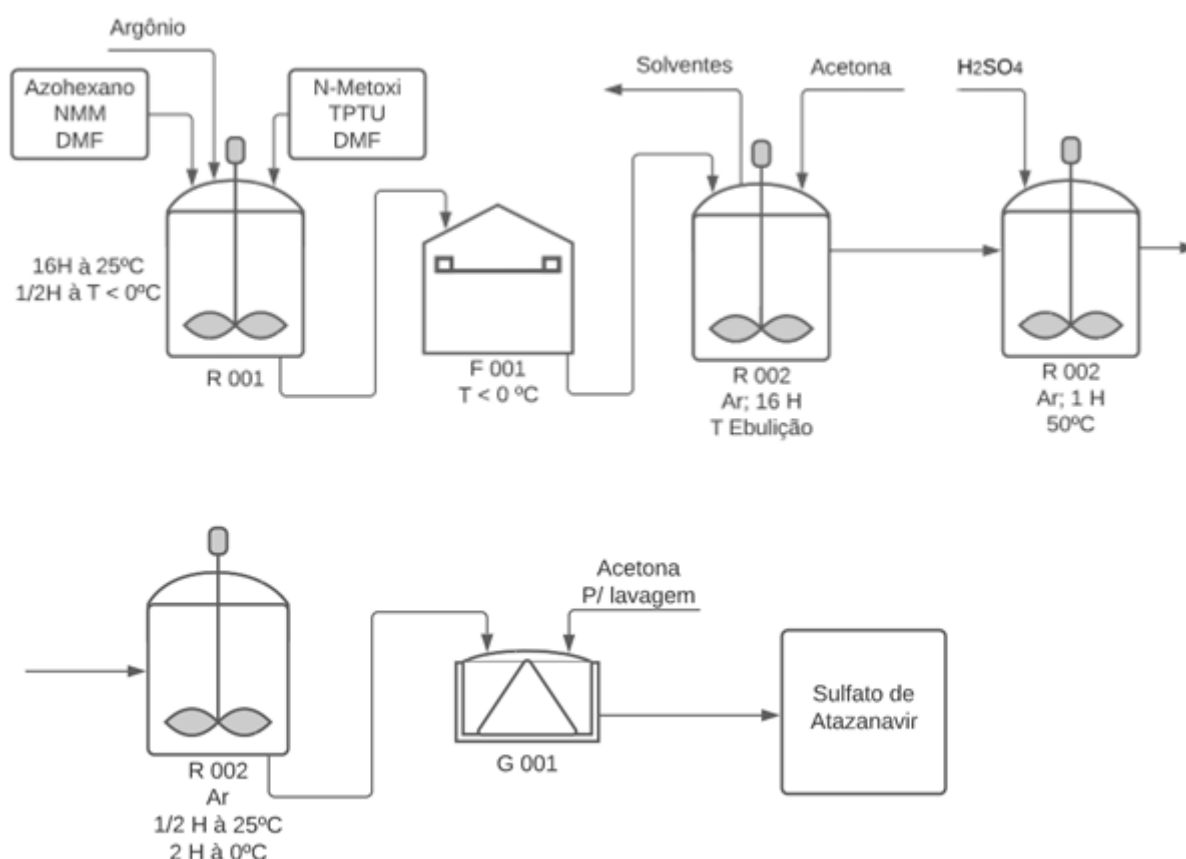


Fonte: Recorte da patente US5849911A.

O documento descreve também, as formas de processo pelas quais um composto obtido como intermediário em algumas etapas é usado como material de partida, e as etapas restantes são realizadas, terminando o processo em algum estágio, ou formando o material de partida sob condições de reação. Refere-se ainda, a derivado ou sal reativo, ou um composto obtido de acordo com o processo da invenção descrito que é produzido nas condições do processo mencionadas. Além disso, os compostos que apresentam fórmula derivada da matriz apresentada na Figura 12, incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma de hidratos, ou os seus cristais podem incluir, por exemplo, o solvente utilizado para a cristalização.

Esta mesma patente através de exemplos visa demonstrar a invenção sem limitar o propósito da mesma. Para ilustrar uma parte do processo de obtenção do fármaco, após comparação dos exemplos, escolheu-se o segundo do registro devido a praticidade operacional com o uso do material de partida 1-[4-(Tiazol-5-il)-fenil]-4(S)-hidroxi-2-N-(N-metoxycarbonil-(L)-valil) amino-5(S)-N-(N-metilcarbonil-(L)-terc-leucil) amino-6-fenil-2-azahexano para realizar um diagrama de fluxo de processos que pode ser visto na Figura 13 abaixo. O material de partida foi chamado de Azohezano.

Figura 13 - Diagrama de fluxo de processo do Sulfato de Atazanavir



Fonte: Criado pelo autor no site www.lucidchart.com em Out. 2022 através das informações contidas nas patentes US5849911A e US6087384A

A patente de número US6087383A descreve a formação de sais com a adição de ácido sulfúrico em soluções entre um solvente como isopropanol, etanol ou acetona e a base livre de atazanavir. Para cada um desses solventes acima, o documento registra um exemplo de obtenção do sal. Dessa forma, escolheu-se o exemplo 2 desta patente devido as condições operacionais, qualidade do produto e rendimento apresentado, para compor as etapas finais do diagrama mostrado na Figura 13.

3.1.3 – Coleta de dados operacionais

Dando sequência ao detalhamento da metodologia, para melhor validar a pesquisa, optou-se pela elaboração de um questionário para levantamento dos riscos presentes na etapa mencionada anteriormente. Dessa forma, foram estabelecidos alguns parâmetros para a elaboração do questionário de coleta de dados, que são:

- Investigação preliminar no setor do sistema de síntese do fármaco;
- Escolha de colaboradores (operação, manutenção e engenharia) que atuam diretamente no processo e;
- Elaboração de perguntas relacionadas aos procedimentos que podem gerar riscos.

