



INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DE LISBOA

Departamento de Engenharia Química



Cálculo e Análise De Incerteza associada à Calibração de Instrumentos de medição instalados em Linha de Produção de produtos farmacêuticos

CÉSAR RICARDO MENDES RIBEIRO
(Licenciado em Engenharia Mecânica)

Trabalho de Projecto ou Dissertação de natureza científica para obtenção do grau de Mestre
em Engenharia da Qualidade e Ambiente

Orientador:

Prof. Doutor Manuel José de Matos

Júri:

Presidente: Prof. Doutor João Miguel Alves da Silva

Vogais:

Prof. Doutor Hugo Filipe Felix Antunes da Silva

Prof. Doutor Manuel José de Matos

Novembro de 2022



Do meu bisavô:

Porém, como d'um poço, lá do fundo,
Em pleno dia se descobre o mundo
Ardente das estrelas cintilantes,

Também do abismo hiante a que descí,
Erguendo o olhar ao alto descobri
A luz de um astro que não via dantes.

Manuel Ribeiro
Lira revolta, 1914

Para os que me habitam profundamente cá
dentro.
Para eles, que o sabem.

César Ribeiro, 2022





Resumo

Pretendem-se processos Industriais exatos e com a menor variabilidade possível. A quantificação das grandezas envolvidas, com o conhecimento máximo possível das incertezas associadas calculadas possibilitam a eficiência, na tomada de decisão, no projeto, na operação e no controlo em processo. Este trabalho discute o cálculo de incertezas associadas ao processo produtivo de Fármacos, e a análise de sensibilidade que permite estimar a relação entre a exatidão da instrumentação, a qualidade do produto, o risco inerente à produção e custos que lhe estão associados.

Key words:

Metrology; Uncertainty calculation;
Calibration of measurement instruments;
Pharmaceuticals; Production; Industry.

Abstract

Exact industrial processes are sought with the least possible variability. The quantification of the quantities involved, with the maximum possible knowledge of the associated uncertainties calculated, enables efficiency in decision making, design, operation and in-process control. This paper discusses the calculation of uncertainties associated with the Pharmaceuticals production process, and the sensitivity analysis that allows estimating the relationship between the accuracy of the instrumentation, the quality of the product, the risk inherent to production and the costs associated with it.

Palavras chave:

Metrologia; Cálculo de Incerteza;
Calibração de instrumentos de medição;
Fármacos; Produção; Industria.



ÍNDICE GERAL

	Página
CAPITULO 1 Enquadramento	
1.A. Metrologia: a ciência da medição	10
1.B. História da Indústria Farmacêutica Mundial	17
1.C. História da Indústria Farmacêutica em Portugal	19
1.D. História da Hovione	21
1.E. Avaliação e cálculo de Incerteza em análise Física e Química (a génese)	28
CAPITULO 2 Fundamentos Teóricos	
2.A. Avaliação e cálculo de Incerteza de instrumentos de medição em Ambiente Industrial	32
2.B. JCGM 100:2008 – Guia de referência para o cálculo e expressão da Incerteza na medição	38
2.C. Racional para escolha do Guia a utilizar para cálculo de Incerteza de Medição	42
2.D. EA 4-02 M:2021, Avaliação da Incerteza de medição na calibração	44
CAPITULO 3 Trabalho proposto	
3.A. Regulamentação na Indústria Farmacêutica	54
3.B. Processos Industriais na Hovione	59
3.C. Processo em estudo: Captisol	62
3.D. Cálculo da incerteza de Medição no processo em estudo	68
CAPITULO 4 Resultados	
4.A. Resultados do Cálculo de Incerteza	73
CAPITULO 5 Análise de sensibilidade	
5.A. Análise das Incertezas obtidas	123
5.B. Influência das diversas componentes de Incerteza calculadas, no processo global e na economia do processo	123
CAPITULO 6 Conclusões e Propostas para trabalho futuro	130
BIBLIOGRAFIA	132
ANEXOS	137

ÍNDICE DE Figuras

Nº da Figura	Título da Figura	Página
Figura 1	Representatividade do Sistema Internacional de unidades (SI) no Mundo (a cor verde).	11
Figura 2	O logotipo SI do BIPM com alusão às sete Unidades base do Sistema Internacional de Unidades.	12
Figura 3	Organizações nacionais de metrologia no Mundo.	14
Figura 4	Factos cronológicos relevantes relativos à História da Indústria Farmacêutica Mundial.	17
Figura 5	Fluxograma de processos de pesquisa e descoberta usados para o desenvolvimento de medicamentos).	18
Figura 6	Localização de instalações Hovione no mundo.	25
Figura 7	Portfólio Hovione	26
Figura 8	Fórmula utilizada para aceitação de resultados de calibração ou ação equivalente	31
Figura 9	Exemplo de valor medido (valor verdadeiro ou X verdadeiro) influenciado por cinco fontes de incerteza.	34
Figura 10	Evolução da Incerteza relativa das sete grandezas fundamentais SI (Sistema Internacional) ao longo do tempo.	35
Figura 11	Quadro metodológico genérico para avaliação e cálculo da Incerteza.	38
Figura 12	função de medição genérica constituída por três grandezas de entrada X1, X2 e X3, e duas grandezas de saída Y1 e Y2.	42
Figura 13	Distribuições estatísticas típicas para cálculo da Incerteza.	49
Figura 14	Tabela do Guia EA-4/02 para os fatores de cobertura k correspondentes a diferentes graus de liberdade efetivos ν_{eff} para cobertura de aproximadamente 95% (95,45%).	74
Figura 15	Fluxos sintéticos e comparativo entre Produção em lote e Produção continua	63
Figura 16	Esquema da reacção do Captisol (CX01); (moléculas).	65
Figura 17	Diagrama de fluxo inicial, para produção de Captisol (CX); (produto armazenado em solução).	66
Figura 18	Diagrama de fluxo melhorado, para produção de Captisol (CX).	66
Figura 19	Fases do processo genéricas. (adaptado de documento interno da Hovione).	67
Figura 20	Definição de níveis de criticidade de instrumentos de medição. Extrato do procedimento HQ.CCO.COP010, Hovione).	69

Figura 21	Reator R10001 / R501 com as cadeias de medição ou LOOPS alvo do estudo deste trabalho, representadas.	70
Figura 22	Sistema de informação SAP: informação técnica do reator R10001.	72
Figura 23	Sistema de informação SAP: “Arvore” ou “structure list” e outra informação relevante do Reator R10001.	72
Figura 24	PI&D do reator R10001 / R501 (extrato).	73
Figura 25	Diagrama Ishikawa representativo das fontes de Incerteza em estudo.	76
Figura 26	Cadeia de medição da temperatura de Topo do reator R10001.	77
Figura 27	Tabela resumo das especificações dos instrumentos/elementos considerados.	77
Figura 28	Rosemount 214 PT100 sensors.	78
Figura 29	Rosemount 3144P Transmitter.	78
Figura 30	Emerson DeltaV system.	78
Figura 31	Resultados das calibrações instrumento padrão PT100 KL A para os anos 2019, 2020 e 2021 linearizadas, e respetivas equações.	82
Figura 32	Cadeia de medição da temperatura de Fundo do reator R10001.	90
Figura 33	Cadeia de medição da temperatura do circuito térmico do reator R10001	92
Figura 34	Cadeia de medição da Pressão do reator R10001.	93
Figura 35	Rosemount 3051 sensor de pressão.	93
Figura 36	Barreira de proteção intrínseca - ELCON 1020	93
Figura 37	Cadeia de medição de peso do reator R10001	104
Figura 38	Célula de carga NOBEL KIS-1 instalada no reator R10001.	105
Figura 39	Artigo científico relativo à incerteza da densidade da água em função da temperatura ambiente.	105
Figura 40	Cadeia de medição analítica (medição de pH) do reator R10001.	114
Figura 41	Elemento primário para medição de pH (YOKOGAWA PH20).	115
Figura 42	Transmissor da cadeia de medição de pH (YOKOGAWA PH450G).	115
Figura 43	Peso percentual das fontes de incerteza da cadeia de medição da temperatura	127
Figura 44	Peso percentual das componentes da incerteza da cadeia de medição do pressão.	128



Figura 45	Peso percentual das componentes da incerteza da cadeia de medição do peso	129
Figura 46	Peso percentual das componentes constituintes da cadeia de medição analítica (pH).	130

**ÍNDICE DE Tabelas**

Nº da Tabela	Título da tabela	Página
Tabela 1	Constantes definidoras do SI e respetivos valores numéricos.	13
Tabela 2	Cronologia das Organizações da Indústria Farmacêutica em Portugal.	21
Tabela 3	Transcrição do artigo “Reference documents on measurement uncertainty derived from the GUM: a critical analysis” de Daniel Homrich, Carla tem Caten e Morgana Pizzolato para efetuar a escolha do Guia a utilizar para o cálculo da Incerteza de medição.	44
Tabela 4	Tabela exemplificativa do Guia EA-4/02 onde consta um arranjo ordenado das quantidades, estimativas, incertezas padrão, coeficientes de sensibilidade e contribuições de incerteza usados na avaliação e cálculo da incerteza expandida de uma medição.	52
Tabela 5	Tabela resumo das especificações dos instrumentos/elementos considerados.	77
Tabela 6	Valores da deriva instrumental do instrumento padrão. PT100 KL A.	83
Tabela 7	Deriva instrumental do Padrão de medição IMF-002.	85
Tabela 8	Conversão de valores da escala elétrica para a escala de temperatura.	85
Tabela 9	Cálculo da Incerteza da cadeia de medição da temperatura de Topo.	89
Tabela 10	Cálculo de Incerteza da temperatura de Fundo.	91
Tabela 11	Cálculo de Incerteza da temperatura do circuito térmico.	93
Tabela 12	Tabela resumo das especificações dos instrumentos/elementos considerados.	94
Tabela 13	Deriva instrumental do padrão gerador de pressão IMF-002 (DPI620IS - gerador de sinais)	99
Tabela 14	Padrão gerador de sinais DPI620 IS: estudo de deriva: Conversão da unidade de medida elétrica [mA] para unidade de medida de pressão [bar].	99
Tabela 15	Padrão Módulo de pressão instalado no padrão gerador de sinais PMI620 IS: estudo de deriva: Conversão da unidade de medida elétrica [mA] para unidade de medida de pressão [bar].	101
Tabela 16	Cálculo de Incerteza da Pressão	104
Tabela 17	Tabela de especificações dos instrumentos da cadeia de medição do peso	105



Tabela 18	incerteza da densidade da água para diferentes temperaturas e cálculo do desvio máximo para o reator R10001 (10 m ³ de capacidade).	109
Tabela 19	Deriva instrumental do padrão de medição IMF-002, DPI620IS, gerador de sinais.	110
Tabela 20	Conversão da unidade de medida elétrica em unidade de medida de peso (kg).	110
Tabela 21	Cálculo da Incerteza da cadeia de medição de Peso.	114
Tabela 22	Tabela resumo das especificações dos instrumentos/elementos considerados.	115
Tabela 23	Cálculo da Deriva instrumental dos padrões de pH (soluções).	118
Tabela 24	Deriva instrumental do padrão de medição IMF-002 (DPI 620IS), gerador de sinais).	120
Tabela 25	Conversão da unidade de medida elétrica em unidade de unidade de medida pH.	121
Tabela 26	Cálculo de Incerteza da cadeia de medição analítica (pH).	123
Tabela 27	Cadeia de medição de temperatura: gradação pela variância das fontes de incerteza.	127
Tabela 28	Cadeia de medição de pressão: quantificação do peso das fontes de incerteza.	128
Tabela 29	Cadeia de medição de peso: quantificação do peso das fontes de incerteza	129
Tabela 30	Cadeia de medição de analítica: quantificação do peso das fontes de incerteza.	130





LISTA DE ABREVIATURA

VIM	Vocabulário internacional de Metrologia
SI	Sistema Internacional de Unidades
IPAC	Instituto Português de Acreditação
IPQ	Instituto Português da Qualidade
ISO	International Organization for Standardization



CAPÍTULO 1 | Enquadramento

1.A. Metrologia: a ciência da medição,

1.A.1. Necessidade da Metrologia pela Sociedade,

A medição sempre constituiu um aspeto vital para a construção e desenvolvimento dos empreendimentos humanos. A palavra Metrologia provém da aglutinação dos termos provenientes da escrita Grega: “*metron*” e “*logos*” que significam respetivamente medida e estudo.

Segundo o BIPM -Bureau International des poids et Mesures- a “Metrologia é a ciência da medição, abrangendo determinações experimentais e teóricas com qualquer nível de incerteza e em qualquer campo da ciência e da tecnologia.”

1.A.2. Evolução histórica da Metrologia,

Entre os mais ancestrais atos de efetuar medições pelos Humanos está a medição da passagem do tempo (Hogben,1952). Ações como as de pastores que contavam animais, agricultores que dimensionavam terras agrícolas, comerciantes que pesavam moedas de ouro, mercadores que classificavam a seda de acordo com sua finura (Todd,1990), a construção de abrigos para animais e para o Homem, de diques, de barragens, de instrumentos diversos (armas, instrumentos e utensílios associados à agricultura, guerra). A medição constitui-se como um conceito base que contribuiu para o desenvolvimento da Humanidade até aos dias de hoje. Durante este percurso evolutivo surge a necessidade de obter medições exatas sendo o exemplo porventura mais relevante o das trocas comerciais. Os autores (Lima e Moisés,1998), (Martins, 2002) e (Centurión 1994), indicam como unidades ancestrais e provavelmente as primeiras utilizadas pelo Homem as medidas antropométricas (comprimento da palma da mão e do pé) que se diferenciam de pessoa para pessoa, causando o efeito adverso associado à enorme subjetividade nas medições expressas. Isto causou dificuldades e conflitos aquando de trocas comerciais. O caminho lógico seria a criação de modos exatos e universais para efetuar e expressar medições (dentro de uma incerteza que se pretenderia que fosse mínima), independentemente da pessoa, lugar geográfico e/ou outras variáveis de influência que pudessem influir no ato de medir evitando a variabilidade da medida obtida. O trabalho proposto versa precisamente sobre a quantificação da incerteza associada ao ato de medir, no nosso caso, a incerteza de medição de instrumentos de medição.

Em Portugal uma das evidências mais antigas da Metrologia é o padrão das Teigas encontrado no castelo de Guimarães com aproximadamente 20 litros. Como referido por (Martins, 2002) que indica que a 26 de Janeiro de 1575 houve em Portugal um acontecimento relativo à definição de unidades de medida com a chamada Carta de Lei de Almeirim publicada por D. Sebastião, e que

se consubstanciou no igualamento das medidas dos sólidos e dos líquidos. Esta lei constituiu um avanço ao considerar os conceitos de rastreabilidade, de calibração e inter-comparação. (Martins, 2002) refere a chegada ao Sistema Métrico, que se consubstancia na Convenção do Metro -Convention du Mètre- assinada inicialmente por 17 países em 20 de Maio de 1875 que surge com o propósito de conduzir as atividades internacionais a um sistema uniforme de medidas, constituindo-se desde logo como uma autoridade internacional na área da Metrologia. Portugal assina esta convenção em 1876. Em 1889, a 1ª CGPM definiu os protótipos internacionais de metro e quilograma (padrões de medição). O tratado da Convenção do Metro sofreu duas revisões em 1921 e em 1960 sendo que nesta última revisão ocorreu a renomeação do sistema, que abandonou a de Sistema Métrico para adotar a de Sistema Internacional de Unidades (SI). O SI foi adotado globalmente por praticamente todos os países conforme demonstrado na figura 1 a cor verde:

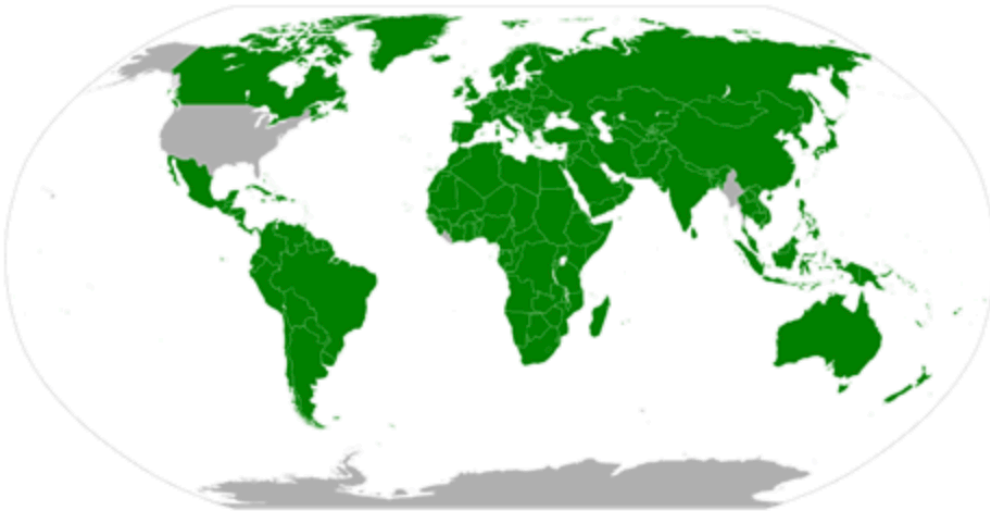


Figura 1: Representatividade do Sistema Internacional de unidades (SI) no Mundo (a cor verde).

Desde sua adoção pela CGPM em 1960, o SI (Sistema Internacional de unidades) foi alvo de várias revisões. Como referido por Almeida *et al.*(2019) há a destacar a revisão ao Sistema Internacional de unidades (SI) ocorrida em Novembro de 2018, retratada na Figura 2, e que foi excepcional, pois alterou formalmente todas as definições de unidades de uma só vez, tendo sido revistas quatro delas de forma muito significativa. O âmbito desta revisão foi tal que exigiu significativa colaboração internacional de numerosos metrologistas e cientistas dos mais diversos campos da ciência. Com esta alteração os pressupostos sobre os quais todas estas unidades estavam construídas foi alterada. Pareceu essencial tornar o SI ainda mais coerente do que já era. O pressuposto para a revisão do SI é a alteração do paradigma dos fundamentos do SI em que ao invés de continuar a basear-se em unidades materializadas, é alterado, passando a basear-se nas sete constantes da física. Esta é a mudança de paradigma que ocorreu em 2018 descrita por Almeida *et al.*(2019). Essas constantes, que serão, doravante chamadas de constantes de definição do SI, são baseadas em fenômenos físicos de natureza

universal fundamental (como h , a constante de Planck) ou são derivadas de propriedades específicas (como a eficácia luminosa do olho). Como citado por Almeida *et al.* (2019), o Sistema Internacional de Unidades não é estático. Ele tem sido várias vezes revisto no sentido de o tornar cada vez menos dependente de objetos materiais. É nesse contexto que, em novembro de 2018, ocorreu em Versalhes a 26ª Conferencia Geral de Pesos e Medidas. Nela, o quilograma, o ampere, o kelvin e a mole foram redefinidos em função de novos valores exatos para a constante de Planck, carga elementar, constante de Boltzmann e constante de Avogadro, respetivamente conforme demonstrado na figura 2. Foi também decidido manter as definições do metro, do segundo e da candela, uma vez que já se encontram baseadas em constantes cujos valores são considerados fixos.

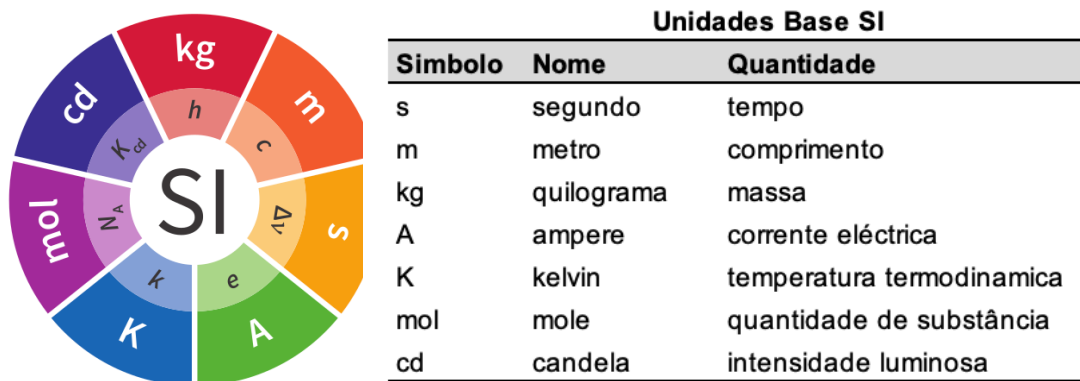


Figura 2: O logotipo SI do BIPM com alusão às sete Unidades base do Sistema Internacional de Unidades.

A metrologia requer evolução constante e redundância para validar estas mudanças. Foram efectuadas numerosas experiências no sentido de fixar os valores numéricos que foram aceites pela comunidade internacional. A convergência dos resultados (assegurada por diversas condições previamente definidas no lançamento destes estudos pelo Comité Consultivo das Unidades sob a tutela do BIPM), conduziu em Novembro de 2018 a um conjunto de valores numéricos referendados pela CODATA a seguir resumidos e mostrados na Tabela 1.

Constantes definidoras do SI		
Simbolo	Nome	Valor exacto
$\Delta\nu_{Cs}$	frequência de transição hiperfina do Césio	9192631770 Hz
c	Velocidade da luz	299792458 m/s
h	Constante de Planck	$6.62607015 \times 10^{-34}$ J·s
e	carga elementar	$1.602176634 \times 10^{-19}$ C
k	Constante de Boltzmann	1.380649×10^{-23} J/K
N_A	Constante de Avogadro	$6.02214076 \times 10^{23}$ mol ⁻¹
K_{cd}	Eficácia luminosa da radiação de 540 THz	683 lm/W

Tabela 1: Constantes definidoras do SI e respetivos valores numéricos.



O CODATA é o Comitê de Dados do Conselho Internacional de Ciência e foi estabelecido como Comitê de Dados para Ciência e Tecnologia em 1966 em Bombaim - Índia.

Tem como missão promover a colaboração global para o avanço da ciência aberta e para melhorar a disponibilidade e usabilidade de dados para todas as áreas de pesquisa. Trabalha também para promover a interoperabilidade e a usabilidade de tais dados para pesquisa que deverão ser FAIR, ou seja, localizáveis, acessíveis, interoperáveis e Reutilizáveis. A CODATA promove mudanças políticas, tecnológicas e culturais que são essenciais para promover o conceito de ciência aberta, ou a ciência como um bem público global. Estes objetivos são promovidos através de vários comitês permanentes e iniciativas estratégicas lideradas por executivos e pelos seus grupos de trabalho como indicado em (www.codata.org, 2022).

1.A.2.1. Sistema de Metrologia Internacional,

A atividade da metrologia no global é coordenada por laboratórios de metrologia nacionais (localizados em cada país), conforme mostrado na Figura 3, e que por sua vez são coordenados internacionalmente pelo BIPM – *Bureau Internationale des poids et Mesures* que conta atualmente com 64 membros (www.bipm.org,2022). A Metrologia tem como missão a de assegurar o rigor e a rastreabilidade das medições no território nacional concretizando o objetivo Constitucional de soberania no domínio dos padrões de medida e do controlo dos instrumentos de medição. Os Laboratórios nacionais de Metrologia estão organizados mundialmente em seis organizações principais:

Zona geográfica da União Europeia

(EURAMET – European Association of National Institutes of Metrology):

A EURAMET é uma aliança colaborativa de organizações metrológicas nacionais dos estados membros da União Europeia e da Associação Europeia de Comércio Livre, cujo objetivo é alcançar maior eficiência, coordenando e compartilhando atividades e serviços metrológicos (www.euramet.org,2022).

- Integra os membros seguintes: DPM-Albânia; BEV-Áustria; SMD-Áustria; IMBiH-Bosnia e Herzegovina; BIM-Bulgária; DZM-Croácia; MCIT-Chipre; CMI-Répubblica Checa; DFM-Dinamarca; Metrosert-Estónia; MIKES-Finlândia; LNE-França; PTB-Alemanha; EIM-Grécia; BFKH-Hungria; NEST-Islândia; NSAI NML-Irlanda; INRIM-Itália; LATMB-Letónia; FTMC-Lituânia; MCCA-SMI-Malta; INM-MD-Moldávia; VSL-Países Baixos; BoM-Macedónia Norte; JV-Noruega; GUM-Polónia; IPQ-Portugal; INM-RO-Roménia; DMDM-Sérvia; SMU-Eslováquia; MIRS-Eslovénia; CEM-Espanha; RISE- Suécia; METAS-Suíça; UME-Turquia; NPL- Inglaterra;

Zona geográfica Americana

(SIM – Sistema Interamericano de Metrologia (www.sim-metrologia.org, 2022):

- NORAMET (que contém: NIST-EUA, NRC-Canadá, CNM-México);

- CARIMET (que contém: ABBS-Antígua e Barbuda; BBSQ-Bahamas; BNSI-Barbados; IDC-República Dominicana; GBS-Granada; GNBS-Guiana; MCI-Haiti; JBS-Jamaica; SLBS-Santa-Lúcia; SKNBS-St. Kitts; SVGB-Saint Vicent; TTBS-Trinidad e Tobago);
- CAMET (que contém: BBS-Belize; LACOMET-Costa Rica; CIM-São Salvador; CHM-Honduras; LANAMET-Nicarágua; CNMP-República do Panamá; CNM-Guatemala);
- ANDIMET (que contém: IBM-Bolívia; INMC-Colômbia; SEM-Ecuador; INC-Perú);
- SURAMET (que contém: INTI-Argentina; INMETRO-Brasil; INN-Santiago-Chile; INTN-Paraguai; LATU-Uruguai);

Zona geográfica Africana

(AFRIMETS, (<https://www.bipm.org/en/liaison/regional/afrimets,2022>)):

Integram-na como membros principais:

- SADC MET: Angola; Botswana; República Democrática do Congo; Lesoto; Madagáscar; Malawi; ilha Maurícia; Moçambique; Namíbia; Seicheles; Africa do Sul; Swazilândia; Tanzânia; Zâmbia; Zimbabwe;
- SOAMET: Benin; Burkina Faso; Guiné Bissau; Mali; Nigéria; Senegal; Togo; Côte d'Ivoire;
- CEMAC MET: Camarões; República centro Africana; Chade; Congo Brazzaville; Guiné Equatorial; Gabão;
- EAMET: Quênia; Uganda; Ruanda; Burundi;
- MAGMET: Marrocos; Algéria; Tunísia; Mauritânia;
- NEWMET: Egito; Nigéria; Etiópia; Gana; República do Sudão;

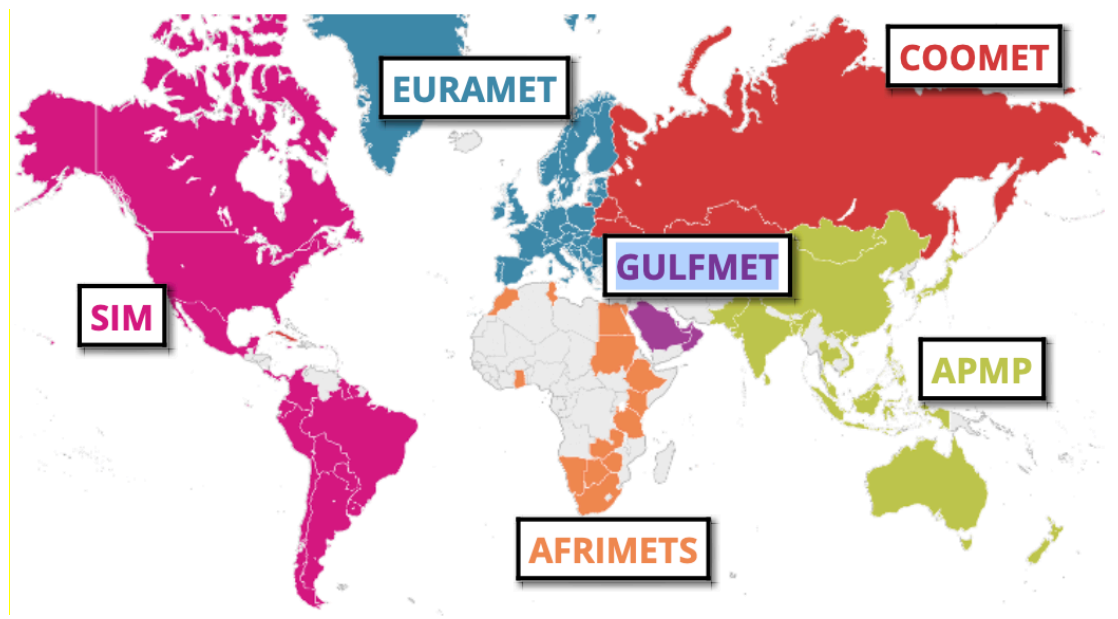


Figura 3: Organizações nacionais de metrologia no Mundo.



Zona geográfica da Europa e Ásia

(COOMET: Instituto Metrológico de Cooperação Euro-Asiático, (www.coomet.net,2022):

- São membros os países seguintes: Arménia; Bielorrússia; Azerbaijão; Bósnia-Herzegovina; China; Rússia; Bulgária; Cuba; Alemanha, Geórgia; Cazaquistão; Quirguistão; Coreia do Norte; Lituânia; Moldávia; Roménia, Eslováquia; Tajiquistão; Turquia; Ucrânia; Uzbequistão;

Zona geográfica Ásia e pacífico

(APMP: programa de Metrologia Ásia-Pacífico, (www.apmpweb.org,2022):

- Membros: Austrália; China; Coreia do Sul; Tailândia; Singapura; nova Zelândia; Japão; Taiwan;

Zona geográfica do Golfo Pérsico

(GULFMET: programa de Metrologia do Golfo Pérsico (www.gulfmet.org,2022):

- Membros: Emirados Árabes Unidos; reino do Bahrain, reino da Arábia Saudita; Sultanato de Omã, Estado do Qatar e Estado do Kuwait.

Eurachem – foco na Química Analítica na Europa,

A Eurachem (www.eurachem.org, 2022), é uma rede de organizações Europeias que tem como objetivo estabelecer um sistema de rastreabilidade internacional de medições na área da química, bem como promover boas práticas de qualidade, através de um fórum que possibilita a discussão de problemas comuns visando o desenvolvimento de uma abordagem informada e ponderada para questões técnicas e políticas com foco na química analítica.

A incerteza de medição é um tópico importante para todos os campos do conhecimento incluindo para a medição na química analítica. Esta é uma área em que a Eurachem tem desenvolvido extenso trabalho pela importância do assunto e pela sua relevância para a área da química e engenharia química, nomeadamente da análise química. Nenhum resultado de medição pode ser interpretado corretamente sem a existência de conhecimento sobre a incerteza associada; é necessário quantificar a incerteza para que se possam fazer as concessões apropriadas, ou obtenção de garantia de que a incerteza associada é suficientemente pequena para ser negligenciada para seu propósito específico. Estabelecer conhecimento e controle suficientes sobre a incerteza de medição e expressar este conhecimento é responsabilidade dos laboratórios.

Os laboratórios credenciados pela ISO / IEC 17025 e normas relacionadas, possuem obrigatoriamente o requisito de fornecer/expressar estimativa da incerteza quando relevante. Para laboratórios de calibração e produtores de material de referência, os requisitos são mais rigorosos; as incertezas precisam ser avaliadas de acordo com as diretrizes internacionais atuais e expressas nos certificados de calibração.

1.A.2.2. Sistema de Metrologia Nacional,

O IPQ (Instituto Português da Qualidade (www.ipq.pt,2022) é o Organismo Nacional de Normalização e a Instituição Nacional de Metrologia tendo como competência ser o garante do rigor e da exatidão das medições realizadas, assegurando a sua comparabilidade e rastreabilidade, ao nível nacional e internacional, bem como a realização, manutenção e desenvolvimento dos padrões das unidades de medida.

O IPQ a nível internacional, assegura a representação de Portugal em inúmeras estruturas europeias e internacionais relevantes para a Metrologia, designadamente, na Conference General des Poids et Mésures (CGPM), na International Organization for Legal Metrology (OIML), na International Organization for Standardization (ISO), no European Committee for Standardization (CEN), no European Committee for Electrotechnical Standardization (CENELEC), e na International Electrotechnical Commission (IEC). O IPAC, Instituto Português de Acreditação, I.P. (IPAC) é o organismo nacional de acreditação. A atividade de acreditação consiste na avaliação e reconhecimento da competência técnica de entidades para efetuar atividades específicas de avaliação da conformidade, isto é, ensaios, calibrações, certificações e inspeções. Esta avaliação garante e atesta a imparcialidade e competência dos organismos avaliados, para que possam realizar atividades específicas sendo o garante para os compradores e consumidores quanto aos resultados de medições que ocorrem no quotidiano, nomeadamente aquando da calibração, ensaio, certificação e inspeção que ocorrem na sociedade. A evidência destas operações são os certificados de calibração, os relatórios de ensaio ou de inspeção, os boletins de controlo metrológico e as certificações fornecidas.

Em Portugal as principais atribuições da Metrologia são a realização dos padrões nacionais, e das unidades de medida; participar em comparações internacionais, bem como de participar em projetos de desenvolvimento metrológico; elaborar legislação metrológica e promover a sua aplicação; aprovação de modelos de instrumentos de medição; qualificar e acompanhar entidades para a realização de operações de controlo metrológico; realizar ações de formação na área de controlo metrológico; efetuar a rastreabilidade dos padrões de referencia de outros laboratórios nacionais e outra instrumentação (calibrações e verificações metrológicas) e realizar comparações nacionais. O Controlo Metrológico (Metrologia Legal), é exercido em território nacional pelo Instituto Português da Qualidade, I. P., nos termos da sua Lei Orgânica, é a Instituição Nacional de Metrologia e como tal é responsável pela atividade de controlo metrológico em todo o território nacional. A atividade metrológica legal constitui uma obrigação do Estado e exerce-se sobre os instrumentos de medição utilizados nas transações comerciais, operações fiscais, segurança, proteção do ambiente e saúde, onde se exige um elevado nível de exatidão, rigor e confiança no resultado da medição por razões estritamente económico-financeiras, sociais e políticas e em matéria de ambiente. Em Portugal, existem 39 categorias de instrumentos de medição abrangidos pelo controlo metrológico.

1.A.2.3. Campos da Metrologia,

A Metrologia é geralmente dividida em três campos: 1. Metrologia científica; 2. Metrologia aplicada; 3. Metrologia legal.



A metrologia legal possui requisitos regulamentares muito definidos com o objetivo de garantir a proteção dos consumidores e o comércio livre, justo e exato. O desafio neste campo é logístico uma vez que o controlo metrológico tem de ser abrangido para todo o território de cada nação e para todos os instrumentos ativos que se encontrem dentro deste âmbito. Internacionalmente tem a sua génese na OIML – Organização Internacional de Metrologia legal fundada em 1955, e na Europa no WELMEC – European Cooperation in legal Metrology.

Na Metrologia Aplicada, a ciência da medição é desenvolvida para a fabricação e outros processos, garantindo a adequação dos instrumentos de medição, sua calibração e controle de qualidade. O desafio neste campo da Metrologia são os desafios tecnológicos em permanente evolução (Albertazzi, A, 2017).

A metrologia científica (Albertazzi, 2017) é a base de todos os subcampos e diz respeito ao desenvolvimento de novos métodos de medição, porque novas ideias necessitam de métodos inovadores de medir. Dedicar-se ainda à realização de novos padrões de medição e à transferência da capacidade destes padrões para os utilizadores finais. Internacionalmente tem a sua génese no BIPM – Bureau International des Poids et Mesures, fundado em 1875 aquando da Convenção do Metro.

1.B. História da Indústria Farmacêutica Mundial

A Indústria farmacêutica dedica-se à Investigação, ao desenvolvimento, e à produção de Produtos Farmacêuticos podendo ser visualizados os fatos cronológicos mais importantes na Figura 4. A era moderna da Indústria Farmacêutica - do isolamento e purificação de compostos, síntese química e design de medicamentos auxiliado por computador – tem a sua génese no século XIX, milhares de anos após a intuição em que consistiu o processo de tentativa e de erro que levou os humanos a acreditar que os compostos presentes nas plantas, animais e minerais continham propriedades medicinais. A unificação da pesquisa em disciplinas diferentes que ocorreu no século XX como por exemplo, na Química e na Fisiologia que permitiram aumentar a compreensão dos processos básicos, ao ter avançado na exploração de aspetos com maior abrangência e especialização que trouxe a descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos como reportado por (Bove,1983).

A Identificação de novos projetos condicentes a novos medicamentos, obter aprovação da parte das diversas agências governamentais que regulam a atividade da indústria Farmacêutica, e otimizar as técnicas de descoberta, desenvolvimento e produção de medicamentos estão entre os desafios mais prementes que a Indústria Farmacêutica enfrenta na atualidade. Este trabalho versa sobre o vetor produção, onde é necessário conhecer a exatidão dos instrumentos de medição instalados em equipamentos usados na produção de fármacos, permitindo projetar linhas de produção mais eficientes, e produzir fármacos de forma mais eficiente. Os registos mais antigos de preparações com propósito medicinal feitas a partir de minerais, plantas ou animais reportam-se ao atual território Chinês, Hindu, e civilizações Mediterrânicas. A primeira farmacopeia, ou lista de drogas e produtos químicos medicinais com instruções para as fazer apareceu em Nuremberga, Alemanha em 1546 (Wiggins,2019).

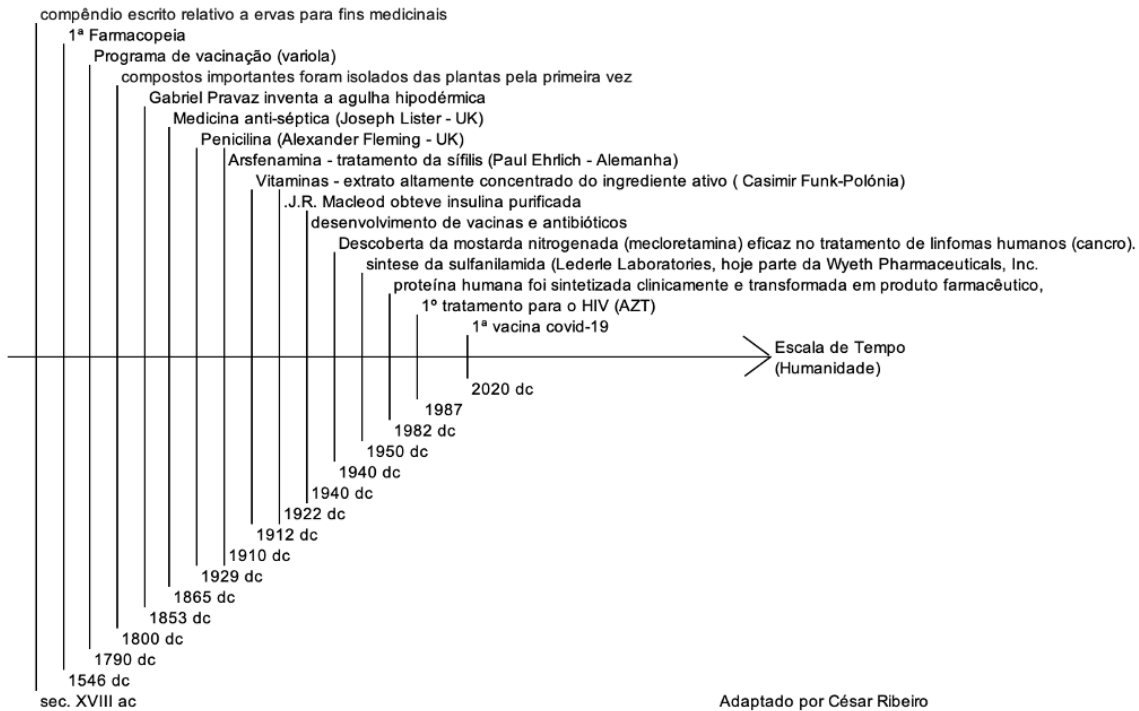
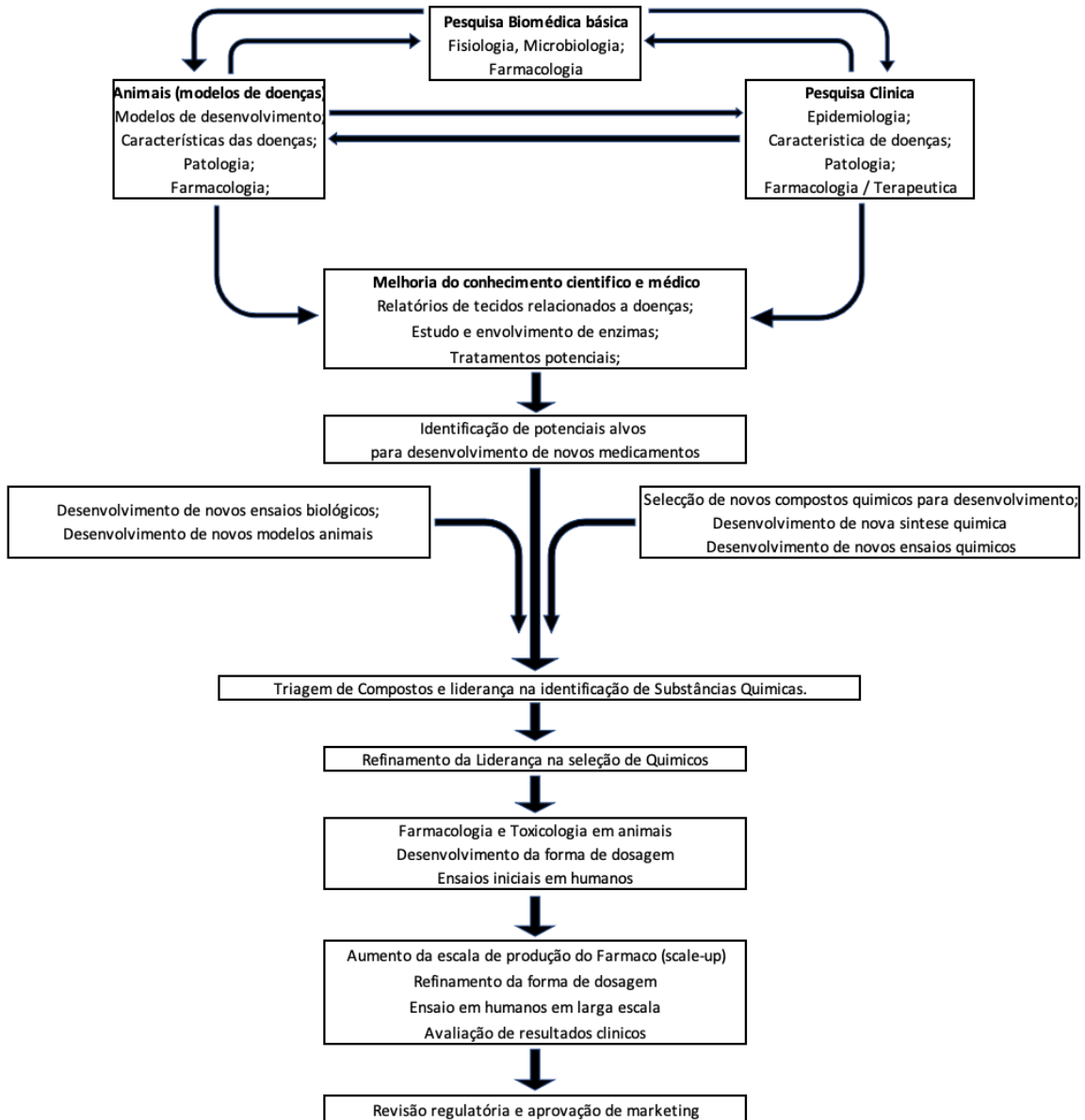
Principais descobertas da indústria Farmaceutica Mundial:

Figura 4: Factos cronológicos relevantes relativos à História da Indústria Farmacêutica Mundial.

Como indicado em (Britannica,2017) a Indústria Farmacêutica teve desenvolvimentos muito importantes entre os séculos XVIII e XX, como a possibilidade de isolamento de compostos (cerca de 1800), o aparecimento dos anestésicos (cerca de 1850), os programas de vacinação generalizados que reduziram drasticamente a incidência de muitas doenças infecciosas, o aumento da eficácia de medicamentos por via da administração de medicamentos com a agulha hipodérmica (invenção de 1853). Em 1929 é descoberta a Penicilina, eficaz contra infeções estreptocócicas, e em 1940 são descobertos os diuréticos tiazídicos eficazes no tratamento da hipertensão o que reduziu as mortes por doenças cardiovasculares e por volta da mesma altura o desenvolvimento da quimioterapia. Na primeira metade do século XX dá-se a descoberta e o uso da insulina para tratar o diabetes, e das vitamina, todas descobertas que permitiram um grande progresso na redução da mortalidade e do grau de incapacidade, e no aumento muito significativo da esperança média de vida (Angelova, 2018).

Na atualidade a indústria farmacêutica tornou-se grande e muito complexa, existindo uma enorme diversidade de abordagens empregue para identificar compostos químicos que podem ser desenvolvidos e comercializados como é visível na Figura 5. O estado atual das ciências químicas e biológicas indicam que por cada novo medicamento aprovado para uso em humanos sejam submetidos a exames laboratoriais entre 5.000 a 10.000 compostos químicos, onde o processo geral desde a descoberta até a comercialização de um medicamento, pode levar de 10 a 15 anos.

Os produtos farmacêuticos são produzidos como resultado de atividades realizadas por um conjunto complexo de organizações públicas e privadas que se dedicam ao desenvolvimento e à fabricação de medicamentos. Como parte deste processo, os cientistas de muitas instituições com financiamento público realizam pesquisas básicas em assuntos como química, bioquímica,



Source: Encyclopédia Britannica, Inc - 2007

Figura 5: Fluxograma de processos de pesquisa e descoberta usados para o desenvolvimento de medicamentos.

fisiologia, microbiologia e farmacologia. A pesquisa básica é quase sempre direcionada ao desenvolvimento de uma nova compreensão de substâncias naturais ou processos fisiológicos, em vez de ser direcionada especificamente ao desenvolvimento de um produto final ou invenção. Isto permite que cientistas e médicos de instituições públicas e da indústria privada apliquem novos conhecimentos ao desenvolvimento de novos produtos. Os resultados dos seus estudos

são publicados em revistas científicas e médicas o que facilita a disseminação dos resultados e permite a identificação de novos alvos potenciais para a descoberta de medicamentos. Os alvos podem ser um recetor de droga, uma enzima, um processo de transporte biológico ou qualquer outro processo envolvido no metabolismo do corpo. Uma vez que um alvo é identificado, a maior parte do trabalho restante envolvido na descoberta e desenvolvimento de um medicamento é realizado ou dirigido por empresas farmacêuticas, onde o fluxograma seguinte demonstra um processo tipo.

1.C. História da Indústria Farmacêutica em Portugal,

Como reportado por (Santos, J. ,2014), a historia da Indústria farmacêutica Portuguesa inicia-se com a fundação da companhia Portuguesa Higiene (CPH) em 1891 que representou o primeiro investimento significativo e nas origens na fase industrial Portuguesa.

CRONOLOGIA DAS ORGANIZAÇÕES DA INDUSTRIA FARMACÊUTICA PRESENTES EM PORTUGAL:

DATA	ORGANIZAÇÃO	DATA	ORGANIZAÇÃO
1891	Companhia Portuguesa Higiene	1965	Iberfar; Euro-labor
1895	Instituto Pasteur de Lisboa	1967	Seber Portuguesa
1904	Laboratório Normal	1968	Fábrica pfizer (Coima)
1911	Laboratórios Sanitas	1969	Tecnifar
1923	Sociedade Industrial Farmacêutica	1970	Inauguração do Complexo Fabril da Hovione, em Loures. Medinfar.
1924	Bial	1971	Fábrica da Hoechst em Mem Martins.
1927	Laboratórios Jaba	1972	Fábrica da Bayer, em Coimbra.
1930	Laboratório Sanitas do Brasil	1973	Codifar.
1935	União dos Farmacêuticos de Portugal	1974	Fábrica Essex / Soprol / Schering USA, em Mem Martins.
1939	Grémio dos Armazenistas de Drogas e produtos químicos do Sul	1980	Tecnimede.
1942	Grémio dos Armazenistas de Drogas e produtos químicos do Norte	1989	Hikma Farmacêutica.
1943	Laboratórios Vitória	1993	Sofarimex.
1947	Laboratórios Atral	1995	Farmoz; Distrifarma
1948	Instituto Luso-Farmaco	2000	Ciclum Farma; Inauguração da Laboris , fábrica do Grupo Azevedos, no Brasil.
1949	Medicamenta	2001	Bluepharma; Generis
1951	Labesfal; Iberfar	2004	Lusomedicamenta . Aquisição da Labesfal pela Fresenius Aquisição do Grupo Jaba pela Recordati
1958	Fábrica dos laboratórios Atral aprovada pelo FDA	2012	Fábrica e Centro de Pesquisa da Bial, em Bilbao.
1959	Hovione	2014	Primeiro fármaco de patente de investigação portuguesa aprovado nos EUA, produzido pela Bial.
1963	Cipan		

Tabela 2: Cronologia das Organizações da Indústria Farmacêutica em Portugal.

Desde cerca de 1900 que as farmácias officinais (mais tradicionais e com produção personalizada) progressivamente se vão transformando em farmácias Industriais patente na Tabela 2. Durante a Primeira Guerra Mundial (1914-1918) assistiu-se a um significativo desenvolvimento da indústria Farmacêutica de origem nacional originado pela dificuldade crescente da Alemanha em manter o seu normal fluxo de exportações. Na década de trinta do século XX, Portugal, entrava em pleno no regime político denominado por Estado Novo que com uma nova constituição, a de 1933, é marcado pelo corporativismo, com a criação de grémios do comércio e da indústria, e uma nova opção do novo regime político: o condicionamento industrial. Durante a Segunda Guerra Mundial (de 1939 a 1945), e apesar da neutralidade de Portugal, o conflito bélico, teve muito impacto na indústria Farmacêutica nacional devido ao enorme aumento (de 200 % a 300 %), bem como a sua rarefação. Durante a década de 1950 o panorama era cada vez mais marcado pela preponderância dos modernos laboratórios face às farmácias de oficina, sendo que em 1958 as instalações fabris dos Laboratórios Atral foram aprovadas pela

Food and Drug Administration (FDA), o que abriu as portas à exportação para os Estados Unidos, e em 1959 é fundada a Hovione em Portugal, por Ivan Villax (e a sua mulher, Diane Villax), Nicholas de Horthy e Andrew Onody. A década de sessenta é marcada pelas exportações da indústria Farmacêutica Portuguesa que chega a 60 países do mundo.

A década de 1970 é marcada pelas mudanças pós revolução de 25 de Abril de 1974 onde desaparecem traços de corporativismo (desaparecimento do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas (GNIEF) e a fundação da Associação Portuguesa da indústria Farmacêutica (APIFARMA), criada em 30 de Abril de 1975 e o aparecimento do Serviço Nacional de Saúde. A década de oitenta é marcada fundamentalmente pelas novas oportunidades e novos desafios proporcionados pela adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia (CEE) formalizada em 1985, onde o novo paradigma foi bem classificado como um desafio duplo, por Luís Chaves Costa, à época Presidente da Apifarma:

“... por um lado, termos de vencer rapidamente o atraso que nos separara dos nossos parceiros europeus; por outro, em plena terceira revolução industrial, a própria CEE se encontrar numa fase crucial da sua política de desenvolvimento, já que corre o risco de perder competitividade em face dos colossos Estados Unidos e Japão. [...]; o facto de estarmos mergulhados no que já se classificava como sociedade da informação – ficando para trás a sociedade da indústria – que obrigaria os agentes económicos, principalmente dirigentes e empresários, a atuações inovadoras e lúcidas.”

Durante a década de 1990 é marcante a necessidade de transpor diretivas comunitárias para o Direito interno do País, tendo-se produzido diversos diplomas legais determinantes: a Lei de Bases da Saúde (1990), e o primeiro Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.o 72/91) que originou o Sistema Nacional de Farmacovigilância (Despacho Normativo n.o 107/92). A primeira década do século XXI é marcada pela questão dos medicamentos genéricos, e do primeiro medicamento original de patente e investigação portuguesas lançado no mercado mundial, um antiipilético da empresa BIAL sob a marca ZEBINIX na Europa e APTIOM nos Estados unidos da América.

1.D. História da Hovione,

1.D.1. A génese da Hovione,

A história da Hovione permanece entrosada na história de vida da família que a fundou e desenvolveu, a família Villax, que lhe dedicou parte ou a totalidade das suas vidas.

A Hovione é fundada em 1959 em Portugal por 3 pessoas, cujos nomes: **H**orthy, **V**illax e **O**nody originam o nome Hovione.

As personalidades intervenientes nesta história são Ivan Villax e a sua mulher Diane Villax que são as pessoas mais presentes na fundação da Hovione e mais tarde os seus filhos Guy Villax, Peter Villax, Miguel Villax e Sophie Villax.

Diane Villax nasceu em Portugal e estudou em Inglaterra que se encontrava em Guerra. Voltou de Inglaterra aos 9 anos em 1944. Nasceu numa época em que as mulheres eram educadas para casar, falar línguas e serem boas donas de casa. A avó era Inglesa e muito pragmática e pensando que poderia haver alguma eventualidade foi a influência para que Diane Villax fizesse o curso de dactilografia, estenografia e um pouco de contabilidade por segurança pois assim estaria preparada para ganhar a vida. Em 1954 empregou-se em Portugal como correspondente em línguas estrangeiras, o que foi importante pois durante 3 anos aprendeu a realidade de um escritório, o que foi importante quando se decidiu que ficaria responsável pela parte administrativa da Hovione.

Ivan Villax era um brilhante Engenheiro Químico que congregava o espírito de cientista com o de homem de negócios. Saiu da Hungria com a família após o sistema Comunista tomar o poder após as eleições de 1948. Saídos da Hungria ele e a família prosseguiram para a Áustria para a zona Americana onde permaneceram uns meses até prosseguirem para França e depois Portugal onde chegou no final de 1951. Ivan Villax tinha 23 anos sendo licenciado em Engenharia Química empregou-se no Instituto Pasteur, que era o laboratório mais conhecido e conceituado no País. Já tinha patentes de invenção (era cientista), tinha um lado muito humano e visão para o negócio que se confirmou ao ter negociado com o Instituto Pasteur a propriedade de patentes no seu nome. Ivan e Diane conheceram-se em 1957, tendo-se casado em 1958.

1.D.2. A Hovione nasce em Portugal,

A Hovione foi fundada em 1959 quando apareceram dois Húngaros conhecidos com ligações a empresas no estrangeiro, e especificamente uma das quais produtora de tetraciclina. Achou-se que havia sinergia com os conhecimentos técnicos e propriedade intelectual detida neste campo pelo Ivan Villax tendo-se decidido em conjunto fundar a HOVIONE. Diane Villax foi sócia fundadora em virtude do marido Ivan Villax ainda estar a trabalhar no Instituto Pasteur, embora fosse Ivan a alma do negócio pelas razões anteriormente mencionadas (conhecimentos científicos e patentes). Ivan Villax deixou o Instituto Pasteur e veio trabalhar em definitivo para a Hovione. Em 1962 os outros dois sócios quiseram sair tendo ficado Ivan e Diane Villax sozinhos nas decisões e em traçar o caminho a prosseguir na Hovione, sendo nesta altura que se inicia realmente o caminho. A inovação era parte integral da empresa no desenvolvimento de produtos complexos onde a concorrência de mercado era conseqüentemente menor. Imperava a visão de ter produtos com qualidade, segurança, e uma gestão e relações negociais com ética e transparência para com todos. No início decidiu-se a divisão dos trabalhos: Ivan Villax seria o inventor e responsável pela parte comercial, enquanto que Diane Villax ficou com a parte administrativa. Durante 35 anos não existiu um cheque que não fosse assinado por si, ou exportação cuja documentação não tivesse sido tratada por si. Foi logo tomada a decisão de que o mundo seria o mercado da Hovione fabricando matéria prima para a Indústria farmacêutica. O primeiro segmento de mercado onde trabalharam foram os API corticosteroides, chamadas hidrocortisona, predisolona, betametasona, produtos muito complexos de fabricar, produzidos em pequeno volume (encomendas de 100-150 gramas) e com muito alto valor de mercado, o

que era o ideal quando se estava a trabalhar numa cave na Travessa do Ferreiro nº 3 (a sua própria casa). Quando se recebia uma encomenda de 1 kg abríamos uma garrafa de champagne para festejar. Ivan Villax era um otimista nato e sabia que apesar das dificuldades iniciais a longo prazo viria a vitória. Estes primeiros tempos foram passados na Travessa do Ferreiro número 3, Lapa, onde na cave existia uma pequena unidade fabril, e escritório. Pouco a pouco foram contratados novos colaboradores alguns do Instituto Pasteur que demonstraram coragem ao trocarem uma carreira de investigação num instituto de renome e no melhor laboratório de Lisboa por um trabalho na Hovione que estava a começar.

Houve um grande avanço na segunda metade dos anos sessenta quando uma empresa japonesa procurou a Hovione por sua iniciativa em virtude de terem visto o nome de Ivan Villax em “abstracts” relacionados com produtos químicos como sendo o inventor e detentor de patentes. No Japão naquela altura não se fabricava a matéria prima, mas sim formulava-se, ou seja, fazia-se o produto final. Este foi o maior mercado da Hovione durante os 15 anos seguintes. A seguir ao Japão, Taiwan tornou-se também mercado. A empresa foi crescendo e a casa dos Villax situada na Rua do Ferreiro nº3 era a sede, laboratório e parte administrativa onde todos trabalhavam. Era na cozinha dos Villax que todos almoçavam sendo que a determinada altura foi instalado o primeiro reator da Hovione num buraco no chão do jardim da casa. Desta forma a Hovione chega ao final da década de sessenta com experiência, conhecimentos, nome ao nível empresarial e com dinheiro e crédito suficientes para iniciar a construção de um edifício fabril em Loures onde a família Villax já detinha uns terrenos.

Em 1974 o número de funcionários era de 50, havendo indícios de que a fabrica poderia ser tomada no âmbito da mudança política e queda do regime de Salazar. O indício foi eliminado porque Ivan Villax detinha patentes e se se fosse embora a produção que era a alma do negócio teria de cessar ficando apenas as infraestruturas devolutas e sem valor.

Em 1978 Den Xiao Ping anunciou que ia abrir as portas da China ao Comércio mundial tendo a Hovione participado numa feira de Comércio em Cantão com quatro elementos tendo-se estabelecido parceria comercial para aquisição de matérias primas para os próximos anos. Fundou-se o escritório de compras Hovione em Hong Kong por interesse em ter colaboradores que falassem a língua chinesa e que servia para esta importante parte do negócio que era a compra de matérias primas na China.

1.D.3. Mercado Americano e a aprovação FDA,

Em 1982 a Hovione lança-se no mercado Americano, ano em foi aprovada na inspeção do FDA. Os Estados Unidos eram um mercado enorme, exigente, muito competitivo e muito respeitador da qualidade dos produtos e serviços. No Verão de 1983 as encomendas à Hovione provenientes do mercado Americano ultrapassavam o que se tinha calculado e esperado em estudo de mercado. Venderam-se toneladas de doniclixina para este mercado. Portugal ainda tinha uma situação política instável e alguns clientes americanos e japoneses mencionaram a necessidade de uma nova fonte de produção que satisfizesse as necessidades de mercado. O regime político em Portugal não propiciava importações e exportações de forma expedita e neste sentido a



Hovione foi até Macau com o intuito de lá montar uma unidade fabril. Em 1984 Guy Villax (filho de Ivan Villax) na altura com 24 anos recebeu instruções do pai para rumar ao oriente e conseguir um terreno de pelo menos 5000 metros quadrados tendo encontrado um terreno na ilha de Taipa. A logística foi o fator fundamental pois foi expedido equipamento de Portugal, Itália e Alemanha para Roterdão onde de barco foi enviado até Hong Kong e depois transportado em barcaças até Macau - Taipa. A fábrica foi instalada em 14 meses. Guy Villax não só construiu a fábrica como a geriu no período inicial concedendo-lhe sólidas fundações e princípios sendo hoje em dia uma fábrica que produz bem à primeira acima de 99% das vezes.

Peter Villax fez um estágio na Califórnia em 1981-1982 tendo voltado com um enorme entusiasmo pelos computadores tendo instalado em 1986-1987 uma rede informática interna e em 1994 o website da Hovione. Implementou a informatização na Hovione com a sua energia mesmo com algum ceticismo da geração anterior. Foi também o inventor de inaladores para a asma cujos direitos foram vendidos a empresas japonesas. Gere atualmente um fundo de capital de risco para empresas ligadas à saúde.

A filha Sophie estudou em Inglaterra Farmacologia tendo ido em 1986 para Macau como diretora de Qualidade. Em 1997 foi solicitada inspeção do site de Macau ao FDA (entidade americana: Foods and Drugs Administration) tendo sido aprovado como site equivalente a Loures, o que constituiu um excelente resultado.

Miguel Villax estudou em Inglaterra Ciências de computação, sempre orientado para a informática tendo rumado ao extremo oriente em 1990 onde criou a sua própria empresa de informática. Criou para a Hovione uma plataforma de comunicação (com um sistema equivalente ao email que na altura ainda não existia) e que permitia a comunicação entre Macau e os escritórios de Hong kong. Hoje em dia lidera um projeto em segurança informática na Hovione.

Ivan Villax que saiu da Hungria com um diploma em Engenharia Química numa mão e com os russos em sua perseguição tinha prometido a si próprio não voltar mais à Hungria, a não ser que o regime mudasse, o que aconteceu em 1990. Neste ano e 42 anos depois de ter saído da Hungria com os seus pais, alugou um carro e percorreu a sua pátria com a mulher Diane, os filhos Guy e a Sophie. Em 1992 a Universidade de Budapeste onde tinha estudado e com quem tinha mantido contacto nos anos anteriores, pediram-lhe para ele lá ir com o intuito de lhe conceder um doutoramento (do tipo "honoris causa", ou seja, honorífico e com base no desempenho profissional de sucesso demonstrado ao longo das décadas anteriores). Foi ainda convidado para membro do senado da Universidade de Budapeste. Ao abrigo deste contacto a Hovione recebe ainda hoje húngaros em programas de doutoramento. A Inovação sempre foi um dos vetores da Hovione tendo atualmente uma equipa de Investigação e desenvolvimento de cerca de 220 pessoas.

A proteção do Ambiente também é um dos vetores primordiais da Hovione tendo sido inaugurada a instalação F2 – unidade de reciclagem em cumprimento com o que está estabelecido em matéria de ambiente. Esta unidade foi considerada como uma unidade produtiva pelo estado Português o que não atribuía direito a subsídio estatal. No entanto a União Europeia pensou de forma diferente ao atribuir o prémio Europeu denominado por: melhor ambiente para a indústria, no ano de 1992.

Em 1999, com o objetivo de entrar no mercado dos agentes de contraste à base de iodo para o mercado Americano, é construído um edifício com a tecnologia mais evoluída da época (edifício B15). Após análise do mercado Americano chegou-se à conclusão que este tipo de produto não era vendido nas farmácias, mas era um produto hospitalar e que o mercado não era aliciente para a venda. Em simultâneo apareceu uma empresa chamada AGURON® e com a flexibilidade e agilidade que sempre caracterizou a Hovione, em meia dúzia de meses o edifício acabado de construir para fabrico dos agentes de contraste foi transformado para produção das toneladas de VIRACEPT®. O VIRACEPT® está indicado para o tratamento combinado antirretroviral de infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) e foi durante muitos anos também fabricado em Portugal no edifício B15.

1.D.4. A Era Guy Villax,

O Guy Villax depois de muitos anos no médio oriente volta à Hovione Loures em meados de 1990. Em 1995 Ivan Villax teve de fazer uma operação muito delicada e Guy Villax foi nomeado CEO da Hovione (administrador delegado). Nos anos seguintes mostrou com muita sabedoria que tinha a capacidade, o conhecimento, e a presença para tomar as “rédeas” da Hovione, que tinha crescido muito devagar até à chegada do Guy Villax que incrementou o ritmo de crescimento. A Sophie Villax voltou em 1998 à Hovione para o Departamento de comunicação e Marketing tendo conseguido ligações com as Universidades num programa de inovação de onde já saíram vários doutorados que finalizaram a sua tese na Hovione.

Desde a viragem do século que os Estados Unidos eram e continuam a ser o maior mercado da Hovione. Pretendia-se uma aproximação aos clientes Americanos evitando que estes clientes atravessassem o Atlântico para virem à Hovione. Neste sentido em 2002 foi aberta uma pequena fabrica em New Jersey que representa uma montra em solo Americano e em menor escala da Hovione. Pretendia-se expandir a marca atraindo clientes das Biotech (que segundo a ONU é: “Qualquer aplicação tecnológica que utiliza sistemas biológicos, organismos vivos ou seres produzidos, para fabricar ou modificar produtos ou processos para utilização específica.”) sendo que esta fábrica iria liderar os processos na sua fase inicial desde o descobrimento de uma molécula até à distribuição após aprovação final das entidades reguladoras, o que tipicamente demora entre cinco a dez anos. O lançamento de um novo medicamento demora muito tempo o que justifica o elevado custo quando é disponibilizado no mercado.

A última patente de Ivan Villax foi registada em 2003 ano em que faleceu. Guy Villax fundou o European Fine Chemicals Group tentando sensibilizar a união Europeia para a problemática dos medicamentos falsificados o que conseguiu com sucesso. Tendo sido apresentada uma moção na União Europeia com base na informação deste grupo de trabalho e que foi aprovada na Europa tendo mais tarde alastrado aos Estados Unidos onde o Guy Villax foi o representante Europeu que foi expor a matéria ao Congresso Americano. A preocupação do FDA era a falta de capacidade de inspeção aos milhares de produtores de matérias primas para a indústria farmacêutica que tinham surgido num curto espaço de tempo. Em resposta a esta problemática é fundada a associação GEDUFA.

Atualmente, a Hovione tem cerca de 60 anos de experiência como CDMO Integrado Especializado, tendo presença nas localizações indicadas na Figura 6, o que significa que é uma empresa que oferece aos seus clientes as vertentes de contrato, desenvolvimento e produção, podendo fornecer um serviço que vai desde a substância farmacêutica, passando pelo medicamento intermédio, até ao medicamento final, ou partes desta cadeia de processo.

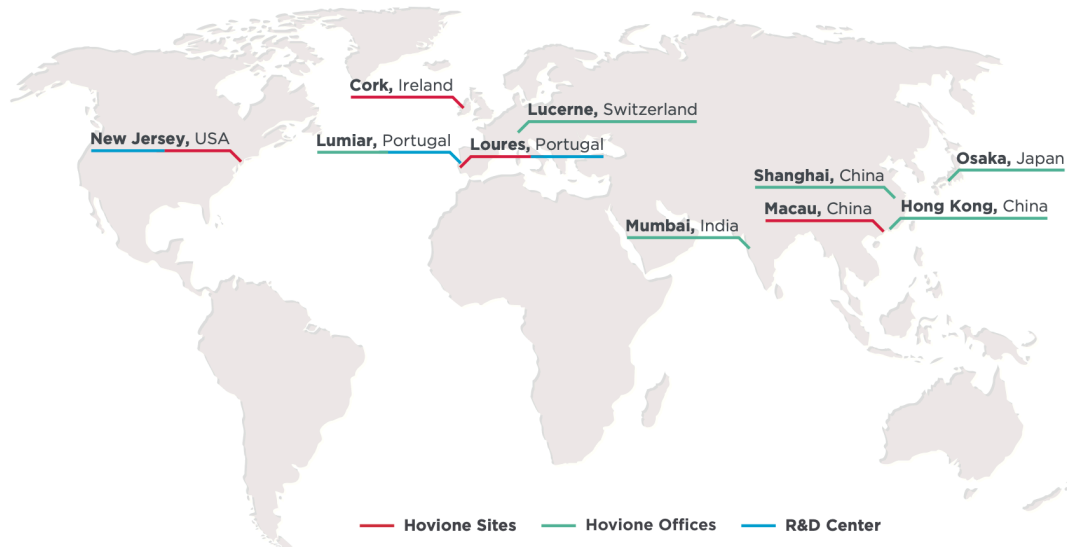


Figura 6: Localização de instalações Hovione no mundo.

A Hovione é líder em “spray drying” (secagem por pulverização), utilizando tecnologias de engenharia de partículas (aumento de pureza e solubilidade), podendo lidar com produtos potentes. A Hovione também oferece serviços integrados de desenvolvimento na área da inalação.

A Hovione exporta praticamente para todos os mercados farmacêuticos altamente regulamentados, sendo os principais o dos Estados Unidos da América (EUA), a Europa e Japão, possuindo quatro locais inspecionados e aprovados pela FDA: Estados Unidos, Macau, Irlanda e Portugal, e laboratórios de desenvolvimento em Lisboa e Nova Jersey (EUA).

A Hovione alavanca seu conhecimento e tecnologias na Química, Engenharia de Partículas, Formulação e tecnologia associada à Inalação.

Dada a crescente competição dentro da Indústria Farmacêutica, é necessária elevada flexibilidade nos processos de fabricação, levando a uma pressão crescente para fabricar medicamentos de maneira mais eficiente (e também “lean”) que seja possível. Para ter sucesso na fabricação asséptica, as empresas farmacêuticas precisam de ampla experiência nas Boas Práticas de Fabricação (cGMP – current good manufacturing practice), juntamente com a manutenção da aprovação das fabricas pelas entidades reguladoras (FDA, INFARMED entre outras). Estas exigências têm levado à subcontratação de partes dos processos e do desenvolvimento com o objetivo de ganho de eficiência o que significa efetuar parcerias com organizações do tipo CMOS que podem assumir partes do processo de desenvolvimento e fabricação de medicamentos (“outsourcing” ou subcontratação), sendo exemplo os serviços

seguintes: “*Formulation*” ou Formulação, os Serviços Analíticos, “*Blending*” (que consiste em misturar uma substância com outra substância diferente com o objetivo de as combinar), “*Coating*” (que consiste em providenciar uma camada ou cobertura de uma substância), “*Converting*” (que consiste em causar a mudança na forma, caráter ou função de uma substância), Embalamento, “*Serialization*” (ou Serialização ou codificação do produto final) e por fim “*Shipment*” ou expedição do produto.

A Hovione continua hoje assente nos valores iniciais, apesar de ser uma Organização global e presente em quase todo o mundo continua a pautar-se pela excelência, rigor, transparência, ética e o lema IN IT FOR LIFE, em que a Vida Humana representa um valor essencial, e com uma missão onde cada colaborador é um elo vital no sucesso da empresa e a ambição de cada colaborador alimenta o espírito de grupo e constitui o motor para o seu desenvolvimento.

A Hovione possui atualmente quatro fábricas com aprovação FDA (Food and Drugs Administration dos Estados Unidos da América) localizadas em Portugal, Macau, Irlanda e Estados Unidos da América.

1.D.4.1. Portefólio de produtos API (Active Principle Ingredient – Princípios Ativos),

A Hovione desenvolveu uma gama de diversos API recorrendo à engenharia de partículas com propriedades de pó superiores que irão responder aos desafios do desenvolvimento da sua formulação. A Hovione oferece a tranquilidade de um fabricante de alta qualidade sendo membro fundador da Rx-360 e é detentora de um histórico regulamentar impecável. O Rx-360 tem a missão de proteger a segurança dos pacientes por via da partilha de informações e desenvolvimento de processos para melhorar a integridade da cadeia de fornecimento na área da saúde, bem como a qualidade dos materiais.

A Hovione possui o Portfólio de produtos principais indicados na Figura 7:

Corticosteroids

PRODUCT	ROUTE OF ADMINISTRATION	CAS NUMBER	CUSTOMIZED PARTICLE SIZE	REGULATORY STATUS
Betamethasone Acetate	Ophthalmic Injectable	987-24-6		US DMF
Betamethasone Disodium Phosphate	Ophthalmic Injectable Topical	151-73-5		US DMF, JP DMF
Fluticasone Furoate	Inhalation Nasal	397864-44-7	✓	US DMF
Fluticasone Propionate	Inhalation Nasal Topical	80474-14-2	✓	CEP, US DMF, JP DMF, CN DMF
Halobetasol Propionate	Topical	66852-54-8	✓	US DMF
Hydrocortisone Aceponate	Topical	74050-20-7	✓	ASMF & VMF
Mometasone Furoate Anhydrous	Inhalation Nasal Topical	83919-23-7	✓	CEP, US DMF, JP DMF
Mometasone Furoate Monohydrate	Inhalation Nasal	141646-00-6	✓	CEP, US DMF, JP DMF, CN DMF

LABA/LAMA

PRODUCT	ROUTE OF ADMINISTRATION	CAS NUMBER	CUSTOMIZED PARTICLE SIZE	REGULATORY STATUS
Glycopyrronium Bromide	Inhalation	51186-83-5	✓	US DMF
Salmeterol Xinafoate	Inhalation	94749-08-3	✓	CEP, US DMF
Umeclidinium Bromide	Inhalation	869113-09-7	✓	DEV, TECH PACK
Vilanterol Trifenatate	Inhalation	503070-58-4	✓	GMP, TECH PACK

Antibiotics

PRODUCT	ROUTE OF ADMINISTRATION	CAS NUMBER	CUSTOMIZED PARTICLE SIZE	REGULATORY STATUS
Doxycycline Hyclate	Oral Injectable	24390-14-5	✓	CEP, US DMF, JP DMF
Doxycycline Monohydrate	Oral	17086-28-1	✓	CEP, US DMF
Minocycline Base	Oral Injectable	10118-90-8	✓	US DMF
Minocycline Hydrochloride	Oral Injectable Topical	13614-98-7		CEP, US DMF, JP DMF, CN DMF

Figura 7: Portfólio Hovione. Fonte: www.Hovione.com

1.D.4.2. Técnicas da indústria Farmacêutica moderna para a investigação e desenvolvimento de novos medicamentos,

A triagem de compostos químicos para potencial uso farmacológico foi um processo que historicamente partiu de muitos produtos químicos derivados de produtos naturais como plantas, animais e micro-organismos. Além destes existem mais compostos químicos disponíveis em bases de dados de Universidades obtidos por via de métodos de química combinatória automatizados e de alto rendimento que adicionaram centenas de milhares de novos compostos aos anteriores. Saber se algum destes milhões de compostos têm as características que permitirão que se tornem medicamentos no futuro depende de uma triagem de alta eficiência, denominada por triagem in vitro que permite que dezenas de milhares de compostos químicos individuais pretendidos sejam testados contra os chamados alvos (que são diferentes entre si), o que permite testar ao mesmo tempo várias “possibilidades” para um possível novo medicamento. O termo *relação estrutura-atividade (SAR)* citado por (Britannica Encyclopédia, 2017) é atualmente usado para descrever o processo usado para sintetizar e testar de forma metódica uma série de compostos químicos estruturalmente relacionados por forma a determinar sua atividade farmacológica.

Na década de 1960, o modelo *relação estrutura-atividade (SAR)* foi ainda mais refinado com a criação de relações matemáticas entre a estrutura química e a atividade biológica. Este refinamento, que ficou conhecido como *relação quantitativa estrutura-atividade*, e simplificou a busca de estruturas químicas.

Outra estratégia para desenvolvimento de novos medicamentos é o projeto de medicamentos auxiliado por computador que foi refinado através do design auxiliado por computador (CAD) ou similar. Com a disponibilidade de computadores de elevada capacidade e softwares gráficos sofisticados, é possível aos químicos e médicos associados a processos de investigação e desenvolvimento projetar novas moléculas e avaliar a sua interação potencial com um recetor ou uma enzima antes de serem sintetizadas. Isso significa que o químico pode ser capaz de sintetizar e testar apenas os compostos mais promissores, permitindo assim que novos fármacos com potencial sejam sintetizados de forma mais eficiente, rápida e barata.

Desde meados da década de noventa é utilizada a Química Combinatória que se tornou uma importante ferramenta do químico médico associado a processos de investigação e desenvolvimento. A síntese orgânica tradicional é essencialmente um processo linear com blocos de construção moleculares que são montados em série e em etapas individuais. A parte A da nova molécula é unida à parte B formando o bloco AB. Depois de construído o bloco AB, adiciona-se a parte C que pode ser unida formando o novo bloco ABC e assim sucessivamente.



Esta construção passo a passo prossegue até que a nova molécula esteja totalmente completa. Usando esta abordagem, o químico médico pode, em média, sintetizar cerca de 25 novos compostos por ano. Na atualidade e usando a síntese robótica e química combinatória, centenas de milhares de compostos podem ser estudados e sintetizados em muito menos tempo do que seria necessário para sintetizar compostos como com o processo usado no passado.

1.D.4.3. Regulamentação e aprovação de medicamentos por agências governamentais,

As preocupações relacionadas com a eficácia e segurança de medicamentos levaram a maioria dos governos a desenvolver agências reguladoras para supervisionar o desenvolvimento e a comercialização de medicamentos e de dispositivos médicos. O uso de qualquer medicamento acarreta algum grau de risco proveniente da existência de um possível efeito adverso, se bem que a relação risco-benefício é favorável. Foi criada legislação eficaz visando o processo de criação, desenvolvimento e comercialização de medicamentos que é necessário para garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos para o público em geral.

1.D.4.4. Objetivos e organização das agências reguladoras de medicamentos,

A regulamentação eficaz de medicamentos requer uma variedade de funções importantes, como: (1) avaliação de dados de segurança e eficácia de ensaios clínicos e em animais; (2) licenciamento e inspeção de instalações de fabricação e canais de distribuição para garantir que os medicamentos não estão contaminados e são eficientes; (3) monitorização de reações adversas a medicamentos para fins de investigação e comercialização medicamentos; e (4) controlo de qualidade da promoção e propaganda de medicamentos para garantir que as alegações de segurança e eficácia são precisas.

É usual na maior parte dos países as funções relacionadas com a regulamentação de medicamentos estarem sob uma única agência. Noutros países, a autoridade regulatória de medicamentos é assumida pelos governos.

A aprovação regulamentar de medicamentos nos Estados Unidos da América é baseada nos regulamentos e diretrizes da Food and Drug Administration (FDA). Estes requisitos são semelhantes aos de muitos outros países e constituem referência mundial, seguindo os passos seguintes:

1.E. Avaliação e Cálculo da Incerteza em Análise Física e Química (a génese),

O Físico Werner Heisenberg construiu em 1925 as primeiras aceções ao conceito de Incerteza aquando do estudo e trabalho desenvolvido nas bases matemáticas para a mecânica quântica como reportado em (Einsenberg, W, 1949). Através do desenvolvimento de matrizes matemáticas descreveu novos princípios que substituíram a teoria quântica antiga por estes novos conceitos, denominados desde então por Mecânica Quântica moderna. A fórmula base do Princípio de

Heisenberg descreve a limitação para quantificação simultânea do momento e posição de uma partícula, ou que o conceito de movimento não se enquadra na Mecânica Quântica, uma vez que os eletrões constituintes de um átomo não se movimentam em orbitais nitidamente definidas. O artigo de Heisenberg não admitia quaisquer quantidades não observáveis, nomeadamente a posição exata do eletrão numa órbita: não se podiam assim calcular com exatidão a sua trajetória exata, ficando por responder questões excessivamente precisas sobre a posição e velocidade do eletrão o que foi descrito pela fórmula matemática:

$$\sigma_x \sigma_p \geq h/2 \quad (\text{Eq.1})$$

Na fórmula, σ_x representa a Incerteza associada à posição da partícula e σ_p representa a Incerteza associada ao momento da partícula, e h a constante de Planck. A equação relaciona a posição e momento (ou velocidade) da partícula que estão interligadas matematicamente por via de Series de Fourier ou Transformadas de Fourier, interligação que tem o caracter de complementaridade que impossibilita para um determinado instante de tempo, obter posição e momento em simultâneo de uma forma exata e quantificada. O aumento de exatidão para avariável posição implicará irremediavelmente a perda de exatidão na quantificação do variável momento, e vice-versa. O artigo científico de Heisenberg marcou um afastamento das tentativas anteriores de resolver problemas da física quântica, usando quantidades observáveis (e passíveis de serem medidas), matando e substituindo o conceito clássico das orbitais por densidades de estado ou probabilidade de encontrar o e^- em determinado local à volta do núcleo. Heisenberg descreveu que foi Einstein quem primeiro o questionou sobre as orbitais dos eletrões em 1926, quando o convidou para a sua casa para uma discussão sobre a mecânica de matrizes. Nesta discussão questionou-me sobre a descrição matemática relativa ao caminho do eletrão, cuja descrição era inexistente o que lhe pareceu absurdo porque se afirmava que havia um caminho definido para o eletrão nos limites da nuvem eletrónica, mas nenhum no interior do átomo. Este facto gerou em Heisenberg e Bohr discussões difíceis, porque ninguém na época sabia como representar este esquema -um caso que parecia tão simples como a definição do caminho de um eletrão através da nuvem eletrónica. O teorema de incerteza de Heisenberg inova com o conceito de incerteza a nível atómico. Mas este é o principio que posteriormente impulsiona o assumir da incerteza na definição das grandezas fundamentais que alicerçam o sistema internacional de unidades. Nos últimos anos e com o aumento de capacidade dos instrumentos científicos esta incerteza tem vindo a diminuir como se pode constatar na figura 9. A todos os processos de medição está inerente uma incerteza de medição. Pela importância da indústria Química e Farmacêutica e pela importância que a análise e avaliação da incerteza pode assumir no fabrico de um fármaco, decidiu-se avançar com este trabalho.

A avaliação da Incerteza em ambiente fabril, nomeadamente numa fabrica de produção de medicamentos é ainda uma área pouco explorada. Tal deve-se a vários fatores que vão desde a complexidade dos processos até à manutenção de manter os segredos industriais. O trabalho a

que nos propusemos é por isso um desafio que pretende aumentar o grau de conhecimento nesta área.

1.E.1. Avaliação e cálculo de Incerteza na Hovione

A Hovione cumpre com a regulamentação nacional e internacional alvo para os mercados onde produz. Neste sentido os instrumentos instalados nas linhas de produção e que asseguram a exatidão das medições são calibrados (ou figura equivalente), dependendo do âmbito em que se encontrem. De acordo com os documentos que apresentarei a seguir: (European Commission-Eudralex, Volume 4 Good Manufacturing practice (GMP) Guidelines; ICH Q7-Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients, GMP for APIs (adotados na América, Europa e Japão); e FDA-Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, 21 CFR, partes 210 e 211) é preconizada a existência de controlo periódico sobre os instrumentos, efetuado por via de procedimento escrito, e manutenção de registos deste tipo de controlo. O espírito destes regulamentos aponta no sentido de se recorrer sempre que possível à rastreabilidade de hierarquia mais elevada possível, sendo aceitável no caso de esta não estar disponível, recorrer-se á melhor alternativa possível. Dentro deste espírito está incluída a avaliação da Incerteza contra o critério de aceitação pré-estabelecido na Qualificação inicial ou ação equivalente. Sempre que a Incerteza esteja disponível esta deverá ser avaliada segundo a fórmula matemática representada na Figura 8:

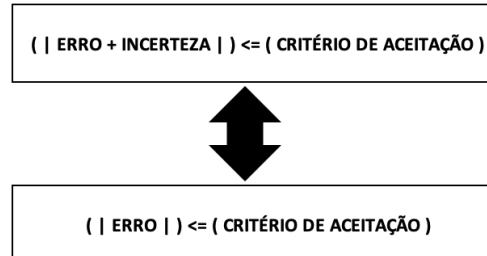


Figura 8: Fórmula utilizada para aceitação de resultados de calibração ou ação equivalente.

Alternativamente, caso não seja expressa a Incerteza no certificado de calibração (ou equivalente), subentende-se que a Incerteza de medição foi considerada e incluída nesta componente do ERRO, matematicamente majorada aquando do ato de Qualificação inicial do instrumento. Sempre que possível será preferível ter calibrações acreditadas e com a incerteza expressa. O Recurso a Ensaios (não acreditados) ocorrerá apenas quando as Calibrações Acreditadas não estejam disponíveis. Na Hovione, Loures as calibrações são efectuadas por: Laboratórios Acreditados (preferencialmente) que emitem certificados de calibração Acreditados (a não ser que não estejam disponíveis), ou Laboratórios não acreditados ou Equipas da Hovione com Padrões Hovione.

Estas calibrações poderão ser efectuadas nas Instalações da Hovione onde o instrumento a calibrar se encontre instalado, recorrendo a laboratório de outsourcing localizado dentro das instalações Hovione, ou em laboratório de outsourcing localizado fora das instalações Hovione.



A decisão relativa ao local e equipa que realizará a calibração é pré-definida durante o ato de planeamento das calibrações (em conjunto e comum acordo com a área utilizadora) e antes de se iniciar o mês a que as calibrações dizem respeito.

A Hovione é uma organização transnacional tecnologicamente muito avançada, auditada por entidades reguladoras (FDA (Food and Drug Administration; Estados Unidos da América); Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P; Portugal; PMDA (Pharmaceuticals and medical Devices agency; Japão) apenas para citar as algumas. Sempre que a Hovione entra num mercado (ou país) terá de cumprir com os requisitos do mesmo.

São neste sentido exercidas as melhores praticas estabelecidas para a Indústria Farmacêutica, no que concerne ao fabrico e práticas laboratoriais. A Hovione apesar de ter tido origem familiar que se iniciou com métodos de fabrico quase caseiros como vimos na História da Hovione, anteriormente hoje estamos perante uma organização muito avançada que opera num dos segmentos de mercado mais regulamentados (Industria Farmacêutica). É inegável que o cálculo da incerteza traz informação relevante para conhecimento e controlo das variáveis de decisão em projeto e processo, aumentando o conhecimento sobre os mesmos, o que consequentemente os torna mais eficientes e rentáveis, o que é requisito dos clientes.

Usa-se maioritariamente o registo de calibração de formato Hovione, gerido pelo sistema de informação SAP (SAP electronic record form) que comunica com o hardware disponibilizado pela HOVIONE aos laboratórios de outsourcing (tablet) onde no terreno são preenchidas e validadas as informações constantes de cada record form. Toda esta informação é verificada pela equipa Hovione-Metrologia diariamente. Todos os registos de calibração são carregados em SAP estando desta forma disponíveis para toda a fábrica poder consultar.

As incertezas são consideradas para o critério de aceitação sempre que estejam disponíveis, e se estiverem disponíveis nos certificados acreditados.

Capítulo 2 | Fundamentos Teóricos

2.A. Avaliação e Cálculo da Incerteza de instrumentos de medição em Ambiente Industrial,

2.A.1. Incerteza,

A incerteza de medição consubstancia-se na dúvida sobre o verdadeiro valor da mensuranda (ou grandeza que se pretende medir) e que permanece após fazer uma medição (Possolo, 2020). Segundo o VIM (Vocabulário Internacional de Metrologia, 2012) a Incerteza é: “operação que estabelece, sob condições especificadas, num primeiro passo, uma relação entre os valores e as incertezas de medição fornecidos por padrões e as indicações correspondentes com as incertezas associadas; num segundo passo, utiliza esta informação para estabelecer uma relação visando a obtenção dum resultado de medição a partir de uma indicação.”

A frase: “We lack in knowledge, but are aware of our lack.” Traduzida: “Temos falta de conhecimento, mas estamos cientes desta nossa falta de conhecimento” aponta para o fato de se ter consciência de que existe incerteza associada ao conhecimento, ou seja, o conhecimento nunca será absoluto, mas uma aproximação. Noutro exemplo o Secretário de Defesa Americano Rumsfeld’s citou 3 níveis de conhecimento, sendo os últimos dois relativos à incerteza: “Level 1: known knowns; Level 2: known unknowns, and Level 3: unknown unknowns.” Isto é “Nível 1: conhecimento conhecido; Nível 2: conhecimento desconhecido; e Nível 3: Desconhecimento desconhecido” apontando para três níveis de conhecimento que estão encontrados vulgarmente na avaliação e quantificação da incerteza associadas a instrumentação de medição. Assim existirá o conhecimento que é conhecido (ou a inexistência de incerteza), o conhecimento desconhecido, ou seja, o que desconhecemos, mas ainda assim conseguimos quantificar (tipicamente num intervalo de medição), e por fim o conhecimento desconhecido, que ao desconhecermos, não é passível de ser quantificado ou sequer conhecido.

Para uma qualquer medição que seja efectuada, existirá uma incerteza associada (que é expressa como um parâmetro não negativo. Esta Incerteza nunca será conhecida em toda a sua totalidade, dado o número infinito de fontes associados à quantificação da incerteza e detalhes que estão associados à sua avaliação e quantificação. Neste sentido teremos um intervalo de valores onde com um grau de certeza quantificado, e dentro do qual, admitimos saber que o valor medido se encontra. Pretende-se que este intervalo seja o menor possível. Quanto menor for a incerteza, menor será o intervalo que a expressa, e consequentemente maior será a certeza relativa ao valor medido.