A partir desses parâmetros, foi elaborado na ferramenta digital *Google Forms* um questionário com vinte e seis perguntas das quais, cinco são sobre materiais, cinco sobre reação, cinco sobre equipamentos, cinco sobre controle e instrumentação e seis sobre operações, conforme pode ser visto na Figura 14 abaixo. Todas as perguntas encontram-se no Apêndice A.

Vale ressaltar, que as categorias de severidade e frequência, relacionadas à etapa em questão, foram definidas a partir da experiência e vivência da equipe selecionada para responder o questionário ao longo da investigação preliminar no setor. A maioria dos colaboradores que participaram apresentam mais de 10 anos de empresa.

Figura 14 - Questionário descritivo aplicado



QUESTIONÁRIO DESCRITIVO – ADIÇÃO DE ACIDO SULFURICO

Referente a etapa de formação de sal pela adição de ácido sulfúrico no processo de sulfato de atazanavir através de vasos ou bombas dosadoras em meio reacional contendo acetona como solvente, responda.

REFERENTE AOS MATERIAIS

1) Os materiais envolvidos nesta etapa são instáveis, naturalmente inflamáveis, perigosos, apresentam alguma sensibilidade a impacto/choque mecânico, ou são altamente tóxicos aos funcionários? *

Fonte: Print de tela adaptado pelo autor

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS

4.1 - ANÁLISE DAS FISPQS

4.1.1 - Ácido sulfúrico

O ácido sulfúrico é um líquido incolor não volátil (temperatura ambiente) que apresenta aspecto viscoso além de ser inodoro e não produzir fumos. Apesar de não ser inflamável, pode causar fogo e explosão em contato com materiais combustíveis finamente divididos ou metais (formação de gás hidrogênio). Este ácido, reage violentamente com água, cloratos e nitratos, além disso, é um forte agente oxidante, bastante higroscópico e causa danos ao meio ambiente.

Com relação a prevenções e ao combate a incêndio, é necessário evitar o contato com substâncias em que o ácido possa reagir de maneira violenta conforme dito acima e deve-se descartar o produto de maneira que não provoque contaminação ou acidentes. Em caso de emergência, o fogo deve ser combatido com CO₂ evitando-se o uso de água aplicada diretamente sobre o ácido para não causar esguichos. Durante todo o procedimento, deve-se utilizar equipamento de proteção individual (EPI), resistente ao produto, além de aparelho de espiração autônoma.

Este material precisa ser manuseado com extremo cuidado, de forma lenta e sob ação da gravidade, e o operador deve estar equipado com o EPI adequado para evitar todo o tipo de contato. Se porventura, ocorra um derramamento accidental, é recomendado cobrir o líquido com bicarbonato de sódio (ou material com ação semelhante), ventilar e evacuar a área. Em seguida, minutos depois, verificar a neutralização com papel de pH. Por fim, o descarte deve ser realizado através de diluição com água enviando para o esgoto, estação de tratamento ou absorvido em material como a vermiculita e descartado em recipiente adequado.

Uma vez que haja contato com vias de inalação, pele, olhos ou ingestão do ácido, os efeitos e sintomas da exposição é agudo e crônico causando danos graves e fatais. Dessa maneira, é imprescindível que o local de trabalho tenha ventilação e exaustão local, assim com fornecimento de EPI's completos de PVC e Neoprene.

4.1.2 - Acetona

A acetona é um solvente incolor, irritante e inflamável que apresenta baixíssimo ponto de fulgor e odor pungente, adocicado e forte. Mesmo que estável em condições normais, este solvente pode se decompor em produtos perigosos em caso de combustão incompleta, tais

como: monóxido de carbono, peróxidos e fumaça asfixiante. Ademais, a acetona é solúvel em água e solventes orgânicos, porém, deve ser mantido longe de oxidantes fortes como ácido sulfúrico e nítrico, halogênios, metais alcalinos e compostos nitrosos.

Referente a prevenções, e combate a incêndio, este solvente apresenta fácil liberação de vapores inflamáveis, logo, é necessário eliminar fontes quentes e de ignição. Além disso, todos os equipamentos elétricos devem ser à prova de explosão e as instalações e equipamentos aterrados evitando assim a eletricidade estática. Em caso de incêndio, é aconselhado resfriar os equipamentos próximos, expostos ao fogo, e este pode ser combatido com água em forma de neblina, água com líquido gerador de espuma, CO₂ e pó químico, e deve-se evitar o uso de água em jato pleno e direto. No decorrer do procedimento de contenção do incêndio, é recomendado o uso de EPI's específicos, tais como roupas de proteção à temperaturas elevadas e equipamento de respiração independente.

Já no que é pertinente ao manuseio deste solvente, é indicada a utilização de técnicas de boas práticas de fabricação industrial, principalmente, no que se refere a segurança. Outrossim, deve-se haver cuidado nas operações de carga e descarga a fim de evitar vazamentos e durante a operação utilizar máscara semifacial com filtro para vapores e vestimenta adequada. Em caso de derramamento, não é necessário a neutralização e recomenda-se o uso de material não inflamável como serragem, palha ou material absorvente para contenção e remoção do solo em caso de contaminação para tratamento.

Na eventualidade do contato com vias de inalação, pele, olhos ou ingestão os efeitos e sintomas variam de gravidade, assim como: ressecamento de pele, morte por dificuldade de respiração, dores de cabeça, efeito narcótico e anestésico e queimadura química.

4.1.3 - Sulfato de Atazanavir

O sulfato de atazanavir é um pó cristalino amarelo-branco, não inflamável, que apresenta baixo pH e elevado ponto de fusão. Apesar de ser moderadamente solúvel em água, é solúvel em metanol e etanol. Este insumo farmacêutico ativo tem estabilidade química sob condições ambiente padrão.

Referente as precauções no combate a incêndio, a decomposição deste produto pode gerar óxidos de carbono, nitrogênio e enxofre, além da formação de gases inflamáveis, vapores perigosos e do risco de explosão do pó. Em caso de emergência, a chama pode ser combatida com água, espuma, CO₂ e pó seco. Entretanto, deve-se evitar a contaminação de águas

superficiais e subterrâneas pela água de combate a incêndio. Durante o combate ao fogo é indicado o uso de EPI's adequados, principalmente aparelhos respiratórios autônomos.