Segundo o [VIM, 2012], o objetivo da medição na Abordagem de Incerteza não é determinar um valor verdadeiro tão melhor quanto possível. Preferencialmente, supõe-se que a informação oriunda da medição permite apenas atribuir à mensuranda um intervalo de valores razoáveis,

com base na suposição de que a medição tenha sido efetuada corretamente. Informações adicionais relevantes podem reduzir a amplitude do intervalo de valores que podem ser razoavelmente atribuídos à mensuranda. Entretanto, mesmo a medição mais refinada e com elevado grau de apuramento, não poderá reduzir o intervalo a um único valor, devido à quantidade finita de detalhes na definição de uma mensuranda. A incerteza por definição, estabelece um limite mínimo a qualquer incerteza de medição.

A Incerteza, correspondente à dúvida quantificada num intervalo de medição sendo caracterizada pela amplitude do seu intervalo e o peso (ou coeficiente de sensibilidade) que representa no sistema ou cadeia de medição em que está incorporada (caso não seja singular). A Medição (X) será correspondente ao valor verdadeiro (X_{true}) ao qual teremos de adicionar a propagação do somatório de cada uma das grandezas de influência (δ_n) como representado na Figura 9.

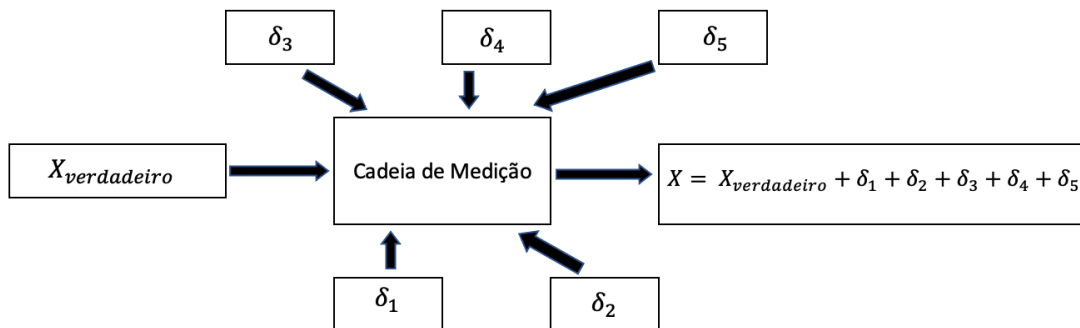


Figura 9: Exemplo de valor medido (valor verdadeiro ou X verdadeiro) influenciado por cinco fontes de incerteza.

Para a avaliação e cálculo da Incerteza é necessário apurar as fontes de incerteza que são tipicamente derivadas de imperfeições ou desconhecimento associados ao ato da medição, mas também à variabilidade natural e dos verdadeiros valores das propriedades e/ou grandezas que se estão a medir. Conclui-se que a incerteza de medição inclui não apenas áreas da ciência e tecnologia, mas também muitos aspetos da vida quotidiana.

O GUM - Guide to the expression of uncertainty in measurement- de 1993 recomenda a designação das incertezas padrão para as fontes elementares pela maneira como são avaliadas. Uma avaliação de incerteza do tipo A é definida como um “método de avaliação de incerteza pela análise estatística de uma série de observações”. Uma avaliação de incerteza do tipo B é definida como um “método de avaliação de incerteza por outro meio que não a análise estatística de uma série de observações” como sejam a experiência ou valores expressos por catálogos técnicos, ou outro meio análogo.

O Erro é uma quantidade com um determinado sinal e magnitude (com um sentido ou sinal). Uma incerteza é uma estimativa de um intervalo que com uma determinada probabilidade contém a magnitude do erro. Uma vez que a incerteza padrão não requer nenhuma suposição sobre a forma da distribuição do erro da população-mãe, a probabilidade de que a magnitude do erro

caia dentro do intervalo de incerteza não é conhecida. A Incerteza das unidades base do Sistema internacional teve a evolução ao longo do tempo representadas na Figura 10.

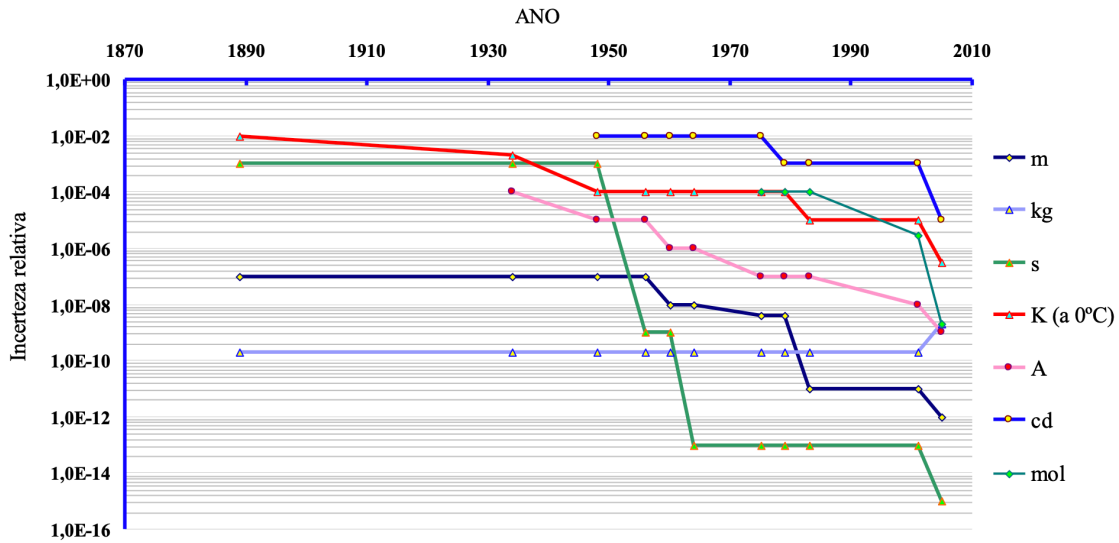


Figura 10: Evolução da Incerteza relativa das sete grandezas fundamentais SI (Sistema Internacional) ao longo do tempo.

2.A.1.1. Instrumentos de Medição,

Os instrumentos de medição são dispositivos utilizados para medir uma quantidade física. Nas ciências físicas e na engenharia, a medição é a atividade de obtenção e/ou comparação de quantidades físicas de objetos e eventos do mundo real, medidas em unidades de grandezas do Sistema Internacional ou derivadas. O processo de medição fornece um valor (grandeza numérica) que relaciona uma variável real à unidade de medição referenciada. Os instrumentos de medição constituem o meio através dos quais estas relações de fenómenos reais são transpostos para valores numéricos. Todos os instrumentos de medição estão sujeitos ao erro e associado, a uma incerteza de medição. Como exemplo de instrumentos podemos ter desde objetos simples, como réguas e cronômetros, a microscópios eletrônicos e aceleradores de partículas. A evolução tecnológica tem permitido uma diminuição das incertezas associadas às grandezas fundamentais do SI representadas na figura 8. Constatando-se uma clara evolução, no sentido da diminuição, do valor das incertezas na segunda metade do século XX e na primeira década do século XXI. A Incerteza associada à massa foi a única a manter-se tendo mesmo subido recentemente devido à redefinição da grandeza quilo através do uso da balança de Kibble. Acredita-se que a nova técnica de definição do quilograma será desenvolvida e melhorada, mas que a desmaterialização da massa tem ganhos que ultrapassam este temporário aumento de incerteza. Os instrumentos são classificados em três tipos: instrumentos mecânicos, instrumentos elétricos e instrumentos eletrônicos, sendo que um instrumento poderá combinar estes três tipos. Neste trabalho iremos tratar instrumentos de medição das grandezas de Temperatura, Pressão, Peso e pH. Na Indústria os instrumentos de medição são de extrema importância devendo estar calibrados e rastreados a Padrões de nível mais elevado, sendo o mais elevado, o Padrão Primário, o que constitui um garante da exatidão das medições

efectuadas. Desta forma os processos industriais serão homogéneos, repetíveis (dentro de uma incerteza calculada), permitindo o controlo em processo dentro dos requisitos de qualidade, eficiência e custo exigíveis.

2.A.1.2. Cálculo da Incerteza de Medição na Indústria

A Incerteza incorpora as grandezas de influência conhecidas e não conhecidas associadas a um processo de medição, onde de forma metódica se atribui um valor quantificado da incerteza que está associada a uma medição. O conhecimento da Incerteza quantificada aumenta a probabilidade de nos encontrarmos a operar dentro das tolerâncias especificadas.

Na comunidade metrológica, o Guia para a Expressão da Incerteza na Medição (GUM-2008), é considerado a principal referência sobre a incerteza na medição. Devido à sua complexidade e relevância, a avaliação e cálculo da Incerteza de medição ainda é um assunto de muito estudo e por vezes opiniões diversas na abordagem. O GUM foi criado com o objetivo de estabelecer regras gerais e padronizadas para avaliar e expressar incertezas aplicáveis a um amplo espectro de medições, incluindo calibração e teste. A estrutura de incerteza GUM tem sido adotada por muitas organizações, sendo amplamente utilizada.

Para lidar com campos específicos de medições e para simplificar a linguagem do GUM, muitos documentos específicos e dele derivados foram criados por organizações metrológicas. Alguns desses documentos são bastante detalhados e com recomendações particulares, como o Guia EA-4/02 (expression of the uncertainty of measurement in calibration) emitido pela EA (European Accreditation Organization em 2021) para laboratórios de calibração, e que iremos utilizar como referência para este estudo.

A avaliação quantitativa da incerteza na prática industrial normalmente envolve os aspetos seguintes, conforme mostrado na Figura 10:

- A existência de um sistema ou componente físico ou industrial pré-existente que está no centro do estudo, representado e designado por Modelo (representadas na figura 4 por: modelo Físico Industrial pré-existente);
- A variedade de fontes de incerteza que afetam este Modelo (representadas por: Fontes de Incerteza na figura 10);
- Os desafios industriais e circunstâncias associadas à tomada de decisão motivam a avaliação da incerteza. Mais ou menos explicitamente, estas circunstâncias podem incluir tópicos como: proteção e segurança, controle ambiental, melhoria de processos, otimização financeira e econômica, entre outras, sendo geralmente a razão para a existência de um modelo pré-existente, cuja entrada e saída serão preferencialmente quantificadas e conseqüentemente com um grau de conhecimento aumentado que auxiliam o decisor a contemplar as diversas opções possíveis com um nível de conhecimento mais completo, para que o processo de tomada de decisão seja efetuado com o maior nível de assertividade possível. A avaliação e cálculo da incerteza demonstra frequentemente informação que outrora estava invisível e que não seria tomada em conta no processo de decisão.

Os três recursos básicos referidos cobrem uma grande variedade de contextos de estudo: o Modelo ou sistema pré-existente pode abranger uma grande variedade de situações, sendo os seguintes alguns dos exemplos existentes: uma cadeia metrológica, uma estrutura mecânica, um processo de manutenção, um local industrial ou doméstico ameaçado por um risco natural, entre outros. Em estudos quantitativos de Incertezas aplicados a um sistema pré-existente são geralmente avaliados e calculados por um único modelo numérico ou uma cadeia de modelos numéricos associados. A complexidade dos modelos pode variar muito: de fórmulas analíticas diretas a modelos físicos baseados em equações diferenciais parciais instáveis, modelos de elementos finitos 3-D acoplados, modelos intrinsecamente probabilísticos, modelo de confiabilidade de sistema booleano que prevê probabilidades, entre outros. A diversidade destes modelos é praticamente infinita.

As fontes de incerteza podem incluir uma elevada variedade de variáveis, como fenómenos aleatórios, falta de dados ou conhecimento ou incertezas epistêmicas, variabilidade, erros de medição, entre outros. Esta diversidade de variáveis podem afetar o modelo pré-existente de várias maneiras.

O processo de tomada de decisão depende consideravelmente da estratégia e objetivos industriais envolvidos: o estudo pode ser desenhado para responder aos requisitos regulamentares inerentes ao licenciamento ou certificação de um novo processo ou produto; para garantir o controle de qualidade ou projetos mais robustos; otimizar internamente um indicador de desempenho técnico-económico; para alimentar um modelo de decisão mais amplo, como um modelo de confiabilidade do sistema com incertezas de componentes; ou para ajudar a compreender.

2.A.1.3. Fontes de Incerteza de Medição,

A incerteza do resultado de uma medição reflete a falta de conhecimento completo sobre o valor da mensuranda. O conhecimento completo requer uma quantidade se não muito elevada, infinita, de informações. Os fenómenos que contribuem para a incerteza e, portanto, para o facto de o resultado de uma medição não poder ser caracterizado por um valor único, são designadas por fontes de incerteza. Na prática, existem muitas fontes possíveis de incerteza que podem contribuir para a incerteza de uma medição, incluindo:

- (a) definição incompleta da mensuranda;
- (b) realização imperfeita da definição da mensuranda;
- (c) amostragem não representativa - a amostra medida pode não representar a mensuranda definida;
- (d) efeitos inadequadamente conhecidos das condições ambientais ou medições imperfeitas das mesmas;
- (e) preconceito pessoal na leitura de instrumentos analógicos;
- (f) resolução finita do instrumento ou do limite de discriminação;
- (g) valores inexatos de padrões de medição e materiais de referência;

- (h) valores inexatos de constantes e outros parâmetros obtidos de fontes externas e usados no algoritmo de redução de dados;
- (i) aproximações e suposições incorporadas no método e procedimento de medição;
- (j) variações em observações repetidas da mensuranda sob condições aparentemente idênticas.

Estas fontes não são necessariamente independentes, sendo que todas ou algumas das fontes referidas (de (a) a (i)) podem contribuir para (j).

2.A.1.4. Quadro metodológico genérico para a avaliação e cálculo de Incertezas:

Na prática industrial os objetivos de qualquer avaliação e cálculo de incerteza quantitativa enquadram-se geralmente nas quatro categorias seguintes:

Quadro Metodológico genérico (motivações), como representadas na Figura 11:

1. (Compreensão): no sentido de compreender um sistema e as variáveis de influência que lhe estão associadas;
2. (Acreditação): no sentido de qualificar um sistema ou método de medição, e atingir um nível de relevância aceitável. O passo final é validar o Modelo em conformidade com um nível adequado ao contexto em estudo;
3. (Seleção): seleccionar as variáveis ou aspetos mais relevantes do sistema em estudo para a construção de um Modelo relevante para o sistema em estudo;
4. (Cumprimento): para demonstrar a conformidade do sistema com um critério específico ou limite regulamentar (por exemplo, licenciamento nuclear, ambiental, certificação aeronáutica, ou cumprimento de requisitos legais, entre outros).

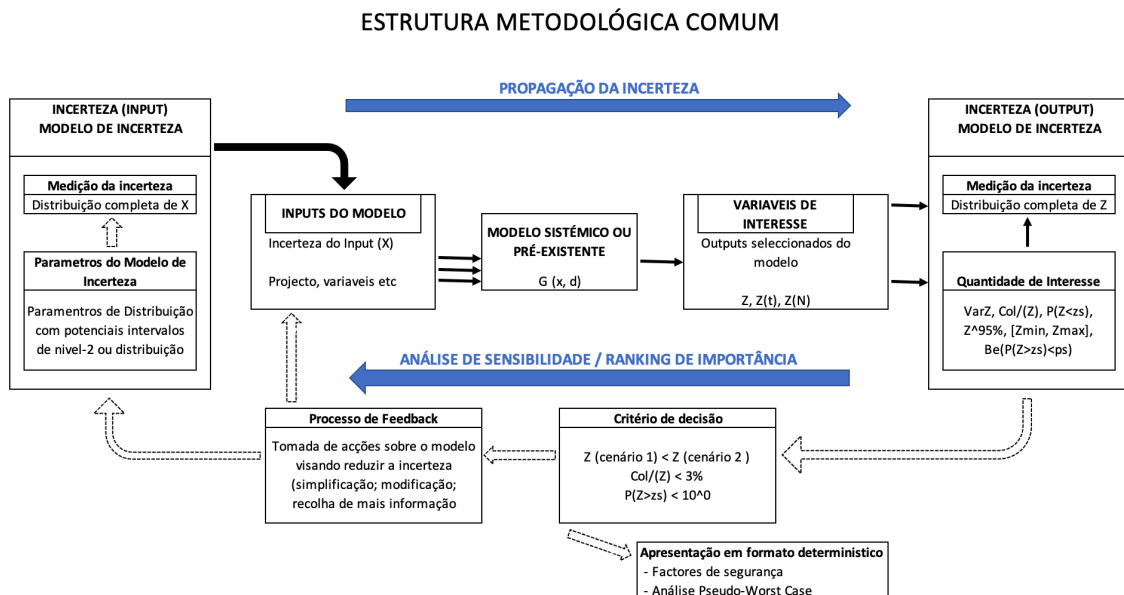


Figura 11: Quadro metodológico genérico para avaliação e cálculo da Incerteza (Britannica,2007).

2.A.1.5. Incerteza: processo de iteração (feedback),

Após a construção do Modelo será desejável a existência de um processo de feedback (ou retroação) baseado numa análise crítica dos resultados obtidos. As funções típicas desta etapa podem ser:

1. Ajuste: ajuste do projeto ou das variáveis e/ou cenários controlados por forma a melhorar as medições, para que os critérios possam ser atendidos;
2. Mudança: mudança para cenário alternativo no sentido de otimizar o desempenho, por exemplo otimizando através da redução da incerteza de uma saída crítica;
3. Redesenho: redesenho do Modelo pré-construído no sentido de alterar as fontes de incerteza inicialmente equacionadas (por exemplo, removendo ou adicionando fontes de incerteza, que se chegou à conclusão terem deixado de ser relevantes, ou consideração de novas fontes de incerteza que passaram a ser relevantes, respetivamente). Desta forma redesenha-se o modelo tornando-o mais relevante para o objetivo pretendido.

Este processo de feedback tem por base o conhecimento adquirido e a maturidade relativa aos processos internos de tomada de decisão. Geralmente é considerado essencial na prática industrial, na qual a avaliação da incerteza é frequentemente apenas uma etapa de um processo global, devendo o feedback ser um processo dinâmico e contínuo que permita o aperfeiçoamento do Modelo pré-construído para que lhe seja aumentada a relevância do ao longo do tempo.

2.A.1.6. Modelo para avaliação e cálculo de Incerteza,

Uma vez as fontes de incerteza e as variáveis de entrada correspondentes tenham sido identificadas, há inevitavelmente um estágio de modelação do Modelo de Avaliação e cálculo de incerteza, onde a identificação, caracterização e quantificação destas fontes dependerão do tipo de medida de incerteza ou quantidades de interesse escolhidas. Esta escolha é guiada pelo objetivo para o qual se pretende que seja atingido.

Qualquer que seja o Modelo, há sempre a necessidade de levar em consideração a maior quantidade possível de informação possível, por forma a construir um Modelo de Incerteza o mais completo e satisfatório possível. Estas informações que podem tornar o Modelo mais completo podem incluir:

- (a) Observações (grandezas quantificadas), tratadas de forma estatística que permitem estimar modelos estatísticos;
- (b) Opiniões de especialistas validadas mais ou menos elaboradas, tratadas com modelação matemática, desde a escolha direta de intervalos até modelação estatística bayesiana mais elaborada, que contribuam para o aumento da certeza das informações e decisões a efetuar, entre outras.
- (c) Argumentos físicos, que por exemplo embora incertos, levem a que a entrada no Modelo deva permanecer positiva ou abaixo de um limite conhecido por razões físicas, mas ainda assim quantificáveis e que deva figurar e ter o seu grau de influência no Modelo;

(d) Observações indiretas (provenientes da fase em que o modelo é calibrado e validado podendo envolver alguns métodos inversos (partindo do output para o input) para a avaliação da Incerteza.

A metodologia apresentada deverá ser utilizada como guia, sendo a adaptação a cada caso particular e necessária, reconhecendo-se, no entanto, que, do ponto de vista prático, a implementação envolve importantes características comuns, embora, é claro, a interpretação e aplicação da informação possa ser diferente.

2.B. JCGM 100:2008 –Guia de referência para o cálculo e expressão da Incerteza na medição,

A JCGM, Joint Committee for Guides in Metrology tem a missão de manter e promover o Guia para a Expressão da Incerteza na Medição -denominado por JCGM 100:2008- e o Vocabulário Internacional de Metrologia -JCGM 200:2012-.

O Guia para a Expressão da Incerteza na Medição estabelece regras gerais para avaliar e expressar a incerteza na medição destinando-se a ser aplicável a um amplo espectro de medições. A base do Guia é a Recomendação 1 (CI-1981) do Comité International des Poids et Mesures (CIPM) e a Recomendação INC-1 (1980) do Grupo de Trabalho sobre a Declaração de Incertezas. O Grupo de Trabalho foi convocado pelo Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) em resposta a uma solicitação do CIPM. A recomendação da CIPM é a única recomendação referente à expressão da incerteza na medição adotada por uma organização intergovernamental. Este Guia foi preparado por um grupo de trabalho conjunto formado por especialistas nomeados pelo BIPM, a International Electrotechnical Commission (IEC), a International Organization for Standardization (ISO) e a International Organization of Legal Metrology (OIML) constituindo uma referência mundial para o cálculo e expressão da incerteza de medição.

Na génese do JCGM 100:2008 esteve o reconhecimento e falta de consenso internacional em 1977 sobre a expressão da incerteza na medição. Nesta altura a maior autoridade mundial em metrologia, o Comité International des Poids et Mesures (CIPM), solicitou ao Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) que abordasse este tema em conjunto com os laboratórios de normalização nacionais no sentido de se criar uma recomendação que fosse universalmente aceite.

O BIPM elaborou um questionário detalhado cobrindo as questões envolvidas distribuindo-o a 32 laboratórios nacionais de metrologia conhecidos por terem interesse no assunto e por serem referências tecnicamente (e, para informação, a cinco organizações internacionais). No início de 1979, foram recebidas respostas de 21 laboratórios, constatando-se que quase todos acreditavam que era importante chegar a um procedimento aceite internacionalmente para expressar a incerteza de medição e para combinar as componentes de incerteza individuais (Incertezas padrão) numa única incerteza total (Incerteza expandida). No entanto, não houve consenso sobre o método a ser utilizado. O BIPM então convocou uma reunião com o propósito de chegar a um procedimento uniforme e geralmente aceitável para o cálculo e expressão da

incerteza; contando com a presença de especialistas de 11 laboratórios de normalização nacionais. Este Grupo de Trabalho desenvolveu a Recomendação INC-1 (1980), Expressão de Incertezas Experimentais. O CIPM aprovou a Recomendação em 1981 revendo-a em 1986.

A tarefa de desenvolver um guia detalhado que pudesse refletir melhor as necessidades decorrentes dos amplos interesses da indústria e do comércio nesta matéria. Neste sentido o objetivo seria, como o é ainda nos dias de hoje expressar o resultado de uma medição de uma quantidade física, sendo obrigatório que alguma indicação quantitativa da qualidade do resultado seja dada para que aqueles que a utilizam possam avaliar sua confiabilidade. Sem tal indicação, os resultados da medição não podem ser comparados, nem entre si nem com os valores de referência fornecidos a partir de uma especificação ou padrão. É, portanto, necessário que haja um procedimento geralmente aceite para caracterizar a qualidade de um resultado de uma medição, ou seja, para avaliar e expressar sua incerteza de medição. Nesta era do mercado global, é imperativo que o método de avaliação e expressão da incerteza seja uniforme em todo o mundo, para que as medições realizadas em diferentes países possam ser facilmente comparadas, o que é de suma importância para um vasto espectro de resultados de medição em ciência, engenharia, comércio, indústria e regulamentação que serão assim prontamente compreendidos e interpretados de forma adequada e com equidade.

O conceito de incerteza como um atributo quantificável é relativamente novo na história da medição, embora o erro e a análise do erro tenham sido uma parte da prática abordada pela ciência da medição ou metrologia. É agora amplamente reconhecido que, mesmo quando todos os componentes de erro conhecidos ou suspeitos foram avaliados e as correções apropriadas foram aplicadas, ainda permanece uma incerteza sobre a exatidão do resultado declarado, isto é, uma dúvida sobre o quão confiável o resultado da medição representa o valor da quantidade que foi medida.

Segundo o JCGM, a avaliação e expressão da incerteza do resultado de uma medição deve ser:

1. Universal, ou seja, o método deve ser aplicável a todos os tipos de medições e a todos os tipos de dados de entrada usados nas medições;
2. A quantidade real usada para expressar a incerteza deve:
 - 2a) ter consistência interna, isto é, deve ser diretamente derivada dos componentes que contribuem para ela, bem como independente de como esses componentes são agrupados e da decomposição dos componentes em subcomponentes;
 - 2b) ser transferível, isto é, deve ser possível usar diretamente a incerteza avaliada para um resultado como um componente na avaliação da incerteza de outra medição na qual o primeiro resultado é usado.

Além disso, em muitas aplicações industriais e comerciais, bem como nas áreas de saúde e segurança, é frequentemente necessário fornecer um intervalo sobre o resultado da medição que pode ser esperado para abranger uma grande fração da distribuição de valores que poderiam ser razoavelmente atribuídos à quantidade sujeita a medição. Assim, o método ideal

para avaliar e expressar a incerteza na medição deve ser capaz de fornecer prontamente esse intervalo, em particular, um com uma probabilidade de cobertura ou nível de confiança que corresponda de forma realista ao exigido.

Adicionalmente e de forma mais específica, este Guia estabelece regras gerais para avaliar e expressar incertezas na medição que podem ser seguidas em vários níveis de precisão e em muitos campos - desde os processos fabris até a pesquisa fundamental. Portanto, os princípios deste Guia destinam-se a ser aplicáveis a um amplo espectro de medições, incluindo aqueles necessários para:

- (a) manter o controle de qualidade e garantia de qualidade na produção;
- (b) cumprir e fazer cumprir as leis e regulamentos;
- (c) conduzir pesquisa básica e pesquisa aplicada e desenvolvimento em ciência e engenharia;
 - calibrar padrões e instrumentos e realizar testes num sistema de medição nacional para obter rastreabilidade aos padrões nacionais;
- desenvolver, manter e comparar padrões de referência física internacionais e nacionais, incluindo materiais de referência.

2.B.1. JCGM 104:2009 – Avaliação dos dados de medição - Uma introdução ao "Guia para a expressão da incerteza na medição" e documentos relacionados,

Neste guia introdutório são expostos conceitos base para o cálculo da incerteza de Medição, como o modelo base para a construção de um modelo de cálculo de incerteza representado na Figura 12:

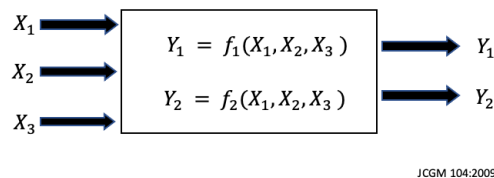


Figura 12: função de medição genérica constituída por três grandezas de entrada X_1 , X_2 e X_3 , e duas grandezas de saída Y_1 e Y_2 .

Neste Guia introdutório são ainda expostas as principais etapas da avaliação da incerteza, constituídas pela formulação e o cálculo, sendo que o último consiste na propagação e na sumarização. De uma forma resumida a avaliação da incerteza engloba:

1. Definição da quantidade de saída Y (a mensurada);
2. Identificação das grandezas de entrada das quais Y depende;
3. Desenvolvimento de um modelo de medição que relacione Y às grandezas de entrada, e com base no conhecimento disponível, atribuindo-lhe distribuições de probabilidade - gaussiana, retangular, etc. - para as grandezas de entrada (ou uma distribuição de probabilidade conjunta para aquelas grandezas de entrada que não são independentes);

4. A fase de cálculo que consiste em propagar as distribuições de probabilidade para as grandezas de entrada através do modelo de medição para obter a distribuição de probabilidade para a grandeza de saída Y;
5. Obter um intervalo de cobertura contendo Y com uma probabilidade de cobertura;

Este guia é elaborado como a necessidade de introduzir o guia JCGM100:2008 devido à dificuldade sentida por parte significativa da comunidade técnica e científica na sua plena aplicação. Faz parte da série JCGM1XX dedicada à temática das Incertezas. Nesta série integram-se os guias:

- (a) JCGM100:2008 – Evaluation of measurement data — “Guide to the expression of uncertainty in measurement”;
- (b) JCGM101:2008 - Evaluation of measurement data — Supplement 1 to the “Guide to the expression of uncertainty in measurement” — Propagation of distributions using a Monte Carlo method”;
- (c) JCGM102:2008 – Evaluation of measurement data – Supplement 2 to the “Guide to the expression of uncertainty in measurement” – Extension to any number of output quantities;
- (d) JCGM104:2009 – Evaluation of measurement data — An introduction to the “Guide to the expression of uncertainty in measurement” and related documents;
- (e) JCGM106:2012 – Evaluation of measurement data – The role of measurement uncertainty in conformity assessment;
- (f) JCGM GUM-6:2020 – Guide to the expression of uncertainty in measurement — Part 6: Developing and using measurement models;

Estes são os normativos formais utilizados para a avaliação e cálculo de Incertezas.

2.C. Racional para escolha do Guia a utilizar para cálculo de Incerteza de Medição,

O GUM (ou JCGM 100:2008) é considerado o documento de referência para avaliação, cálculo e expressão da incerteza de medição, apesar de a sua génese ter sido publicada em meados dos anos oitenta. Para ajudar os laboratórios a compreender e aplicar melhor os princípios do GUM, muitos documentos específicos derivados e interpretativos do GUM foram criados por diversas organizações ligadas à metrologia.

Alguns são guias detalhados e com campos de aplicação específicos, como o Guia EURACHEM / CITAC para a área da química analítica. Outros são mais gerais, como o EA-4/02 e EA-4/16, que cobre calibrações e ensaios quantitativos.

Para o trabalho proposto será usado o racional exposto no artigo “Reference documents on measurement uncertainty derived from the GUM: a critical analysis” de (Pizzolato, M., 2010) para efetuar a escolha do Guia a utilizar para o cálculo da Incerteza de medição no trabalho proposto. Este artigo apresenta uma análise crítica dos principais prós e contras do GUM comparativamente a diversos documentos alternativos que permitem efetuar o cálculo de incerteza de medição, evidenciando diferenças, vantagens e limitações dos vários documentos.

A tabela 3 seguinte é adaptadas do racional exposto no Artigo supracitado, permitindo efetuar a análise e seleção do Guia mais adequado/vantajoso para o cálculo da incerteza de medição neste trabalho:

Documento	Aplicação Principal	Principais Vantagens	Principais Desvantagens
GUM	Laboratórios de Calibração e Ensaio	1 Documento de referência mundial para cálculo de incerteza;	a Poucos exemplos (aplicações) e restringido a sistemas de medição físicos;
		2 Muito detalhado e aplicável a qualquer tipo de medição;	b Tem mais permissas para aplicações válidas do que o método de propagação das Distribuições;
		3 Clarificação entre Erro e Incerteza;	
		4 Metodo matematicamente consistente e transferível;	c É difícil avaliar o nível de aproximação gerada pela sua aplicação;
		5 De implementação mais facil do que o método de propagação das distribuições, não sendo necessário software;	d Cálculo torna-se mais difícil quando se considera séries de Taylor com termos de ordem elevada;
		6 Não requer conhecimentos de PDF (probability density probability functions) de quantidades de	e O GUM induz a utilização de Distribuições Gaussianas ou t-student para Y; isto não é sempre válido;
		7 Não requer distinção entre fontes de incerteza sistematicas ou aleatórias;	f Não indica restrições ao Welch-Stterhwaite formula;
			g Pressupõe a existência de bases de cálculo de Incertezas de medição para um entendimento completo; poderá ser necessária a leitura de um documento introdutório;
Documento	Aplicação Principal	Principais Vantagens	Principais Desvantagens
M3003	Laboratórios de Calibração	1 Apresenta uma secção com vários exemplos extensivos;	a Apesar de afirmar que é aplicável a Calibração e Ensaio, todos os exemplos apresentados são para Calibração;
		2 Detalha a especificação do modelo matemático de medição;	
		3 Discute como usar informação prévia sobre repetibilidade da medição;	b Pressupõe a existência de bases de cálculo de Incertezas de medição para um entendimento completo; poderá ser necessária a leitura de um documento introdutório;
		4 Apresenta método alternativo para obtenção do Factor de expansão k;	
		5 Discute o tópico: a melhor capacidade de medição;	
		c Não especifica metodo alternativo para a obtenção do factor k é válido apenas para modelos aditivos;	
		d Não cobre tópicos como: correlações ou expansão de séries de taylor de ordem elevada;	
Documento	Aplicação Principal	Principais Vantagens	Principais Desvantagens
NPL Guia numero 11	Laboratórios de Calibração	1 Documento introdutório e de compreensão simples;	a É apenas um Guia Introdutório;
		2 Clarifica conceitos relativos à medição da Incerteza;	b Não detalha tópicos mais avançados para o cálculo da Incerteza;
		3 Apresenta topicos para redução da incerteza, trazendo novas boas práticas de medição;	

Documento	Aplicação Principal	Principais Vantagens	Principais Desvantagens
EA-4/02	Laboratórios de Calibração	1 Revisão consistente da teoria exposta no GUM;	a Pressupõe a existência de bases de cálculo de Incertezas de medição para um entendimento completo; poderá ser necessária a leitura de um documento introdutório;
		2 Apresenta uma secção com exemplos extensos;	
		3 Detalha a especificação do modelo matemático de medição;	
		4 Apresenta um método alternativo para a obtenção do factor k (factor de expansão);	b Não especifica método alternativo para a obtenção do factor k é válido apenas para modelos aditivos;
		5 Discute o caso onde as quantidades de entrada estão correlacionadas;	
		6 Expõem a melhor capacidade de medição;	
		7 Cobre correlações e expansão de series de Taylor de segunda ordem;	

Decisão: O Guia EA-4/02 foi o escolhido como referência para este trabalho, por se apresentar como o mais completo no que diz respeito ao objetivo proposto.

Tabela 3: Transcrição do artigo "Reference documents on measurement uncertainty derived from the GUM: a critical analysis" de Daniel Homrich, Carla Caten e Morgana Pizzolato para efetuar a escolha do Guia a utilizar para o cálculo da Incerteza de medição.

Da análise anterior, a decisão sobre o guia a utilizar é o EA-4/02, por ser uma revisão consistente e mais atual à teoria exposta no GUM -documento de referência-, e apresentar-se como o mais adequado para este trabalho relativamente aos demais, nomeadamente:

1. Apresentar mais exemplos comparativamente ao GUM, o que facilita e reduz erros aquando da aplicação do Guia a casos práticos;
2. Detalha a especificação do modelo matemático de medição;
3. Comparativamente, o GUM é de implementação mais fácil podendo, no entanto, induzir em erros para utilizadores que aprofundem mais o tema, por ausência de exemplos;
4. O GUM induz a utilização de Distribuições Gaussianas ou t-student para Y, o que nem sempre é válido;

Relativamente aos restantes Guias: o Guia NPL número 11 apresenta-se como um Guia Introdutório não adequado para utilizadores mais avançados que pretendam aprofundar o tema. Quanto ao Guia M3003 pressupõe a existência de bases de cálculo de Incertezas de medição para um entendimento completo, não sendo um documento que acompanhe o racional para cálculo de início ao fim do processo a efetuar; e podendo ser necessária a leitura de um documento introdutório.

A escolha do referencial EA-4/02 não é, no entanto, uma escolha que nos garanta a completa formalização do cálculo das Incertezas em meio industrial. Efetivamente e como se observa na tabela anterior, e da análise de (Pizzolato, M., 2010), este é um referencial adequado para o cálculo de incertezas em laboratórios de calibração, como também o são todos os documentos

referidos nas tabelas anteriores. Verificamos que ainda não existe, e completamente ou globalmente aceite, um referencial para o cálculo de incertezas em meio Industrial, pelo que adotamos este referencial como a melhor aproximação. Foram publicadas várias abordagens ao cálculo de Incertezas em processos Industriais, destacando-se de entre os vários trabalhos a obra de Rocquiney et Al. (2008) que aborda o tema do cálculo de Incertezas industriais de um modo genérico, mas que na ausência de um modelo global capaz de abranger casos diversos, opta por exemplificar o cálculo de Incertezas para casos concretos na Indústria como sejam as emissões gasosas, segurança radiológica, e exploração de hidrocarbonetos, como exemplo.

2.D. EA 4-02 M:2021, Avaliação da Incerteza de medição na calibração,

2.D.1. Norma e metodologia de cálculo,

Este documento tem o objetivo de harmonizar a avaliação da incerteza de medição em certificados de calibração emitidos por laboratórios, sendo aplicáveis ao cálculo e expressão da mesma em outro tipo de aplicações, tal como foi decidido para este trabalho. Como as regras estabelecidas neste documento estão em conformidade com a política da ILAC para incerteza na calibração e com as recomendações do GUM. A implementação da EA-4/02 também promoverá a aceitação global dos resultados de medição nas zonas geográficas abrangidas.

Este Guia tem foco em:

1. métodos para avaliar a incerteza da medição das grandezas de entrada em um modelo de medição;
2. relação entre a incerteza de medição da quantidade de saída e a incerteza avaliada das grandezas de entrada;
3. incerteza expandida de medição da quantidade de saída de um modelo de medição;
4. declaração da incerteza de medição;
5. Abordagem passo a passo para estabelecimento de procedimento para calcular a incerteza de medição.

A mensuranda é a quantidades que se pretende medir. Na calibração, é geralmente lida com apenas uma mensuranda ou quantidade de saída Y que depende de um número de quantidades de entrada X_i ($i = 1, 2, \dots, N$) de acordo com a relação funcional estabelecida no modelo de medição:

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N) \quad (\text{Eq.2})$$

A função de medição f representa uma função das grandezas de entrada, que, quando calculada usando valores conhecidos para as grandezas de entrada, é obtido um valor medido da grandeza de saída. Na maioria dos casos teremos uma expressão analítica, mas também pode ser um grupo expressões que incluem correções e fatores de correção para efeitos sistemáticos, levando

assim a uma relação mais complicada que não é escrita como uma função única explicitamente. Portanto, poderá ser de determinação experimental, ou poderá ser um algoritmo de computador avaliado numericamente, ou pode ser uma combinação de qualquer um destes.

Assim, para uma variável aleatória, a variância da sua distribuição ou raiz quadrada positiva da variância, chamada desvio padrão, é usada como medida da dispersão de seus valores.

Dentro da EA, foi decidido que os laboratórios de calibração credenciados por membros da EA devem declarar uma incerteza expandida de medição U , obtida pela multiplicação da incerteza padrão $u(y)$ da estimativa de saída y por um fator de cobertura k , sendo que teremos como resultado: $U = k \cdot u(y)$. Nos casos em que podemos atribuir de forma direta uma distribuição normal (Gaussiana) à mensuranda e porque a incerteza padrão associada à estimativa de saída tem confiabilidade suficiente, o fator de cobertura padrão $k = 2$ deverá ser usado. Assim a incerteza expandida atribuída corresponderá a uma probabilidade de cobertura de aproximadamente 95%. Estas condições são satisfeitas para a maioria dos casos encontrados em laboratórios de calibração. Para os casos restantes, ou seja, todos os casos em que a suposição de uma distribuição normal não possa ser justificada, a informação sobre a distribuição de probabilidade real da estimativa de saída deve ser usada para obter um valor do fator de cobertura k que corresponda a uma probabilidade de cobertura de aproximadamente 95%.

2.D.1.1. Procedimento GENÉRICO para Calculo da Incerteza de medição,

A incerteza de medição combinada ou padrão que está associada à estimativa de saída ou resultado (y), representada por $u(y)$, poderá ser considerada como o desvio padrão da mensuranda Y . A sua determinação deverá ocorrer partindo das estimativas x_i , das grandezas de entrada X_i e das suas incertezas padrão associadas $u(x_i)$. A incerteza padrão proveniente de uma estimativa, tem a mesma unidade da estimativa. Em alguns casos, poderá ser adequado o uso da incerteza padrão relativa de medição, que será adimensional. Este conceito não pode ser usado se a estimativa for igual a zero.

A incerteza de medição associada às estimativas de entrada é avaliada de acordo com o método de avaliação: Tipo A ou Tipo B, sendo que, Tipo A corresponderá ao método de avaliação da incerteza pela análise estatística de uma série de observações (ou seja a incerteza padrão será o desvio padrão experimental da média que segue de um procedimento de média ou de uma análise de regressão apropriada, e Tipo B a que corresponderá o método de avaliação da incerteza por outros meios que não o experimental, normalmente atribuindo uma função de distribuição de probabilidade apropriada à grandeza de entrada. Neste caso, a avaliação da incerteza padrão é baseada em conhecimento científico, ou por via de outros dados disponibilizados.

2.D.1.2. Avaliação da Incerteza padrão Tipo A,

A avaliação do Tipo A da incerteza padrão pode ser aplicada quando várias observações independentes foram efectuadas para uma das grandezas de entrada nas mesmas condições de medição. Se houver resolução suficiente no processo de medição, haverá uma dispersão ou

dispersão observável nos valores obtidos. Suponha que a quantidade de entrada medida repetidamente X_i é a quantidade Q . Com n observações estatisticamente independentes ($n > 1$), a estimativa da quantidade Q é q , a média aritmética ou a média dos valores individuais observados q_j ($j = 1, 2, \dots, n$)

$$\bar{q} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n q_j \quad (\text{Eq.3})$$

A incerteza de medição associada à estimativa q é avaliada de acordo com um dos seguintes métodos:

Método 1: Uma estimativa da variação da distribuição de probabilidade subjacente é a variância experimental $s^2(q)$ de valores q_j que é dada por:

$$s^2(q) = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (q_j - \bar{q})^2 \quad (\text{Eq.4})$$

A sua raiz quadrada (positiva) é denominada por desvio padrão experimental. Se a quantidade relatada é a média aritmética q , a melhor estimativa da variância da média é a variância experimental da média dada por:

$$s^2(\bar{q}) = \frac{s^2(q)}{n} \quad (\text{Eq.5})$$

A sua raiz quadrada (positiva) é denominada desvio padrão experimental da média. A incerteza padrão $u(q)$ associada à estimativa de entrada q é o desvio padrão experimental da média:

$$u(\bar{q}) = s(\bar{q}) \quad (\text{Eq.6})$$

Nota: quando o número n de medições repetidas é baixo ($n < 10$), deve aumentar-se n ou a confiabilidade de uma avaliação da Incerteza padrão do Tipo A deve ser calculada com recurso à anterior.

Método 2: Para uma medição que é bem caracterizada e se encontra sob controle estatístico, uma estimativa combinada ou agrupada de variância s_p^2 poderá estar disponível, e que caracteriza melhor a dispersão do que o desvio padrão estimado, obtido a partir de um número limitado de observações. Se, em tal caso, o valor da quantidade de entrada Q é determinado como a média aritmética q de um pequeno número n de observações independentes, a variância da média deve ser estimada por:

$$s^2(\bar{q}) = \frac{s_p^2}{n} \quad (\text{Eq.7})$$

Seguida do cálculo da incerteza padrão por:

$$u(\bar{q}) = s(\bar{q}) \quad (\text{Eq.8})$$

2.D.1.3. Avaliação da Incerteza padrão Tipo B,

A avaliação do tipo B de incerteza padrão é o método de avaliação da incerteza associado a uma estimativa x_i de uma grandeza de entrada X_i por outros meios que não a análise estatística de uma série de observações. A incerteza padrão $u(x_i)$ é avaliada por julgamento científico com base em todas as informações disponíveis sobre a possível variabilidade de X_i . Os valores pertencentes a esta categoria podem ser obtidos por via das seguintes fontes de informação: 1. dados de medição anteriores (obtidos previamente); 2. experiência ou conhecimento geral do comportamento e propriedades relevantes de materiais e/ou de instrumentos; 3. especificações do fabricante; 4. dados fornecidos na calibração e outros certificados; 5. incertezas atribuídas a dados de referência retirados de manuais (previamente calculadas).