No caso de derramamento, ou vazamentos, deve-se manter a ventilação do local adequada, evitar o desprendimento de poeira diminuindo o risco de inalação, evitar o contato e não permitir a entrada do produto no esgoto. Ademais, é necessário cobrir os drenos e coletar o material por absorção em estado seco para o descarte adequado através da utilização de equipamento de proteção individual básico, tais como: avental, luva e máscara para pós.

Acidentalmente, caso ocorra contato com vias de inalação, pele, olhos ou ingestão os efeitos e sintomas variam. Este produto pode causar lesões oculares graves e provocar danos aos órgãos como coração e fígado por exposição prolongada, o que reforça os cuidados com a proteção individual durante o manuseio conforme dito acima.

4.2 – ANÁLISE PRELIMINAR DE RISCO – APR

Em primeiro lugar, vale lembrar que esta APR é baseada em dois SETs de produção e síntese. No primeiro SET, a adição do Ácido Sulfúrico é dada através do uso de vaso dosador, já no outro a adição é efetuada por meio de bomba dosadora. Apesar dos SETs serem iniciados somente após verificações de limpeza, segurança operacional e inertização do sistema, é interessante compreender melhor as diferenças entre os processos.

No SET em que é utilizado o vaso dosador, este é parte integral de todo o sistema reacional e, as linhas e válvulas que o conectam com o reator são constituídos do mesmo material, aço carbono vitrificado. O equipamento dispõe de linhas de alimentação de nitrogênio, vácuo e “vent”. O vaso possui manômetro indicador de pressão, visor indicador de nível tubular de vidro e uma linha de carga pela qual recebe o produto em questão, porém não apresenta camisa para ajuste de temperatura.

Após o processo de carga do ácido no tanque através de vácuo residual, tem-se a equalização da pressão por nitrogênio, verificado pelo manômetro. Em seguida, o sistema está preparado para realizar a adição do Ácido Sulfúrico ao reator sob pressão de 0,3 kgf/cm² manométrica com vazão regulada pelas válvulas de alimentação do reator e verificada pelo visor indicador de nível.

Em contrapartida, o outro SET de síntese não é composto por vaso dosador, ou seja, a adição é realizada através do uso de bomba dosadora conectada diretamente na bombona de armazenamento e transporte do ácido. Este equipamento trata-se de uma bomba de deslocamento positivo e acionamento elétrico que atua sem pulsação e mínimo de impacto

sobre o fluido que corre através de mangueiras articuladas e revestidas de Teflon altamente resistente à corrosão.

Por sua vez, a vazão é regulada pelo inversor de frequência no painel de acionamento da bomba e verificada por meio de balança. O Ácido Sulfúrico, então, é adicionado ao sistema reacional pelo mesmo local e linha de alimentação equivalentes ao SET anterior caso fosse composto por vaso dosador.

Sendo assim, para compor a investigação preliminar no setor do sistema reacional de síntese do fármaco e, também, para facilitar o entendimento da etapa de cristalização do sulfato de atazanavir com ácido sulfúrico via vaso ou bomba dosadores, no anexo A, encontra-se um diagrama de tubulação e instrumentação (*Piping and Instrumentation Diagram – P&ID*) descaracterizado para manter a confidencialidade e sigilo sobre a(s) tecnologia(s) e todas as informações técnicas e de processos.

Diante disso, o questionário aplicado foi respondido por todos os colaboradores que, atualmente, trabalham diretamente com o processo de síntese de sulfato de atazanavir. Esta equipe é composta por engenheiros, analistas, operadores, mecânicos, eletricitas e instrumentistas. Logo, por meio das respostas apuradas, foram identificados os riscos envolvidos no processo de dosagem de ácido sulfúrico, através de vaso ou bomba dosadores, no setor de síntese do IFA na empresa “ALFA”. Dessa forma, obteve-se um total de sete perigos levantados, dos quais estão separados em três seções.

A primeira refere-se a uma condição específica de vazamento devido ao excesso de pressão decorrente da adição de ácido no sistema reacional. Portanto, coexistente em ambos os tipos de dosagem, via bomba ou vaso dosadores. As demais seções, tratam especificamente de cada tipo de dosagem e os cenários de vazamento ou obstruções presentes nos mesmos.

A partir de então, foram analisados os sete perigos relacionados com potenciais de riscos distintos conforme pode ser visto no Quadro 1 abaixo. Destes sete perigos, quatro são referentes a utilização de vaso dosador, dois estão relacionados a dosagem via bomba de deslocamento positivo e um está associado a etapa de dosagem de ácido sulfúrico propriamente dita, logo coexiste em ambos os cenários, conforme já mencionado acima.

Outrossim, as análises das fichas de segurança dos produtos envolvidos na etapa de interesse do trabalho foram essenciais para o entendimento e melhor compreensão dos potenciais riscos. Esses documentos, complementaram a análise preliminar de risco detalhada no Quadro 1 com informações pertinentes no âmbito de características, prevenção e combate a incêndio, manuseio, descarte e principalmente derrame acidental.

Quadro 1 – Análise Preliminar de Risco

SENAI CETIQT			Análise Preliminar de Riscos (APR)												
Local:		Empresa "ALFA"													
Setor:		Síntese													
Processo/Etapa:		Cristalização do Sulfato de atazanavir com Acido Sulfúrico via vaso dosador ou bomba dosadora													
Responsável:		Julio Cesar de Oliveira													
PERIGO		CAUSAS	CONSEQUÊNCIAS	Detecções / Salvaguardas	Intens.	Freq.	Pessoas		Instalação e produção		Meio ambiente		Reputação		Recomendações / Observações
							Sev.	Risco	Sev.	Risco	Sev.	Risco	Sev.	Risco	
COEXISTENTE	Vazamento em Conexões / Válvulas / Visores / PSVs (excesso de pressão durante/após a dosagem)	1) Superaquecimento (ineficiência do sistema de resfriamento) 2) Velocidade de dosagem maior que o padrão. 3) Presença de material estranho que provoque reação violenta.	a) Combustão/Explosão do meio reacional b) Provocar queimaduras aos colaboradores c) Danos patrimoniais no setor d) Provocar a morte dos colaboradores	> Treinamento do manuseio dos equipamentos e materiais > Acompanhamento da etapa pelo Encarregado > Aterramento e Inertização do Sistema reacional > Exaustão local e predial > Verificação da Limpeza interna e externa do sistema > POP para adição de líquidos. > Instruções sobre EPI's nas fichas de produção. > Treinamento do Plano Emergencial e brigada voluntaria de incêndio. > Contenção predial conectada a ETE > Kit de mitigação ambiental	GRANDE	C	IV	M	IV	M	III	M	III	M	> Posicionar o kit de mitigação ambiental e contenção de vazamento de liquido químico o mais próximos possível do setor.
VIDUAS VASO	Vazamento em tubulações / Válvulas / Visores (transferência do ácido para vaso dosador sob vácuo e equilíbrio pressão manométrica com N2)	1) Falta de manutenção dos equipamentos. 2) Falta de verificação da resistência a pressão do vaso. 3) Falta de verificação do sistema após manutenção corretiva e preventiva.	a) Danos patrimoniais no setor b) Provocar queimaduras aos colaboradores c) Provocar lesões ao colaborador caso acido entre em contato com a pele ou olhos	> Manutenção preventiva > Manutenção corretiva > Teste de estanqueidade > Treinamento do manuseio dos equipamentos e materiais > Acompanhamento da etapa pelo Encarregado > Exaustão local e predial > Instruções sobre EPI's nas fichas de produção > Contenção predial conectada a ETE > Kit de mitigação ambiental	PEQUENO	D	II	M	II	M	I	T	I	T	> Materialização do checklist de iniciação de processo/etapa conforme POP. > Elaboração de checklist para o recebimento do sistema após manutenção corretiva/preventiva.

Continua

V I A V A S O D O S A D O R	Vazamento por quebra do Visor do vaso dosador (ácido sulfúrico)	1) Impacto accidental 2) Falta de manutenção e verificação da operacionalidade do visor	a) Danos patrimoniais no setor b) Provocar queimaduras aos colaboradores c) Provocar lesões ao colaborador caso acido entre em contato com a pele ou olhos	> Treinamento do manuseio dos equipamentos e materiais > Acompanhamento da etapa pelo Encarregado > Instruções sobre EPI's nas fichas de produção > Exaustão local e predial > Contenção predial conectada a ETE > Kit de mitigação ambiental	G R A N D E	D	III	M	III	M	III	M	II	M	> Instalação de proteção dos visor até a compra e instalação do indicador de nível > Instalação de indicador de nível com sensor tipo radar > Posicionar o kit de mitigação ambiental e contenção de vazamento de liquido químico o mais próximos possível do setor.
	Vazamento em tubulações / Válvulas / Visores (adição do ácido no meio reacional sob pressão de 0,3 kgf/cm² de N2 através do vaso)	1) Falta de manutenção dos equipamentos. 2) Desgaste nas juntas do visor.	a) Danos patrimoniais no setor b) Provocar queimaduras aos colaboradores c) Provocar lesões ao colaborador caso acido entre em contato com a pele ou olhos	> Manutenção preventiva > Manutenção corretiva > Teste de estanqueidade > Treinamento do manuseio dos equipamentos e materiais > Acompanhamento da etapa pelo Encarregado > Instruções sobre EPI's nas fichas de produção > Exaustão local e predial > Contenção predial conectada a ETE > Kit de mitigação ambiental	P E Q U E N O	D	III	M	III	M	I	T	I	T	> Materialização do checklist de iniciação de processo/etapa conforme POP. > Elaboração de checklist para o recebimento do sistema após manutenção corretiva/preventiva.
	Tubulações / Válvulas obstruídas (adição do ácido no meio reacional sob pressão de 0,3 kgf/cm² de N2 através do vaso)	1) Falta de manutenção nas tubulações e válvulas. 2) Falta de limpeza nas tubulações e válvulas	a) Interrupção do processo b) Potencial de vazamento na ação corretiva.	> Manutenção preventiva > Manutenção corretiva > Verificação da Limpeza do sistema > Acompanhamento da etapa de manutenção pelo Encarregado (em caso de obstrução)	G R A N D E P E Q U E N O	C C	III II	M T	III II	M T	III I	M T	II I	T T	> Materialização do checklist de iniciação de processo/etapa conforme POP. > Elaboração de checklist para o recebimento do sistema após manutenção corretiva/preventiva. > Posicionar o kit de mitigação ambiental e contenção de vazamento de liquido químico o mais próximos possível do setor.

V I A B O M B A D O S S A D O R A	Vazamento em tubulações / Válvulas / Conexões (adição do ácido no meio reacional através de bomba dosadora)	1) Falta de manutenção dos equipamentos. 2) Rompimento de mangueira de Teflon 3) Desgaste das conexões	a) Danos patrimoniais no setor b) Provocar queimaduras aos colaboradores c) Provocar lesões ao colaborador caso acido entre em contato com a pele ou olhos	> Manutenção preventiva > Manutenção corretiva > Teste de estanqueidade > Treinamento do manuseio dos equipamentos e materiais > Acompanhamento da etapa pelo Encarregado > Instruções sobre EPT's nas fichas de produção > Exaustão local e predial > Contenção predial conectada a ETE > Kit de mitigação ambiental	G R A N D E	D	III	M	III	M	III	M	II	M	> Posicionar o kit de mitigação ambiental e contenção de vazamento de liquido químico o mais próximos possível do setor. > Materialização do checklist de iniciação de processo/etapa conforme POP.
					P E Q U E N O	E	II	M	II	M	I	M	I	M	
	Tubulações / Válvulas / Conexões obstruídas (adição do ácido no meio reacional através de bomba dosadora)	1) Falta de manutenção nas tubulações e válvulas. 2) Falta de limpeza nas tubulações e válvulas	a) Interrupção do processo b) Potencial de vazamento por rompimento de mangueira teflon por excesso de pressão c) Potencial de vazamento na ação corretiva.	> Manutenção preventiva > Manutenção corretiva > Verificação da Limpeza do sistema > Acompanhamento da etapa de manutenção pelo Encarregado (em caso de obstrução)	G R A N D E	C	III	M	III	M	III	M	II	T	> Instalação de indicador de pressão nas linhas após a bomba e entrada do reator. > Posicionar o kit de mitigação ambiental e contenção de vazamento de liquido químico o mais próximos possível do setor.
					P E Q U E N O	C	II	T	II	T	I	T	I	T	