O uso da informação disponível para uma avaliação da incerteza de medição padrão Tipo B, exige uma visão baseada na experiência e no conhecimento geral do modelo de medição (ou cadeia de medição) em estudo, o que constitui uma habilidade que pode ser aprendida com a prática e estudo deste modelo de medição. Uma avaliação bem fundamentada de incerteza padrão do Tipo B pode ser tão confiável como uma avaliação do Tipo A da incerteza padrão, especialmente numa situação de medição onde uma avaliação do Tipo A seja baseada apenas num número comparativamente pequeno de observações estatisticamente independentes. Devem ser identificados e aprofundados de forma cuidada os casos seguintes:

(a) Quando apenas um valor único é conhecido para a quantidade X_i , por exemplo, um valor único medido, ou um único valor resultante de uma medição efectuada previamente, ou um único valor que conste em referências da literatura, ou ainda um único valor de correção a aplicar, e que será atribuído a x_i . Caso seja dada a incerteza padrão $u(x_i)$ associada a x_i então deverá ser adotada. Caso contrário, deve sempre proceder-se ao cálculo a partir de dados inequívocos de incerteza. Se o número de observações não puder ser aumentado, então deverá adotar-se uma abordagem diferente para a estimativa da incerteza padrão conforme a dada em (b):

(b) Quando uma distribuição de probabilidade pode ser assumida para a quantidade X_i , com base na teoria ou experiência, então a expectativa apropriada ou valor esperado e a raiz quadrada da variância desta distribuição devem ser tomados como a estimativa x_i e incerteza padrão associada $u(x_i)$, respetivamente;

(c) Se apenas os limites superior e inferior “a+” e “a-” puderem ser estimados para o valor da quantidade X_i (por exemplo, especificações do fabricante de um instrumento de medição, uma faixa de temperatura, um erro de arredondamento ou truncamento resultante da redução

automatizada de dados), então uma distribuição de probabilidade com densidade de probabilidade constante entre esses limites (distribuição de probabilidade retangular) deverá ser assumida para a possível variabilidade da quantidade de entrada X_i a considerar. De acordo com o caso (b) acima, isso leva a:

$$x_i = \frac{1}{2} (a_+ + a_-) \quad (\text{Eq.9})$$

Para o valor estimado e:

$$u^2(x_i) = \frac{1}{12} (a_+ - a_-)^2 \quad (\text{Eq.10})$$

para o quadrado da incerteza padrão.

A distribuição retangular é uma descrição razoável em termos de probabilidade de um conhecimento inadequado sobre a quantidade de entrada X_i uma vez que a probabilidade de ocorrência é igual ao longo de todo o intervalo em estudo, e na ausência de qualquer outra informação além de seus limites de variabilidade.

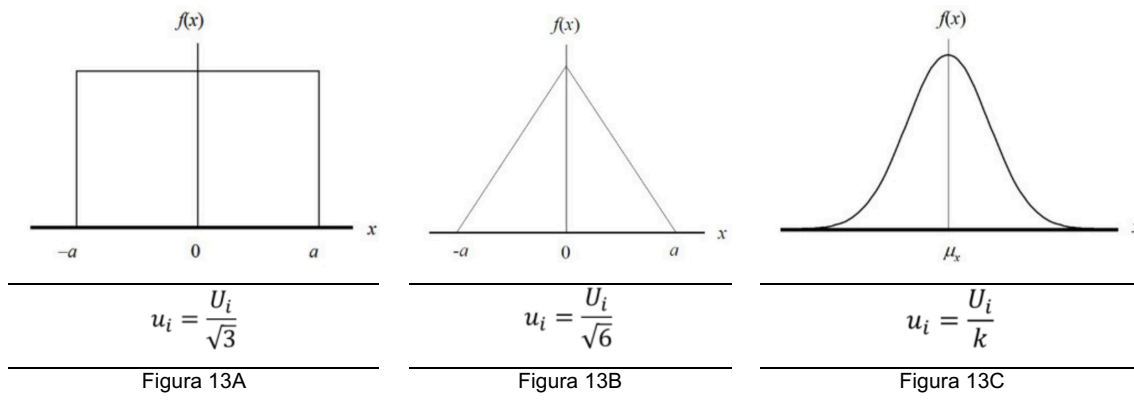


Figura 13: Distribuições estatísticas típicas para cálculo da Incerteza.

Mas se for sabido que valores da grandeza em questão próximos ao centro do intervalo de variabilidade são mais prováveis do que valores próximos aos limites, então deverá ser considerada uma distribuição triangular ou normal por constituir um modelo mais ajustado. Por outro lado, se os valores próximos aos limites forem mais prováveis do que os valores próximos ao centro, então deverá ser considerada uma distribuição em forma de U pode ser mais ajustada. Para efetuar a redução dos dados das Distribuições estatísticas, Retangular, Triangular e Normal, a um desvio padrão equivalente, deverá ser usada as equações respetivas que se encontram na Figura 13 (respetivamente: 13A, 13B e 13C).

2.D.1.4. Cálculo da Incerteza Padrão da Estimativa de saída,

Para quantidades de entrada não correlacionadas, o quadrado da incerteza padrão associada com a estimativa de saída y é dado por:

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^N u_i^2(y) \quad (\text{Eq.11})$$

A quantidade $u_i(y)$ ($i = 1, 2, \dots, N$) é a contribuição para a incerteza padrão associada à estimativa de saída y resultante da incerteza padrão associada à estimativa de entrada x_i

$$u_i(y) = c_i u(x_i) \quad (\text{Eq.12})$$

onde c_i é o coeficiente de sensibilidade associado à estimativa de entrada x_i , ou seja, a derivada parcial da função de modelo f em relação a X_i , avaliada nas estimativas de entrada x_i ,

$$c_i = \frac{\partial f}{\partial x_i} = \left. \frac{\partial f}{\partial x_i} \right|_{X_1 = x_1, x_2 \dots x_n} \quad (\text{Eq.13})$$

O coeficiente de sensibilidade c_i descreve até que ponto a estimativa de saída y é influenciada por variações da estimativa de entrada x_i . Ele pode ser avaliado a partir da função de modelo f usando métodos numéricos, ou seja, calculando a mudança na estimativa de saída y devido a uma mudança correspondente na estimativa de entrada x_i de $+u(x_i)$ e $-u(x_i)$ e tomando como o valor de c_i a diferença resultante em y dividido por $2 \cdot u(x_i)$.

2.D.1.5. Fatores de Cobertura derivados de graus de liberdade eficazes

Para determinar o valor de um fator de cobertura k correspondente a uma probabilidade de cobertura especificada, é necessário que a confiabilidade da incerteza padrão $u(y)$ da estimativa de saída y seja tida em consideração. Isto significa levar em consideração o quão bem $u(y)$ estima o desvio padrão associado ao resultado da medição. Para uma estimativa do desvio padrão de uma distribuição normal, os graus de liberdade dessa estimativa, que dependem do tamanho da amostra na qual se baseiam, é uma medida da confiabilidade. Da mesma forma, uma medida adequada da confiabilidade da incerteza padrão associada a uma estimativa de saída são os seus graus efetivos de liberdade, denominados por ν_{eff} , que é aproximado por uma combinação apropriada dos graus efetivos de liberdade das suas diferentes contribuições para a incerteza $u_i(y)$.

O procedimento para calcular um fator de cobertura k apropriado quando as condições do Teorema do Limite Central compreendem as seguintes três etapas:

- (a) Obtenção da incerteza padrão associada à estimativa de saída;

- (b) Determinação dos graus efetivos de liberdade ν_{eff} da incerteza padrão $u(y)$ associado à estimativa de saída y da fórmula de Welch-Satterthwaite:

$$\nu_{eff} = \frac{u^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{\nu_i}} \quad (\text{Eq.14})$$

onde o $u_i(y)$ ($i = 1, 2, \dots, N$), constituem as contribuições mais relevantes para a incerteza padrão associada à estimativa de saída y , resultante da incerteza padrão associada à estimativa de entrada x_i que são assumidos como mutuamente independentes estatisticamente, e ν_i são os graus de liberdade efetivos da contribuição de incerteza padrão $u_i(y)$.

Para uma incerteza padrão $u(q)$ proveniente de uma avaliação do Tipo A, os graus de liberdade são dados por $\nu_i = n - 1$. É mais problemático associar graus de liberdade a uma incerteza padrão $u(x_i)$ obtida a partir de uma avaliação do Tipo B. No entanto, é prática comum realizar estas avaliações de forma a evitar a subestimação. Se, por exemplo, os limites inferior e superior $a-$ e $a+$, respetivamente estiverem definidos, serão geralmente escolhidos por forma a que a probabilidade da quantidade em questão esteja fora destes limites seja de fato extremamente pequena.

ν_{eff}	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
k	13,97	4,53	3,31	2,87	2,65	2,52	2,43	2,37	2,32	2,28
ν_{eff}	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
k	2,25	2,23	2,21	2,20	2,18	2,17	2,16	2,15	2,14	2,13
ν_{eff}	25	30	35	40	45	50	∞			
k	2,11	2,09	2,07	2,06	2,06	2,05	2,00			

Figura 14: Tabela do Guia EA-4/02 para os fatores de cobertura k correspondentes a diferentes graus de liberdade efetivos ν_{eff} para cobertura de aproximadamente 95% (95,45%).

Supondo que esta prática é seguida, os graus de liberdade da incerteza padrão $u(x_i)$ obtidos a partir de uma avaliação do Tipo B poderão ser considerados infinitos.

O fator de cobertura k representado na Figura 14, obtém-se da tabela de valores indicada. Esta tabela tem por base uma distribuição t avaliada para uma probabilidade de cobertura de 95,45%.

Se ν_{eff} não for um número inteiro, o que normalmente será o caso, deverá ser truncado para o ν_{eff} para o próximo número inteiro inferior:

2.D.1.6. Balanço de Incerteza de medição,

A análise de incerteza para uma medição, vulgarmente designada por balanço de incerteza da medição, deve incluir uma lista de todas as fontes de incerteza, o cálculo das incertezas padrão de medição associadas, e descrever os métodos para a sua avaliação.

Para medições repetidas (repetibilidade), o número observações “n” também deve ser declarado. Por uma questão de clareza, recomenda-se apresentar os dados relevantes para esta análise na forma de uma tabela como a indicada na Tabela 4 retirada do guia EA-4/02. Nesta tabela, todas as quantidades devem ser referenciadas por um símbolo físico X_i ou um identificador tão sucinto quanto possível. Para cada um deles, pelo menos a estimativa x_i , a incerteza padrão associada de medição $u(x_i)$, o coeficiente de sensibilidade c_i e as diferentes contribuições de incerteza $u_i(y)$ devem ser especificadas. A unidade de medida de cada uma das grandezas também deve ser indicada com os valores numéricos dados na tabela. Este método será tido em conta na prossecução deste trabalho. Um exemplo formal de tal arranjo é dado na tabela seguinte presente no Guia EA-4/02, aplicável para o caso de grandezas de entrada não correlacionadas, como é o caso deste trabalho. A incerteza padrão associada ao resultado da medição $u(y)$ dado no canto inferior direito da tabela é a raiz da soma quadrada de todas as contribuições de incerteza na coluna externa direita. A parte cinza da tabela está por concluir, dada a natureza conceptual (de exemplo) que encerra:

Quantity	Estimate	Standard uncertainty	Probability distribution	Sensitivity coefficient	Contribution to the standard uncertainty
X_i	x_i	$u(x_i)$		c_i	$u_i(y)$
X_1	x_1	$u(x_1)$	<i>Prob. dist. 1</i>	c_1	$u_1(y)$
X_2	x_2	$u(x_2)$	<i>Prob. dist. 2</i>	c_2	$u_2(y)$
:	:	:		:	:
X_N	x_N	$u(x_N)$	<i>Prob. dist. N</i>	c_N	$u_N(y)$
Y	y				$u(y)$

Tabela 4: Tabela exemplificativa do Guia EA-4/02 onde consta um arranjo ordenado das quantidades, estimativas, incertezas padrão, coeficientes de sensibilidade e contribuições de incerteza usados na avaliação e cálculo da incerteza expandida de uma medição.

O cálculo do valor da Incerteza associada a uma mensuranda passa assim por:

- Estimar o valor da mensuranda;
- Estimar a Incerteza Padrão geralmente através das metodologias que assumem que esta será tipo A ou tipo B;
- Associar à Incerteza Padrão uma probabilidade de distribuição que nos indica a variação da Incerteza em torno da mensuranda. São vulgarmente usadas as probabilidades de distribuições do tipo Retangular, Triangular ou Normal;
- Calculo do coeficiente de sensibilidade da Incerteza Padrão relativamente à mensuranda, o que geralmente se obtêm a partir da derivada parcial da mensuranda em relação às diversas componentes de Incerteza. Nas situações complexas esta relação não é trivial, assumindo-se que o coeficiente de sensibilidade é unitário;

- (e) Calcula-se depois a Incerteza combinada que resulta da conjugação das componentes de Incerteza ponderadas pelo coeficiente de sensibilidade;
- (f) A Incerteza expandida é obtida pelo produto da Incerteza combinada com o fator de cobertura.

Para as situações mais comuns o valor do fator de cobertura é dois (2), valor para o qual tende o valor de t quando o numero de observações é elevado. Tal corresponde a uma probabilidade de confiança de aproximadamente 95 %. Em alternativa poderão calcular-se o numero de graus de liberdade através da equação de Welch-Satterthwaite.

Esta será a metodologia ideal e aplicável a relações bem descritas entre as variáveis e a função da mensuranda. Incluem-se neste caso a maioria dos processos laboratoriais analíticos em que é possível o estabelecimento de uma relação entre a mensuranda e as variáveis que a afetam. Num processo Industrial esta situação é geralmente mais complexa com grande numero de variáveis a influenciarem as mensurandas ou valores críticos dos processos.

Tomemos o caso de um aquecimento de uma mistura reacional em que a variável temperatura da mistura depende do calor fornecido, calor específico da mistura aquecida, coeficientes de transmissão de calor, perdas de energia para o exterior, agitação da mistura, pressão, tempo de aquecimento, áreas de contacto, entre outros. Trata-se de simular um processo em que está envolvida a transmissão de massa e calor simultaneamente. Para uma situação em que ocorra uma reação teremos que introduzir as equações cinéticas e demais fatores associados à reação, bem como as propriedades físico-químicas dos produtos formados, ou seja, para além da transferência de massa e calor, teremos também a ocorrência de reações com consumo de reagentes e produção de produtos que alteram as propriedades do sistema em estudo. Estamos assim perante situações em que a relação entre a mensuranda e os fatores que a determinam são extraordinariamente complexos, compostos por várias equações razoavelmente complexas. Tal complexidade inviabiliza a utilização da aproximação comum do cálculo de Incertezas e implica a utilização de métodos aproximados. Estes métodos permitem calcular um valor de incerteza aproximado e, na maioria das situações, por excesso. Weitzel, M. et Al. (2018) assumem este valor que designam por “Incerteza Alvo” e que contextualizam na industria Farmacêutica.

No entanto estes autores apresentam alguns exemplos para o cálculo de incertezas na Industria farmacêutica, mas associados a processos analíticos e não aos processos fabris. A aplicação da metodologia de cálculo de Incertezas a processos industriais é reduzida como é referido por Weitzel, M. et Al. (2018). Referem os autores que existem muitos trabalhos publicados sobre Incertezas, mas que a sua maioria considera apenas uma dimensão de U no tempo. Do que os autores conhecem, não foram publicados modelos para os processos industriais que descrevam as várias dimensões da Incerteza nestes processos.

Mesmo os modelos que se socorrem da simulação de Monte-Carlo não são geralmente aplicáveis devido à variedade de dados requeridos e que abranjam todas as situações. Numa produção industrial, os dados seguem determinada distribuição em redor da melhor prática de

produção, sendo que, as situações extremas são difíceis de recolher por se pretender e controlar os processos no sentido de valores ou pontos médios que garantem a produção de produto com o menor risco e maior qualidade possíveis.

Também Zhang, Y. *et al.* (2017) refere as dificuldades de cálculo de Incertezas em meio Industrial devido à complexidade das relações envolvidas. Tal dificulta ou impossibilita mesmo a construção de modelos causa-efeito diretos, obrigando à utilização de métodos aproximados para o cálculo de Incerteza em meio industrial. Sharifian, S. et Al. (2018) também realça a dificuldade de cálculo da Incerteza em processos Industriais, concretamente os que envolvam reações químicas e aponta para a necessidade de equipas multidisciplinares.

Face às dificuldades enunciadas, iremos quantificar as Incertezas associadas ao processo de concentração do Captisol baseada na análise do PI&D e nas respetivas incertezas associadas. Esta abordagem permite definir as Incertezas associadas às principais variáveis de controlo. Na Industria esta quantificação é importante para garantir que o produto fabricado cumpre as especificações pretendidas e requeridas.

O aquecimento excessivo de uma solução de Captisol que provocará um aumento de concentração deste e a necessidade de adicionar mais água. Esta adição representa um gasto de energia perfeitamente desnecessário que poderá ter impacto na gestão económica do processo. Este será um dos aspetos ao qual será dada maior atenção no capítulo seguinte.

Assim, para a abordagem à avaliação e cálculo da Incerteza em meio industrial deparamo-nos com um incremento do numero de variáveis (associadas a cada fonte de incerteza) e conseqüentemente da complexidade dos sistemas (ou modelos) inseridos nestes modelos (de génese Física, Química, Mecânica, elétrica, eletrónica, de automação), pois todas estas variáveis interagem intimamente conectadas nestes modelos complexos, que é comparavelmente mais complexo, trabalhoso e difícil de quantificar, face a uma realidade laboratorial (por exemplo, laboratório de Metrologia) de ambiente controlado e onde se controlam as variáveis e efeitos em interação. Em ambiente industrial há ainda a assinalar a inexistência de uma cadeias de medição estáticas, pois para o caso em análise são produzidos anualmente diversos produtos que não o captisol nesta linha de produção ou em parte desta linha, o que dificulta a estabilidade de funcionamento tão necessária a este tipo de estudo conforme reportado por Rocquigny et al (2008).

CAPÍTULO 3 | Trabalho proposto

3.A. A regulamentação na Indústria Farmacêutica,

A Indústria Farmacêutica é um dos sectores de atividade mais regulamentados do mundo onde são mantidos padrões elevados de Gestão da Qualidade dos processos nas fases de investigação e desenvolvimento, produção, e áreas associadas. Existe um sistema de autorizações que asseguram que todos os produtos farmacêuticos são avaliados por entidades competentes que asseguram a conformidade com requisitos contemporâneos relativos a segurança, qualidade e eficácia. As atividades relevantes são regularmente inspecionadas por entidades competentes que usam de critérios assentes em princípios de gestão de risco de qualidade.

Iremos de seguida apresentar alguns enquadramentos (documentos de referência) relacionados com calibração de instrumentos que incluem o conceito de Incerteza:

Apresentam-se de seguida os elementos de referência e normativos mais importantes para a Indústria Farmacêutica:

Na União Europeia existe a diretiva 2003/94/EC relativa a produtos medicinais para uso em Humanos que estipulam princípios relativos a boas praticas de produção (Good Manufacturing practices – GMP).

3.A.1. Referencial Eudralex,

Existe ainda o referencial EudraLex (2018), onde no volume 4 estipula as diretrizes para as boas práticas de Fabricação (Good Manufacturing practices - GMP) relativa a produtos medicinais para uso em Humanos, e para uso na área Veterinária. Ambas para aplicação na zona geográfica da União Europeia. No que diz respeito a exigências para controlo Metrológico este guia faz referência conforme indicado a seguir:

(Transcrição integral traduzida do referencial normativo):

Parte I – Requisitos básicos para para medicamentos,
Capítulo 3 - Instalações e equipamentos (desde 2015.03.01),
Equipamento,

Ponto 3.40 Balanças e equipamentos de medição com um adequado intervalo de medição e uma adequada precisão devem estar disponíveis para as operações de produção e controle;

Ponto 3.41 Equipamentos de medição, pesagem, registo e controle devem ser calibrados e verificados em intervalos temporais definidos e por métodos apropriados. Devem ser mantidos registos adequados destes testes.

Capítulo 4 - Documentação (desde 2011.01.01),

Outros: Ponto 4.29 Deverão existir políticas escritas, procedimentos, protocolos, relatórios e os registos associados às ações tomadas ou às conclusões alcançadas, quando apropriado, para os seguintes exemplos:

- Validação e qualificação de processos, equipamentos e sistemas;
- Montagem e calibração de equipamentos;
- Transferência de tecnologia;
- Manutenção, limpeza e higienização;

(...)

Ponto 4.31 Os registos diários (logbooks) devem ser mantidos para testes analíticos importantes ou críticos, para equipamentos de produção e áreas onde o produto foi processado. Devem ser usados para registar por ordem cronológica, conforme o caso, qualquer uso da área, equipamento / método, calibrações, operações de manutenção, limpeza ou reparo, incluindo as datas e a identidade das pessoas que realizaram essas operações.

Ponto 4.18

(...)

As instruções de processamento devem incluir:

- a) Uma declaração do local de processamento e do equipamento principal a ser usado;
- b) Os métodos, ou referência aos métodos, a serem usados para preparar o equipamento crítico (por exemplo, limpeza, montagem, calibração, esterilização);

(...)

Capítulo 6 – Controlo de Qualidade (Desde 2014.10.01),

Documentação

Ponto 6.7 A documentação do laboratório deve seguir os princípios dados no Capítulo 4. Uma parte importante desta documentação trata do Controlo de Qualidade e os seguintes detalhes devem estar prontamente disponíveis para o Departamento de Controlo de Qualidade:

6.7. i) Especificações;

6.7. ii) Procedimentos que descrevem amostragem, teste, registos (incluindo registos de teste e / ou cadernos de laboratório), registo e verificação;

6.7. iii) Procedimentos e registos de calibração / qualificação de instrumentos e manutenção de equipamentos;

Constata-se no referencial apresentado uma preocupação com a calibração do equipamento, na sua verificação e na manutenção dos registos destas operações. Há também um enfoque na gestão da documentação associada ao processo desde os registos até às instruções, bem como a documentação relativa à Garantia da Qualidade (como sistema). Há a referir que não se especificam exigências para o ato de calibração (Metrologia) nestes referenciais, como os exigidos nas normas e referenciais de Metrologia (ISO IEC 17025 ou EA-4/02 só para citar as mais usuais). Presume-se que tenha justificação baseada no fato de estes referenciais abordarem a calibração não como o ultimo garante das especificações a cumprir pelos produtos farmacêuticos, uma vez que é na realidade o laboratório e métodos analíticos que se encontram a jusante dos processos de calibração industrial que em termos processuais, serão o garante final da saída de produto para o mercado, e assim o garante final de que as especificações de produtos farmacêuticos são cumpridas. No entanto é inegável que um processo que seja controlado em todas as fases ou etapas (incluindo a calibração e o conhecimento da incerteza associada, que como vimos não é obrigatória), constituirá uma mais valia, uma vez que haverá muito menos probabilidade para os produtos farmacêuticos se encontrarem fora de especificação quando analisado na sua fase final, e que este cálculo de incerteza em equipamentos/instrumentos industriais servirão para manter o processo em controlo estatístico, contribuindo para que tenham mais qualidade, se obtenham menor numero de desvios (investigações por incumprimento de erro máximo admissível em calibração), com o conseqüente tempo que tem de ser gasto em investigação com varias equipas a contribuir, o que prejudica a eficiência global dos processos industriais.

3.A.2. Referencial 21 CFR (FDA – Código de Regulação Federal),

O FDA, (Food and Drug Administration - USA) - 21 CFR (Code of Federal Regulations) – Parts 210 & 211 (2010), define as boas práticas de fabricação para Produção, Processamento, embalagem ou manipulação de medicamentos; em geral, com o objetivo de assegurar que tal medicamento atenda aos requisitos destes atos, no que diz respeito à segurança, que possua a sua identidade e força (concentration/potency, concentração/potência) e atenda às características de qualidade e pureza que se pretende ou se tem intenção de possuir (obter). Neste código existe menção a punição em caso de incumprimento que serão objeto de ação regulamentar (ponto 210.1).

No que diz respeito a exigências para controlo Metrológico este guia faz referência conforme indicado a seguir:

(Transcrição integral traduzida do referencial normativo):

Parte 210 - Boas práticas atuais de fabricação para Produção, Processamento, Embalagem ou Armazenamento de medicamentos;

210.1 Estado dos regulamentos atuais de boas práticas de fabricação.

(a) A regulamentação estabelecida nesta parte e nas partes 211 a 226 deste capítulo contêm as boas práticas de fabricação atuais mínimas para métodos a serem usados bem como as instalações ou controlos a serem usados para a fabricação, processamento, embalagem ou retenção de um medicamento assegurando que esse medicamento cumpre os requisitos do ato quanto à segurança, que têm identidade, e é vinculativa, e ainda que cumpre as características de qualidade e pureza que pretende ou é representado possuir.

(b) O não cumprimento de qualquer regulamento estabelecido nesta parte e nas partes 211 a 226 deste capítulo na fabricação, processamento, embalagem ou retenção de um medicamento fará com que tal medicamento seja considerado como adulterado de acordo com a seção 501 (a) (2) (B) do ato e do referido medicamento, bem como o responsável pelo incumprimento, serão objeto de ação sancionatória regulamentar (legal).

Parte 211 - Boas práticas atuais de fabricação para produto farmacêutico acabado,

211.1 Âmbito

(a) Os regulamentos nesta parte contêm as boas práticas de fabricação atuais mínimas para a preparação de medicamentos (excluindo medicamentos de tomografia por emissão de “positrões”) para administração a humanos ou animais.

Subparte D – Equipamento

211.63, Projeto, tamanho e localização do equipamento.

Os equipamentos usados na fabricação, processamento, embalagem ou retenção de um medicamento devem ser de projeto apropriado, tamanho adequado e localização adequada para facilitar as operações para seu uso pretendido e para sua limpeza e manutenção.

211.68 Equipamentos automáticos, mecânicos e eletrônicos

(a) Equipamentos automáticos, mecânicos ou eletrônicos ou outros tipos de equipamentos, incluindo computadores ou sistemas relacionados que irão desempenhar uma função satisfatoriamente, podem ser usados na fabricação, processamento, embalagem e retenção de um medicamento. Se tal equipamento for usado, ele deve ser periodicamente (calendário) calibrado, inspecionado ou verificado de acordo com um programa escrito pré-definido no sentido de garantir

o desempenho adequado. Devem ser mantidos registos escritos dessas verificações e inspeções de calibração.

3.1.3. ICH Q7-GMP (Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients) for APIs – Step 4 version – adopted by European, American and Japanese regulatory authorities,

Nota introdutória: *neste Guia (na página 7) está escrito que o termo "devem" (ou should) indica recomendações que devem ser aplicadas, a menos que seja demonstrado que não são aplicáveis ou que são substituídas por uma alternativa comprovada para fornecer pelo menos um nível equivalente de garantia de qualidade.*

O ICH Q7 – Passo 4, versão de Novembro de 2000 foi adotado pelas Autoridades Reguladoras Europeia, Americana e Japonesa tendo-se tornado o principal conjunto de Regulamentação GMP (Good Manufacturing Practices) para a fabricação e controlo (ou monitorização) no fabrico de APIs (Active Pharmaceutical Ingredients) para uso em produtos farmacêuticos (medicinais) para uso em Humanos.

O ICH (International Conference on Harmonisation) recomenda/enuncia os requisitos técnicos para a produção de API (Active Pharmaceutical ingredients) para uso Humano. Durante a sua conceção este guia esteve sujeito a consulta pelas partes. Na sua versão final (draft 4) ficou recomendado para adoção para os órgãos reguladores da União Europeia, Japão e Estados Unidos da América (USA).

Este documento (Guia) tem como objetivo fornecer orientação sobre boas práticas de fabricação (GMP) de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) dentro de um sistema adequado de gestão da qualidade que garanta/assegure e monitorize os requisitos de qualidade e pureza que sejam pretendidos.

Este guia não se destina a definir os requisitos de registo / arquivamento ou modificar os requisitos da Farmacopeia.

Neste Guia encontramos incluídas todas as operações de receção de materiais, Produção, Embalagem, re-embalagem, etiquetagem, Controlo de Qualidade, Libertação (também de lotes), Armazenamento e Distribuição de APIs e o controlo associado a estas operações.

No que diz respeito à aplicabilidade regulatória no mundo os materiais poderão variar bem como a sua classificação como API.

No ponto 5.3 deste Guia é referida a Calibração, que se transcreve na íntegra:

Na página 22 deste Guia (transcrição e tradução):

5.3 Calibrações

5.30 Os equipamentos de controle, pesagem, medição, monitorização e teste que são críticos para garantir a qualidade de intermediários ou APIs **devem** ser calibrados de acordo com procedimentos escritos e de acordo com um calendário pré-estabelecido.

5.31 As calibrações do equipamento **devem** ser realizadas usando padrões rastreáveis a padrões certificados, se existentes.

5.32 Os registos dessas calibrações **devem** ser mantidos.

5.33 Os resultados da calibração de equipamentos críticos **devem** ser conhecidos, atualizados e verificáveis.

5.34 Instrumentos que não cumpram os critérios de aceitação de calibração não **devem** ser usados.

5.35 Os Instrumentos que apresentem desvio aos padrões de calibração aprovados em instrumentos críticos **devem** ser investigados para determinar se pode ter havido impacto na qualidade do(s) intermediário(s) ou API(s) fabricado(s) que usarão estes equipamentos/instrumentos desde a última calibração bem-sucedida (ou com resultado conforme).

Na página 68, relativo ao Glossário, é referido:

Calibração. A demonstração de que um determinado instrumento ou dispositivo produz resultados dentro de limites especificados em comparação com aqueles produzidos por um padrão de referência ou rastreável num intervalo apropriado de medições.

São neste referencial definidas as boas práticas de fabrico em que se refere que os equipamentos usados devem ser calibrados periodicamente, mantendo-se o registo dessas operações. Em nota introdutória é referido que o termo deve indicar uma recomendação a ser cumprida. É referida também a necessidade da existência de um sistema de gestão da Qualidade adequado ao fabrico de medicamentos. É referida claramente a necessidade de avaliar o impacto de Desvios às calibrações na qualidade final do medicamento e a proibição da utilização de instrumentos não calibrados ou que não cumpram os critérios de aceitação definidos. Novamente não existe indicação direta relativa a uso de incerteza na calibração, se bem que é referida a rastreabilidade e neste caso o uso da incerteza estará implícita aquando do uso de um laboratório acreditado para efetuar calibrações, que será o desejável. Constata-se ainda que na Indústria a diferença entre a tolerância para a calibração e a tolerância para o processo industrial é suficiente para garantir que a tolerância de produção será sempre cumprida dentro de um limite de deteção de um resultado não conforme na calibração.

3.B. Processos Industriais na Hovione,

3.B.1. Produção em batch (lote) e a Produção em contínuo,

Como reportado por Generics and biosimilar Initiative Journal, (2022), os métodos de produção mais usuais na Indústria farmacêutica são a produção em lote (“batch”) e a produção em fluxo contínuo (“Continuous process”), são ambos métodos adequados de produção, cada um com as suas vantagens e desvantagens.

A produção tradicional por lote (“batch”) segue a estratégia onde os vários componentes constituintes de um medicamento são reunidos por meio de vários processos (diferenciados ou em fluxo contínuo) passo a passo ou de etapa em etapa. Os vários produtos intermediários vão passando pelas várias etapas, sendo que o lote em produção deverá terminar antes que um lote subsequente possa ser iniciado. Tipicamente existem mais de seis ou sete etapas que constituem o total das etapas que perfazem o lote, que são concluídas em seis ou sete equipamentos diferentes, resultando no final na conclusão do lote, a que corresponde o produto acabado.

A Produção Contínua de produtos farmacêuticos leva um medicamento desde seus ingredientes básicos até o produto final, sem a necessidade de parar no final de cada etapa como na Produção em lote. Isto significa que não há necessidade de desligar os equipamentos alocados a cada etapa, nem tempo de inatividade enquanto o produto se encontra em outra fase e está a ser produzido.

Essencialmente, o processamento em lote deve parar passo a passo durante a criação, enquanto o processo contínuo cria um produto sem necessidade de parar até que o produto esteja concluído. Ambos os processos têm prós e contras para o fabricante e qualquer um deles é uma maneira perfeitamente segura de produzir um produto final, com as características requeridas.

A vantagem mais assinalável da produção em lote é a de que os custos de configuração das linhas de produção são inicialmente menos onerosos e simples. Além disso, cada lote é mais facilmente adaptado para ser único (no caso de haverem ligeiras nuances ou adaptações que sejam necessárias). Por último, existem determinados produtos e materiais que requerem o uso da produção em lote devido à sua composição ou fórmula. O uso da produção em lote, permite às empresas farmacêuticas poderem produzir quantidades específicas de um determinado produto e, em seguida, ajustar suas prioridades e/ou definições (“setings”) de produção em consonância com exigências/alterações impostas pelos diferentes clientes/mercados.

Contabiliza-se que no geral, a Indústria Farmacêutica perca cerca de US \$50 bilhões por ano devido à ineficiência geral do processamento em lote - seja devido a restrições de tempo, perdas associadas ao transporte, à contaminação ou despesas com um “recall” (reprocessamento). A Produção contínua pode ser uma solução potencial para este problema.

A fabricação contínua de produtos farmacêuticos é mais eficiente em termos de tempo e utilização plena de recursos produtivos, reduzindo as necessidades de energia, ajudando a aumentar a produtividade e reduzindo a quantidade total de desperdícios. O risco de erro humano também é reduzido porque o processamento contínuo significa que menos pessoas estão envolvidas no processo de produção do início ao fim. O desafio da produção contínua está na

redução do tempo inicial gasto na configuração dos “setings” (definições) das linhas de produção, que uma vez ultrapassados, a linha funcionará sistematicamente, com índices de produtividade aumentados, e desperdício reduzidos. Importa assinalar que qualquer erro na produção continua poderá ser incremental (exponencial) podendo afetar grandes quantidades de produto, o que é inerente a este conceito.

A Fabricação contínua de medicamentos oferece vantagens significativas que economizam tempo de desenvolvimento e garantem um abastecimento comercial mais rápido, onde nos últimos anos, tem ganho força apresentando-se como solução para a pressão crescente sobre os fabricantes de medicamentos para reduzir o tempo e os custos de desenvolvimento (usando o mesmo nível de recursos: o mesmo equipamento para desenvolvimento e produção em escala comercial, e menos API), e para garantir o fornecimento robusto de produto de qualidade (por meio de estratégias mais eficientes de controle de processo). A fabricação contínua é, portanto, adequada para a produção de medicamentos de precisão e aqueles com designações de terapia inovadora. No entanto implica geralmente a produção de maiores quantidades e a alocação da linha de produção a um único produto.

3.B.2. O Programa de Fabricação Contínua da Hovione,

Uma unidade de última geração para fabricação contínua de medicamentos está instalada na unidade da Hovione em New Jersey (USA) e em operação desde o final de 2017. A unidade permite a produção contínua de comprimidos por meio de compressão direta, granulação seca ou húmida e modos de granulação. As etapas contínuas incluem mistura, granulação húmida e seca, secagem em leito fluido, formação de comprimidos e operações de revestimento. Uma estratégia de controle eficiente é assegurada pelo uso de Tecnologias Analíticas de Processo (PAT) em vários pontos, imbuídas no próprio sistema de controle e com vários níveis. O teste de fornecimento em tempo real (denominado por RTRt) e a rastreabilidade do material utilizado são garantidos por meio do uso de instrumentação de processo.

O desenvolvimento do processo é feito na mesma escala do fornecimento comercial e segue uma abordagem de Qualidade pelo Projeto (QbD). O uso de PAT e um sistema de controle avançado resulta em dados significativos que podem ser usados para melhor compreender a relação entre os atributos de qualidade desejados e os parâmetros de processo e atributos de matéria-prima; sendo que desta forma são obtidos “layouts” mais eficientes e que adicionam maior valor ao processo global.

Por suas características inerentes, a fabricação contínua permite passar do pó ao comprimido em questão de horas, em vez de dias ou semanas. A produção em uma operação contínua num determinado local tem implicações importantes ao garantir o fornecimento mais rápido de materiais clínicos, contribuindo assim para a redução geral no tempo de desenvolvimento.

A operação em contínuo apresenta maior qualidade e melhor consistência, o que se reflete usualmente em processos mais robustos, pois ao invés de lidar com estados transitórios, o sistema de controle precisa apenas garantir o estado estacionário. Além disso, a monitorização

e controlo “online” garantidos pelo uso de PAT, modelação e o sistema de controle avançado, resulta em menor variabilidade e, portanto, entrega de produto mais consistente.

3.B.3. QbD (Quality by Design),

O uso de medição online e em tempo real de parâmetros de processo e atributos de qualidade garante dados mais ricos, ou seja, maior quantidade de dados o que é mais significativo, fazendo ainda uso de quantidades menores de API. Por meio de procedimentos adequados de análise multivariada de dados e pelo uso de modelação mecânica e estatística com suporte de dados, as relações entre as entradas do processo (atributos das matérias-primas, parâmetros do processo) e as saídas do processo (atributos críticos de qualidade) são mais fáceis de estabelecer. Consequentemente, a disponibilidade de maior quantidade de informação e de informação mais crítica contribuem para a existência de evidências mais claras para a consistência da qualidade do processo e consequentemente do produto.

Outro impulso para aumentar a adoção de estratégias de Produção Contínua provém do FDA. A agência tem incentivado a adoção da Produção Contínua desde 2004 e tem sido cada vez mais ativa sobre o assunto, referindo-o em várias conferências como indicado por Kinematics, (2022). O congresso também apoia esta inovação; proposta em 2015, exigiria que o FDA apoiasse o desenvolvimento e a implementação da Produção Contínua de medicamentos e produtos biológicos como uma das várias abordagens para acelerar o desenvolvimento e a comercialização de medicamentos.

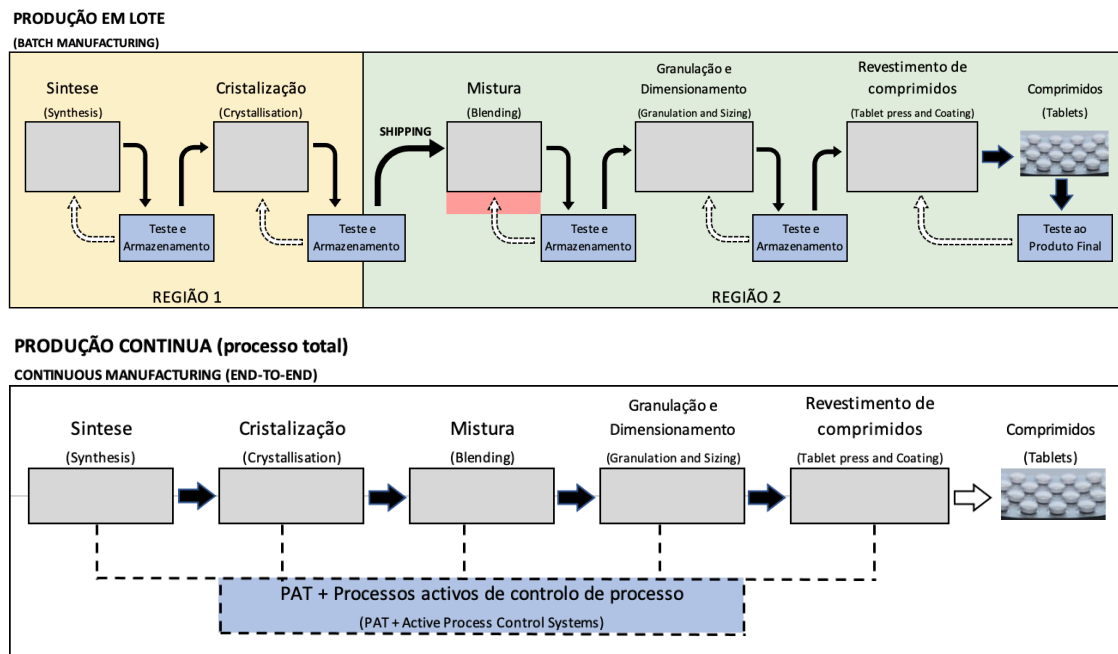


Figura 15: Fluxos sintéticos e comparativo entre Produção em lote e Produção contínua

Ainda assim o método de produção mais utilizado pela Hovione é a produção em lote (“batch”). O método de produção em contínuo encontra-se em desenvolvimento, constituindo uma inovação que está a dar os primeiros passos.

Na Hovione a produção em lote (batch manufacturing) é o modo de produção predominante para a maioria dos produtos. O modo de produção em contínuo é minoritário, sendo a mais recente manifestação deste modo a recente linha de produção instalada numa das áreas produtivas no edifício B22.

3.C. Processo em estudo: Captisol,

3.C.1. O Captisol,

O processo Industrial em estudo é relacionado com a produção do excipiente denominado por CAPTISOL® produzido no edifício B15 da fábrica da Hovione Loures.

A propriedade do CAPTISOL® (nome comercial) é da Farmacêutica Ligand, tendo sido inventado e inicialmente desenvolvido por cientistas do Centro de Biociências Higuchi da Universidade de Kansas.

A tecnologia CAPTISOL® é usada para lidar com as limitações dos medicamentos comercializados atualmente, nomeadamente o facto de atualmente cerca de 70 a 90 % dos Fármacos em produção mundial apresentarem uma baixa solubilidade o que constitui uma limitação.

De acordo com a publicação Notícias de Engenharia Química 2010 (Instituto Superior Técnico, 2010) os problemas relacionados com baixa solubilidade são considerados o principal desafio no desenvolvimento de medicamentos na atualidade.

Foram já aprovados pela FDA e habilitados para uso do CAPTISOL® onze medicamentos diferentes que são comercializados pela Pfizer, Merck e Baxter International. O Captisol® pode ser incorporado em produtos para administração oral, oftalmológico, nasal, tópico e inalatório.

A aceitabilidade regulatória do CAPTISOL® é apoiada por extensos estudos clínicos e de segurança que demonstram seu excelente perfil de segurança sistêmica. Várias divisões da FDA avaliaram o pacote de dados e permitiram o uso de Captisol® em ensaios clínicos.

O Captisol® representa uma evolução face aos sistemas de formulação tradicionais em que para ingredientes farmacêuticos ativos (API) muito insolúveis e/ou instáveis possuíam uma combinação de solventes orgânicos, surfactantes e condições extremas de pH. Estas formulações podem precipitar após a injeção ou podem causar irritação e reações adversas. Às vezes, estas abordagens são inadequadas para solubilizar o agente ativo o suficiente para obter a formulação pretendida.

O CAPTISOL® torna mais solúvel os APIs neutros, catiónicos e aniónicos. As solubilidades aquosas aumentaram num fator de 10 a 25.000, dependendo do composto. Em contraste com outras tecnologias de solubilização de produtos ou sistemas de formulação tradicionais, a viabilidade e a eficácia da solubilidade do CAPTISOL® podem ser avaliadas rapidamente com alguns ensaios de laboratório simples, tornando célere o processo de pesquisa e desenvolvimento.

Normalmente, a farmacocinética e a farmacodinâmica inerentes ao fármaco não são afetadas pelo CAPTISOL®, no entanto, o início pode ser manipulado e a redução da dose pode ser observada em comparação com as formulações clássicas, tais como aquelas à base de co

solvente, emulsões ou suspensões. Após a administração, Captisol® é essencialmente eliminado facilmente por via renal. Concretamente o Captisol® é uma ciclodextrina exclusivamente modificada, protegida por patente (patentes americanas seguintes: 8,049,003, 8,410,077, 8,829,182, 8,846,901, 9,200,088, 9,493,582, 9,750,822, 10,040,872, 10,117,951, 10,202,468, 10,323,103, and 10,800,861), cuja estrutura química foi racionalmente projetada para maximizar a segurança e otimizar a interação para melhorar a solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade ou diminuir a volatilidade, irritação, cheiro ou sabor, melhorando significativamente a solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade, segurança e dosagem de ingredientes farmacêuticos ativos APIs (active pharmaceutical ingredients).

O Captisol® é uma molécula de formato circular com uma superfície externa hidrofílica e uma cavidade interna hidrofóbica. A superfície hidrofílica gera boa solubilidade em água e uma cavidade interna relativamente hidrofóbica fornece um ambiente favorável para moléculas de fármaco insolúveis em água. O Captisol® é um derivado de beta-ciclodextrina polianiónica com um sal sulfonato de sódio separado da cavidade lipofílica por um grupo espaçador de butil éter, ou sulfobutiléter (SBE). CAPTISOL® não é uma única espécie química, mas composto por várias estruturas poliméricas de vários graus de substituição e isômeros posicionais / regionais ditados e controlados em padrão uniforme por um processo de fabricação patenteado consistentemente praticado e aprimorado para controlar impurezas.

3.C.2. Processo Hovione para o Captisol (CX do edifício 15),

O Captisol® é produzido no edifício 15 na área utilizadora Exclusivos, na fábrica Hovione, situada em Sete Casas, Loures com a designação interna CX. O esquema de reação das moléculas de Captisol está representado na Figura 16.

O Projeto CX arrancou em Setembro de 2002 na fábrica da Hovione Loures (com a designação interna 17CX). A validação do processo foi realizada em 2004. O 17CX013F difere do 17CX01 na sua forma final, ou seja, o 3F é produzido e armazenado em solução e quando sujeito a secagem no spray Dryer SD1251 passa a 17CX01 O processo de fabrico do CX01, consiste na reacção de β -Ciclodextrina com 1,4-butano sultona (Sultona), formando o Captisol (SBEDC), conforme o esquema de reacção descrito anteriormente. Pretende-se que o produto final tenha em média entre 6,4 e 6,8 Sultonas ligadas a cada β -Ciclodextrina, podendo não aparecer β -Ciclodextrinas com 1 ou 2 Sultonas ligadas (normalmente são arrastadas nos passos de purificação, em particular na ultrafiltração).