4,5

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

⁴ POP – Procedimento Operacional Padrão

⁵ ETE – Estação de Tratamento de Efluentes

4.3 - RISCOS

O desenvolvimento do questionário de coleta de dados limita-se ao setor de síntese e cristalização do Sulfato de Atazanavir com Ácido Sulfúrico via vaso dosador ou bomba dosadora na Empresa “ALFA”, analisando apenas os riscos envolvidos nesta etapa, devendo a companhia tentar reduzir ou eliminar o risco o quanto antes na fase de prevenção, pois o acontecimento desses cenários pode causar danos significativos às pessoas e equipamentos.

É possível verificar no Quadro 1, os riscos relacionados a cada perigo listado de acordo com a frequência projetada, relativos a pessoas, instalações, meio ambiente e reputação da empresa “ALFA”. Observa-se também, na coluna consequências, os possíveis danos que os tipos de vazamento durante as etapas de acidificação podem causar. Entretanto, apesar das salvaguardas identificadas e da inexistência de riscos não toleráveis percebidos, algumas observações e recomendações de medidas preventivas foram feitas, conforme Kaercher (2016) orienta, para mitigar os riscos. Essas recomendações são apresentadas no Quadro 2 abaixo.

Quadro 2 – Lista de recomendações observadas

Lista de recomendações de medidas preventivas e mitigadoras necessárias observadas	
1	Posicionar o kit de mitigação ambiental e contenção de vazamento de líquido químico o mais próximos possível do setor.
2	Materialização do checklist de iniciação de processo/etapa conforme POP.
3	Elaboração de checklist para o recebimento do sistema após manutenção corretiva/preventiva.
4	Instalação de proteção do visor até a compra e instalação do indicador de nível
5	Instalação de indicador de nível com sensor tipo radar
6	Instalação de indicador de pressão nas linhas após a bomba e entrada do reator.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

A primeira recomendação foi feita para a maioria dos perigos observados visto que o kit de mitigação ambiental é um importante instrumento de contenção ambiental no vazamento de líquidos químicos, conforme foi ressaltado na análise das fichas de segurança dos produtos envolvidos no processo, e principalmente para ácidos corrosivos assim como o objeto desse trabalho.

Referente a segunda recomendação, toda operação, etapa ou trabalho da empresa “ALFA” contém um Procedimento Operacional Padrão (POP), entretanto, apesar de haver um POP com instruções de verificação das condições operacionais como limpeza dos equipamentos, operacionalidade de todo o sistema reacional e utilidades, este *check-list* em formato de formulário físico para preenchimento não existe fora do Caderno de POP’s. Logo, torna-se pertinente a materialização deste documento para reforçar e auxiliar a verificação dos sistemas antes do início dos processos reduzindo assim os riscos.

Partindo do mesmo pressuposto da recomendação anterior, a terceira da lista refere-se ao recebimento do sistema reacional após uma ação de manutenção corretiva ou preventiva. Existe um documento de recebimento, entretanto este somente registra os colaboradores que entregaram e receberam o equipamento, dessa maneira, a elaboração de um *check-list* para verificação da operacionalidade do sistema com segurança também é cabível.

As recomendações de número 4 e 5 estão associadas e são relativas ao vaso dosador que atualmente apresenta em sua composição um visor indicador de nível o qual pode sofrer quebra por impacto ou vazamento por ineficiência de vedação. Dessa maneira, a instalação de uma proteção física do vidro e a seguinte troca do mesmo por um sensor indicador de nível, promove uma redução e respectiva eliminação do risco de quebra e vazamento do visor.

A última recomendação está relacionada a identificação rápida da obstrução de tubulações, válvulas e/ou conexões durante a dosagem de ácido através de bomba de deslocamento positivo. A instalação de indicador de pressão nas linhas após a bomba e entrada do reator auxiliam na tomada de decisão mais rápida e assertiva possibilitando o interrompimento do processo e consequente diminuição dos riscos.

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES

Como visto ao longo deste trabalho, a indústria farmoquímica e farmacêutica vive em constante crescimento e transformação de acordo com o mercado e, por conta disto, promove o desenvolvimento de novas tecnologias em medicamentos e insumos farmacêuticos ativos para manter sua evolução. Logo, essa frequente mudança envolve riscos à segurança operacional que podem levar ao acontecimento de acidentes, o que apontam para a importância do gerenciamento desses riscos.

Os riscos causados por determinados equipamentos, agentes poluentes ou mesmo sistemas operacionais exigem que as empresas tenham um sistema de gestão que atenda e respeite os requisitos legais, assim como, medidas de prevenção e segurança de riscos e um sistema de gestão que atenda aos requisitos mínimos necessários para a prática segura de desempenhar as suas funções com menores riscos.

Isto posto, este trabalho entrega a elaboração de uma análise preliminar de risco que apresenta a identificação de sete perigos nos quais receberam um total de seis recomendações para mitigar os riscos. Esta APR dispõe de uma metodologia qualitativa que contribui para o gerenciamento de riscos operacionais e que demonstrou sua eficácia na prevenção dos riscos no setor ao evidenciar a possibilidade de redução de perigo através das recomendações realizadas, conforme pode ser visto nos resultados.

Dessa forma, pode-se concluir que essa metodologia é essencial para a indústria química, independentemente do ramo de negócio ou do porte, pois esta análise realmente demonstrou-se aplicável em qualquer etapa dos processos, como pôde ser observado ao longo do trabalho, visto que, sempre há ajustes na prevenção dos riscos à segurança das atividades.

Além disso, evidenciou-se durante a aplicação deste trabalho, que a tratativa de questões de segurança envolvendo diretamente o colaborador operacional contribui para uma cultura de conscientização dos mesmos em relação aos riscos decorrentes das atividades diárias executadas, e ainda, agrega valor a uma cultura de análise e melhoria contínua da segurança operacional com contribuição direta do executor da atividade e atendendo aos princípios da APR quanto a interdisciplinaridade de conhecimentos.

Em vista de todas as considerações acima, conclui-se que a análise preliminar de risco é uma ferramenta importante e competente para identificar os perigos e tratar os riscos propondo medidas administrativas e operacionais para melhoria e ajuste da segurança dos processos e da qualidade, sem excluir qualquer outra metodologia ou estudos em concomitância que contribua para consolidação do gerenciamento de riscos nas empresas.

REFERÊNCIAS

AUSTIN, G.T. Shreve's Chemical process industries. Ministry of science and technology. Department of. Technical and vocational education. McGraw Hill Professional, Chemical engineering, 1984.

BARROS, A. J. P. de; LEHFELD, N. A. de S. **Um guia para a inicialização científica**. São Paulo: McGraw-Hill, 1986.

BENNETT, B.; COLE, G. Pharmaceutical Production - An Engineering Guide, Institution of Chemical Engineers, 2003, 457 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 29, de 10 de agosto de 2010, dispõe sobre certificação de Boas Práticas de Fabricação para fabricantes internacionais de insumos farmacêuticos ativos. Brasília, 2010a. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0029_10_08_2010.html>. Acesso em: SET. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Organização pan-americana da saúde. **Planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde**. Brasília, 2010b. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/patenteamento_farmacos_antirretrovirais.pdf>. Acesso em: Mai. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. AIDS. **Boletim epidemiológico**, Brasília, v. 49, n. 53, Jun. 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>>. Acesso em: Mai. 2022.

BSI. OHSAS 18001:2007. Occupational Health and Safety Assessment Series – Requirements, 2007.

CALIXTO, E. **Uma metodologia para gerenciamento de risco em empreendimentos**: um estudo de caso na indústria de petróleo. Artigo. XXVI ENEGEP – Fortaleza, CE – Brasil, 9 a 11 de outubro de 2006.

CCPS - Center for Chemical Process Safety of the American Institute of Chemical Engineers; ENERGY Institute. Bow ties in risk management: A Concept Book for Process Safety. New Jersey. Wiley-Aiche, 2018.

CROWL, D. A.; LOUVAR, J. F. **Segurança de processos químicos**: Fundamentos e aplicações. 3ª edição. Rio de Janeiro: LTC, 2015.

CRQ4. Conselho Regional de Química - IV Região: Farmoquímicos. Química Viva. Disponível em: <https://crq4.org.br/quimica_viva__farmoquimicos>. Acesso em: Set. 2022.

FROTA, M. S. P. B. **Produção de patentes de produtos farmacêuticos**: o caso brasileiro. Curso de Altos Estudos, Instituto Rio Branco – Ministério das Relações Exteriores. Brasília : FUNAG/IPRI, 1993.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. Ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GOMES, E. **Clusters e Biotecnologia para a superação da imitação**: estudo de caso da indústria farmacêutica brasileira. Tese de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégicas e Desenvolvimento - PPED, Instituto de Economia. UFRJ. Rio de Janeiro, 2014.

GRAYSON, M.L. Kucers' the use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. 7^o edition. V.1. Florida. CRC Press, 2018.

HARRINGTON, Peter J. Pharmaceutical process chemistry for synthesis: rethinking the routes to scale-up. Better Pharma Processes, LLC. Wiley: Colorado, 2011

HASENCLEVER, L.; FIALHO, B.; KLEIN, H.; ZAIRE, C. Economia Industrial de Empresas Farmacêuticas. E-Papers: Rio de Janeiro, 2010.

ICH. **Gestão de risco à qualidade – Q9**: manual tripartite harmonizado. Fase 4. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. 2005.

INTERFARMA - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Brasil). Guia INTERFARMA 2022. São Paulo, 2022. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/espaco-interfarma/biblioteca/>>. Acesso em: Set. 2022.

KAERCHER, A. R; LUZ, D. F. da. Gerenciamento de risco: do ponto de vista da gestão da produção. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2016.

KRATOCHVIL, B. “Solid forms of pharmaceutical molecules”. In Prague Institute of Chemical Technology. 2011.

LAFFRAIA, J. R. B. **Liderança para SMS**: compreendendo a influência da mente na percepção de risco. Rio de Janeiro. Qialitymark, 2011.

LATRE, L. G.; RODRIGUES, L. C. A.; RODRIGUES, M. T, M. Planejamento e programação da Produção em plantas multipropósito operando em batelada na indústria química. Gestão & produção. vol. 7. issue 3, 2000, pp: 283-304

PACHECO, C.A. **Desafios da Inovação – Incentivos para Inovação**: O que falta ao Brasil. Instituto de Desenvolvimento Industrial (IEDI). Rio de Janeiro, Fev. 2010.

PARANHOS, J. Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia no sistema farmacêutico de inovação brasileiro: estrutura, conteúdo e dinâmica. Tese de Doutorado em Economia da Indústria e da Tecnologia – Faculdade de Economia, UFRJ. Rio de Janeiro, 2010.

PETROBRAS. Norma Petrobras N-2782. 1^a emenda. Confiabilidade e riscos industriais: Critérios para aplicação de técnicas de avaliação de riscos. Rio de janeiro. Petrobras, 2005.

PETROBRAS. Norma Petrobras N-2782. Revisão D. Técnicas aplicáveis à análise de riscos industriais. Rio de janeiro. Petrobras, 2015.

RICHARDSON, R. J. **Pesquisa social: métodos e técnicas**. São Paulo: Atlas, 1989.

RODRIGO, J. **Estudo de caso – fundamentação teórica**. Brasília: Vestcon, 2008.