O CX é composto por Sulphobutyl Ether Beta-Cyclodextrin Sodium Salt. É um *polyanionic beta-cyclodextrin derivative*.

O CX é produzido num primeiro estágio como uma solução aquosa de Captisol® com 48 a 52% em peso que é então armazenada em recipientes ISO a granel (vulgarmente denominados por IBC's). Segue-se o processo de secagem que ocorre no secador por pulverização FSD® (que combinam a tecnologia de pulverização e a de leito fluido num processo robusto em que a secagem e a aglomeração ocorrem numa única operação). Após o processo de secagem obtêm-se o Captisol® no seu estado final (em estado de pó seco).

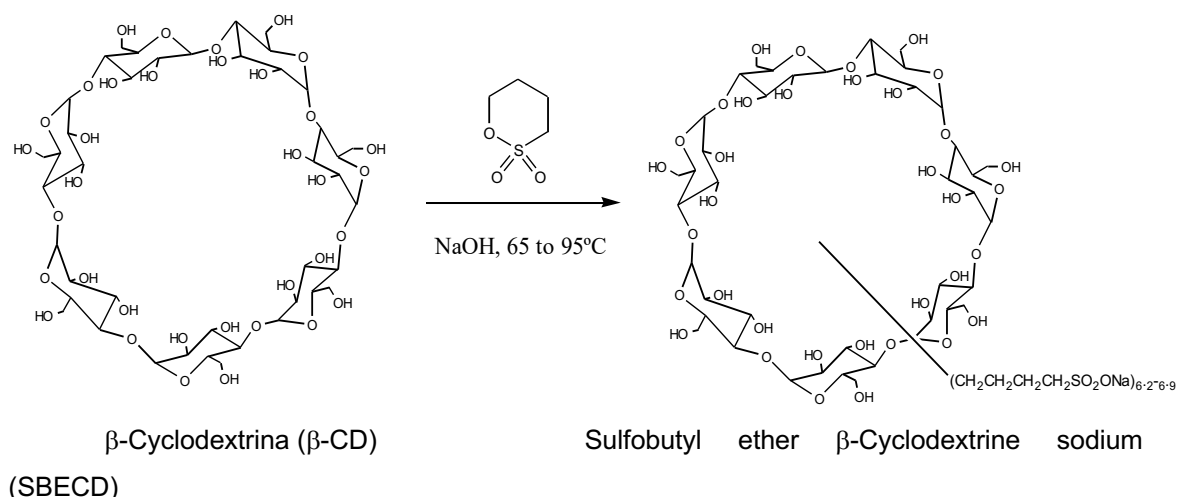


Figura 16: Esquema da reacção do Captisol (CX01); (moléculas).

A única diferença entre CX01 e CX02 é que um tampão de di-hidrogenofosfato de sódio diluído que é adicionado à solução, dando aproximadamente 250 ppm de tampão no produto final. Esta adição serve para estabilizar o pH do produto. Com esta adição do tampão o pH da solução é ajustado para 6,0 a 6,4 pH, preferencialmente 6,1 a 6,3 pH e a solução é seca por pulverização. O processo actual é o processo 2 (mais evoluído no que diz respeito ao aumento de eficiência conseguido face ao processo inicial, em virtude da utilização de um maior número de equipamentos, eliminado tempos mortos), em que o tamanho de lote é de 270 kg, o peso esperado de produto final varia entre 359,10 kg e 434,70 kg.

O Captisol buffered é um produto comercial exclusivo da Cydex-Ligand e já foi validado e fabricado pela Hovione desde março de 2013 nas instalações da Hovione Ireland Cork (HE).

3.C.3. O CX melhorado,

Durante os últimos anos, o teor de cloreto de sódio (NaCl) na solução aquosa de Captisol® tem sido altamente variável e, portanto, um parâmetro não controlado na totalidade, obrigando a interações durante o processo produtivo, e com impacto direto na qualidade do produto. A especificação do produto limita o teor de NaCl a um nível inferior a 1400 ppm, embora seja altamente desejável atingir um teor inferior a 500 ppm, pois permite um maior número de aplicações com novos fármacos que requerem baixos níveis deste sal. Na figura 16 apresenta-se o diagrama de fluxo deste processo.

Na verdade, um baixo nível de teor de NaCl não está a ser totalmente alcançado com o processo de fabricação atual. Para tanto, foi realizado um estudo de otimização do processo com o objetivo de controlar o teor de NaCl na solução de Captisol® e diminuí-lo até o nível desejado (NaCl <500 ppm).

Partindo do processo inicial (simplificado) indicado na Figura 17, e evoluindo até ao processo melhorado visível na Figura 18, resultante da evolução do processo inicial, a quantidade de água de lavagem das colunas de carvão (no passo 1000) passou de cerca de 300 L para duas

lavagens com 500 L de água purificada cada, o que permitiu obter um aumento dos rendimentos finais.

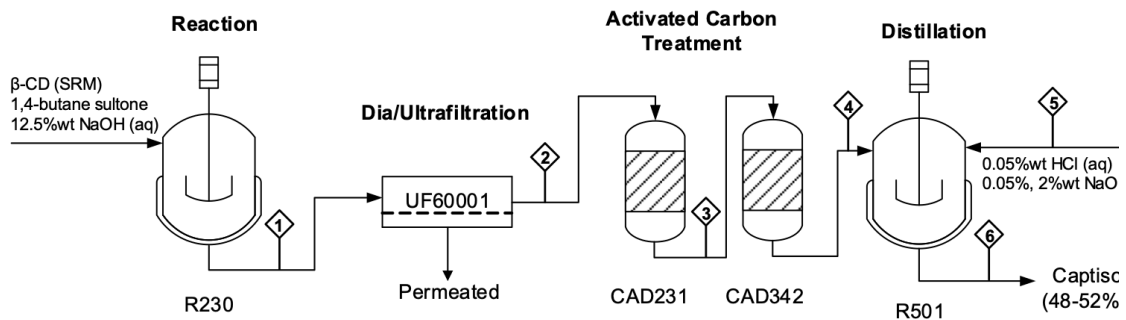


Figura 17: Diagrama de fluxo inicial, para produção de Captisol (CX); (produto armazenado em solução).

Descreve-se de seguida o processo de fabrico do Captisol com ênfase nas variáveis de controlo que se consideram críticas pois definem a eficácia de produção e as características finais do produto.

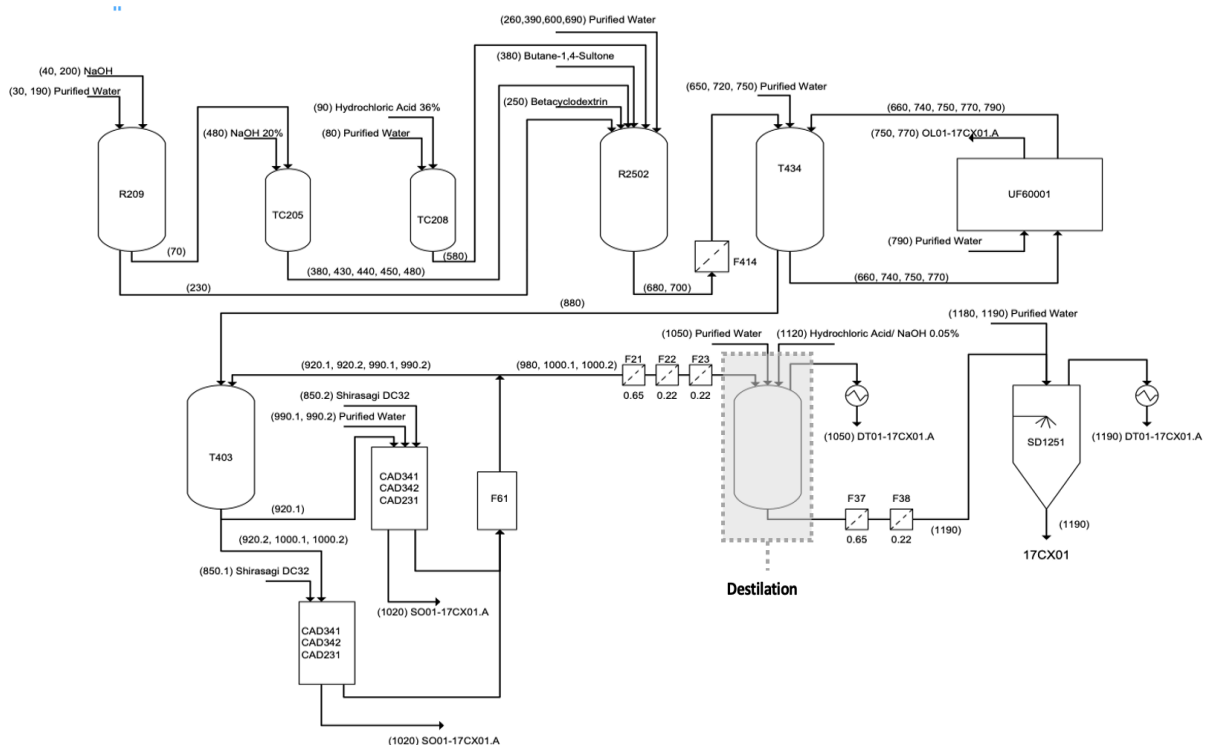


Figura 18: Diagrama de fluxo melhorado, para produção de Captisol (CX).

3.C.4. Processo de fabrico do Captisol – variáveis de controlo críticas,

Este texto foi adaptado do manual de processo (BPR – Batch production recipe) do CX01 e pretende suportar as relações entre as variáveis de controlo e a sua influência na produção do CAPTISOL.

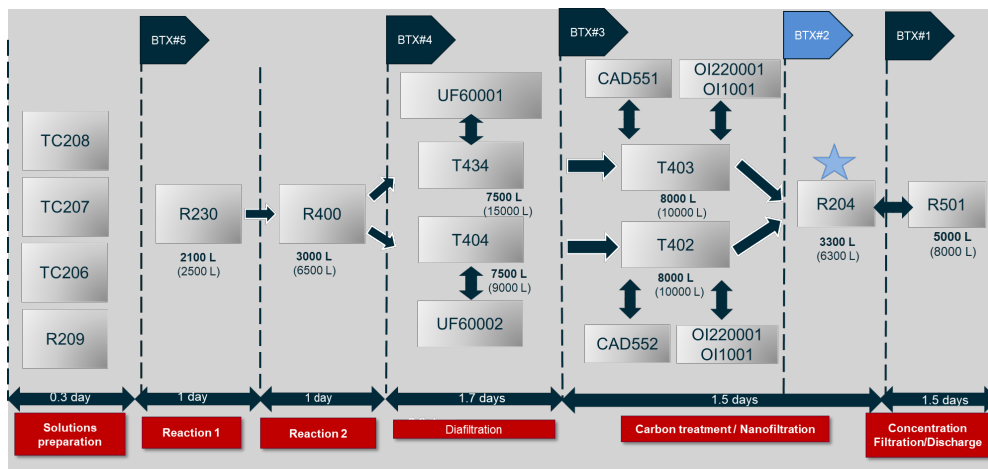


Figura 19: Fases do processo genéricas. (adaptado de documento interno da Hovione).

O Captisol é, como já referido, um *polyanionic beta-cyclodextrin derivative* utilizado para aumentar a solubilidade de alguns medicamentos. Na Hovione este produto têm associado o código CX01. Para a sua produção, faz-se reagir a β -ciclodextrina com a 1.4-butano sultona em meio básico e com aquecimento como se mostra na figura seguinte

O produto final pretendido tem em média 6.4 a 6.8 sultonas ligadas a cada β -ciclodextrina. Compostos com menor número médio de β -ciclodextrinas ligadas são retiradas nas fases de purificação que ocorrem posteriormente.

Para a produção de Captisol usa-se um lote de 270 kg β -ciclodextrina esperando-se obter entre 350 kg a 434 kg de produto, ou seja, um acréscimo de 133 % a 161 % de massa face à massa de β -ciclodextrina inicial. O reagente 1.4-butano-sultona é utilizado com um ligeiro excesso pelo que o controlo da sua quantidade não é crítico. A avaliação da massa inicial de β -ciclodextrina no reator e a respetiva incerteza terão impacto na quantidade de produto a obter pelo que é importante o controlo de massa no reator. A β -ciclodextrina é adicionada à solução de NaOH (12.5 % w/w) previamente preparada. Pretende-se a dissolução completa da β -ciclodextrina pelo que se ajusta a temperatura do reator entre 65 °C a 70 °C. Após a dissolução completa da β -ciclodextrina é então adicionada a 1,4-butano sultona mantendo a temperatura da reação entre 65 °C e 95 °C, mas preferencialmente entre os 65 °C e os 75°C. A falha do controlo de temperatura (temperaturas inferiores a 65 °C) implica um menor grau de substituição da 1.4-butano sultona na β -ciclodextrina o que provocará uma rejeição do produto. De realçar, por outro lado, que temperaturas superiores a 90 °C provocam a degradação da sultona inibindo a produção do produto pretendido e implicam também a rejeição do mesmo. Haverá também a salientar que esta é uma reação exotérmica o que evidencia a necessidade de um bom controlo de temperatura. Uma outra variável a controlar é o pH que deverá estar na gama 9-10. O seu ajuste deverá ser mantido através da leitura do pH

da mistura reacional é compensado com a solução de NaOH, se necessário. O pH é uma variável crítica do sistema e o seu valor é controlado com a medida de pH em amostras do meio reacional retiradas do reator.

O valor de pH é medido com um instrumento laboratorial de medição de pH que é comparado com o valor medido pela sonda (ou instrumento de medição) no interior do reator. Esta sonda pode apresentar uma baixa fiabilidade devido ao contacto prolongado com o meio reacional orgânico pelo que o valor de pH é sempre controlado por comparação com o instrumento de medição de laboratório.

Para a obtenção de um produto conforme é essencial que o controlo da temperatura, pressão, massa e pH no destilador / evaporador sejam controlados. A concentração mássica final é controlada por análise de Karl Fischer (KF).

O controlo da temperatura entre 65 °C e 75 °C e do pH entre 9 e 10 é fundamental devido à potencial perda de lote devido ao comportamento exponencial da dependência da reação destes dois fatores (pH e temperatura, como referido). Situações ocorreram em que o pH desceu repentinamente para 2 devido a deficiente controlo de temperatura resultando em inutilização ou re-fabricação do lote em produção.

Por outro lado, e para se completar a reação, é necessário manter o pH entre 9 e 10 e a temperatura entre 65 °C e 75 °C enquanto se adiciona o remanescente da solução de NaOH. Esta adição é lenta devido a tratar-se de um processo exotérmico em que o controlo da temperatura é essencial.

O reator onde ocorre o processo de destilação é mantido 6 horas em agitação, a uma temperatura entre os 65 °C e 75 °C e com pH entre os 10 e 14. No final adiciona-se uma solução de NaOH (20 % w/w) para destruir a sultona que não reagiu. O reator é mantido com a temperatura controlada até à remoção da sultona o que é confirmado por análise GC. O teor de sultona residual final não deve ultrapassar 20 ppm segundo as especificações.

No final da reação o produto é submetido a diversos passos de filtração. A solução reacional é ultrafiltrada através da passagem da solução por diversos filtros. A solução passa também por filtros de carvão para a remoção de substâncias e endotoxinas que se formam durante a reação. É também removida a eventual sultona que não reagiu no processo. Os processos de filtração, ultrafiltração e diafiltração são realizados em diversos filtros como objetivo de remover impurezas, reagentes usados em excesso e produtos indesejados que se formam no processo.

Na etapa final de concentração do produto este é destilado/evaporado no reator R501/R10001 para se obter um produto final com uma concentração mássica entre 48 % e 52 %. Nesta operação são controladas as variáveis: temperatura (na base, no topo, e no circuito térmico do reator), pressão (do reator), peso (do reator) e valor de pH (do reator).

Pretende-se operar entre 65 °C e 72 °C e com o reator a atingir um peso final de 550 kg. O controlo de da variável pressão está intimamente ligado ao valor da temperatura e o seu controlo é essencial para evitar a formação de espuma no reator.

A concentração mássica final é controlada por análise de Karl-Fischer (KF). Quando se compara o intervalo de concentração mássica final pretendida, entre 48 % e 52 % podemos afirmar que o erro associado à análise KF é desprezável. Efetivamente a performance deste método de análise

está referido nos documentos internos Hovione como tendo uma precisão de 1 % do teor em água. O nosso teor mássico será então entre $(48 \pm 0.5)\%$ e $(52 \pm 0.5)\%$.

Da descrição efectuada do processo, constatamos que para obter a concentração final desejada das variáveis mais importantes a controlar são: a pressão, a temperatura e o peso do reator. Estas variáveis têm um impacto direto na evaporação da água do meio reacional (Pressão e Temperatura) e na concentração percentual mássica da solução do produto (peso do reator). O pH é uma variável que é ajustada de acordo com as especificações do cliente.

Embora não seja determinante no controlo do processo, o pH é uma variável crítica pois fundamentalmente dela, e também de outras (não tão fundamentalmente) depende a aceitação ou não do produto pelo cliente.

3.D. Cálculo da Incerteza de medição no processo em estudo,

Para o processo em estudo o cálculo de incertezas de medição incidirá na Unidade Produtiva de Captisol com a designação técnica R10001 ou R501 (nome antigo) que é um reator com capacidade máxima de 10000 Litros instalado no edifício B15 do complexo industrial de Loures. Este reator foi construído pelo fabricante DIESEL, GmbH com o número de série 96-18-2337 fabricado em 1996 com uma massa de 4950 kg, volume interno máximo de 11950 L, intervalo de pressão de operação de -1 bar até 3 bar; intervalo de temperaturas de operação entre -22 °C e 150 °C. Podemos constatar nos dois diagramas anteriores que a linha de produção do Captisol® é constituída por vários equipamentos com funções diferentes, estando instalado em cada um deles diversos instrumentos que efetuam a medição de diversas grandezas físicas, conforme descrito no ponto anterior.

	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
Application to	Product / Process critical instruments (Pd /Pc), Cleaning critical instruments and Analytical instrument / equipment	Safety critical instruments (Sc)	Other process related instruments (not Pd nor Pc) and Environment critical instruments (Ec)	Non critical (Nc)
Calibration frequency*	Maximum 1 year	Maximum 1 year	Maximum 2 years	No established frequency
Calibration procedure required?	Yes			No
Deviations	Results outside acceptance criteria and calibrations performed outside tolerance dates require a deviation as per deviation procedure [13]	Deviations are not required. Comment of the results on the calibration record form by the area executing calibration		N/AP
Standard used	Traceable to reference standard			

* calibration frequencies above the allowed limit for each level may be established depending on the type of instrument, historical data as per Site internal procedures, manufacturer and/or calibration service providers recommendations. The new frequency should be approved by QAU.

Figura 20: Definição de níveis de criticidade de instrumentos de medição. Extrato do procedimento HQ.CCO.COP010, Hovione)

Para este trabalho as fronteiras (“boundaries”) da cadeia de medição a considerar é delimitada pelos instrumentos instalados diretamente no reator R1000, e que efetuam a medição das

variáveis mais críticas ao processo em estudo. Na Hovione existem 4 níveis de criticidade para instrumentação (de 1 a 4) sendo que os instrumentos alvo deste trabalho possuem criticidades entre 1 (nível mais elevado, ou nível mais crítico) e 4, perçetíveis na tabela presente no procedimento HQ.CCO.COP010 cujo extrato é representado na Figura 20:

A instrumentação de criticidade 1 é crítica para o produto e/ou processo e/ou processos de limpeza, possuindo uma frequência de calibração de até um ano (um ano no máximo ou menos), sendo que apenas para este nível mais elevado de criticidade de instrumentos são abertos Desvios (nome para os processos de Descrição e/ou Investigação de desvios a procedimentos, na Hovione) no caso de estarem fora do Erro Máximo Admissível especificado ou não de acordo com o procedimento HQ.CO.SOP126 que é aplicável a todas as operações e processos que tenham relação com Qualidade e relacionado com a Gestão de Desvios, que são de forma sintética eventos não planeados e/ou não previstos em procedimento, que impliquem ações preventivas, corretivas e de melhoria.

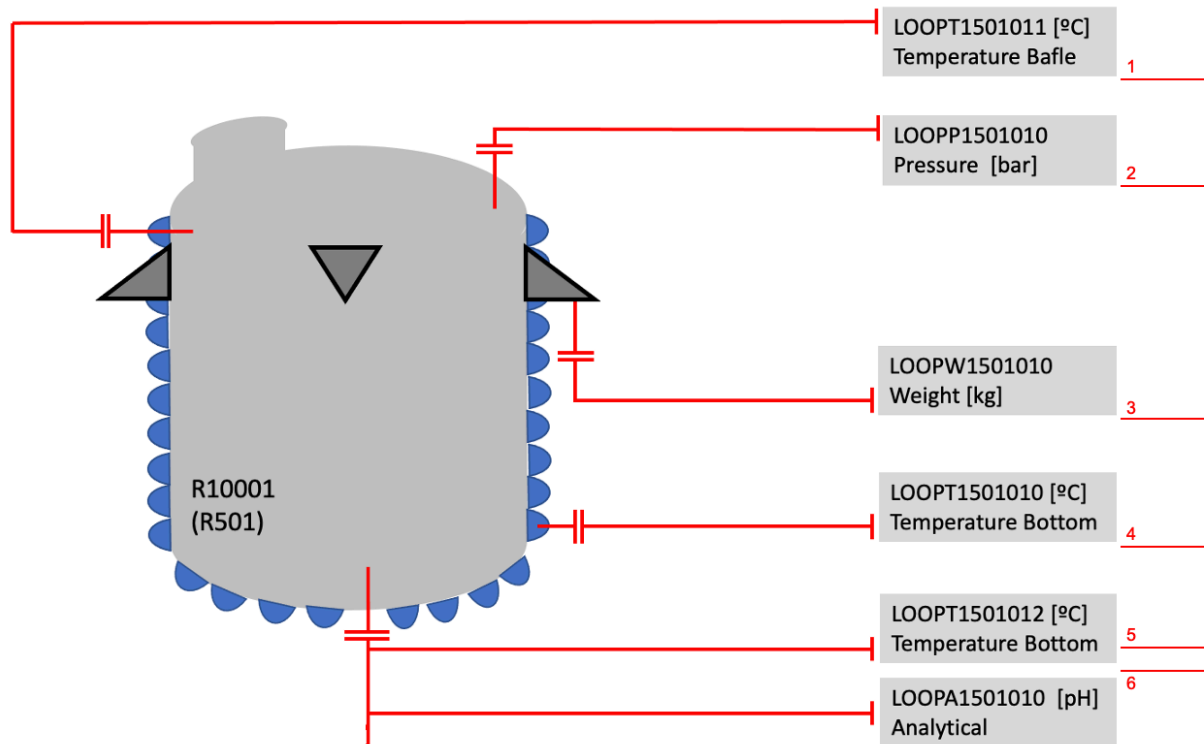


Figura 21: Reator R10001 / R501 com as cadeias de medição ou LOOP's alvo do estudo deste trabalho, representadas.

Os instrumentos de criticidade 1 instalados no reator em estudo, e que são considerados pelos engenheiros de processo desta linha de produção como sendo os mais relevantes (ou críticos) são das grandezas físicas: Temperatura (medição em graus celsius), Pressão (bar), Peso (quilograma), e analítico (pH). Cada grandeza física indicada possui a sua própria cadeia de medição (ou LOOP) constituída por um conjunto de instrumentação diversa que agregada permite medir a grandeza física proposta, efetuar o tratamento dos dados e apresentação na sala de controlo do valor medido.

As fronteiras (boundaries) de cada cadeia de medição foram definidas de acordo com os seguintes critérios hierarquizados:

1. Relevância para o processo indicada pelos engenheiros de processo desta linha de produção, com base nas variáveis decisão que mais influem no processo e consequentemente na qualidade do produto;
2. Instrumentos diretamente instalados no reator R10001/R501 que é uma das unidades produtivas constituintes da linha de produção do Captisol;
3. Cadeia de medição (ou LOOP) de cada um dos instrumentos selecionados;

Como resultado final da aplicação dos critérios hierarquizados anteriores foram consideradas as cadeias de medição representadas na Figura 21.

- (a) LOOPT1501011 (Temperatura do defletor ou quebra ondas, também designada por *baffle temperature*);
- (b) LOOPP1501010 (Pressão do reator);
- (c) LOOPW1501010 (cadeia de medição do peso do reator);
- (d) LOOPT1501010 (Temperatura de fundo do reator, instalada na válvula de fundo do reator, também designada por *Bottom temperature*);
- (e) LOOPT1501012 (temperatura do circuito térmico); e
- (f) LOOPA1501010 (cadeia de medição analítica para medição de pH). A temperatura de fundo do reator dá-nos a temperatura do líquido, e a temperatura do defletor ou quebra-ondas (LOOPT1501011) dá-nos informação sobre a solução que se encontra em estado gasoso no reator.

O cálculo de Incerteza de medição incidu nas grandezas físicas críticas Temperatura, Pressão, Peso, e analítico de pH. Para cada uma destas grandezas foi calculado valor de incerteza de medição final. Teremos, portanto, um valor de incerteza de medição para a Temperatura, Pressão, Peso e pH com um valor quantificado. Para se efetuar este cálculo seguiu-se um fluxo de informação de onde se parte das especificações de cada um dos elementos constituintes do LOOP ou cadeia de medição da Temperatura, após o qual são identificadas as grandezas de influencia que nos proporcionam aceder às fontes de incerteza de cada uma destas grandezas, para as quais é apurada o tipo de incerteza (Tipo A ou B), o tipo de distribuição estatística, o cálculo da sua contribuição por intermédio da função estatística que a tipifica, o coeficiente de sensibilidade ou peso para o cálculo total final, a variância, o número de graus de liberdade associados à distribuição estatística, o valor dos graus de liberdade finais e totais para todas as grandezas de influencia agregadas, e por fim o cálculo da incerteza padrão, do coeficiente de expansão K e da incerteza expandida. Este cálculo será explicado em maior detalhe no capítulo 4, sendo que existirá uma iteração como a descrita para cada grandeza física em estudo.

3.D.1. Nota explicativa à estratégia de Cálculo,

Para a obtenção de um valor numérico correspondente ao valor de uma incerteza de medição, são necessários vários passos metódicos que explicaremos seguidamente. O primeiro passo consiste na escolha do equipamento e respetiva cadeia(s) de medição a considerar. Neste sentido foi efectuada uma pesquisa no sistema SAP (extrato na Figura 22 e Figura 23), sistema de informação utilizado para o universo de equipamentos instalado na Hovione, Loures e foi escolhida Unidade Produtiva R10001 também designada pelo nome antigo R501 por fazer parte da linha de produção do produto em estudo.

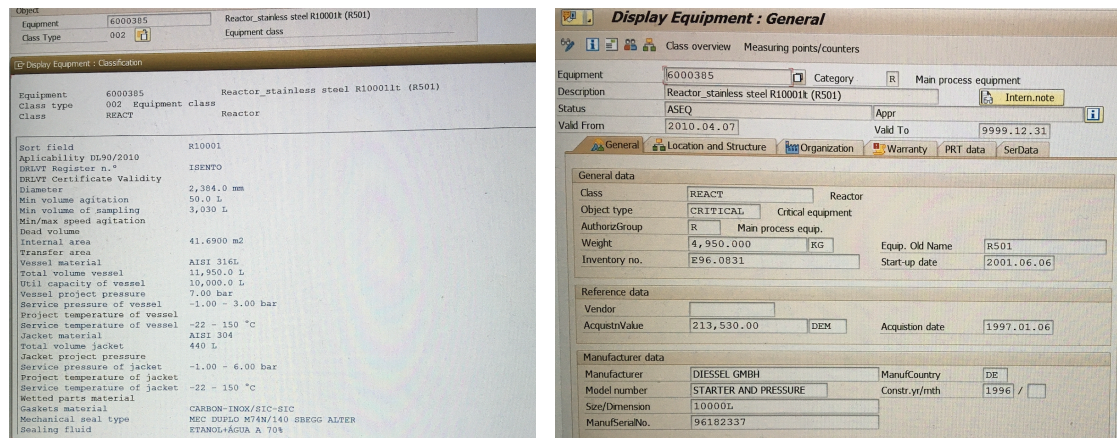


Figura 22: Sistema de informação SAP: informação técnica do reator R10001.

Esta unidade é um reator com 10000 litros de capacidade como já descrito de forma exaustiva no ponto 3.4. anteriormente. Este reator é onde ocorre o processo de destilação, estando integrado na linha de produção do produto CH constituída por cerca de dezena e meia de Unidades Produtivas (equipamentos) similares à que se encontra em estudo, onde cada uma possui variada instrumentação instalada.

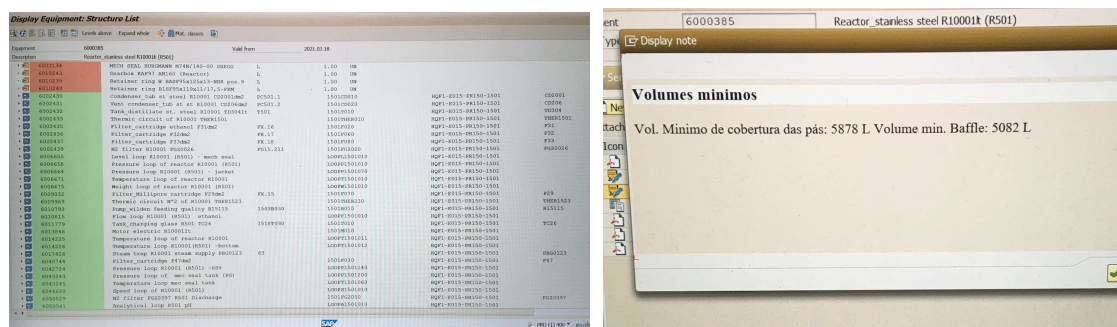


Figura 23: Sistema de informação SAP: “Arvore” ou “structure list” e outra informação relevante do Reator R10001.

O estudo de toda a linha de produção seria muito extenso, repetitivo sem adição de aspetos novos no que diz respeito à metodologia e conclusões, pelo que para o âmbito deste trabalho se optou pelo estudo apenas desta unidade produtiva (R10001/R501) e da instrumentação considerada crítica por quem opera e é responsável por esta linha de produção. Como fronteiras

("boundaries") do sistema em estudo foi considerada a instrumentação que está ligada diretamente ao reator em primeira linha (linha direta sem intervenção de outro instrumento).

Assim, consideraram-se três temperaturas do reator: as temperaturas de fundo, de topo, ambas com função de instrumentos de medição, e uma temperatura do circuito térmico, cuja função deste instrumento é efetuar medição e também controlo. Consideraram-se ainda a cadeia de medição de Pressão, de Peso, e de pH todas relacionadas com grandezas físicas críticas para o processo em estudo.

O sistema de informação SAP utilizado pela Hovione possui informação sobre a marca, modelo, numero de série, data de início de operação, dimensões, capacidade, peso, área interna, pressões máxima e de operação, intervalo de temperatura de operação, material de que é constituído, a arvore desta Unidade Produtiva onde constam todos os instrumentos instalados, equipamentos instalados (unidades AVAC, unidades de filtração, bombas, entre outros) e consumíveis (filtros, o-rings ou anéis de vedação, empanques entre outros).

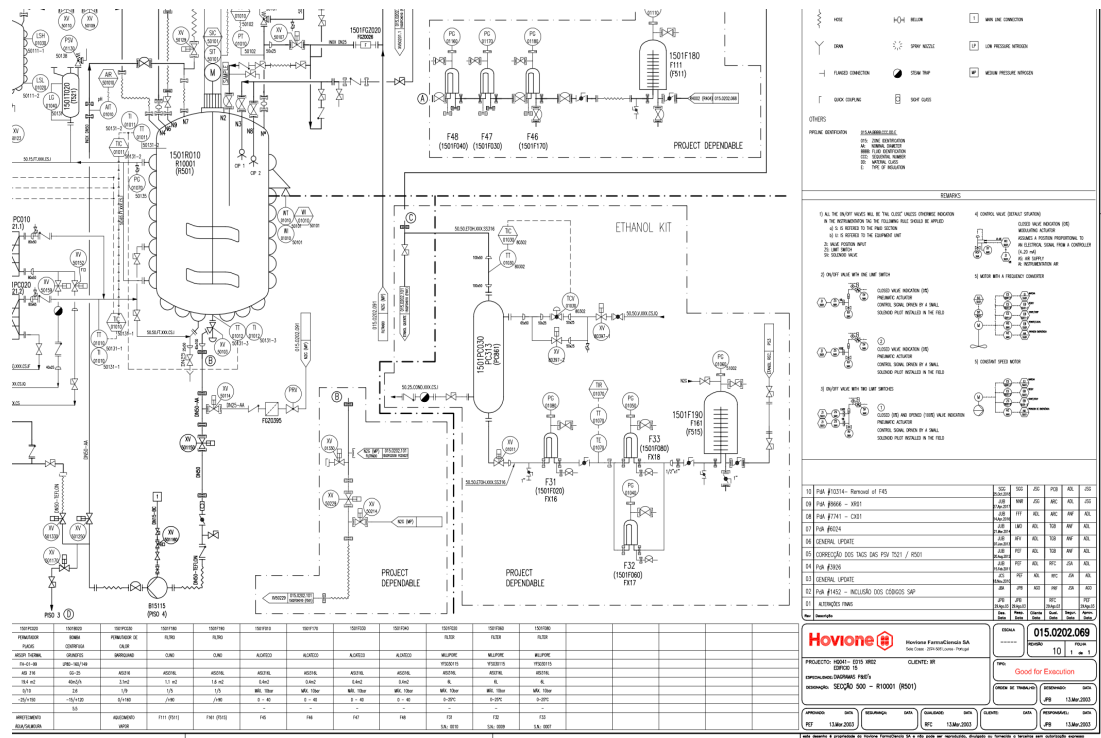


Figura 24: PI&D do reator R10001 / R501 (extrato).

A informação presente no sistema de informação SAP é complementada pelo diagrama de tubagem e instrumentação (designado por P&ID: piping and instrumentation diagram) representado na Figura 24, e que possui a interligação dos equipamentos de processo e a instrumentação utilizada para o controlar, que utiliza uma nomenclatura e simbologia própria (por exemplo a norma ISA: International Society of Automation) que estabelece os símbolos gráficos para identificação dos instrumentos, equipamentos e instrumentação usados para medição e controlo, utilizando um sistema de designação e codificação normalizados.

CAPITULO 4 | Trabalho proposto

4.A. Resultados do cálculo de Incerteza,

Para o trabalho proposto foi calculada e avaliada a Incerteza de medição para a operação de Destilação / Evaporação do Captisol do reator R10001 / R501, para os instrumentos de medição com diversas grandezas físicas. Este reator é utilizado na produção de Captisol no edifício 15 das instalações da Hovione, Loures.

Os instrumentos selecionados medem as grandezas físicas: Temperatura, Pressão, pH e Peso consideradas as variáveis críticas para este processo produtivo. A seguir poderemos visualizar o diagrama ISHIKAWA que resume o método utilizado para determinação das grandezas de influência (ou fontes de incerteza) para cada um dos instrumentos sobre os quais incide o trabalho proposto.

Na Hovione são realizadas calibrações acreditadas sempre que possível, mas não mandatárias de acordo com as normas que regem o setor farmacêutico, e no caso de não existir disponibilidade técnica no mercado. Os padrões utilizados são calibrados por laboratório acreditado. As calibrações são efectuadas por laboratórios de metrologia subcontratados (outsourcing) e por equipas internas de instrumentação para as grandezas de pressão e temperatura.

Os resultados destes ensaios / calibrações / verificações metrológicas são efetuadas considerando os critérios Hovione previamente estabelecidos em ato de Qualificação inicial dos instrumentos (fase de projeto e instalação inicial de equipamentos e instrumentos). Quando um instrumento é colocado em uso na Hovione, passou previamente por este processo de Qualificação, onde as equipas da Engenharia-Qualificação, Área Utilizadora e Garantia da Qualidade definiram e validaram especificações e critérios em equipa, de acordo com os requisitos exigíveis para o processo produtivo onde serão instalados.

Aquando da verificação dos resultados, a Incerteza de medição é sempre considerada, caso esteja disponível (o que é desejável) nos certificados de calibração emitidos por entidades acreditadas. O critério de aceitação pré-definido é disponibilizado no sistema de informação SAP utilizado pelas equipas da Manutenção, Metrologia e Engenharia da Hovione, Loures. O critério definido em Ação de Qualificação corresponde à majoração da exatidão de medição da cadeia de medição que constitui o instrumento, que inclui o valor da incerteza conhecida. O cálculo exato do valor da Incerteza em Indústria é complexo devido ao elevado número de variáveis de influência que têm de ser equacionadas, bem como à variabilidade associada às equipas de trabalho, forma como a calibração é feita e alterações implementadas aos sistemas por necessidade de processo, avaria, ou de melhoria. Adicionalmente teria ainda que ser calculado de forma continua, as variações que ocorrem aquando da execução da calibração de um instrumento, sendo disto exemplo: o operador que muda, o local onde a calibração é efectuada

(instalação, ou nos vários laboratórios de metrologia internos (são mais do que um) ou ainda se a calibração é realizada em laboratório de metrologia externo, onde as condições e consequentemente as incertezas são diferentes. Temos ainda que a mudança de instrumentos de uma instalação para outra poderia implicar o recálculo, (por termos especificações do instrumento ligeiramente diferentes ou as mudanças nas variáveis associadas à sua instalação). Assim, na Indústria esta ambiguidade é traduzida na especificação por via de majoração, o que permite a operacionalidade das mais de 10000 cadeias de medição existentes na fábrica de Hovione, Loures.

Sendo verdade que o cálculo exato e específico da Incerteza aumentaria o conhecimento e a certeza relativas aos valores a utilizar no ato de avaliação e verificação dos resultados das calibrações efectuadas, permitindo porventura evitar alguns desvios motivados por erros que se encontrem na vizinhança matemática do critério de aceitação, a verdade é que a majoração utilizada para a definição dos critérios permite um nível muito alto de eficiência, e a produção de produto dentro de especificação e com uma qualidade muito alta. Isto deve-se ao facto de existir uma distância ampla entre o critério ou tolerância utilizada para avaliação dos processos de produção, que é muito maior do que o critério definido para os instrumentos de medição. Calcular a incerteza para um número elevado de variáveis e fontes de incerteza diferentes com as consequentes alterações devido à realidade dinâmica presente na Indústria Farmacêutica, levaria a ter de dimensionar um departamento de Metrologia e alocação de uma equipa dedicada e de número de elementos elevado, bem como avançar para uma perda de flexibilidade na dinâmica de *change of line* (*reconfiguração de linhas de produção multipurpose*), *revamping* (*ações de melhoria/correção a instalações*), bem como, arranque de novas instalações.

Para o processo CX completo são medidas as variáveis seguintes: Temperatura, Pressão, Agitação ou rotação, pH, condutividade/resistividade, Peso, Caudal, e Nível, das quais foram seleccionadas as variáveis críticas para o processo e na fronteira (*boundaries*) do reator: a Temperatura, Pressão, pH e Peso. Iremos de seguida apresentar cada uma das cadeias de medição (ou *LOOPS*)

Nos procedimentos existe o entendimento que aquando da referência à operação unitária de destilação, esta pode ser lida como evaporação apesar da diferença conhecida entre as duas operações unitárias referidas para processos referidos na literatura da Química clássica. Evaporação é um processo onde evaporamos água ou outro solvente, de uma solução visando aumentar a sua concentração. Na Destilação separa-se por aquecimento, um líquido em fase líquida e a fase de vapor, aproveitando-se o vapor apenas ou ambos.

Após a apresentação do diagrama causa-efeito na figura 23 serão apresentadas cada uma das cadeias de medição (ou Loop – ciclos de controlo) do processo. Para cada um dos ciclos apresentados os equipamentos que o constituem, bem como a respetiva contribuição para a incerteza da cadeia de medição (Loop).

Nas cadeias de medição apresentadas a seguir, o valor de Incerteza final será apresentado com três casas decimais ou com três algarismos significativos (ISO80000-1). Alguns valores serão apresentados com um número de casas decimais variável e superior a três para facilitar a percepção da dimensão medida e calculada, das grandezas numéricas apresentadas, onde



algumas são de valor muito pequeno. Para que esta perceção seja mais eficaz tomou-se a decisão de representar a informação desta forma ao invés do uso da notação científica.

O Diagrama Ishikawa apresentado na Figura 25 congrega de forma esquemática o estudo efetuado para levantamento das fontes de incerteza associados a cada componente, instrumento e cadeia de medição, sendo indicado no retângulo a cor vermelha o valor final de incerteza expandida obtido. O diagrama Ishikawa (também designado por *"Fishbone"*) é muito utilizado para representar as fontes de incerteza por ser de fácil perceção. Neste diagrama é igualmente perceptível a complexidade associada ao número elevado de fontes de incerteza, especificações que envolvem todo o cálculo até à obtenção do valor final da incerteza expandida.

4.A.1. Diagrama Ishikawa da operação em estudo:

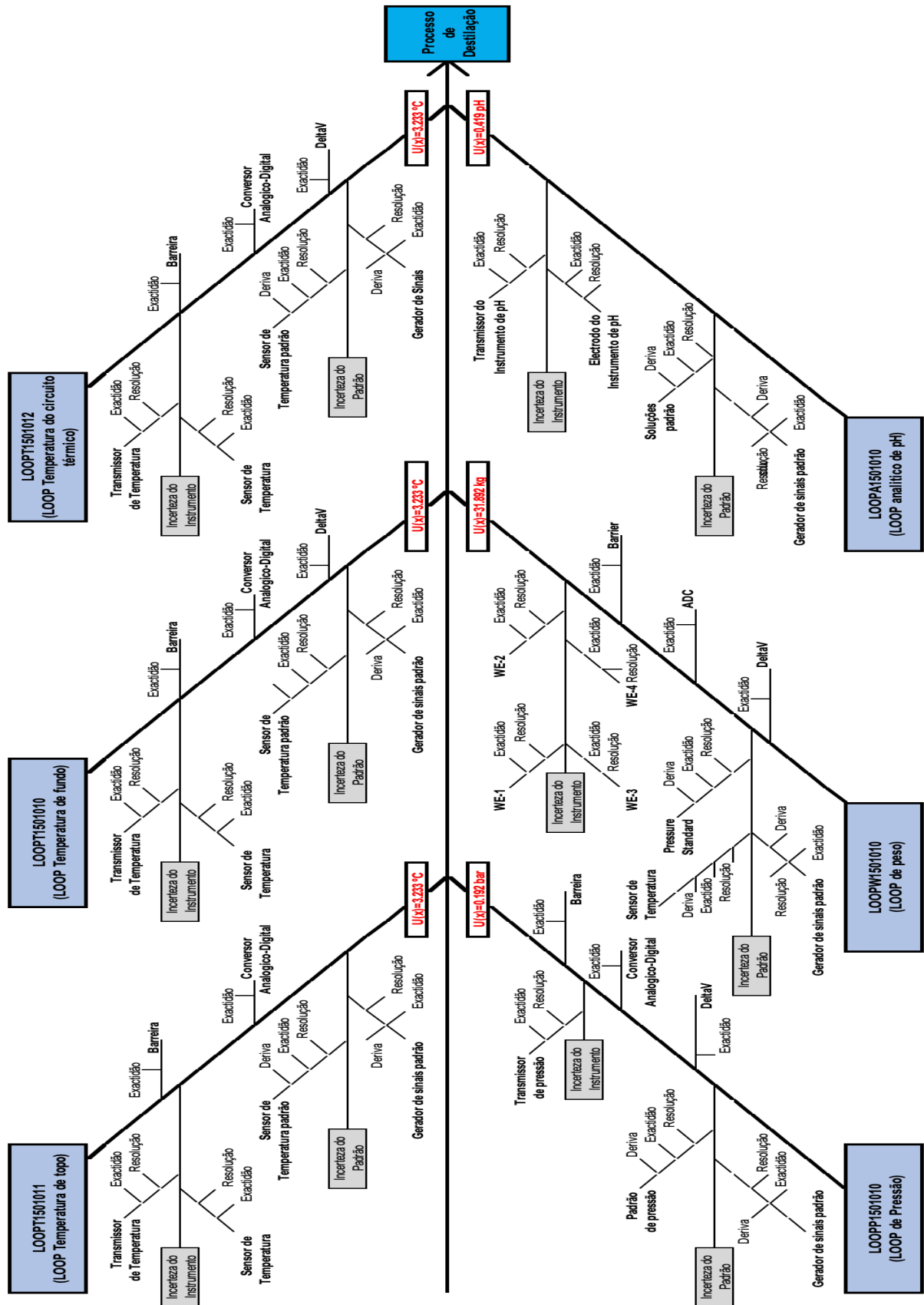


Figura 25: Diagrama Ishikawa representativo das fontes de Incerteza em estudo.