SANTOS, M.; PINHO, M. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira**. Gest. Prod., São Carlos, v. 19, n. 2, p. 405-418, 2012. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/gp/a/X9YyQkhwYVHnVbjL7QmgNbW/?lang=pt>>. Acesso em: Set. 2022.

SOLETTI, J. I. Dimensionamento e programação da produção de plantas multipropósito em batelada. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1997.

SOUZA, C.R.C. **Análise e gerenciamento de risco de processos industriais**. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense – UFF. Pós-Graduação em Engenharia de Segurança, 2000.

TWEEDDALE, Mark. **Managing risk and reliability of process plants**. Elsevier, 2003.

UNAIDS. **Relatório do UNAIDS mostra que as pessoas que vivem com HIV enfrentam uma ameaça dupla em relação ao HIV e à COVID-19**. UNAIDS, 2021. Disponível em: <<https://unaid.org.br/2021/07/relatorio-do-unaid-mostra-que-as-pessoas-que-vivem-com-hiv-enfrentam-uma-ameaca-dupla-em-relacao-ao-hiv-e-a-covid-19/>>. Acesso em: Mai. 2022.

WONGTSCHOWSKI, P. **Indústria Química (Riscos e Oportunidades)**. Blücher: São Paulo, 2002

APÊNDICE A

QUESTIONÁRIO DESCRITIVO – ADIÇÃO DE ACIDO SULFURICO

Referente a etapa de formação de sal pela adição de ácido sulfúrico no processo de sulfato de atazanavir através de vasos ou bombas dosadoras em meio reacional contendo acetona como solvente, responda.

REFERENTE AOS MATERIAIS

- 1) Os materiais envolvidos nesta etapa são instáveis, naturalmente inflamáveis, perigosos, apresentam alguma sensibilidade a impacto/choque mecânico, ou são altamente tóxicos aos funcionários?
- 2) Existe riscos de formação de poeiras/névoa explosivas?
- 3) Quais são as precauções necessárias para a utilização destes materiais?
- 4) Quais agentes extintores de incêndio são compatíveis com o material utilizado? Em caso de emergência, qual o procedimento?
- 5) Com relação ao material do sistema reacional, que controle é necessário para evitar, por exemplo, corrosão excessiva e produção de compostos perigosos com os reagentes?

REFERENTE A REAÇÃO

- 1) Que variáveis do processo poderiam se aproximar ou se aproximam das condições limites de risco? (Ex.: Misturas inflamáveis, Reações perigosas)
- 2) Quais são as consequências para segurança do processo de ausência de componentes ou proporções erradas dos reagentes?
- 3) Que materiais estranhos podem contaminar o processo e gerar algum perigo?
- 4) Que providências são tomadas para a rápida remoção de reagente em caso de emergência na planta?
- 5) Qual o incidente de maior gravidade nesta etapa?

REFERENTE A EQUIPAMENTOS

- 1) Existe verificação e qualificação da resistência a pressão dos equipamentos utilizados nesta etapa? Há sistemas de alívio interligados? Quais os riscos?
- 2) Existe alguma válvula e botoeiras e/ou interruptores de emergência que não podem ser alcançados de forma rápida e segura?

- 3) O que acontece se as válvulas e tubulações entupirem, se o manômetro do reator aumentar a pressão, se a bomba/motor não funcionar e se alguma vedação dos equipamentos se romper?
- 4) O que acontece se o motor do agitador superaquecer por algum motivo mecânico ou térmico?
- 5) Que controle de segurança é mantido sobre a área síntese? Ex.:(Ventilação adequada, dispositivos atenuantes de explosões, Procedimento de dissipação de eletricidade estática)