4.A.2. Cadeia de medição da Temperatura de Topo - (LOOPT1501011),

A cadeia de medição da temperatura de topo ou do quebra-ondas (baffle) é constituída pelos elementos representados na Figura 26:

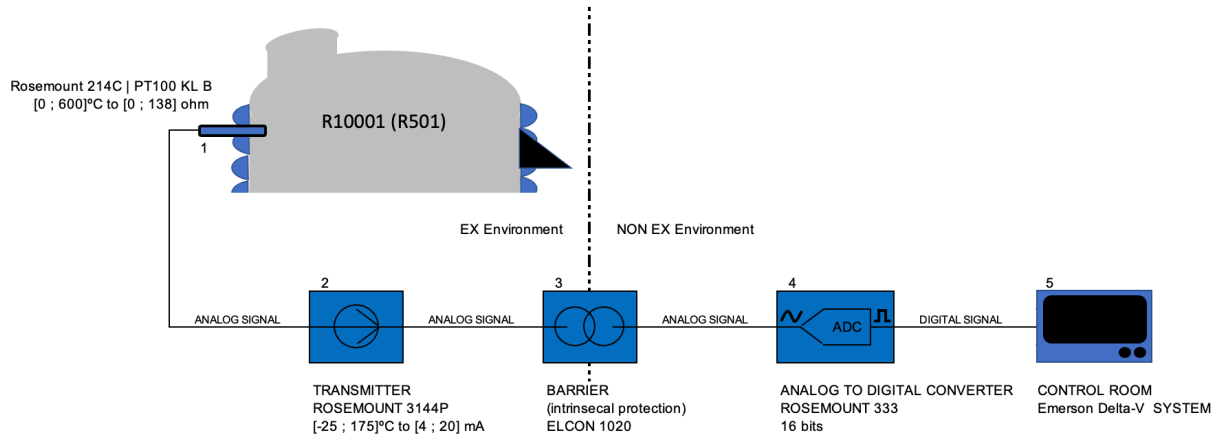


Figura 26: Cadeia de medição da temperatura de Topo do reator R10001.

- [1] elemento primário ou elemento sensor, do fabricante Rosemount modelo 214C, que é uma sonda do tipo PT100, com classe de exatidão B cuja função é medir a temperatura de topo do reator usando numa primeira fase a escala elétrica de resistência (em ohm). De acordo com o manual do fabricante Rosemount, a exatidão deste instrumento é dada pela norma IEC60751;
- [2] Transmissor do fabricante Rosemount modelo 3144P que transpõe os valores medidos pelo elemento primário na escala elétrica de resistência para a escala de corrente [4 ; 20] mA para a escala de temperatura, de forma proporcional [-25 ; 175] °C;
- [3] Barreira de proteção intrínseca que separa a zona EX (zona de atmosfera explosiva) da zona não EX (zona de atmosfera não explosiva) do fabricante ELCON modelo 1020;
- [4] Carta ADC (para conversão da escala analógica para digital) também do fabricante Rosemount, modelo 333 que transpõe o sinal obtido, de analógico para digital;
- [5] Unidade de leitura e gravação de dados, que permite a leitura dos valores medidos finais na sala de controlo Hovione, que é do fabricante Emerson modelo DeltaV e que nos indica o valor da temperatura da solução que se encontra dentro do reator na fase de vapor.

Os elementos considerados encontram-se resumidos na Tabela 5:

LOOPT1501011 (Baffle Temperature LOOP); LOOPT1501010 (Bottom Temperature LOOP) and LOOPT1501012 (Thermal circuit LOOP):

INTERVALO DE MEDIÇÃO		[-25.0 ; 175.0] °C						
CRITICALIDADE		1 (According to Hovione procedure HQ.CCO.COP010)						
Cadeia de medição (LOOP Elementos Constituintes)								
MANUFACTURER SPECIFICATIONS					HOVIONE OPERATIONAL SPECIFICATIONS			
	BRAND	MODEL	SERIAL N°	RESOLUTION	ACCURACY °C	RANGE	SAP MAE °C	CRITERIA
1	LOOP	--	--	--	--	--	--	--
1.1	TE (Element)	ROSEMOUNT	214C - PT100 KL B (IEC60751)	N/AP	1.30	--	--	--
1.2	TT (Transmitter)	ROSEMOUNT	3144P	222045	0.79	--	--	--
1.3	TIC (indicator-Communicator)	ROSEMOUNT	3144P	222045	TT included	--	--	--
2	Barrier	ELCON	1020	N/AV	0.22	--	--	--
3	ADC	Rosemount	333	N/AV	0.37	--	--	--
4	Control room	Emerson	DeltaV	N/AV	0.20	--	--	--

Tabela 5: Tabela resumo das especificações dos instrumentos/elementos considerados.

Nas figuras 28, 29 e 30 podemos visualizar os Instrumentos/componentes referidos e instalados nesta cadeia de medição::

Rosemount™ 214C Temperature Sensors



Figura 28: Rosemount 214 PT100 sensors

Rosemount™ 3144P Temperature Transmitter
with Rosemount X-well™ Technology



Figura 29: Rosemount 3144P Transmitter.



Figura 30: Emerson DeltaV system.

Os restantes elementos constituintes da cadeia de medição foram considerados como desprezíveis para o cálculo.

4.A.2.1. Exatidão do elemento primário da temperatura de topo:

O elemento primário desta cadeia de medição é um sensor de temperatura do tipo PT100 usado vulgarmente na indústria, fabricado pela Rosemount, modelo 214C onde no manual técnico, na página seis, o cálculo da exatidão segue a norma ISO IEC60751 cuja fórmula de cálculo se apresenta a seguir:

$$Exactidão_{(PT100\ classe\ B)} = 0.3 + 0.005 \cdot |T|$$

$$Exactidão_{(PT100\ classe\ B)} = 0.3 + 0.005 \cdot (|175 - (-25)|)$$

$$Exactidão_{(PT100\ classe\ B)} = 1.30\ ^\circ C$$

Onde (T) representa o intervalo de medição utilizado em processo produtivo.

O Cálculo das incertezas apresentadas baseiam-se no referencial EA-4/02. A fórmula utilizada neste caso é a indicada para o cálculo da exatidão do elemento primário ou elemento sensor do tipo PT100 classe B indicada pelo fabricante Rosemount que indica o referencial ISSO IEC60751. Assim obteve-se uma exatidão de 1.30 °C. Considerou-se uma incerteza do tipo B (por ser informação proveniente de especificação do fabricante), com uma distribuição estatística associada do tipo retangular (por ser a que é calculada de forma mais conservadora e que apresenta uma probabilidade igual ao longo de toda a distribuição estatística). A exatidão calculada entra como componente para o cálculo da Incerteza sendo o valor da exatidão dividido por raiz de três, correspondente a uma distribuição do tipo retangular: dois: $\frac{1.30}{\sqrt{3}} = 0.751\ ^\circ C$. Ainda de acordo com referencial o coeficiente de sensibilidade (C_i) que representa a mudança diferencial na estimativa de saída gerada por uma mudança diferencial numa estimativa de entrada. Neste caso concreto o coeficiente de sensibilidade considerado é igual a 1 em virtude

de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza, elevados ao quadrado:

$$\text{Variância} = (C_i \cdot (x_i))^2 = (1 \cdot 0.751)^2 \Leftrightarrow \text{Variância} = 0.564$$

Por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia e indústria para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.2.2. Resolução do elemento primário da temperatura de topo:

Considerou-se a resolução do elemento primário de temperatura lida na sala de controlo pelos operadores de produção que é igual a 0.01 °C, por ser o valor de resolução que é usado em processo produtivo, e o que é na realidade é lido (e considerado). Para cálculo da componente associada à resolução a utilizar no cálculo da Incerteza, foi considerada uma incerteza do tipo B (por ser a informação proveniente de especificação do fabricante), com uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser mais conservadora para o cálculo e com uma probabilidade constante ao longo do intervalo de medição) obtendo-se um valor de 0.000288 °C obtido através da fórmula de cálculo seguinte:

$$\text{Resolução}_{\text{instrumento}} = \frac{\frac{(\text{resolução do instrumento})}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.01}{2}}{\sqrt{3}} = 0.00288 \text{ °C}$$

A resolução é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Divide-se por $\sqrt{3}$ correspondente ao tipo de Distribuição estatística retangular, utilizada para este cálculo. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se 0.00000833 °C. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito, com base na experiência de cálculos para a resolução efetuados em laboratório de metrologia.

4.A.2.3. Exatidão do elemento transmissor da temperatura de topo,

A cadeia de medição possui um transmissor do fabricante Rosemount modelo 3144P. A exatidão deste transmissor é calculada seguindo o manual do fabricante Rosemount, para um RTD (Resistor temperature detector) PT100 com especificação $\alpha=0.00385$. Esta exatidão de acordo com o manual do fabricante do transmissor tem a sua especificação para processo em controlo estatístico no mínimo $\pm 3\sigma$. A equação de cálculo é a seguinte:

$$\text{Exactidão}_{(\text{transmissor})} = \sqrt{(ST)^2 + (DA)^2 + (DAAcc)^2 + (ATEff)^2 + (RXW_DTE)^2 + (RXW_PTE)^2}$$

$$Exactidão_{(Transmissor)} = \sqrt{(0.1)^2 + (0.1)^2 + (0.007)^2 + (0.0525)^2 + (0.39)^2 + (0.67)^2}$$

$$Exactidão_{(Transmissor)} = 0.790 \text{ } ^\circ\text{C}$$

Onde:

(ST) representa a estabilidade (stability) da exatidão do transmissor ao longo de dois anos, sendo o seu valor final o cálculo da percentagem de 0.1% do valor medido ou 0.1 °C, o que representar maior grandeza numérica final em graus celsius. Assim e para um período de um ano teremos:

$$ST = \left(\frac{\text{estabilidade}}{2 \text{ anos}} \right) * (\text{Intervalo de medição}) = 0.10 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$ST = \left(\frac{0.1\%}{2} \right) * (175 - (-25)) = 0.10 \text{ } ^\circ\text{C}$$

(DA) representa a componente Exatidão digital (Digital Accuracy), que de acordo com o manual do fabricante é igual a:

$$DA = 0.10 \text{ } ^\circ\text{C}$$

(DAAcc) representa a exatidão Digital-Analógica (Digital-Analog accuracy) associada à componente de conversão de analógico para digital relativa a instrumentos que operam com protocolo HART/4-20 mA. Nesta fórmula a variável Variação de temperatura ambiente (Ambient Temperature Change) corresponde à amplitude térmica típica medida na localização geográfica onde o transmissor estiver instalado e a operar, sendo neste caso a fabrica Hovione, Loures para a qual foi considerada a temperatura mínima de operação de -5 °C e máxima de 40 °C. A equação de cálculo é a seguinte:

$$DAAcc = (\% \text{ transmitter span}) \cdot (\text{Ambient Temperature change})$$

$$DAAcc = (0.02\%) \cdot (40^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C})$$

$$DAAcc = 0.007 \text{ } ^\circ\text{C}$$

(ATEff) representa o efeito da Temperatura Ambiente,

Os transmissores Rosemount por especificação podem ser instalados e operar em localizações onde a Temperatura esteja entre [-40 ; 85] °C. Estes transmissores possuem uma exatidão de 0.0015 °C por variação de 1°C na Temperatura Ambiente (condição de referência de 20 °C). O cálculo para a localização Hovione, Loures em Lisboa, Portugal, onde este transmissor se encontra instalado, como já visto anteriormente, é dado por:

$$ATTEff = 0.0015 \text{ } ^\circ\text{C} \cdot (40 \text{ } ^\circ\text{C} - 5 \text{ } ^\circ\text{C})$$

$$ATTEff = 0.0015 \text{ } ^\circ\text{C} \cdot (40 \text{ } ^\circ\text{C} - 5 \text{ } ^\circ\text{C})$$

$$ATTEff = 0.0525 \text{ } ^\circ\text{C}$$

(RXW_DTE) representa a exatidão do Rosemount X-well, especificamente na influência da temperatura ambiente na exatidão.

Em processo, e concretamente na Indústria Farmacêutica os instrumentos são separados do produto em produção por elementos denominados por Termowell (elementos “dedo de luva”) metálicos, que promovem a separação física entre o produto e o instrumento que está instalado. Este elemento tem um efeito na exatidão de medição dos instrumentos. Para o fabricante Rosemount este elemento é denominado por Rosemount X-well sendo que esta componente, segundo o manual do fabricante, é calculada da seguinte forma:

$$(RXW_DTE) = \text{Efeitos da temperatura Ambiente na componente digital} \\ \cdot \text{amplitude térmica de processo}$$

$$(RXW_DTE) = 0.0058 \text{ }^\circ\text{C} \cdot (72 - 5 \text{ }^\circ\text{C})$$

$$(RXW_DTE) = 0.3886 \text{ }^\circ\text{C}$$

(RXW_PTE) representa a exatidão do Rosemount X-well, especificamente na influência da temperatura de processo na exatidão, que é dado pela equação seguinte:

$$(RXW_PTE) = \text{Efeitos da temperatura de processo com uso de termowell} \cdot \text{amplitude térmica}$$

$$(RXW_PTE) = 0.01 \text{ }^\circ\text{C} \cdot (72 \text{ }^\circ\text{C} - 5 \text{ }^\circ\text{C})$$

$$(RXW_PTE) = 0.67 \text{ }^\circ\text{C}$$

O cálculo da contribuição para a incerteza da componente exatidão do transmissor é dada por:

$$\frac{0.790}{\sqrt{3}} = 0.456 \text{ }^\circ\text{C} \text{ onde o valor da contribuição é dividido por raiz de três referente a uma distribuição}$$

retangular. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. A Variância para este caso é igual a 0.208 obtida multiplicando o coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza e ambos elevados ao quadrado. Foram considerados 50 graus de liberdade para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.2.4. Resolução do elemento transmissor da temperatura de topo,

Para o cálculo desta componente foi considerado o valor de resolução indicado pelo fabricante Rosemount que é igual a 0.000001 °C. O cálculo da contribuição para a incerteza é efetuado pela fórmula seguinte:

$$Resolução_{Transmissor} = \frac{(\text{resolução do Transmissor})}{2} = \frac{0.000001}{2} = \frac{0.000001}{\sqrt{3}} = 0.000000289 \text{ }^\circ\text{C}$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento que se pode obter poder ser arredondamento por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4) o que corresponde as duas hipóteses possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ em virtude de o tipo de distribuição estatística associada à resolução ser tipicamente uma distribuição estatística do tipo retangular obtendo-se o valor de 0.000000289 °C. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada atrás, sendo que

a fórmula de cálculo da variância também é igual, obtendo-se como valor final 0.000000000000083 °C. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo com base no que é típico para cálculo em laboratório de Metrologia.

4.A.2.5. Exatidão do padrão de medição,

O padrão de medição utilizado é um instrumento do tipo PT100 KL A (sensor industrial de temperatura do tipo PT100 de classe de exatidão A) semelhante ao instrumento presente na cadeia de medição do reator, mas de classe A de exatidão, ou seja, com exatidão superior. O fabricante é também Rosemount modelo 214C cuja exatidão de acordo com o fabricante está normalizada e de acordo com a norma ISO IEC60751, cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$Exactidão_{(PT100\ classe\ B)} = 0.15 + 0.002 \cdot T$$

$$Exactidão_{(PT100\ classe\ B)} = 0.15 + 0.002 \cdot (175 - (-25))$$

$$Exactidão_{(PT100\ classe\ B)} = 0.55\ ^\circ C$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular associada, por ser mais conservadora para o cálculo, sendo a exatidão obtida de 0.55 °C. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.55}{\sqrt{3}} = 0.318\ ^\circ C$ obtido por divisão por raiz de três que é correspondente a uma distribuição estatística do tipo retangular. O valor de variância de 0.101 °C.

4.A.2.6. Deriva Instrumental do Padrão de medição elemento primário (PT100 KL A),

O Padrão de temperatura PT100 KL A é um instrumento do tipo sensor industrial PT100 com elevada exatidão e com o qual é medida a temperatura no gerador de temperatura, por comparação com os valores medidos pelo instrumento elemento primário PT100 KL B pertencente à cadeia de medição.

Os instrumentos padecem de deriva instrumental causada por variações das propriedades metrológicas de forma contínua ou incremental ao longo do tempo. Consideraram-se os dois fatores seguintes como os principais efeitos que contribuem para a deriva instrumental para este instrumento: 1. ciclos térmicos repetidos ao longo do tempo passíveis de causar dilatação térmica dos materiais que constituem o instrumento e conseqüentemente variação das suas propriedades físicas (materiais constituintes) e conseqüentemente na exatidão de medição; 2. ciclos de ativação e desativação dos componentes eletrónicos com os correspondentes picos elétricos associados (*condition ON-OFF*).

Em laboratório de Metrologia é importante a estabilidade da exatidão de medição dos instrumentos padrão, pelo que é comum observar que os instrumentos padrão estejam ligados 24 horas, por vezes todo o ano, em salas climatizadas a 22 graus celsius mais ou menos 2 graus celsius de temperatura, por forma a eliminar/reduzir fatores perturbadores da estabilidade passíveis de afetar a sua exatidão de medição ao longo do tempo.

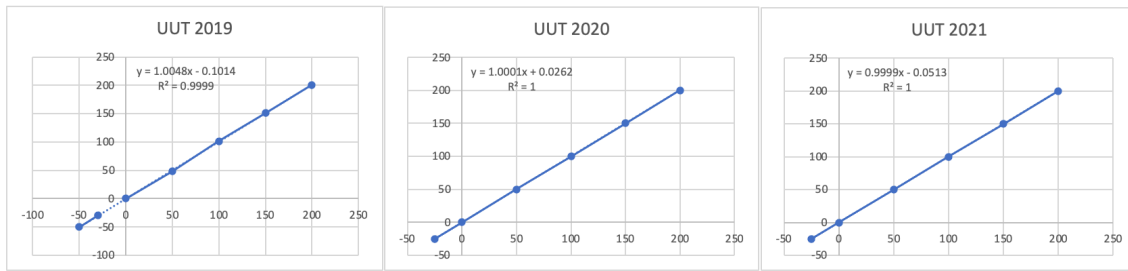


Figura 31: Resultados das calibrações instrumento padrão PT100 KL A para os anos 2019, 2020 e 2021 linearizadas, e respetivas equações.

Para quantificar a deriva instrumental deste instrumento padrão foram considerados os resultados de certificados de calibração ao longo de três anos consecutivos (2019, 2020 e 2021) para os respetivos pontos homólogos representados na Figura 31. Para estes 3 anos o instrumento padrão foi calibrado no intervalo [-50 ; 200] °C em 2019, e entre [-25 ; 200] °C nos anos de 2020 e 2021. Dada esta disparidade, considerou-se o intervalo comum aos 3 anos em análise [-25 ; 200] °C por duas razões essenciais: 1. não ser correto cientificamente (ainda que seja possível) extrapolar valores de calibração para 2020 e 2021 que não foram calibrados; 2. Os valores de início de escala para 2019 não são utilizados em processo produtivo, e, portanto, não são relevantes para este cálculo. A seguir podemos visualizar os três gráficos de linearização e respetivas equações seguintes:

Com base nos valores homólogos calcularam-se os desvios (ou deriva instrumental) face ao valor de *set point*. A deriva é positiva ou negativa sendo considerada em módulo matemático para a obtenção de um valor absoluto positivo que expresse uma grandeza ou magnitude correspondente a um desvio. Para o cálculo da Incerteza foi considerado o valor de deriva correspondente ao valor máximo obtido para cada ponto, conforme indicado na tabela 6:

SET POINT	Padrão TER-011-02 [°C]					Cálculo de Deriva
	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019			
			Calibração	Interpolação		
-50.000	(N/D)	(N/D)	-49.96	(N/AP)	(N/AP)	(N/AP)
-30.000	(N/D)	(N/D)	-29.98	(N/AP)	(N/AP)	(N/AP)
-25.000	-25.06	-24.99	(N/D)	-24.78		0.097
0.000	-0.07	0.03	0.04	(N/AP)		0.047
50.000	49.98	50.05	48.04	(N/AP)		0.677
100.000	99.96	100.02	101.41	(N/AP)		0.490
150.000	149.92	150.06	151.16	(N/AP)		0.433
200.000	199.93	200.03	200.60	(N/AP)		0.233
					Deriva =	0.6767 °C

Legenda: (N/D): 1. valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Tabela 6: Valores da deriva instrumental do instrumento padrão. PT100 KL A.

O valor de deriva é utilizado no cálculo da componente, por ser o mais desfavorável, que é dividido por raiz de três por ser considerada uma distribuição estatística do tipo retangular, novamente por ser a mais conservadora para o cálculo da incerteza:

$$Deriva\ Instrumental_{Padr\tilde{a}o} = \frac{Deriva\ Instrumental}{\sqrt{3}} = \frac{0.677}{\sqrt{3}}$$

$$Deriva\ Instrumental_{Padr\tilde{a}o} = 0.391\text{ }^{\circ}\text{C}$$

O coeficiente de sensibilidade considerado é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada nos pontos anteriores, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.153 °C. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinitos para este cálculo, considerados com base na experiência e valor típico utilizado em laboratório de Metrologia para esta componente.

4.A.2.7. Resolução do Padrão de medição gerador de temperatura,

Considerou-se para a resolução do Instrumento Padrão gerador de temperatura uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular, por ser mais conservadora para o cálculo, com um valor de 0.000288 °C obtido através da fórmula de cálculo seguinte:

$$Resolu\tilde{c}\tilde{a}o_{instrumento} = \frac{\frac{(resolu\tilde{c}\tilde{a}o\ do\ instrumento)}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.001}{2}}{\sqrt{3}} = 0.000289\text{ }^{\circ}\text{C}$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ com base no tipo de distribuição estatística do tipo retangular considerada e associada à resolução. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada nos pontos anteriores, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.0000000833 °C. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo, tipicamente usados para a componente resolução em laboratórios de metrologia.

4.A.2.8. Exatidão do Instrumento Padrão (Gerador de Sinais),

Foi utilizado na calibração o instrumento padrão Gerador de sinais do fabricante General Electrics (GE) modelo 620 DPI, cuja exatidão é calculada utilizando a fórmula do fabricante seguinte:

$$Exactid\tilde{a}o\ Gerador\ de\ Sinais\ (Padr\tilde{a}o\ PT100) = \sqrt{(Acc * span)^2 + (AE * span)^2}$$

$$Exactid\tilde{a}o\ Gerador\ de\ Sinais\ (Padr\tilde{a}o\ PT100) = \sqrt{(0.004\% * 200)^2 + (0.005\% * 200)^2}$$

$$Exactid\tilde{a}o\ Gerador\ de\ Sinais\ (Padr\tilde{a}o\ PT100) = 0.0128\text{ }^{\circ}\text{C}$$

Onde:

(Acc) representa a exatidão (Accuracy) dada pelo fabricante;

(AE) representa o erro adicional aplicável por se estar a efetuar medições em extremos do intervalo de medição considerado.

A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.01281}{\sqrt{3}} = 0.00739 \text{ } ^\circ\text{C}$ onde o valor desta contribuição é obtido por divisão por raiz de três correspondente a uma distribuição estatística do tipo triangular. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo, como explicado detalhadamente nos pontos anteriores, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.0000547 $^\circ\text{C}$. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são 50 com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.2.9. Deriva Instrumental do Instrumento Padrão (Gerador de Sinais),

O instrumento padrão gerador de sinais é um instrumento utilizado para calibrar instrumentos presentes nesta cadeia de medição, sendo do tipo portátil, e capaz de gerar com exatidão grandezas elétricas como corrente, tensão ou resistência. Os instrumentos padecem de deriva instrumental causada por variações das propriedades metrológicas que pode ser continua ou incremental ao longo do tempo. Procedeu-se à quantificação da deriva instrumental considerando as variáveis mais influentes que são

o tempo, e os ciclos repetidos de ativação e desativação dos componentes eletrónicos com os picos elétricos associados (*condition ON-OFF*). Para o cálculo da deriva instrumental foram considerados os resultados de calibração (provenientes dos certificados de calibração) deste padrão ao longo de três anos consecutivos: anos de 2019, 2020 e 2021. Para este estudo interessa-nos a comparação entre os pontos ou valores de calibração homólogos considerando a sua variação ao longo dos três anos. O instrumento padrão foi calibrado no intervalo [5 ; 20] mA em 2019, e entre [0 ; 20] mA nos anos de 2020 e 2021.

Para o cálculo da deriva instrumental e para este caso em concreto não estavam disponíveis nos certificados de calibração todos os pontos homólogos, pelo que foi considerada o máximo de informação que pode ser usada. Para este cálculo foi considerado o critério de valor máximo de deriva (critério de majoração), tendo-se obtido os valores da tabela 7:

Padrão IMF-002 [mA]				
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
0.000	0.00010	0.00010	(N/D)	0.00010
5.000	5.00010	4.99990	5.0002	0.00020
10.000	10.00000	10.00010	10.0007	0.00070
20.000	19.99980	20.00000	20.0017	0.00170
valor máximo Deriva =				0.00170 mA

Legenda: (N/D): 1. (N/D) valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Tabela 7: Deriva instrumental do Padrão de medição IMF-002.

Para o ano de 2019 não está disponível valor medido para o ponto zero (0 mA) pelo que a deriva é calculada com os dois anos e com informação disponível. O valor de deriva máximo de 0.00170 mA terá de ser convertido de forma proporcional para a escala de temperatura como representado na Tabela 8:

Padrão IMF-002 Conversão de valores [mA] para [°C]			
Grandeza física	Escala eléctrica	Escala percentual	Escala Temperatura
Intervalo de Indicação / unidade	[4;20] mA	[0;100] %	[-25;200] °C
Span	16.00000	100.00000	200.00000
Valor máximo de Deriva	0.00170	0.01062	2.12500

$$| \text{valor máximo Deriva} | = (0.01062 \%) * (200 \text{ } ^\circ\text{C}) = 2.125 \text{ } ^\circ\text{C}$$

Tabela 8: Conversão de valores da escala eléctrica para a escala de temperatura.

Será considerado, e utilizado no cálculo da Incerteza o valor de deriva mais desfavorável de 2.125 °C.

O valor máximo de deriva é dividido por raiz de três por ter sido escolhida uma Distribuição retangular para esta componente, novamente por ser a mais conservadora para o cálculo da incerteza:

$$Deriva\ Instrumental_{\text{padrão gerador de sinais}} = \frac{Deriva\ Instrumental}{\sqrt{3}} = \frac{2.125 \text{ } ^\circ\text{C}}{\sqrt{3}}$$

$$Deriva\ Instrumental_{\text{padrão}} = 1.227 \text{ } ^\circ\text{C}$$

O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada aos pontos anteriores, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 1.227 °C. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito considerados com base na experiência em laboratório de Metrologia para esta componente.

4.A.2.10. Resolução do Instrumento Padrão (Gerador de Sinais),

Considerou-se para a resolução do Instrumento Padrão uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular, por ser mais conservadora, e um valor de 0.000000029 °C calculado através da fórmula de cálculo seguinte:

$$Resolução_{\text{Padrão Gerador de sinais}} = \frac{\frac{(\text{resolução do instrumento})}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.0000001}{2}}{\sqrt{3}} = 0.000000029 \text{ } ^\circ\text{C}$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ com base no tipo de distribuição estatística do tipo retangular

considerada e associada à resolução. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1. A Variância obtida é de 0.00000000000000083 °C. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo, tipicamente usados para a componente resolução em laboratórios de metrologia.

4.A.2.11. Exatidão da Barreira de proteção intrínseca,

O elemento barreira de proteção intrínseca tem a função de separar a ligação de sinais elétricos da zona ATEX (zona de atmosfera explosiva) da zona não ATEX (zona de atmosfera não explosiva), do fabricante ELCON, modelo D1020. A exatidão indicada pelo fabricante é dada pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Exactidão_{(Barreira)} = \sqrt{(CA)^2 + (EL)^2 + (TI)^2}$$

$$Exactidão_{(Barreira)} = \sqrt{((0.1 \% * 200)^2 + (0.05 \% * 200)^2 + (0.1 \% * 1)^2}$$

$$Exactidão_{(Barreira)} = \sqrt{(0.2)^2 + (0.1)^2 + (0.001)^2}$$

$$Exactidão_{(Barreira)} = 0.224 \text{ °C}$$

Onde:

(CA) representa a variável exatidão da calibração (Calibration accuracy), cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$CA = 0.1 \% \cdot Full \ scale$$

$$CA = 0.1 \% \cdot (175 - (-25)) \text{ °C}$$

$$CA = 0.20 \text{ °C}$$

(EL) representa o erro de linearidade (Linearity Error) cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$EL = 0.05 \% \cdot Full \ scale$$

$$EL = 0.05 \% \cdot (175 - (-25)) \text{ °C}$$

$$EL = 0.10 \text{ °C}$$

(TI) representa a variável Influência da temperatura (Temperature influence) que é igual a 0.01% por grau de variação para o zero e span. Foi considerada uma variação de um grau por ser a variação máxima observável durante este tipo de operações de calibração, e cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$TI = 0.1 \% \cdot Temperature \ change \ (for \ zero \ and \ span)$$

$$TI = 0.1 \% \cdot 1 \text{ °C}$$

$$TI = 0.001 \text{ °C}$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular, por ser mais conservadora. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.2236}{\sqrt{3}} = 0.129 \text{ } ^\circ\text{C}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de $0.0167 \text{ } ^\circ\text{C}$, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.2.12. exatidão do elemento conversor analógico-digital (ADC),

O elemento conversor analógico-digital tem a função de converter os sinais analógicos em digitais passíveis de serem lidos trabalhados para que se possam obter os valores finais mostrados em ecrã na sala de controlo. A exatidão indicada pelo fabricante é dada pela fórmula de cálculo seguinte:

$$\begin{aligned} \text{Exactidão}_{(ADC)} &= \sqrt{((\text{span}) \cdot (\text{RAcc.}))^2 + ((\text{span}) \cdot (\text{ATeff.}))^2 + ((\text{span}) \cdot (\text{St.}))^2} \\ \text{Exactidão}_{(ADC)} &= \sqrt{((175 - (-25) \text{ } ^\circ\text{C}) \cdot (0.045 \text{ } \%)^2 + ((175 - (-25) \text{ } ^\circ\text{C}) \cdot (0.15 \text{ } \%)^2 + ((175 - (-25) \text{ } ^\circ\text{C}) \cdot (0.1 \text{ } \%)^2} \\ \text{Exactidão}_{(ADC)} &= \sqrt{((0.09))^2 + ((0.3)^2 + (0.2))^2} \\ \text{Exactidão}_{(PBarreira)} &= 0.372 \text{ } ^\circ\text{C} \end{aligned}$$

Onde:

(RAcc.): exatidão de referência (Reference accuracy): $\pm 0.045\%$ of span

(ATeff.): Efeito da Temperatura Ambiente (Ambient temperature effect per $50 \text{ } ^\circ\text{F}$ ($28 \text{ } ^\circ\text{C}$):
 $\pm 0.15\%$ of span

(St.): Estabilidade (Stability): $\pm 0.1\%$ of span for 12 months

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular -por ser mais conservadora. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.372}{\sqrt{3}} = 0.215 \text{ } ^\circ\text{C}$ onde o valor da contribuição é dividido por raiz de três correspondente a uma distribuição estatística todo tipo retangular (mais conservadora). O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de $0.046 \text{ } ^\circ\text{C}$, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.2.13. exatidão do sistema de registo em contínuo (Delta-V),

O sistema de registo em contínuo instalado nesta cadeia de medição da Hovione é denominado por Delta-V. Este sistema regista o valor das variáveis críticas da cadeia de medição ao longo do tempo, com uma cadência de aquisição na ordem do milissegundo, guardando estes dados e disponibilizando-os para consulta por períodos de tempo longos (muitos anos). As consolas deste sistema estão instaladas nas zonas de produção e também na sala de controlo onde é possível não só ler, como atuar sobre o sistema (leitura e inativação de alarmes, e efetuar comandos de ação sobre os vários sistemas automatizados constituintes da cadeia de medição). A especificação do fabricante para a exatidão deste componente da cadeia de medição é o seguinte:

$$Exactidão_{(Delta-V)} = (0.1\%) * (span)$$

$$Exactidão_{(Delta-V)} = (0.1\%) * (175 - (-25))$$

$$Exactidão_{(Delta-V)} = 0.20\text{ }^{\circ}\text{C}$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular -por ser mais conservadora. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.2}{\sqrt{3}} = 0.115\text{ }^{\circ}\text{C}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de $0.0133\text{ }^{\circ}\text{C}$, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.2.14. Cálculos Globais,

Cálculo do valor da Incerteza combinada:

O cálculo do valor da Incerteza combinada é efetuado através da raiz matemática do somatório do valor de todas os valores de variância de cada componente anteriormente calculados como mostrado pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Incerteza\ combinada_{(LOOP\ T1501011)} = 1.614\text{ }^{\circ}\text{C}$$

Cálculo do valor dos Graus de liberdade efetivos:

Para este cálculo utiliza-se a fórmula de Welch-Satterthwaite que utiliza a Variância e os graus de liberdade de cada componente e cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$v_{eff} = \frac{u^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{v_i}} = 916.00005$$

As componentes cujos graus de liberdade são infinito, teriam valor igual a zero, pelo que não são considerados para o cálculo por serem grandezas desprezíveis.

Cálculo do coeficiente de expansão (k):

É utilizada uma Distribuição t-student com 0.9545 % de probabilidade e 916.00005 graus de liberdade. Obtendo-se desta forma um $k=2.003$.

Cálculo do valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança) para a cadeia de medição LOOPT1501011:

$$U = (\text{incerteza combinada}) \cdot (\text{coeficiente de expansão } (k))$$

$$U = (1.614) \cdot (2.003)$$

$$U = 3.233 \text{ } ^\circ\text{C}$$

4.A.2.15. Cálculo da Incerteza da Temperatura de topo:

Na tabela 9 apresentam-se de modo sistemático os resultados dos cálculos apresentados:

LOOPT1501011 (Baffle Temperature LOOP); LOOPT1501010 (Bottom Temperature LOOP) and LOOPT1501012 (Thermal circuit LOOP):

Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u^2)	Nº Graus de liberdade	Graus de liberdade Efectivos	
1. Incerteza do Instrumento								
1.1 Temperatura (elemento primário) (TE) PT100 Class B	1.1.1. Exatidão	B	Rectangular	0.750555350	1	0.5633333333333300	50	
	1.1.2. Resolução	B	Rectangular	0.002886751	1	0.0000083333333333	∞	
1.2 Temperatura (transmissor) (TIC): (inclui as funções: transmissor + indicação + comunicação)	1.2.1. Exatidão	B	Rectangular	0.45598995	1	0.2079350833333300	50	
	1.2.2. Resolução	B	Rectangular	0.000000289	1	0.0000000000000833	∞	
2. Incerteza do Padrão								
2.1 Padrão (elemento primário) (TE) PT100 class A	2.1.1. Exatidão	B	Rectangular	0.317542648	1	0.1008333333333300	50	
	2.1.2. Deriva	B	Rectangular	0.390866132	1	0.1527763333333300	∞	
	2.1.3. Resolução	B	Rectangular	0.000288675	1	0.0000008333333333	∞	
2.2 Padrão: gerador de sinais (*process calibrator* GE DPI620IS)	2.2.1. Exatidão	B	Rectangular	0.007393691	1	0.0000546666666667	50	
	2.2.2. Resolução	B	Rectangular	0.000000029	1	0.0000000000000083	∞	
	2.2.3. Deriva	B	Rectangular	1.226869322	1	1.5052083333333000	∞	
3. Barreira (proteção intrínseca)								
3.1 Exatidão	B	Rectangular	0.129100736	1	0.0166670000000000	50	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">916.000045936911000</div> <div style="font-size: 2em; margin: 10px 0;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">2.002735364</div>	
4. Conversor Analógico-Digital								
4.1 Exatidão	B	Rectangular	0.214553801	1	0.0460333333333330	50		
5. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)								
5.1 Exatidão	B	Rectangular	0.115470054	1	0.0133333333333330	50		
Valor da incerteza combinada, $u_c(y) =$						1.6143677296907		
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), $U =$						3.233 °C		

Tabela 9: Cálculo da Incerteza da cadeia de medição da temperatura de Topo.

4.A.3. Cadeia de medição da Temperatura de Fundo – (LOOPT1501010),

A cadeia de medição do instrumento de temperatura de fundo do reator R10001 é constituída pelos elementos seguintes, que se encontram representados na Figura 32:

- [1] elemento primário ou elemento sensor, do fabricante Rosemount modelo 214C, que é uma sonda do tipo PT100 KL B, com classe de exatidão B cuja função é medir a temperatura de topo do reator usando numa primeira fase a escala elétrica de resistência (em ohm). De acordo com o manual do fabricante Rosemount, a exatidão deste instrumento é dada pela norma IEC60751;
- [2] Transmissor do fabricante Rosemount modelo 3144P que transpõe os valores medidos pelo elemento primário na escala elétrica de resistência para a escala de corrente [4 ; 20] mA;
- [3] Barreira de proteção intrínseca que separa a zona EX (zona de atmosfera explosiva) da zona não EX (zona de atmosfera não explosiva) do fabricante ELCON modelo D1020;
- [4] Carta ADC (para conversão da escala analógica para digital) também do fabricante Rosemount, modelo 333 que transpõe o sinal obtido, de analógico para digital;

[5] Unidade de leitura e gravação de dados, que permite a leitura dos valores medidos finais na sala de controlo Hovione, que é do fabricante Emerson modelo DeltaV e que nos indica o valor da temperatura da solução que se encontra dentro do reator na fase de vapor. Os restantes elementos constituintes da cadeia de medição foram considerados como desprezíveis para o cálculo.

Os cálculos para esta cadeia de medição são exactamente iguais aos apresentados no ponto 4.A.2, uma vez que a marca, modelo dos instrumentos, bem como dos padrões utilizados são exactamente iguais. Assim serão apresentados apenas os resultados finais.

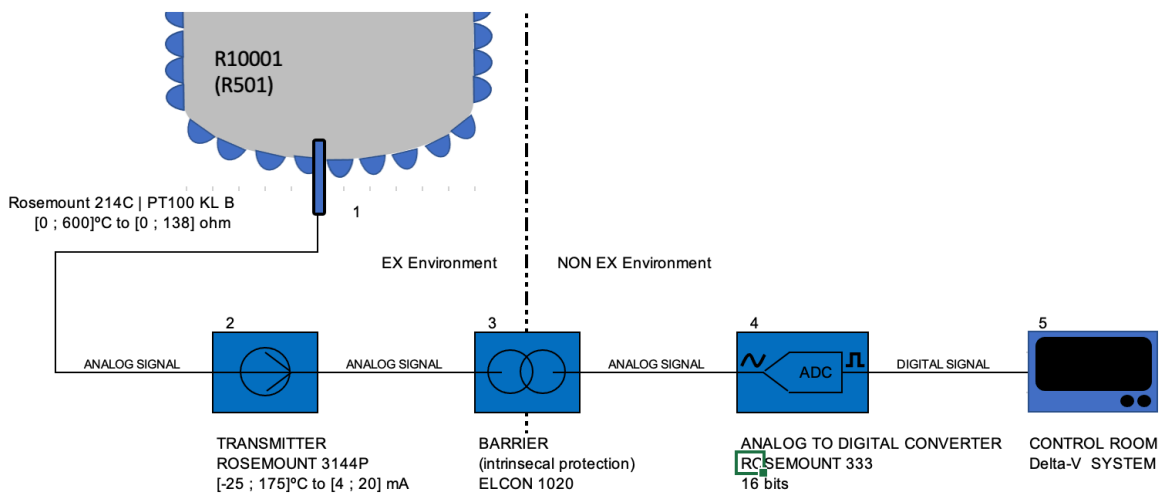


Figura 32: Cadeia de medição da temperatura de Fundo do reator R10001.

Cálculo do valor da Incerteza combinada:

O cálculo do valor da Incerteza combinada é efetuado através da raiz matemática do somatório do valor de todas os valores de variância de cada componente anteriormente calculados como mostrado pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Incerteza\ combinada_{(LOOPT1501011)} = 1.614\ ^\circ C$$

Cálculo do valor dos Graus de liberdade efetivos:

Para este cálculo utiliza-se a fórmula de Welch-Satterthwaite que utiliza a Variância e os graus de liberdade de cada componente e cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$v_{eff} = \frac{u^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{v_i}} = 916.00005$$

As componentes cujos graus de liberdade são infinito, teriam valor igual a zero, pelo que não são considerados para o cálculo por serem grandezas desprezíveis.

Cálculo do coeficiente de expansão (k):

É utilizada uma Distribuição t-student com 0.9545 % de probabilidade e 916.00005 graus de liberdade. Obtendo-se desta forma um $k=2.003$.

Cálculo do valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança) para a cadeia de medição

LOOPT1501011:

$$U = (\text{incerteza combinada}) \cdot (\text{coeficiente de expansão } (k))$$

$$U = (1.614) \cdot (2.003)$$

$$U = 3.233 \text{ } ^\circ\text{C}$$

4.A.3.1. Cálculo da Incerteza de Temperatura de fundo do reator:

Na tabela 10 apresentam-se de modo sistemático os resultados dos cálculos apresentados.

LOOPT1501011 (Baffle Temperature LOOP); LOOPT1501010 (Bottom Temperature LOOP) and LOOPT1501012 (Thermal circuit LOOP):

Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u^2)	Nº Graus de liberdade	Graus de liberdade Efectivos	
1. Incerteza do Instrumento								
1.1 Temperatura (elemento primário) (TE) PT100 Class B	1.1.1. Exatidão	B Rectangular	0.75055350	1	0.5633333333333300	50	916.000045936911000	
	1.1.2. Resolução	B Rectangular	0.002886751	1	0.0000083333333333	∞		
1.2 Temperatura (transmissor) (TIC): (inclui as funções: transmissor + indicação + comunicação)	1.2.1. Exatidão	B Rectangular	0.455998995	1	0.2079350833333300	50		
	1.2.2. Resolução	B Rectangular	0.000000289	1	0.0000000000000833	∞		
2. Incerteza do Padrão								
2.1 Padrão (elemento primário) (TE) PT100 class A	2.1.1. Exatidão	B Rectangular	0.317542648	1	0.1008333333333300	50		
	2.1.2. Deriva	B Rectangular	0.390866132	1	0.1527763333333300	∞		
	2.1.3. Resolução	B Rectangular	0.000288675	1	0.0000008333333333	∞		
2.2 Padrão: gerador de sinais ("process calibrator" GE DPI620IS)	2.2.1. Exatidão	B Rectangular	0.007393691	1	0.0000546666666667	50		
	2.2.2. Resolução	B Rectangular	0.000000029	1	0.0000000000000083	∞		
	2.2.3. Deriva	B Rectangular	1.226869322	1	1.5052083333333000	∞		
3. Barreira (proteção intrínseca)								
	3.1. Exatidão	B Rectangular	0.129100736	1	0.0166670000000000	50		
4. Conversor Analógico-Digital								
	4.1. Exatidão	B Rectangular	0.214553801	1	0.0460333333333330	50		
5. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)								
	5.1 Exatidão	B Rectangular	0.115470054	1	0.0133333333333330	50		
Valor da incerteza combinada, $u_c(y) =$					1.6143677296907			
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), $U =$					3.233 $^\circ\text{C}$	2.002735364		

Tabela 10: Cálculo de Incerteza da temperatura de Fundo.

4.A.4. Cadeia de medição da Temperatura do circuito térmico – (LOOPT1501012),

A cadeia de medição do instrumento de temperatura do circuito térmico é constituída pelos elementos seguintes, representados na Figura 33:

- [1] elemento primário ou elemento sensor, do fabricante Rosemount modelo 214C, que é uma sonda do tipo PT100, com classe de exatidão B cuja função é medir a temperatura de topo do reator usando numa primeira fase a escala elétrica de resistência (em ohm). De acordo com o manual do fabricante Rosemount, a exatidão deste instrumento é dada pela norma IEC60751;
- [2] Transmissor do fabricante Rosemount modelo 3144P que transpõe os valores medidos pelo elemento primário na escala elétrica de resistência para a escala de corrente [4 ; 20] mA;
- [3] Barreira de proteção intrínseca que separa a zona EX (zona de atmosfera explosiva) da zona não EX (zona de atmosfera não explosiva) do fabricante ELCON modelo D1020;
- [4] Carta ADC (para conversão da escala analógica para digital) também do fabricante Rosemount, modelo 333 que transpõe o sinal obtido, de analógico para digital;
- [5] Unidade de

leitura e gravação de dados, que permite a leitura dos valores medidos finais na sala de controlo Hovione, que é do fabricante Emerson modelo DeltaV e que nos indica o valor da temperatura da solução que se encontra dentro do reator na fase de vapor. Os restantes elementos constituintes da cadeia de medição foram considerados como desprezíveis para o cálculo.

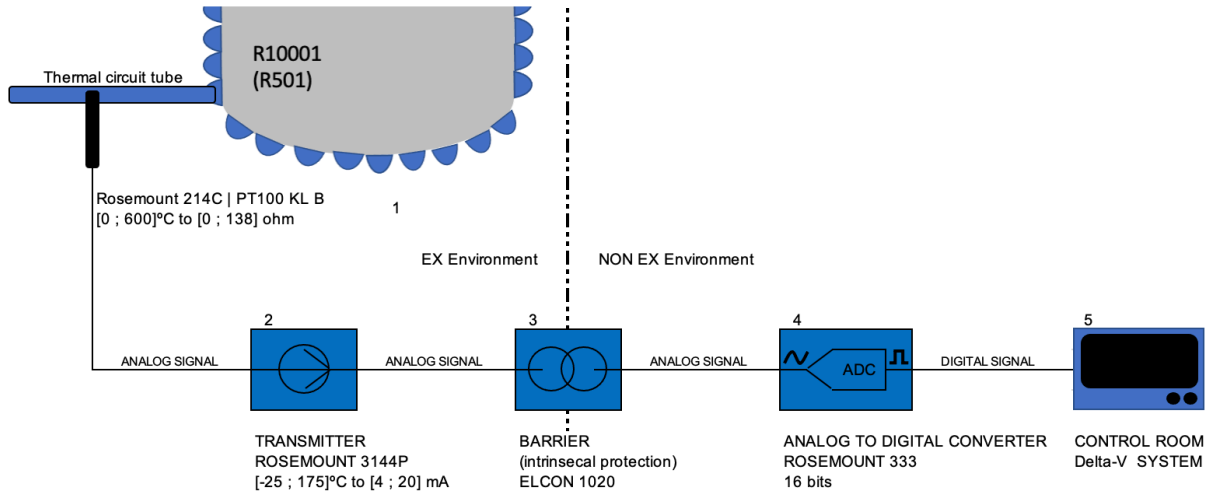


Figura 33: Cadeia de medição da temperatura do circuito térmico do reator R10001.

Os cálculos para esta cadeia de medição são exactamente iguais aos apresentados no ponto 4.A.2, uma vez que a marca, modelo dos instrumentos, bem como dos padrões utilizados são exactamente iguais. Assim serão apresentados apenas os resultados finais.

Cálculo do valor da Incerteza combinada:

O cálculo do valor da Incerteza combinada é efetuado através da raiz matemática do somatório do valor de todas os valores de variância de cada componente anteriormente calculados como mostrado pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Incerteza\ combinada_{(LOOP1501011)} = 1.614\ ^\circ C$$

Cálculo do valor dos Graus de liberdade efetivos:

Para este cálculo utiliza-se a fórmula de Welch-Satterthwaite que utiliza a Variância e os graus de liberdade de cada componente e cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$v_{eff} = \frac{u^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{v_i}} = 916.00005$$

As componentes cujos graus de liberdade são infinito, teriam valor igual a zero, pelo que não são considerados para o cálculo por serem grandezas desprezíveis.

Cálculo do coeficiente de expansão (k):

É utilizada uma Distribuição t-student com 0.9545 % de probabilidade e 916.00005 graus de liberdade. Obtendo-se desta forma um $k=2.003$.

Cálculo do valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança) para a cadeia de medição LOOPT1501011:

$$U = (\text{incerteza combinada}) \cdot (\text{coeficiente de expansão } (k))$$

$$U = (1.614) \cdot (2.003)$$

$$U = 3.233 \text{ } ^\circ\text{C}$$

4.A.4.1. Cálculo da Incerteza de Temperatura do circuito térmico:

Na tabela 11 apresentam-se de modo sistemático os resultados dos cálculos apresentados:

LOOPT1501011 (Baffle Temperature LOOP); LOOPT1501010 (Bottom Temperature LOOP) and LOOPT1501012 (Thermal circuit LOOP):

Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a Incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u^2)	Nº Graus de liberdade	Graus de liberdade Efectivos
1. Incerteza do Instrumento							916.000045836911000
1.1 Temperatura (elemento primário) (TE) PT100 Class B	1.1.1. Exatidão	B Rectangular	0.750555350	1	0.56333333333333300	50	
	1.1.2. Resolução	B Rectangular	0.002886751	1	0.00000833333333333	∞	
1.2 Temperatura (transmissor) (TIC); (inclui as funções: transmissor + indicação + comunicação)	1.2.1. Exatidão	B Rectangular	0.455998995	1	0.20793508333333300	50	
	1.2.2. Resolução	B Rectangular	0.000000289	1	0.00000000000000833	∞	
2. Incerteza do Padrão							
2.1 Padrão (elemento primário) (TE) PT100 class A	2.1.1. Exatidão	B Rectangular	0.317542648	1	0.10083333333333300	50	
	2.1.2. Deriva	B Rectangular	0.390866132	1	0.15277633333333300	∞	
	2.1.3. Resolução	B Rectangular	0.000288675	1	0.00000083333333333	∞	
2.2 Padrão: gerador de sinais ("process calibrator" GE DPI620IS)	2.2.1. Exatidão	B Rectangular	0.007393691	1	0.00005466666666667	50	
	2.2.2. Resolução	B Rectangular	0.000000029	1	0.00000000000000083	∞	
	2.2.3. Deriva	B Rectangular	1.226869322	1	1.50520833333333000	∞	
3. Barreira (proteção intrínseca)							
	3.1. Exatidão	B Rectangular	0.129100736	1	0.01666700000000000	50	
4. Conversor Analógico-Digital							
	4.1. Exatidão	B Rectangular	0.214553801	1	0.04603333333333330	50	
5. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)							
	5.1 Exatidão	B Rectangular	0.115470054	1	0.01333333333333330	50	
Valor da incerteza combinada, $u_c(y)$ =					1.6143677296907		
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), U =					3.233 $^\circ\text{C}$	2.002735364	

Tabela 11: Cálculo de Incerteza da temperatura do circuito térmico.

4.A.5. Cadeia de medição da Pressão – (LOOPP1501010),

A cadeia de medição da Pressão do reator R10001 pode ser visualizada na figura seguinte, sendo constituída pelos elementos seguintes, representados na Figura 34:

- [1] transmissor e elemento primário incorporados, fabricado pela Rosemount modelo 3051, de onde um tubo adutor leva a pressão ao sensor piezoelétrico interno, e que se encontram instalados na parte superior do reator. O transmissor transpõe a escala de medida da pressão [- 1 ; 3] bar para a escala de medida de corrente elétrica [4 ; 20] mA;
- [2] Barreira de proteção intrínseca que separa a zona EX (zona de atmosfera explosiva) da zona não EX (zona de atmosfera não explosiva) do fabricante ELCON, modelo 1020;
- [3] Carta ADC (analógica para digital) também do fabricante Rosemount, modelo 333 que transpõe o sinal de analógico para digital;
- [4] Unidade de leitura e registo presente na sala de controlo do fabricante Emerson modelo DeltaV que nos indica o valor da Pressão na sala de controlo.

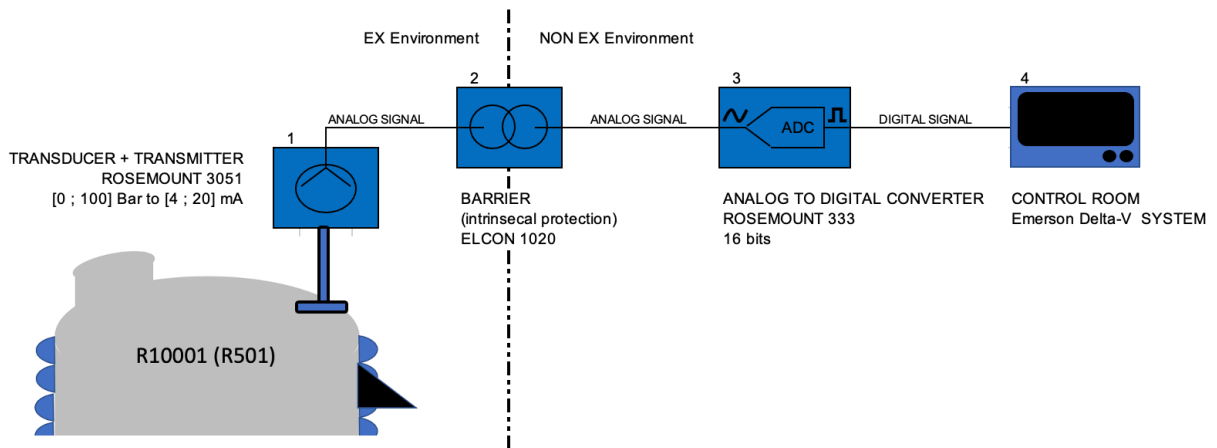


Figura 34: Cadeia de medição da Pressão do reator R10001.

Os elementos considerados encontram-se resumidos na Tabela 12, que indica as especificações dos instrumentos instalados nesta cadeia de medição:

LOOPP1501010 (Pressure LOOP)

INT. MEDIÇÃO	[-1.0 ; 3.0] bar	
CRITICALIDADE	1	
NOTES:	PT + TT + TIC integrated in the same instrument.	

LOOP (ELEMENTOS CONSTITUINTES)	MANUFACTURER SPECIFICATIONS					HOVIONE OPERATIONAL SPECIFICATIONS		
	BRAND	MODEL	SERIAL N°	RESOLUTION	ACCURACY	RANGE	SAP MAE	SPECIFIC CRITERIA
1 LOOP	--	--	--	--	bar	--	--	--
1.1 PT (Element)	ROSEMOUNT	3051	222045	1.3	0.155780	--	--	--
1.2 TT (Transmitter)	ROSEMOUNT	3051	222045		0.789813	--	--	--
1.3 TIC (indicator-communicator)	ROSEMOUNT	3051	222045		"	--	--	--
2 Barrier	ELCON	1020	NAV		0.004899	0	--	--
3 ADC	Texas Instruments		NAV		0.007432	0	--	--
4 Control room	DeltaV	--	NAV		0.004000	0	--	--

Tabela 12: Tabela resumo das especificações dos instrumentos/elementos considerados.

Nas figuras 35 e 36 podemos visualizar os Instrumentos/componentes referidos:

Rosemount™ 3051 Pressure Transmitter

with 4-20 mA HART® Revision 5 and 7 Selectable Protocol



Figura 35: Rosemount 3051 (sensor de pressão).

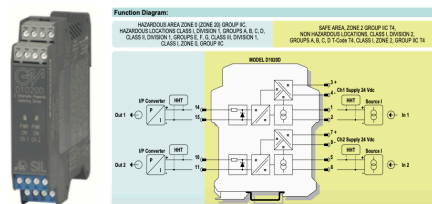


Figura 36: Barreira de proteção intrínseca - ELCON 1020

4.A.5.1. Exatidão do transmissor de pressão,

A exatidão do transmissor Rosemount, modelo 3051 é de acordo com o manual do fabricante designada por TPE (total probable error , ou erro total provável) que é dado pela formula de cálculo seguinte:



$$TPE_{(Instrumento)} = \sqrt{(RA)^2 + (TE)^2 + (SSPE)^2 + (ST)^2}$$

$$TPE_{(Instrumento)} = \sqrt{(0.0016)^2 + (0.002813)^2 + (0.02)^2 + (0.155752)^2}$$

$$TPE_{(Instrumento)} = 0.157 \text{ bar}$$

Onde:

(RA) representa a exatidão de referência (*Reference Accuracy*), cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$\text{Reference Accuracy (RA)} = 0.04 \% \cdot \text{span}$$

$$\text{Reference Accuracy (RA)} = 0.04 \% \cdot 4$$

$$\text{Reference Accuracy (RA)} = 0.0016 \text{ bar}$$

(TE) representa a variável Efeito da Temperatura Ambiente (*Ambient Temperature Effect*), cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$\text{Ambient Temperature effect} = \left[\frac{(0.0125 \cdot URL)}{(Span)} + 0.0625 \right] \% \text{ per } 10 \text{ } ^\circ\text{C, of span ;}$$

$$\text{and URL} = 623 \text{ mbar (manufacturer information)}$$

Para a localização Hovione, Loures considerou-se a amplitude térmica típica seguinte: (40 °C – 5 °C) = 35 °C, ou 3.5 por cada 10 °C.

$$\text{Ambient Temperature effect} = \left[\frac{(0.0125 \cdot 623)}{4} + 0.0625 \right] \%$$

$$= 0.020094 \% \text{ por } 10 \text{ } ^\circ\text{C, of span (manufacturer information)}$$

Assim teremos:

$$\text{Ambient Temperature effect} = 0.020094 \% \cdot 3.5$$

$$\text{Ambient Temperature effect} = 0.07033 \% \text{ | for } 35 \text{ } ^\circ\text{C, of span}$$

$$\text{Ambient Temperature effect} = 0.07033 \% \cdot 4 = 0.0028131 \text{ bar}$$

(SSPE) que representa a variável Efeito da Pressão Estática no Intervalo de Medição (*Span static pressure effect*), cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$0.1 \% \text{ of reading per } 69 \text{ bar}$$

Cálculo conservador: será considerado o valor do intervalo de medição, que é de 4 bar, e teremos:

$$\text{Span Static pressure effect (SSPE)} = 0.05 \% \cdot 4 \text{ bar} = 0.02 \text{ bar}$$

(ST) que representa a Estabilidade de medição do instrumento ao longo de cinco anos, que é dada pela fórmula seguinte:

$$\text{Stability} = \pm \left[\frac{(0.125 \cdot URL)}{(Span)} \right] \% \text{ of span for } 5 \text{ years}$$

$$\text{Stability} = \pm \left[\frac{(0.125 \cdot 623)}{4} \right] = 0.19469 \% \text{ of span for } 5 \text{ years}$$

and URL = 623 mbar (manufacturer information)

Assim teremos:

$$\text{Stability} = \pm 0.19469 \% \cdot 4 \text{ per } 5 \text{ years} = 0.77876 \text{ bar per } 5 \text{ years or } 0.155752 \text{ per } 1 \text{ year}$$

O cálculo da contribuição para a incerteza da componente exatidão do transmissor é dada por: $\frac{0.157}{\sqrt{3}} = 0.0907 \text{ bar}$ onde o valor da contribuição é dividido por raiz de três correspondente a uma distribuição retangular. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo, como já explicado detalhadamente atrás.

$$\text{Variância} = (C_i \cdot (x_i))^2 = (1 \cdot 0.0907)^2$$

A Variância para este caso é igual a 0.00822 obtida multiplicando o coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza e ambos elevados ao quadrado. Foram considerados 50 graus de liberdade para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.5.2. Resolução do instrumento de medição de pressão,

Para o cálculo da resolução foi usado o valor de resolução indicado pelo fabricante que é igual a 0.001 e concordante com o número de casas decimais lidas na sala de controlo. Para o cálculo da contribuição para a incerteza considerou-se a fórmula seguinte:

$$\text{Resolução}_{\text{Transmissor}} = \frac{\frac{(\text{resolução do Transmissor})}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.001}{2}}{\sqrt{3}} = 0.000289 \text{ bar}$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento que se pode obter poder ser arredondamento por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4) o que corresponde as duas hipóteses possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ em virtude de o tipo de distribuição estatística associada ser do tipo retangular. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1, sendo que a fórmula de cálculo da variância também é igual, obtendo-se como valor final 0.000000083. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo com base no que é típico para cálculo em laboratório de Metrologia.

4.A.5.3. Exatidão do Padrão de medição,

O padrão de medição utilizado é um instrumento gerador de pressão do fabricante general Electric modelo DPI620IS ao qual podem ser acoplados diferentes sensores medidores de pressão de elevada exatidão. O medidor de pressão utilizado nesta calibração é da marca General Electric modelo PM620IS com intervalo de medição [-1;20] bar. O fabricante indica uma exatidão de medição específica para o [1] gerador de pressão e outra exatidão também específica

para o [2] modulo medidor de pressão, e [3] Padrão gerador de pressão, que na pratica é uma “bomba manual” com ajuste fino que serve para gerar pressão e vácuo. Serão consideradas as componentes [1], [2] e [3] para o cálculo da exatidão do Padrão de medição. Os cálculos para as três componentes são os seguintes:

[1] Exatidão do gerador de pressão DPI620 IS,

Para a exatidão da medição de corrente elétrica ($\pm 20 \text{ mA}$) do gerador de pressão DPI620IS entram as seguintes componentes:

(NL&H&R) Não linearidade + histerese + repetibilidade:

$$NL\&H\&R_{(DPI620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.05\ \% \cdot FS$$

$$NL\&H\&R_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.05\ \% \cdot 4\ bar$$

$$NL\&H\&R_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.002\ bar$$

(TE) Efeito da temperatura (*temperature Effect*) para o intervalo de temperatura [10; 30] °C pelo período de 1 ano:

$$TE_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.00655\ \% \cdot FS$$

$$TE_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.00655\ \% \cdot 4\ bar$$

$$TE_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.000262\ bar$$

(EA) Erro adicional para o intervalo de temperatura [-10; 10] °C, que deve ser considerado para a localização Hovione, Loures:

$$EA_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.0005\ \% \cdot FS\ (per\ degree\ celsius)$$

$$EA_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.0005\ \% \cdot 4\ bar\ | (per\ degree\ celsius)$$

$$EA_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.00002\ bar \cdot 20\ | 20\ ^\circ C\ (worst\ case)$$

$$EA_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.0004\ bar$$

A exatidão de medição do gerador de pressão DPI620IS entrando em cálculo com as últimas três componentes, conforme indicado pelo fabricante, será então:

$$Exactidão_{(DPI620\ IS)} = \sqrt{(NL\&H\&R)^2 + (TE)^2 + (EA)^2}$$

$$Exactidão_{(DPI620\ IS)} = \sqrt{(0.002)^2 + (0.000262)^2 + (0.0004)^2}$$

$$Exactidão_{(DPI620\ IS)} = 0.00206\ bar$$

Para o padrão de medição gerador de pressão considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular associada, por ser mais conservadora para o cálculo, sendo a exatidão obtida de 0.0020002 bar. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.00206}{\sqrt{3}} = 0.00119\ bar$, obtida por divisão por raiz de três correspondente a uma distribuição estatística do tipo retangular.

[2] Exatidão do módulo medidor de pressão PM620 IS,

Ao gerador de pressão calculado anteriormente é adicionado o Módulo medidor de pressão (*pressure module*) PM620IS e adaptador. Este módulo opera no intervalo de medição de $[-1; 20]$ bar, e será considerado o intervalo de temperatura indicado no manual do fabricante de $[0; 50]$ °C pelo período de um ano, cuja fórmula de cálculo dada pelo fabricante é a seguinte:

$$Exactidão_{(PM620IS)} = 0.025 \% \cdot FS$$

$$Exactidão_{(PM620IS)} = 0.025 \% \cdot 4 \text{ bar}$$

$$Exactidão_{(PM620IS)} = 0.001 \text{ bar}$$

Para o padrão de medição módulo medidor de pressão considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.001}{\sqrt{3}} = 0.000577 \text{ bar}$, obtida por divisão por raiz de três correspondente a uma distribuição estatística do tipo retangular. A variância para este caso é igual a 0.000000333 bar.

[3] Padrão gerador de pressão,

Aos dois módulos anteriores é adicionado o padrão gerador de pressão do fabricante Additel, modelo 914 que consiste numa bomba geradora de pressão e vácuo com intervalo de operação de $[-1; 25]$ bar aproximadamente, e cuja exatidão é de 1 mbar, ou 0.001 bar.

Para o padrão de medição módulo medidor de pressão considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.001}{\sqrt{3}} = 0.000577 \text{ bar}$, obtida por divisão por raiz de três correspondente a uma distribuição estatística do tipo retangular. A variância para este caso é igual a 0.000000333 bar.

4.A.5.4. Deriva do Padrão de medição de pressão (inclui o instrumento gerador de sinais DPI620IS, o módulo medidor de pressão PM620IS e instrumento gerador de pressão 914),

Este instrumento padrão constituído por três componentes são calibrados em conjunto, e que constituem um instrumento capaz de gerar e medir pressão entre $[-1; 20]$ bar com uma exatidão superior ao instrumento medidor de pressão instalado na Hovione na linha de produção onde se encontra o reator R10001. Como todos os instrumentos de medição padecem de deriva instrumental causada por efeitos que importa para este trabalho quantificar. As variáveis mais significativas que influenciam a deriva instrumental deste padrão de pressão são: os ciclos de funcionamento, os ciclos de ativação e desativação sequencial e cíclica aos componentes eletrónicos causadores de picos elétricos (*condition ON-OFF*).

Para o cálculo da deriva instrumental deste padrão de pressão foram considerados e avaliados os resultados de calibração dos três componentes que o constituem: o modulo gerador de sinais DPI620IS, o modulo medidor de pressão PM620IS e o gerador de pressão Additel 914. A informação considerada é proveniente dos certificados de calibração dos dois componentes deste padrão, ao longo do período de três anos consecutivos: anos de 2019, 2020 e 2021. Interessa-nos para este tipo de estudo a estabilidade ao longo do tempo, sendo que se

compararam os pontos ou valores de calibração homólogos ao longo do tempo avaliando a sua variação. Considerou-se o valor mais alto (critério de majoração) por constituir o caso mais desfavorável para o cálculo (*worst case*).

4.A.5.4.1. Estudo de deriva para DPI620IS (Instrumento controlador gerador de sinais),

Este instrumento mede grandezas físicas elétricas, neste caso são medidos mA. É nesta grandeza física que o instrumento é calibrado, sendo que na tabela seguinte temos os valores de calibração ao longo de 3 anos. O instrumento padrão foi calibrado no intervalo [5 ; 20] mA em 2019, e entre [0 ; 20] mA nos anos de 2020 e 2021. Dada a diferença de valores, foi considerado para o estudo de Deriva o máximo de informação disponível, tendo-se obtido os valores da tabela 13 seguinte:

Padrão gerador de sinais (DPI620IS + PM620 + ADDITEL 914)				
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
0.000	0.00010	0.00010	(N/D)	0.00010
5.000	5.00010	4.99990	5.0002	0.00020
10.000	10.00000	10.00010	10.0007	0.00070
20.000	19.99980	20.00000	20.0017	0.00170
valor máximo Deriva =				0.00170 mA

Legenda: (N/D): 1. (N/D) valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Tabela 13: Deriva instrumental do padrão gerador de sinais (DPI620IS).

O valor de deriva máximo obtido é de 0.00170 mA por critério de majoração, sendo o escolhido e utilizado no cálculo, por ser o mais desfavorável. Assim, podemos visualizar na Tabela 14 a conversão para a unidade de medida: [bar]:

Padrão gerador de sinais Conversão de valores [mA] para [bar]			
Grandeza física	Escala eléctrica	Escala percentual	Escala Pressão
Intervalo de Indicação / unidade	[4;20] mA	[0;100] %	[-1;3] bar
Span	16.00000	100.00000	4.00000
Valor máximo de Deriva	0.00170	0.01062	0.04250

$$| \text{valor máximo Deriva} | = (0.01062 \%) * (4 \text{ bar}) = 0.04250 \text{ bar}$$

Tabela 14: Padrão gerador de sinais DPI620 IS: estudo de deriva: Conversão da unidade de medida elétrica [mA] para unidade de medida de pressão [bar]. Para o ano de 2019 não está disponível valor medido para o ponto zero (0 mA) pelo que a deriva é calculada com base na informação para os dois anos disponíveis. Como o valor de deriva encontra-se na unidade mA considerou-se a sua conversão para um valor na grandeza física correspondente em unidade bar.

4.A.5.4.2. Estudo de deriva para PM620 IS (Módulo de Pressão + Adaptador),

Este componente do instrumento de medição de pressão mede na grandeza dimensional bar, sendo nesta grandeza que o instrumento é calibrado. Na tabela seguinte temos os valores de calibração ao longo de 3 anos. O instrumento padrão foi calibrado no intervalo [-1 ; 3] bar. Como

resultado foi considerado o valor máximo de deriva por ser o mais desfavorável (0.000604 bar) como demonstrado na tabela 15:

Padrão Módulo de Pressão (PM620) Conversão de valores [mA] para [bar]				
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
-1.000	-0.999576	-1.001318	-1.000868	0.00132
0.000	0.000000	-0.000010	0.000012	0.00001
2.000	1.999965	1.999286	1.999432	0.00071
4.000	3.999678	3.999759	3.998752	0.00125
 valor máximo Deriva =				0.00132 bar

Legenda: 1. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Tabela 15: Padrão Módulo de pressão instalado no padrão gerador de sinais PMI620 IS: estudo de deriva: Conversão da unidade de medida elétrica [mA] para unidade de medida de pressão [bar]. (PM620IS - *pressure module*).

4.A.5.4.3. Cálculo da deriva instrumental do conjunto (Instrumento gerador de pressão que incorpora: [1] modulo gerador de pressão, e [2] módulo de medição de pressão e [3] gerador de pressão é dado por:

Pela fórmula para o cálculo da propagação da Incerteza temos:

$$TPE_{(Instrumento)} = \sqrt{(DPI620IS)^2 + (PM620IS e Additel 914)^2}$$

$$TPE_{(Instrumento)} = \sqrt{(0.04250)^2 + (0.00132)^2}$$

$$TPE_{(Instrumento)} = 0.0425 \text{ bar}$$

O valor de deriva é utilizado no cálculo da componente, por ser o mais desfavorável, que é dividido por raiz de três por ser considerada uma distribuição estatística do tipo retangular, novamente por ser a mais conservadora para o cálculo da incerteza:

$$Deriva\ Instrumental_{Padrão\ de\ Pressão} = \frac{Deriva\ Instrumental}{\sqrt{3}} = \frac{0.0425}{\sqrt{3}}$$

$$Deriva\ Instrumental_{Padrão} = 0.0246 \text{ bar}$$

Para o padrão de gerador de pressão considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular associada, por ser mais conservadora para o cálculo. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.0425}{\sqrt{3}} = 0.0246 \text{ bar}$, obtida por divisão por raiz de três, A variância para este caso é igual a 0.000603.

4.A.5.5. Resolução do instrumento padrão de medição de pressão,

Considerou-se para a resolução do Instrumento Padrão uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo

retangular, por ser mais conservadora, e um valor de 0.000000029 °C calculado através da fórmula de cálculo seguinte:

$$Resolução_{Padrão\ Gerador\ de\ sinais} = \frac{\frac{(resolução\ do\ instrumento)}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.0000001}{2}}{\sqrt{3}} = 0.000000029\ ^\circ C\ ^\circ C$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ com base no tipo de distribuição estatística do tipo retangular considerada e associada à resolução. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1. A Variância obtida é de 0.000000000000000083 °C. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo, tipicamente usados para a componente resolução em laboratórios de metrologia.

4.A.5.6. Exatidão da Barreira de proteção intrínseca,

O elemento barreira de proteção intrínseca tem a função de separar a ligação de sinais elétricos da zona ATEX (zona de atmosfera explosiva) da zona não ATEX (zona de atmosfera não explosiva), do fabricante ELCON, modelo D1020. A exatidão indicada pelo fabricante é dada pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Exactidão_{(Barreira)} = \sqrt{(CA)^2 + (EL)^2 + (TI)^2}$$
$$Exactidão_{(Barreira)} = \sqrt{(0.004)^2 + (0.002)^2 + (0.005)^2}$$
$$Exactidão_{(Barreira)} = 0.0045\ bar$$

Onde:

(CA) representa a variável exatidão da calibração (Calibration accuracy), cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$CA = 0.1\ \% \cdot Full\ scale$$
$$CA = 0.1\ \% \cdot (4)\ bar$$
$$CA = 0.004\ bar$$

(EL) representa o erro de linearidade (Linearity Error) cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$EL = 0.05\ \% \cdot Full\ scale$$
$$EL = 0.05\ \% \cdot (4)\ bar$$
$$EL = 0.002\ bar$$

(TI) representa a variável Influência da temperatura (Temperature influence) que é igual a 0.01% por grau de variação para o zero e span. Foi considerada uma variação de 0.2 bar por ser a variação máxima observável durante este tipo de operações de ajuste, e cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$TI = 0.1 \% \cdot \text{Temperature change (for zero and span)}$$

$$TI = 0.1 \% \cdot 0.5 \text{ bar}$$

$$TI = 0.005 \text{ bar}$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular, por ser mais conservadora. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.0045}{\sqrt{3}} = 0.00260 \text{ bar}$ onde o valor da contribuição é dividido por raiz de três correspondentes à distribuição estatística do tipo retangular. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.00000675 bar, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.5.7. Exatidão do elemento conversor analógico-digital (ADC),

O elemento conversor analógico-digital tem a função de converter os sinais analógicos em digitais passíveis de serem lidos trabalhados para que se possam obter os valores finais mostrados em ecrã na sala de controlo. A exatidão indicada pelo fabricante é dada pela fórmula de cálculo seguinte:

$$\text{Exactidão}_{(ADC)} = \sqrt{((\text{span}) \cdot (\text{RAcc.}))^2 + ((\text{span}) \cdot (\text{ATeff.}))^2 + ((\text{span}) \cdot (\text{St.}))^2}$$

$$\text{Exactidão}_{(ADC)} = \sqrt{((4 \text{ bar}) \cdot (0.045 \%))^2 + ((4 \text{ bar}) \cdot (0.15 \%))^2 + ((4 \text{ bar}) \cdot (0.1 \%))^2}$$

$$\text{Exactidão}_{(PBarreira)} = 0.00743 \text{ bar}$$

Onde:

(RAcc.): Exatidão de referência (Reference accuracy): $\pm 0.045\%$ of span

(ATeff.): Efeito da Temperatura Ambiente (Ambient temperature effect per 50 °F (28 °C):

$\pm 0.15\%$ of span

(St.): Estabilidade (Stability): $\pm 0.1\%$ of span for 12 months

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular -por ser mais conservadora. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.00743}{\sqrt{3}} = 0.00429 \text{ bar}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.0000184, e por fim são considerados 50 graus de

liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.5.8. exatidão do sistema de registo em contínuo (Delta-V),

O sistema de registo em contínuo instalado nesta cadeia de medição da Hovione é denominado por Delta-V. Este sistema regista o valor das variáveis críticas da cadeia de medição ao longo do tempo, com uma cadência de aquisição na ordem do milissegundo, guardando estes dados e disponibilizando-os para consulta por períodos de tempo longos (muitos anos). As consolas deste sistema estão instaladas nas zonas de produção e também na sala de controlo onde é possível não só ler, como atuar sobre o sistema (leitura e inativação de alarmes, e efetuar comandos de ação sobre os vários sistemas automatizados constituintes da cadeia de medição). A especificação do fabricante para a exatidão deste componente da cadeia de medição é o seguinte:

$$Exactidão_{(Delta-V)} = (0.1\%) * (span)$$

$$Exactidão_{(Delta-V)} = (0.1\%) * (4\text{ bar})$$

$$Exactidão_{(Delta-V)} = 0.004\text{ bar}$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular -por ser mais conservadora. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.004}{\sqrt{3}} = 0.00231\text{ bar}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.00000533, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.5.9. Cálculos Globais,

Cálculo do valor da Incerteza combinada:

O cálculo do valor da Incerteza combinada é efetuado através da raiz matemática do somatório do valor de todas os valores de variância de cada componente anteriormente calculados como mostrado pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Incerteza\ combinada_{(LOPP1501010)} = 0.192\text{ bar}$$

Cálculo do valor dos Graus de liberdade efetivos:

Para este cálculo utiliza-se a fórmula de Welch-Satterthwaite que utiliza a Variância e os graus de liberdade de cada componente e cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$v_{eff} = \frac{u^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{v_i}} = 58.000$$

As componentes cujos graus de liberdade são infinito, teriam valor igual a zero, pelo que não são considerados para o cálculo por serem grandezas desprezíveis.

Cálculo do coeficiente de expansão (k):

É utilizada uma Distribuição t-student com 0.9545 % de probabilidade e 58 graus de liberdade. Obtendo-se desta forma um $k=2.04403$.

Cálculo do valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança) para a cadeia de medição LOOPT1501011:

$$U = (\text{incerteza combinada}) \cdot (\text{coeficiente de expansão } (k))$$

$$U = (0.0941) \cdot (2.04403)$$

$$U = 0.192 \text{ bar}$$

4.A.5.10. Cálculo da Incerteza da Pressão:

Na tabela 16 apresentam-se de modo sistemático os resultados dos cálculos apresentados.

LOOPP1501010 (Cadeia de medição da Pressão)

Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a Incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u^2)	Nº Graus de liberdade	Graus de liberdade Efectivos
1. Incerteza do Instrumento							
1.1 Pressão (elemento primário) (inclui as funções: elemento primário + transmissor + Indicação + comunicação)							58.00000000000000
1.1.1. Exatidão	B	Rectangular	0.090681050	1	0.00822305282433334	50	↓
1.1.2. Resolução	B	Rectangular	0.000288675	1	0.00000008333333333	∞	
2. Incerteza do Padrão							
2.1 Padrão de Pressão (“processo calibrator” GE DP1620IS)							↓
2.1.1. Exatidão DP1620IS	B	Rectangular	0.001187244	1	0.00000140964800000	50	
2.2 Padrão de Pressão (“pressure module + adaptor” GE PM620IS)							
2.2.2. Exatidão PM620 IS	B	Rectangular	0.000577350	1	0.00000033333333333	50	
2.3 Padrão gerador de pressão							↓
2.3.1. Exatidão	B	Rectangular	0.000577350	1	0.00000033333333333	50	
2.4 Resolução + Deriva (2.1 + 2.2 + 2.3)							↓
2.4.1. Resolução	B	Rectangular	0.000000029	1	0.00000000000000083	∞	
2.4.2. Deriva	B	Rectangular	0.024549219	1	0.00060266413333333	∞	
3. Barreira (proteção intrínseca)							
3.1. Exactidão	B	Rectangular	0.002598076	1	0.00000675000000000	50	↓
4.1. Exactidão	B	Rectangular	0.004291076	1	0.00001841333333333	50	
5. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)							
5.1 Exatidão	B	Rectangular	0.002309401	1	0.00000533333333333	50	↓
Valor da incerteza combinada, $u_c(y)$ =					0.0941189309987		2.044031228
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), U =					0.192 bar		

Tabela 16: Cálculo de Incerteza da Pressão.

4.A.6. Cadeia de medição de Peso – (LOOPW1501010),

O reator R10001 possui 4 apoios físicos que sustentam o seu peso. Em cada apoio físico está instalada uma unidade célula de carga instaladas em paralelo, do fabricante NOBEL modelo KIS-1 com 50 kN ou 5099 kg de capacidade.

Os elementos constituintes desta cadeia de medição são os seguintes, representados na Figura 37:

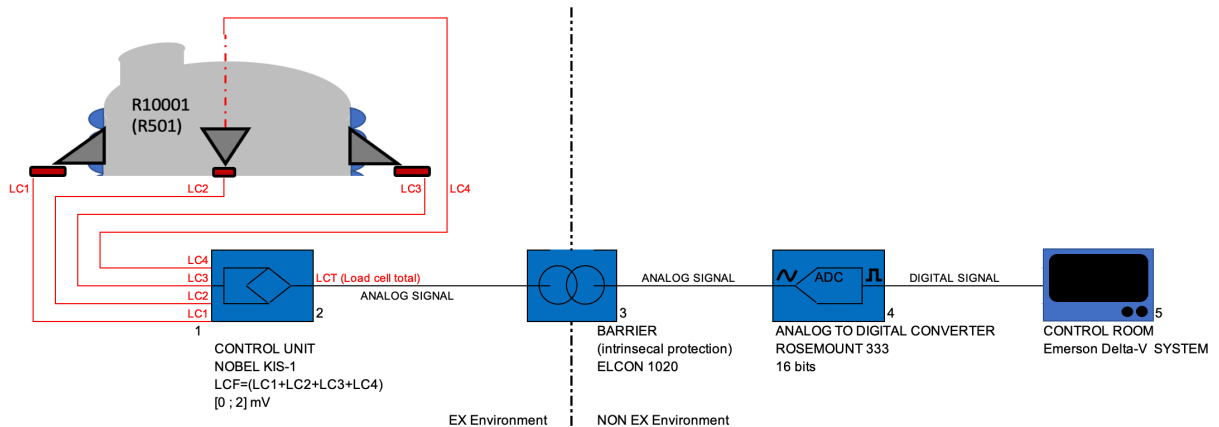


Figura 37: Cadeia de medição de peso do reator R10001.

Cada célula possui um intervalo de medição de zero kg a cerca de 5099 kg, sendo que as quatro células em conjunto perfazem a capacidade total de cerca de 200 kN ou 20396 kg. O reator instalado na Hovione tem uma capacidade máxima de cerca de 11000 kg incluindo o circuito térmico cuja capacidade são cerca de 1000 kg. Para cada célula e correspondentes ao intervalo de zero kg a 5099 kg corresponde uma escala elétrica de tensão. Os elementos constituintes desta cadeia de medição estão representados na tabela 17:

LOOPW1501010 (weight loop)

INT. MEDIÇÃO	[-1000 ; 11000] kg					
CRITICALIDADE	1					
NOTES:						
LOOP (ELEMENTOS CONSTITUINTES)						
MANUFACTURER SPECIFICATIONS						
	BRAND	MODEL	SERIAL N°	RESOLUTION	ACCURACY	RANGE
					kg	
1	LOOP	--	--	--		[-1000 ; 11000 kg
1.1	WE-1	NOBEL	KIS-1	N/AP	0.1	8.41
1.2	WE-2	NOBEL	KIS-1	N/AP	0.1	8.41
1.3	WE-3	NOBEL	KIS-1	N/AP	0.1	8.41
1.4	WE-4	NOBEL	KIS-1	N/AP	0.1	8.41
2	WT	NOBEL BLH	BH-1756-WM	N/AP	0.0001	0.20
3	WIC		WT included			
4	WI		WT included			
5	Barrier	ELCON	3020	N/AV	0.65	
6	ADC	Rosemount	333	N/AV	1.20	
7	Control room	Emerson	DeltaV	N/AV	0.65	

Figura 17: Tabela de especificações dos instrumentos da cadeia de medição do peso.

[1] Células de carga do fabricante NOBEL modelo KIS-1 possuem extensómetros que funcionam na escala de tensão [mV] identificadas na figura seguinte como LC1, LC2, LC3 e LC4, correspondentes a *load cell #1*, *load cell #2*, *load cell #3* e *load cell #4*, respetivamente.

[2] Unidade de controlo ou transmissor NOBEL que recebe os 4 sinais independentes e calcula soma final em tensão. Esta unidade transpõe este valor médio em tensão para a escala [4 ; 20] mA.

[3] Barreira de proteção intrínseca do fabricante ELCON 1020 que separa a zona EX (zona de atmosfera explosiva) da zona não EX (zona de atmosfera não explosiva);

[4] Carta ADC (analógica para digital) também do fabricante Rosemount modelo 333, com 16 bits, e que transpõe o sinal de onda tipo sinusoidal para onda do tipo quadrada;

[5] Unidade de leitura e gravação de dados do fabricante Emerson modelo DeltaV presente na sala de controlo.

Nas figuras 38 e 39 podemos visualizar os Instrumentos/componentes referidos:

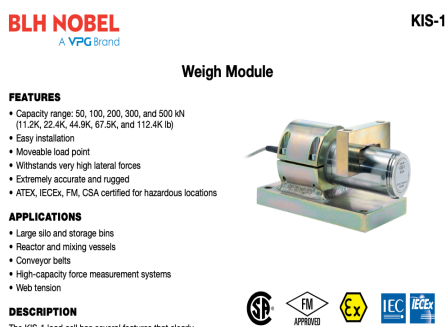


Figura 38: Célula de carga NOBEL KIS-1 instalada no reator R10001.

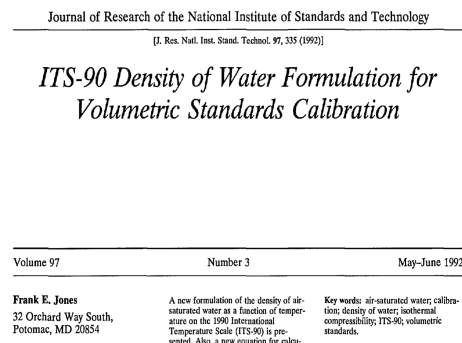


Figura 39: Artigo científico relativo à incerteza da densidade da água em função da temperatura ambiente.

4.A.6.1. Exatidão da célula de carga,

Para o cálculo da exatidão do elemento célula de carga utilizou-se o catálogo do fabricante NOBEL cuja exatidão é de 3 %, sendo que cada célula de carga suporta 25% da capacidade total de 11000 kg do reator. A fórmula de cálculo para a exatidão de cada uma das quatro células de carga do reator R10001 é a seguinte:

$$\text{Exactidão}_{(Célula\ carga\ | 50\ kN)} = \frac{3\% \cdot 2750\ kg}{9.807\ m/s^2} = 8.412\ kg$$

Existem nesta cadeia de medição quatro células de carga deste tipo instaladas em paralelo. Considerou-se a soma dos valores das quatro células de carga. Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser mais conservadora) com o cálculo seguinte: $\frac{8.412\ kg}{\sqrt{3}} = 4.857\ kg$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 23.589 kg, e por fim

são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.6.2. Resolução da célula de carga,

Considerou-se uma incerteza do tipo B -por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser mais conservadora) e um valor igual a 0.1 kg. Para o cálculo da contribuição para a incerteza considerou-se a fórmula seguinte:

$$Resolução_{Transmissor} = \frac{\frac{(resolução\ do\ Transmissor)}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.1}{2}}{\sqrt{3}} = 0.0289\ kg$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ com base no tipo de distribuição estatística associada à resolução, que é tipicamente uma distribuição estatística do tipo retangular. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada para a exatidão, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.00083 kg. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo, tipicamente usados para a componente resolução em laboratórios de metrologia.

4.A.6.3. Exatidão do Transmissor da cadeia de medição de peso,

As quatro células de carga estão instaladas em paralelo estando as quatro ligadas a um transmissor NOBEL BH-1756-WM. Pelo manual do fabricante a exatidão deste transmissor é calculada com a relação e fórmula seguintes:

Informação do fabricante: performance do Transmissor (full range): 5.8 mV / 1000 mV, ou seja aproximadamente 0.58 % Full range. Então:

$$Exactidão_{Transmissor} = \frac{0.58\ \% \cdot 10000\ kg}{9.807\ m/s^2} = 0.2039\ kg$$

O cálculo da incerteza de medição do transmissor será efetuado conforme já explicado atrás para os cálculos de exatidão de transmissores (por exemplo de temperatura).

O coeficiente de sensibilidade (C_i) representa a mudança diferencial na estimativa de saída gerada por uma mudança diferencial numa estimativa de entrada. Neste caso concreto o coeficiente de sensibilidade considerado é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo.

É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.000833

Por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico proveniente de especificações do fabricante.

4.A.6.4. Resolução do Transmissor da cadeia de medição de peso,

Considerou-se uma incerteza do tipo B -por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser mais conservadora) e um valor igual a 0.01 kg. Para o cálculo da contribuição para a incerteza considerou-se a fórmula seguinte:

$$Resolução_{Transmissor} = \frac{\frac{(resolução\ do\ Transmissor)}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.01}{2}}{\sqrt{3}} = 0.00289\ kg$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ com base no tipo de distribuição estatística associada à resolução, que é tipicamente uma distribuição estatística do tipo retangular. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada para a exatidão, sendo a formula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.0000083 kg. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo, tipicamente usados para a componente resolução em laboratórios de metrologia.

4.A.6.5. Exatidão do padrão caudalimetro (incerteza do volume),

O reator R10001 é abastecido com água durante o processo de calibração, por patamares correspondentes aos pontos a calibrar, sendo o instrumento caudalimetro o padrão de medição para esta variável (volume). Está instalado um caudalimetro da Marca B. Janz DN50, modelo RSO/JU 500 que de acordo com o fabricante tem uma exatidão de $\pm 2\%$, em concordância com a norma ISO4064.

$$Exactidão_{caudalimetro} = \frac{2\% \cdot 10000\ kg}{9.807\ m/s^2} = 20.39\ kg$$

O cálculo da incerteza de medição do padrão caudalimetro é efetuado de acordo com as especificações do fabricante para o qual é considerada uma distribuição estatística triangular cujo o cálculo é o seguinte: $\frac{20.39\ kg}{\sqrt{3}} = 11.774\ kg$. O peso nos reatores é sempre calibrado com água, considerando-se uma densidade igual a um, pelo que nesta consideração um litro será equivalente a um quilograma, o que justifica a apresentação dos valores em quilogramas que se

adequam à unidade utilizada para as restantes fontes de incerteza. Para um cálculo completo foi considerada uma incerteza relativa à densidade da água que será calculada mais à frente.