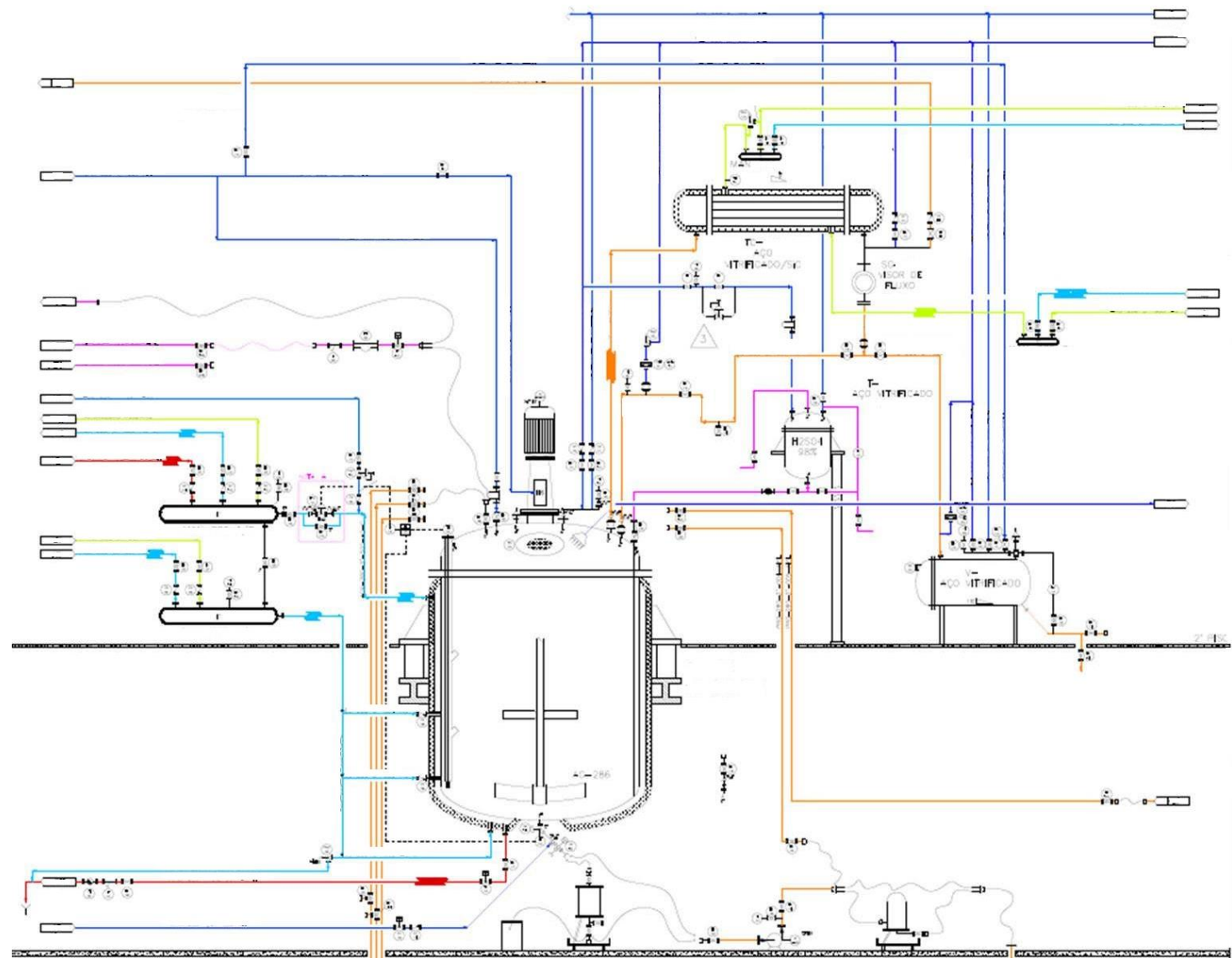
REFERENTE AO CONTROLE DE INSTRUMENTAÇÃO

- 1) Existe algum medidor ou registrador que não podem ser lidos facilmente? Que modificações estão sendo feitas para solucionar esse problema?
- 2) Quais são os dispositivos de proteção contra sobrecarga e o curto-circuito?
- 3) A iluminação é adequada para operação normal, para a manutenção de rotina e para o caso de queda de energia?
- 4) O sistema é completamente livre de visores de observação ou visores de leitura direta de nível de líquido ou outros dispositivos que, se quebrados, poderiam permitir o vazamento de materiais do sistema?
- 5) Existem testes periódicos programados para verificação do funcionamento, desempenho e potenciais falhas de instrumentos?

REFERENTE AS OPERAÇÕES

- 1) Qual é a exigência do uso dos EPI's (óculos proteção, luva proteção, respirador de ar...) e de limpeza dos equipamentos antes das partidas?
- 2) O que acontece se ácido e o produto entrar em contato com os olhos ou pele?
- 3) Os operadores têm treinamento regular e adequado sobre os procedimentos operacionais padrão para manipular os equipamentos? (operação de partida, parada, imprevisto ou emergências). Existe um procedimento para a operação de adição de ácidos?
- 4) No carregamento e descarregamento de líquidos de tanques dosadores existem cuidados com a segurança? Quais? Existe a possibilidade de geração de eletricidade estática?
- 5) Na dosagem de líquidos por bombas dosadoras existem cuidados com a segurança? Quais? Existe a possibilidade de geração de eletricidade estática?
- 6) Em casos de ocorrência de acidentes com derramamento ou explosões, quais os riscos para comunidade ao redor?

ANEXO A





Datas e horários baseados no fuso horário (GMT -3:00) em Brasília, Brasil
Sincronizado com o NTP.br e Observatório Nacional (ON)
Certificado de assinatura gerado em 06/12/2022 às 14:40:43 (GMT -3:00)

JulioOliveira_2022_SENAICETIQT_TCC_VF

 ID única do documento: #971383ad-23d8-4044-af38-cb3f4d8686cc

Hash do documento original (SHA256): d26eb6a4e8950781733b01653b2255d20e3cf710af1db765e7e62c3e4cdd78dd

Este Log é exclusivo ao documento número #971383ad-23d8-4044-af38-cb3f4d8686cc e deve ser considerado parte do mesmo, com os efeitos prescritos nos Termos de Uso.

Assinaturas (4)

- ✓ **Tanise Mori Flores (Participante)**
Assinou em 06/12/2022 às 12:35:44 (GMT -3:00)
- ✓ **Marta Cristina Picardo (Participante)**
Assinou em 06/12/2022 às 12:37:40 (GMT -3:00)
- ✓ **Mauro Cresta de Barros Dolinsky (Participante)**
Assinou em 07/12/2022 às 11:09:53 (GMT -3:00)
- ✓ **Alex Vazzoler (Participante)**
Assinou em 06/12/2022 às 12:37:37 (GMT -3:00)

Histórico completo

Data e hora

06/12/2022 às 15:35:44
(GMT -3:00)

Evento

Tanise Mori Flores (Autenticação: e-mail tmflores@cetiqt.senai.br; IP: 177.38.98.94) assinou. Autenticidade deste documento poderá ser verificada em <https://verificador.contraktor.com.br>. Assinatura com validade jurídica conforme MP 2.200-2/01, Art. 10º, §2.

06/12/2022 às 14:40:43
(GMT -3:00)

Julio Cesar de Oliveira solicitou as assinaturas.



Data e hora

06/12/2022 às 15:37:37
(GMT -3:00)

Evento

Alex Vazzoler (Autenticação: e-mail avazzoler@cetiqt.senai.br; IP: 177.38.98.94) assinou. Autenticidade deste documento poderá ser verificada em <https://verificador.contraktor.com.br>. Assinatura com validade jurídica conforme MP 2.200-2/01, Art. 10o, §2.

06/12/2022 às 15:37:40
(GMT -3:00)

Marta Cristina Picardo (Autenticação: e-mail mcpicardo@cetiqt.senai.br; IP: 177.38.98.94) assinou. Autenticidade deste documento poderá ser verificada em <https://verificador.contraktor.com.br>. Assinatura com validade jurídica conforme MP 2.200-2/01, Art. 10o, §2.

07/12/2022 às 14:09:53
(GMT -3:00)

Mauro Cresta de Barros Dolinsky (Autenticação: e-mail mauro.dolinsky@ucp.br; IP: 189.92.239.81) assinou. Autenticidade deste documento poderá ser verificada em <https://verificador.contraktor.com.br>. Assinatura com validade jurídica conforme MP 2.200-2/01, Art. 10o, §2.