O coeficiente de sensibilidade (C_i) representa a mudança diferencial na estimativa de saída gerada por uma mudança diferencial numa estimativa de entrada. Neste caso concreto o coeficiente de sensibilidade considerado é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. 138.633 kg

É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 138.633 kg

Por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico proveniente de especificações do fabricante.

4.A.6.6. Resolução do padrão caudalimetro (incerteza do volume),

A resolução do caudalimetro referido é dada pela seguinte equação:

$$Resolução_{caudalimetro} = \frac{0.01}{\frac{2}{\sqrt{3}}} = 0.00289$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ com base no tipo de distribuição estatística associada à resolução, que é tipicamente uma distribuição estatística do tipo retangular. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada para a exatidão, sendo a formula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.000083 kg. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo, tipicamente usados para a componente resolução em laboratórios de metrologia.

4.A.6.7. Incerteza da densidade do padrão água,

A água é utilizada no processo de calibração como padrão de medição, uma vez que é utilizada para encher o reator por patamares (correspondentes a cada ponto).

Foi considerada para o cálculo da incerteza do peso do reator, a incerteza da padrão água. A fonte considerada é o *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology (primary laboratory NIST, volume 97, number 3, May-June 1992 - Density of Water Formulation for Volumetric Standards Calibration*.

Nesta fonte foi considerada a tabela 2 para uma densidade de 0.9 (valor mais aproximado de densidade igual a 1 disponível nesta fonte).

Relativamente a temperatura consideraram-se três valores de temperatura distintas: 10 °C e 20 °C, que são observáveis na fábrica Hovione, Loures como a seguir se indica na Tabela 18:

Temperatura [°C]	Densidade da água [kg/m ³]	Desvio para 10 m ³ (capacidade reator)
10 °C	999.615	3.85 kg/10 m ³
20 °C	998.013	19.87 kg/ 10 m ³

Tabela 18: incerteza da densidade da água para diferentes temperaturas e cálculo do desvio máximo para o reator R10001 (10 m³ de capacidade).

A terceira coluna indica-nos o desvio em kg para 10 m³ de água inseridas dentro do reator utilizada para se efetuar a sua calibração, originada pela incerteza da densidade da água para dois valores de temperatura diferentes. Utilizou-se como componente para cálculo da incerteza o valor mais desfavorável correspondente e igual a 19.87 kg para 10 m³ até porque se constata ter sido esta a temperatura preponderante em cerca de 87% dos dias do ano.

O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada para a exatidão anteriormente. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{19.87 \text{ kg}}{\sqrt{9.807 \text{ kg}}} = 1.170 \text{ kg}$ para o volume de 10 m³ do reator considerado. A variância é igual a 1.368 kg. O coeficiente de sensibilidade considerado é igual a 1. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são igual a 50 com base na experiência do laboratório de Metrologia para cálculos deste tipo com base em Incertezas disponíveis e já calculadas.

4.A.6.8. Exatidão do Instrumento Padrão (Gerador de Sinais),

Foi utilizado na calibração um instrumento padrão do fabricante General Electrics (GE) modelo DPI620IS cuja exatidão dada pelo fabricante é calculada da forma seguinte:

$$\text{Exactidão Gerador de Sinais}_{(Padr\tilde{a}o)} = \sqrt{(Acc \cdot 200000 \text{ N})^2 + (AE \cdot 200000 \text{ N})^2}$$

$$\text{Exactidão Gerador de Sinais}_{(Padr\tilde{a}o \text{ PT}100)} = \sqrt{(0.004 \% \cdot 11000 \text{ kg})^2 + (0.005 \% \cdot 11000 \text{ kg})^2}$$

$$\text{Exactidão Gerador de Sinais}_{(Padr\tilde{a}o \text{ PT}100)} = 0.704 \text{ kg}$$

Onde:

(Acc) representa a exatidão (Accuracy) dada pelo fabricante;

(AE) representa o erro adicional aplicável em que se está a efectuar medições em extremos de intervalo de medição considerado.

A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.704 \text{ kg}}{\sqrt{9.807 \text{ m/s}^2}} = 0.0411 \text{ kg}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo, como já explicado detalhadamente atrás para o cálculo da exatidão do elemento primário da temperatura de topo, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual tendo-se obtido o valor de 0.00169 kg. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução

são 50 com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.6.9. Estudo de deriva para DPI 620 IS (Instrumento gerador de sinais),

O instrumento Gerador de sinais é um instrumento padrão nesta cadeia de medição, do tipo portátil, capaz de gerar grandezas elétricas como corrente, tensão ou resistência. Estes instrumentos, bem como todos os existentes padecem de deriva instrumental causada por efeitos conhecidos, e que importa para este trabalho quantificar. As variáveis mais significativas que influenciam a deriva instrumental são: o tempo, e os ciclos de ativação e desativação dos componentes eletrónicos com os picos elétricos associados (*condition ON-OFF*). Para o cálculo da deriva instrumental do padrão foram considerados os resultados de calibração (provenientes dos certificados de calibração) deste padrão ao longo de três anos consecutivos: anos de 2019, 2020 e 2021. Para este estudo interessa-nos o cálculo da estabilidade (ao longo do tempo), tendo sido usada a comparação entre os pontos ou valores de calibração homólogos (sua variação) ao longo dos três anos. O instrumento padrão foi calibrado no intervalo [5 ; 20] mA em 2019, e entre [0 ; 20] mA nos anos de 2020 e 2021. Dada a diferença de valores, foi considerado para o estudo de deriva o máximo de informação existente, tendo-se obtido os valores da tabela 19:

Padrão gerador de sinais				
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
0.000	0.00010	0.00010	(N/D)	0.00010
5.000	5.00010	4.99990	5.0002	0.00020
10.000	10.00000	10.00010	10.0007	0.00070
20.000	19.99980	20.00000	20.0017	0.00170
valor máximo Deriva =				0.00170 mA

Legenda: (N/D): 1. (N/D) valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Tabela 19: Deriva instrumental do padrão de medição IMF-002, DPI620IS, gerador de sinais.

O valor de deriva máximo e em modulo matemático de 0.00170 mA é o escolhido, por critério de majoração e utilizado no cálculo da Incerteza, por ser o mais desfavorável. Para o ano de 2019 não está disponível valor medido para o ponto zero (0 mA) pelo que a deriva é calculada para os dois anos disponíveis. Como o valor de deriva a considerar encontra-se na unidade mA há que o converter para um valor na grandeza física correspondente (bar) como representado na tabela 20:

Padrão gerador de sinais Conversão de valores [mA] para [kg]	Escala eléctrica	Escala percentual
	[mA]	[%]
Intervalo de Indicação	(20-4)=16	100.00000
Valor máximo de Deriva	0.00170	0.01063

| valor máximo Deriva | = **(0.01063%) * (20394 kg) = 2.168 kg**

Tabela 20: Conversão da unidade de medida eléctrica em unidade de medida de peso (kg).

O valor da componente para cálculo da incerteza é igual a $\frac{2.168}{\sqrt{3}} = 1.252 \text{ kg}$. Considerou-se uma Distribuição estatística do tipo rectangular o que justifica a divisão dos valores por raiz de três. A Variância é igual a 1.567 kg, tendo-se considerado graus de liberdade infinitos.

4.A.6.10. Resolução do Instrumento Padrão (Gerador de Sinais),

Considerou-se para a resolução do Instrumento Padrão uma incerteza do tipo B -por ser informação proveniente de especificação do fabricante-, com uma distribuição estatística do tipo rectangular -por ser mais conservadora- e um valor de 0.00000029 °C calculado através da fórmula de cálculo seguinte:

$$Resolução_{\text{Padrão Gerador de sinais}} = \frac{\frac{(\text{resolução do instrumento})}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.0000001}{2}}{\sqrt{3}} = 0.000000029 \text{ kg}$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento que se pode obter poder ser arredondamento por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4) o que corresponde a duas hipóteses possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ em virtude de o tipo de distribuição estatística associada à resolução ser tipicamente uma distribuição estatística do tipo rectangular. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada para a exatidão, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.0000000000000000083. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo.

4.A.6.11. Exatidão da Barreira de proteção intrínseca,

O elemento barreira de proteção intrínseca tem a função de separar a ligação de sinais elétricos da zona ATEX (zona de atmosfera explosiva) da zona não ATEX. A Exatidão indicada pelo fabricante é dada pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Exactidão_{(P\text{Barreira})} = \frac{(0.1 \% \cdot 11000 \text{ kg})}{9.807 \text{ m/s}^2} = 1.122 \text{ kg}$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B -por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo rectangular por ser mais conservadora para este cálculo e com um valor igual a $\frac{1.122 \text{ kg}}{\sqrt{3}} = 0.650 \text{ kg}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.419 kg, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.6.12 Exatidão do elemento conversor analógico-digital (ADC),

O elemento conversor analógico-digital tem a função de converter os sinais analógicos em digitais passíveis de serem lidos trabalhados para que se possam obter os valores finais mostrados em ecrã na sala de controlo.

A Exatidão indicada pelo fabricante é dada pela fórmula de cálculo seguinte:

$$\begin{aligned} \text{Exactidão}_{(ADC)} &= \sqrt{((span) \cdot (RAcc.))^2 + ((span) \cdot (ATeff.))^2 + ((span) \cdot (St.))^2} \\ &= \sqrt{((10000 \text{ kg}) \cdot (0.045 \%))^2 + ((10000 \text{ kg}) \cdot (0.15 \%))^2 + ((10000 \text{ kg}) \cdot (0.1 \%))^2} \\ \text{Exactidão}_{(ADC)} &= \frac{18.58 \text{ kg}}{9.807 \frac{\text{m}}{\text{s}^2}} = 2.084 \text{ kg} \end{aligned}$$

Onde:

(RAcc.): Exatidão de referência (Reference accuracy): $\pm 0.045\%$ of span

(ATeff.): Efeito da Temperatura Ambiente (Ambient temperature effect per 50 °F (28 °C): $\pm 0.15\%$ of span

(St.): Estabilidade (Stability): $\pm 0.1\%$ of span for 12 months

Considerou-se uma incerteza do tipo B -por ser informação proveniente de especificação do fabricante-, com uma distribuição estatística do tipo retangular -por ser mais conservadora- e com um valor igual a $\frac{2.084 \text{ kg}}{\sqrt{3}} = 1.203 \text{ kg}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 1.450 kg, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.6.13. Exatidão do sistema de registo em contínuo (Delta-V),

O sistema de registo em contínuo instalado nesta cadeia de medição da Hovione é denominado por Delta-V. Este sistema regista o valor das variáveis críticas da cadeia de medição ao longo do tempo, com uma cadência de aquisição na ordem do milissegundo, guardando estes dados e disponibilizando-os para consulta por períodos de tempo longos (muitos anos). As consolas deste sistema estão instaladas nas zonas de produção e também disponibilizadas na sala de controlo onde é possível não só ler, como atuar sobre o sistema (leitura e inativação de alarmes, e efetuar comandos de ação sobre sistemas da cadeia de medição). A especificação do fabricante para a exatidão deste componente da cadeia de medição é o seguinte:

$$Exactidão_{(Delta-v)} = ((0.1 \%) * (span))$$

$$Exactidão_{(Delta-v)} = \frac{(0.1 \% \cdot 11000 \text{ kg})}{9.807 \text{ m/s}^2} = 1.122 \text{ kg}$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B -por ser informação proveniente de especificação do fabricante-, com uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser mais conservadora) com um valor de $\frac{1.122 \text{ kg}}{\sqrt{3}} = 0.648 \text{ kg}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.419 kg, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.6.14. Cálculos Globais,

Cálculo do valor da Incerteza combinada:

O cálculo do valor da Incerteza combinada é efetuado através da raiz matemática do somatório do valor de todas os valores de variância de cada componente anteriormente calculados como mostrado pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Incerteza\ combinada_{(LOOPW1501010)} = 15.807 \text{ kg}$$

Cálculo do valor dos Graus de liberdade efetivos:

Para este cálculo utiliza-se a fórmula de Welch-Satterthwaite que utiliza a Variância e os graus de liberdade de cada componente e cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$v_{eff} = \frac{u^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{v_i}} = 144.000$$

As componentes cujos graus de liberdade são infinito, teriam valor igual a zero, pelo que não são considerados para o cálculo por serem grandezas desprezíveis.

Cálculo do coeficiente de expansão (k):

É utilizada uma Distribuição t-student com 0.9545 % de probabilidade e 144 graus de liberdade. Obtendo-se desta forma um k=2.018.

Cálculo do valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança) para a cadeia de medição LOOPW1501010:

$$U = (incerteza\ combinada) \cdot (coeficiente\ de\ expansão\ (k))$$

$$U = (15.807) \cdot (2.018)$$

$$U = 31.892 \text{ kg}$$

O Cálculo da Incerteza do Peso está representado na Tabela 21:

LOOPW1501010 (Cadeia de medição de Peso)							
Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u ²)	Nº Graus de liberdade	Graus de liberdade Efectivos
1. Incerteza do Instrumento							
1.1 Célula de carga #1 (Marca:Nobel; Modelo: KIS-1)							144.00000000000000
WE-1							
1.1.1. Exatidão	B	Rectangular	4.856877456	1	23.589259619780200	50	
1.1.2. Resolução	B	Rectangular	0.028867513	1	0.000833333333333	∞	
1.2 Célula de carga #2 (Marca:Nobel; Modelo: KIS-1)							
WE-2							
1.2.1. Exatidão	B	Rectangular	4.856877456	1	23.589259619780200	50	
1.2.2. Resolução	B	Rectangular	0.028867513	1	0.000833333333333	∞	
1.3 Célula de carga #3 (Marca:Nobel; Modelo: KIS-1)							
WE-3							
1.3.1. Exatidão	B	Rectangular	4.856877456	1	23.589259619780200	50	
1.3.2. Resolução	B	Rectangular	0.028867513	1	0.000833333333333	∞	
1.4 Célula de carga #4 (Marca:Nobel; Modelo: KIS-1)							
WE-4							
1.4.1. Exatidão	B	Rectangular	4.856877456	1	23.589259619780200	50	
1.4.2. Resolução	B	Rectangular	0.028867513	1	0.000833333333333	∞	
2. Transmissor Rosemount (inclui funções de indicação, comunicação e transmissor)							
2.1. Exatidão	B	Rectangular	3.414532029	1	11.659028980266800	50	
2.2. Resolução	B	Rectangular	0.0002886751	1	0.000008333333333	∞	
3. Incerteza do Padrão Caudalimetro (volume)							
3.1 Exatidão do Padrão de volume (Caudalimetro)	B	Rectangular	11.774248377	1	138.632924854539000	50	
3.2 Resolução do Padrão de volume (Caudalimetro)	B	Rectangular	0.002886751	2	0.000033333333333	50	
4. Incerteza do Padrão							
4.1 Densidade da água (incerteza)	B	Rectangular	1.169771576	1	1.368365540725060	50	
4.2 Gerador de sinais ("process calibrator" GE DPI620S)							
4.2.1. Exatidão	B	Rectangular	0.041088512	1	0.001688265834740	50	
4.2.2. Deriva	B	Rectangular	1.251695384	1	1.596741333333330	∞	
4.2.3. Resolução	B	Rectangular	0.000000029	1	0.000000000000001	∞	
5. Barreira (proteção intrínseca)							
5.1. Exatidão	B	Rectangular	0.647583661	1	0.419364597684982	50	
6. Conversor Analógico-Digital							
6.1. Exatidão	B	Rectangular	1.203268995	1	1.447856273507400	50	
7. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)							
7.1. Exatidão	B	Rectangular	0.647583661	1	0.419364597684982	50	
Valor da incerteza combinada, u _c (y) =					15.8074584903044		2.017512263
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), U =					31.892 kg		

Tabela 21: Cálculo da Incerteza da cadeia de medição de Peso.

4.A.7. Cadeia de medição (ou LOOP) analítico (medição de pH),

A cadeia de medição analítica para medição do PH do reator R10001 é constituída pelos elementos seguintes, representados na Figura 40:

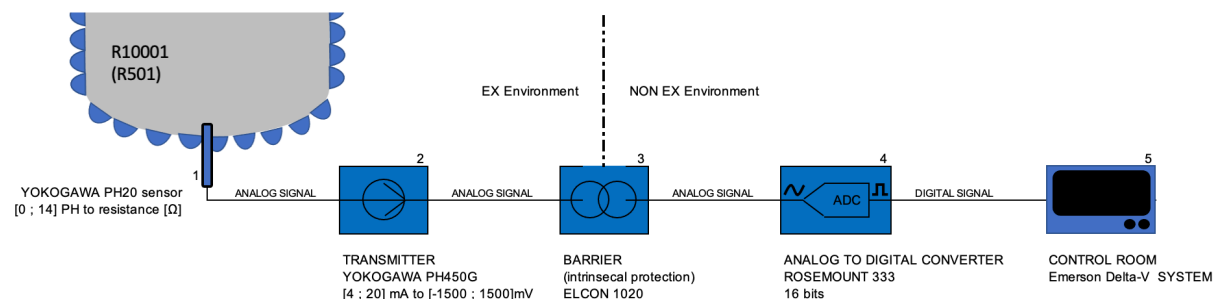


Figura 40: Cadeia de medição analítica (medição de pH) do reator R10001.

- [1] elemento sensor do fabricante Yokogawa modelo PH20;
- [2] Transmissor Yokogawa modelo PH450G que transpõe a escala [0 ; 14] pH para a escala de corrente [4 ; 20] mA;
- [3] Barreira de proteção intrínseca que separa a zona EX (zona de atmosfera explosiva) da zona não EX (zona de atmosfera não explosiva);
- [4] Carta ADC (analógico para digital) também do fabricante Rosemount, com 16 bits que efetua a conversão dos dados;
- [5] Unidade de registo e leitura DeltaV presente na sala de controlo.

Esta cadeia de medição analítica é constituída pelos elementos seguintes:

Os elementos considerados encontram-se resumidos na Tabela 22:

LOOP (ELEMENTOS CONSTITUINTES)								
MANUFACTURER SPECIFICATIONS			HOVIONE OPERATIONAL SPECIFICATIONS					
	BRAND	MODEL	SERIAL N°	RESOLUTION	ACCURACY	RANGE	SAP MAE	SPECIFIC CRITERIA
1	LOOP	--	--	--	--	[4 ; 10] pH	--	--
1.1	AE (element)	YOKOGAWA	PH20	ND	0.32		--	
1.2	AT (Transmitter)	YOKOGAWA	PH450g	ND	0.01		--	
	Standard solutions	HACH	Buffer standard 4 or 7 or 10 pH	N/AP	0.01		--	
2	Barrier	ELCON	3020	N/AV	0.014000		--	--
3	ADC	Texas Instruments		N/AV	0.028013		--	--
4	Control room	DeltaV		N/AV	0.014000		--	--

Tabela 22: Tabela resumo das especificações dos instrumentos/elementos considerados.

Seguidamente poderemos visualizar os instrumentos instalados nesta cadeia de medição representados nas Figuras 41 e 42:

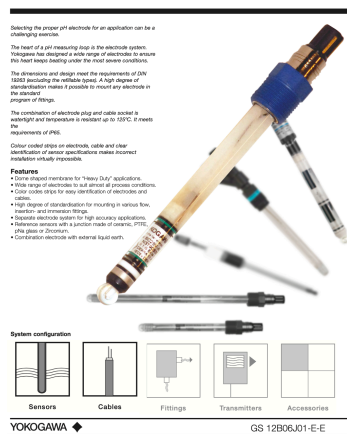


Figura 41: Elemento primário para medição de pH (YOKOGAWA PH20).



Figura 42: Transmissor da cadeia de medição de pH (YOKOGAWA PH450G).

4.A.7.1. Exatidão do elemento transmissor para medição de pH,

O elemento transmissor para medição de pH é do fabricante Yokogawa, modelo PH450G, tendo as funções de indicador local, e comunicador com os restantes elementos da cadeia de medição transpondo a escala de resistência (ohm) do elétrodo para escala de corrente [4 ; 20] mA. A exatidão do transmissor é dada pelo manual do fabricante:

$$Exactidão_{(pH \text{ transmitter})} = 0.01 \text{ pH}$$

A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.01}{\sqrt{3}} = 0.006 \text{ pH}$. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. A Variância para este caso é igual a:

$$Variância = (C_i \cdot (x_i))^2 = (1 \cdot 0.005)^2 \Leftrightarrow Variância = 0.0000333 \text{ pH}$$

Por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico proveniente de especificações do fabricante.

4.A.7.2. Resolução do elemento transmissor do instrumento de medição de pH,

Para o cálculo da resolução desta componente foi usado o valor de resolução indicado pelo fabricante que é igual a 0.01 pH. Para o cálculo da contribuição para a incerteza considerou-se a fórmula seguinte:

$$Resolução_{(transmissor | pH)} = \frac{\frac{(resolução\ do\ Transmissor)}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.01}{2}}{\sqrt{3}} = 0.00289\ pH$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento que se pode obter poder ser arredondamento por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4) o que corresponde a duas hipóteses possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ em virtude de o tipo de distribuição estatística associada à resolução ser tipicamente uma distribuição estatística do tipo retangular. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada atrás para a exatidão do elemento primário da temperatura, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.00000833 pH. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo com base no que é usual em cálculo em laboratório de Metrologia.

4.A.7.3. Exatidão do elemento primário de medição de pH,

O elemento primário de medição do parâmetro pH é do fabricante Yokogawa, modelo PH20 também apelidado de “Temppress”® (marca registada) devido à compensação patenteada para mudanças na temperatura e pressão do processo onde se encontram instalados. Este elemento primário encontra-se instalado na conduta à saída da zona inferior do reator R10001. Este elemento é um elétrodo de vidro específico para a medição do parâmetro pH, com um sistema de referência de prata / cloreto de prata. O Elétrodo é de platina existindo um sensor de temperatura Pt1000 integrado.

O fabricante indica que este tipo de sensores uma exatidão com uma amplitude de variação entre 0.05 pH e 0.5 pH, dependendo do tipo de cuidado, idade, processo, temperatura e pressão em que opere, pelo que para o cálculo da incerteza, consideramos o valor de exatidão mais desfavorável de 0.5 pH.

Para o cálculo da incerteza do elemento primário da medição pH considerou-se uma incerteza do tipo B (por ser informação proveniente de especificação do fabricante Yokogawa). Considerou-se uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser a mais conservadora, com uma probabilidade igual ao longo de toda a distribuição) e o valor seguidamente calculado, obtido pela especificação do fabricante.

Onde:

(EL) nos dá a linearidade do eletrodo;

(ER) a repetibilidade do eletrodo;

(PT1000L) a componente de linearidade do sensor de temperatura PT1000;

(PT1000R) a componente de repetibilidade do sensor de temperatura PT1000;

Cuja fórmula de cálculo do fabricante é a seguinte:

$$Exactidão_{(pH\ sensor)} = \sqrt{(EL)^2 + (ER)^2 + (PT1000L)^2 + (PT1000R)^2}$$

$$Exactidão_{(pH\ sensor)} = \sqrt{(0.01)^2 + (0.01)^2 + (0.3)^2 + (0.1)^2}$$

$$Exactidão_{(pH\ sensor)} = 0.317\ pH$$

A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.317\ pH}{\sqrt{3}} = 0.183\ pH$ onde o valor da contribuição é dividido por raiz de três por ser aplicável uma distribuição estatística retangular (mais conservadora no cálculo). O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. A Variância para este caso é igual a:

$$Variância = (C_i \cdot (x_i))^2 = (1 \cdot 0.183)^2 \Leftrightarrow Variância = 0.0334\ pH$$

Por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico proveniente de especificações do fabricante.

4.A.7.4. Resolução do instrumento de medição analítico (pH),

Para o cálculo da resolução desta componente foi usado o valor de resolução indicado pelo fabricante que é igual a 0.01 pH. Para o cálculo da contribuição para a incerteza considerou-se a fórmula seguinte:

$$Resolução_{Transmissor} = \frac{\frac{(resolução\ do\ Transmissor)}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{0.01}{\sqrt{3}} = 0.00289\ pH$$

A resolução é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Divide-se por $\sqrt{3}$ correspondente ao tipo de Distribuição estatística retangular, utilizada para este cálculo. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada em 4.A.2.2, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se 0.00000833 °C. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são muito elevados, com base na experiência de cálculos para a resolução efetuados em laboratório de metrologia.

4.A.7.5. Exatidão das soluções Padrão,

São utilizadas soluções padrão do fabricante HACH com valores de 4 pH, 7 pH e 10 pH, todas com uma exatidão indicada pelo catálogo do fabricante de 0.01 pH.

Considerou-se uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser a mais conservadora, com uma probabilidade igual ao longo de toda a distribuição). A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.01}{\sqrt{3}} = 0.00577 \text{ pH}$.

$$\text{Variância} = (C_i \cdot (x_i))^2 = (0.005)^2 \Leftrightarrow \text{Variância} = 0.0000333 \text{ pH}$$

Por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico proveniente de especificações do fabricante.

4.A.7.6. Deriva das soluções Padrão,

As soluções padrões apresentam deriva constatada por via dos certificados de calibração. As soluções padrão são fabricadas com valores próximos do valor de referência indicado na embalagem, mas nunca exactamente iguais a este valor de referência, pelo que para o cálculo da incerteza importa considerar a sua variabilidade e contabiliza-la para o cálculo da incerteza. Para o cálculo da deriva das soluções padrão foram avaliados os resultados de calibração de soluções de 4 pH, 7 pH e 10 pH em Março de 2021, e Dezembro de 2021. Os resultados são os representados na Tabela 23:

SET POINT [pH]	UUT-2021 2021.12	UUT-2021 2021.03	DRIFT
4.000	3.980	3.990	0.020
7.000	6.990	7.030	0.030
10.000	9.940	10.040	0.060
 valor máximo Deriva =			0.060 pH

Tabela 23: Cálculo da Deriva instrumental dos padrões de pH (soluções).

O valor de deriva máximo (0.060 pH) é o escolhido e utilizado, por critério de majoração no cálculo da componente, por ser o mais desfavorável. O valor máximo de deriva é dividido por raiz de três por ter sido escolhida uma Distribuição retangular para esta componente, novamente por ser a mais conservadora para o cálculo da incerteza:

$$\text{Deriva das soluções Padrão} = \frac{\text{Deriva soluções padrão}}{\sqrt{3}} = \frac{0.06 \text{ pH}}{\sqrt{3}}$$

$$\text{Deriva das soluções Padrão} = 0.0346 \text{ pH}$$

O coeficiente de sensibilidade considerado é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada nos pontos anteriores, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.0346 pH. A variância obtida é igual a 0.00120 pH. Os graus de liberdade

associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo, considerados com base na experiência e valor típico utilizado em laboratório de Metrologia para esta componente.

4.A.7.7 Exatidão do Instrumento Padrão (Gerador de Sinais),

O padrão de medição utilizado é um instrumento gerador de sinais elétricos do fabricante general Electric modelo DPI620IS ao qual podem ser acoplados cabos para medição de sinais elétricos dos elementos da cadeia de medição de pH. O fabricante indica a exatidão de medição por via da fórmula de cálculo seguinte:

[1] Exatidão do gerador de pressão DPI620 IS

Para a exatidão da medição de corrente elétrica ($\pm 20 \text{ mA}$) do gerador de pressão DPI620IS entram as seguintes componentes:

(NL&H&R) Não linearidade + histerese + repetibilidade:

$$NL\&H\&R_{(DPI620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.05\ \% \cdot FS$$

$$NL\&H\&R_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.05\ \% \cdot 14\ pH$$

$$NL\&H\&R_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.007\ pH$$

(TE) Efeito da temperatura (*temperature Effect*) para o intervalo de temperatura [10; 30] °C pelo período de 1 ano:

$$TE_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.00655\ \% \cdot FS$$

$$TE_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.00655\ \% \cdot 14\ pH$$

$$TE_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.000917\ pH$$

(EA) Erro adicional para o intervalo de temperatura [-10; 10] °C, que deve ser considerado para a localização Hovione, Loures:

$$EA_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.0005\ \% \cdot FS\ (\text{per degree celsius})$$

$$EA_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.0005\ \% \cdot 14\ pH\ |\ (\text{per degree celsius})$$

$$EA_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.000007\ pH \cdot 20\ ^\circ\text{C}\ |\ (\text{worst case})$$

$$EA_{(DPI\ 620\ IS\ |\ \pm 20\ mA)} = 0.00014\ pH$$

A exatidão de medição do gerador de pressão DPI620IS entrando em cálculo com as últimas três componentes, conforme indicado pelo fabricante, será então:

$$Exactidão_{(DPI620\ IS)} = \sqrt{(NL\&H\&R)^2 + (TE)^2 + (EA)^2}$$

$$Exactidão_{(DPI620\ IS)} = \sqrt{(0.007)^2 + (0.000917)^2 + (0.00014)^2}$$

$$Exactidão_{(DPI620\ IS)} = 0.00706\ pH$$

Para o padrão de medição gerador de pressão considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo

retangular associada, por ser mais conservadora para o cálculo, sendo a exatidão obtida de 0.00706 pH. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.00706}{\sqrt{3}} = 0.00408 \text{ pH}$, obtida por divisão por raiz de três correspondente a uma distribuição estatística retangular (mais conservadora). A Variância obtida é de 0.00000166 pH.

4.A.7.8. Estudo de deriva para DPI 620 IS (Instrumento gerador de sinais),

Este instrumento mede grandezas elétricas, neste caso são medidos mA. É nesta grandeza que o instrumento é calibrado, sendo que na tabela seguinte temos os valores de calibração ao longo de 3 anos. O instrumento padrão foi calibrado no intervalo [5 ; 20] mA em 2019, e entre [0 ; 20] V nos anos de 2020 e 2021. Dada a diferença de valores, foi considerado para o estudo de Deriva o máximo de informação existente, tendo-se obtido os valores da tabela 24:

Padrão IMF-002 [mA]				
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
0.000	0.00010	0.00010	(N/D)	0.00010
5.000	5.00010	4.99990	5.0002	0.00020
10.000	10.00000	10.00010	10.0007	0.00070
20.000	19.99980	20.00000	20.0017	0.00170
 valor máximo Deriva =				0.00170 mA

Legenda: (N/D): 1. (N/D) valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Tabela 24: Deriva instrumental do padrão de medição IMF-002 (DPI 620IS), gerador de sinais.

O valor de deriva máximo (0.00050 mA) por critério de majoração é o escolhido e utilizado no cálculo da componente, por ser o mais desfavorável. Para o ano de 2019 não está disponível valor medido para o ponto zero (0 mA) pelo que a deriva é calculada com base nos dois anos disponíveis. Como o valor de deriva a considerar encontra-se na unidade mA (miliampere) há que o converter para um valor na grandeza física correspondente (pH), como representado na Tabela 25:

Padrão IMF-002 Conversão de valores [mA] para [pH]			
Grandeza física	Escala eléctrica	Escala percentual	Escala pH
Intervalo de Indicação / unidade	[4;20] mA	[0;100] %	[0;14] pH
Span	16.00000	100.00000	14.00000
Valor máximo de Deriva	0.00170	0.01063	0.14875 pH

| valor máximo Deriva | = (0.01063 %) * (14 pH) = 0.14875 pH

Tabela 25: Conversão da unidade de medida eléctrica em unidade de unidade de medida pH.

O valor da componente para cálculo da incerteza é igual a $\frac{0.14875}{\sqrt{3}} = 0.0859 \text{ pH}$. Considerou-se uma Distribuição estatística do tipo retangular o que justifica a divisão dos valores por raiz de três.

A Variância é igual a 0.00738 pH, tendo-se considerado graus de liberdade infinitos.

4.A.7.9. Resolução do Instrumento Padrão (Gerador de Sinais),

Considerou-se para a resolução do Instrumento Padrão uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser mais conservadora) e um valor de 0.000000029 pH calculado através da formula de cálculo seguinte:

$$Resolução_{\text{Padrão Gerador de sinais}} = \frac{\frac{(\text{resolução do instrumento})}{2}}{\sqrt{3}} = \frac{\frac{0.0000001}{2}}{\sqrt{3}} = 0.000000029 \text{ pH}$$

A resolução do padrão é dividida por 2 com base no resultado de arredondamento mais desfavorável que se pode obter por excesso (se igual ou superior ao valor 5) ou por defeito (se o resultado obtido for de valor entre 1 e 4), a que correspondem a duas hipóteses alternativas possíveis. Por fim, dividimos por $\sqrt{3}$ com base no tipo de distribuição estatística do tipo retangular considerada e associada à resolução. O coeficiente de sensibilidade é igual a 1 por razão análoga à considerada e explicada nos pontos anteriores, sendo a fórmula de cálculo da variância também igual, obtendo-se como valor final 0.000000000000000083 bar. Os graus de liberdade associados ao cálculo da resolução são infinito para este cálculo, tipicamente usados para a componente resolução em laboratórios de metrologia.

4.A.7.10. Exatidão da Barreira de proteção intrínseca,

O elemento barreira de proteção intrínseca tem a função de separar a ligação de sinais elétricos da zona ATEX (zona de atmosfera explosiva) da zona não ATEX. A Exatidão indicada pelo fabricante é dada pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Exactidão_{(P_{\text{Barreira}})} = (0.1 \%) \cdot (\text{span})$$

$$Exactidão_{(P_{\text{Barreira}})} = (0.1 \%) \cdot (14 \text{ pH})$$

$$Exactidão_{(P_{\text{Barreira}})} = 0.014 \text{ pH}$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular, por ser mais conservadora. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.014}{\sqrt{3}} = 0.00808 \text{ pH}$ onde o valor da contribuição é dividido por raiz de três por ser aplicável uma distribuição estatística do tipo retangular. O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.0000653 pH, e por fim são considerados graus de liberdade infinito com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor de resolução calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.7.11. Exatidão do elemento conversor analógico-digital (ADC),

O elemento conversor analógico-digital tem a função de converter os sinais analógicos em digitais passíveis de serem lidos trabalhados para que se possam obter os valores finais mostrados em ecrã na sala de controlo. A exatidão indicada pelo fabricante é dada pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Exactidão_{(ADC)} = \sqrt{((span) \cdot (RAcc.))^2 + ((span) \cdot (ATeff.))^2 + ((span) \cdot (St.))^2}$$

$$Exactidão_{(ADC)} = \sqrt{((14 \text{ pH}) \cdot (0.045 \%))^2 + ((14 \text{ pH}) \cdot (0.15 \%))^2 + ((14 \text{ pH}) \cdot (0.1 \%))^2}$$

$$Exactidão_{(ADC)} = 0.0260133 \text{ pH}$$

Onde:

(RAcc.): Exatidão de referência (Reference accuracy): $\pm 0.045\%$ of span

(ATeff.): Efeito da Temperatura Ambiente (Ambient temperature effect per 50 °F (28 °C):
 $\pm 0.15\%$ of span

(St.): Estabilidade (Stability): $\pm 0.1\%$ of span for 12 months

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular -por ser mais conservadora. A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.0260133}{\sqrt{3}} = 0.0150 \text{ pH}$ onde o valor da contribuição é dividido por raiz de três (distribuição estatística retangular). O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.000226 pH, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.7.12. Exatidão do sistema de registo em contínuo (Delta-V),

O sistema de registo em contínuo instalado nesta cadeia de medição da Hovione é denominado por Delta-V. Este sistema regista o valor das variáveis críticas da cadeia de medição ao longo do tempo, com uma cadência de aquisição na ordem do milissegundo, guardando estes dados e disponibilizando-os para consulta por períodos de tempo longos (muitos anos). As consolas deste sistema estão instaladas nas zonas de produção e também disponibilizadas na sala de controlo onde é possível não só ler, como atuar sobre o sistema (leitura e inativação de alarmes, e efetuar comandos de ação sobre sistemas da cadeia de medição). A especificação do fabricante para a exatidão deste componente da cadeia de medição é o seguinte:

$$Exactidão_{(Delta-V)} = (0.1 \%) * (span)$$

$$Exactidão_{(Delta-v)} = (0.1\%) * (14 pH)$$

$$Exactidão_{(Delta-v)} = 0.014 pH$$

Considerou-se uma incerteza do tipo B, por ser informação proveniente de especificação do fabricante, com uma distribuição estatística do tipo retangular (por ser mais conservadora). A contribuição para a incerteza é dada por: $\frac{0.014}{\sqrt{3}} = 0.00808 pH$ onde o valor da contribuição é dividido por raiz de três (distribuição estatística retangular). O Coeficiente de sensibilidade para este cálculo é igual a 1 em virtude de não existir uma relação conhecida e descrita entre as variáveis em estudo. É calculada de seguida a variância cuja fórmula de cálculo corresponde à multiplicação do coeficiente de sensibilidade pela contribuição para a incerteza elevados ao quadrado com um valor de 0.0000653 pH, e por fim são considerados 50 graus de liberdade com base na experiência de laboratório de metrologia para um valor calculado a partir de catálogo técnico de especificações de fabricante.

4.A.7.13. Cálculos Globais,

Cálculo do valor da Incerteza combinada:

O cálculo do valor da Incerteza combinada é efetuado através da raiz matemática do somatório do valor de todas os valores de variância de cada componente anteriormente calculados como mostrado pela fórmula de cálculo seguinte:

$$Incerteza\ combinada_{(LOOPA1501010)} = 0.206 pH$$

Cálculo do valor dos Graus de liberdade efetivos:

Para este cálculo utiliza-se a fórmula de Welch-Satterthwaite que utiliza a Variância e os graus de liberdade de cada componente e cuja fórmula de cálculo é a seguinte:

$$v_{eff} = \frac{u^4(y)}{\sum_{i=1}^N \frac{u_i^4(y)}{v_i}} = 80.000000011$$

As componentes cujos graus de liberdade são infinito, teriam valor igual a zero, pelo que não são considerados para o cálculo por serem grandezas desprezíveis.

Cálculo do coeficiente de expansão (k):

É utilizada uma Distribuição t-student com 0.9545 % de probabilidade e 80.000000011 graus de liberdade. Obtendo-se desta forma um $k=2.0318$.

Cálculo do valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança) para a cadeia de medição LOOPA1501010:

$$U = (incerteza\ combinada) \cdot (coeficiente\ de\ expansão\ (k))$$

$$U = (0.206) \cdot (2.0318)$$



$U = 0.419 \text{ pH}$

O Cálculo da Incerteza do pH (Loop Analítico) está representado na Tabela 26:

LOOPA1501010 (Cadeia de medição da grandeza pH (analítico))								
Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a Incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u^2)	Nº Graus de liberdade	Graus de liberdade Efectivos	
1. Incerteza do Instrumento								
1.1 Transmissor	1.1.1. Exatidão	B Rectangular	0.005773503	1	0.000033333333333333	50	80.000000001102900	
	1.1.2. Resolução	B Rectangular	0.002886751	1	0.000008333333333333	∞		
1.2. Elemento Primário	1.2.1. Exatidão	B Rectangular	0.182756669	1	0.033400000000000000	50		
Elemento sensor (electrodo)	1.2.2. Resolução	B Rectangular	0.002886751	1	0.000008333333333333	∞		
2. Incerteza do Padrão								
2.1 Soluções Padrão (valores: 4 pH; 7 pH e 10 pH)	2.1.1. Exatidão	B Rectangular	0.005773503	1	0.000033333333333333	50	∞	
	2.1.2. Deriva	B Rectangular	0.034841016	1	0.001200000000000000	∞		
2.2 Padrão: gerador de sinais (*process calibrator" GE DPI620S)	2.2.1. Exatidão	B Rectangular	0.004076783	1	0.000016620163000000	50		
	2.2.2. Deriva	B Rectangular	0.085880853	1	0.007375520833333333	∞	∞	
	2.2.3. Resolução	B Rectangular	0.000000029	1	0.000000000000000083	∞		
3. Barreira (proteção intrínseca)								
	3.1. Exatidão	B Rectangular	0.008082904	1	0.000065333333333333	50	2.031736691	
4. Conversor Analógico-Digital								
	4.1. Exatidão	B Rectangular	0.015018766	1	0.000225563333333333	50		
5. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)								
	5.1 Exatidão	B Rectangular	0.008082904	1	0.000065333333333333	50		
Valor da Incerteza combinada, $u_c(y)$ =					0.2059895733518			
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), U =					0.419 pH			

Tabela 26: Cálculo de Incerteza da cadeia de medição analítica (pH).



CAPITULO 5 | Análise de sensibilidade

5.A. Análise das Incertezas obtidas,

A Incerteza de medição é um fator comercial nos laboratórios de Metrologia. Na indústria a Incerteza de Medição (e sua utilização associada a processo) é um indicador de risco para os processos operacionais, sendo que associado a este risco, teremos, um custo operacional, ou um custo associado ao risco de operação, ainda assim, quantificável.

No capítulo quatro foram analisadas as incertezas de seis cadeias de medição (também denominados por LOOP ou ciclos de controlo) com quatro grandezas físicas distintas: temperatura, pressão, peso e analítica (escala de pH). Cada uma destas cadeias de medição possui componentes próprios e distintos entre si, exceção da temperatura em que foram instaladas no mesmo reator três cadeias de medição com componentes exactamente iguais, no que diz respeito ao fabricante e modelo, mas distintas na função (localização física onde se encontram instalados). Ainda assim foram quantificados em virtude da importância elevada que têm para o processo, e também porque importava para este estudo quantificar cadeias de medição idênticas, mas em somatório (ou com propagação de incerteza conforme indicado na referência JCGM:100 2008 (ou GUM), ao invés de se terem todas as cadeias de medição diferentes e “paralelas ou estanques” no cálculo entre si.

Teremos, portanto, como resultado tabelas de quantificação de incertezas diferentes, para cadeias de medição com grandezas físicas diferentes, ou seja, com componentes diferentes, que remetem para arquiteturas de instalação física diferentes, de acordo com o existente em campo. Cada uma das componentes constituintes de cada cadeia de medição possui variabilidade distinta, sendo que os valores calculados seguem o definido nos manuais do fabricante e normas / referenciais aplicáveis à realidade concreta deste trabalho, uma vez que os manuais técnicos dos fabricantes, normas e referenciais nem sempre são de aplicação direta, obrigando a um estudo da realidade específica de cada instalação em particular, o que influencia as formulas de cálculo seleccionadas e parâmetros indicados. O cálculo detalhado está enunciado e explicado no Capítulo anterior, pelo que neste nos debruçaremos na análise abrangente de todas as cadeias de medição, com considerações aos cálculos efetuados, bem como o peso de cada componente na incerteza final calculada, explicando a relação existente com o processo produtivo.

5.B. Influência das diversas componentes de Incerteza calculadas, no processo global e na economia do processo,

O cálculo das incertezas de cada um dos ciclos de controlo de processo associados ao evaporador/reator R10001 onde é produzido o Captisol evidencia claramente a complexidade do cálculo de incerteza em meio industrial. Tal também é resultado da ausência de uma ferramenta de cálculo que tenha emergido das diversas metodologias até agora abordadas na literatura. Veja-se por exemplo Rocquigny et al (2008) em que as abordagens aos vários casos industriais são apresentadas como estudos de caso e não a coberto de uma metodologia geral. Também Rozet et al (2011) evidenciaram a dificuldade em encontrar um racional generalista para o cálculo de incertezas em meio industrial. Estes autores suportam-se também nos trabalhos de Massart et al (2001), Furman et al (1994), Burns (2004) e Ruselman (1998) para defenderem que não é fácil ou é mesmo geralmente impossível a utilização da metodologia preconizada no referencial JCGM 100:2008 (ou GUM) para o cálculo de incertezas em meio industrial, dada a especificidade e complexidade implícitas.

Concretamente, constata-se que o estudo de uma parte deste processo produtivo, neste caso as cadeias de instrumentos de medição do evaporador / reator R10001, se revela de razoável complexidade.

Segundo a metodologia GUM teríamos no final que calcular a incerteza combinada do processo global associado ao evaporador R10001. Tal seria realizado pela combinação das diversas componentes de incerteza de cada uma das cadeias de medição ou ciclos de controlo. No entanto nas aplicações usuais de cálculo de incertezas, geralmente associadas ao cálculo de uma concentração final, ou ao desvio de uma grandeza física, todas as componentes de incerteza são expressas em relação à grandeza final em análise, ou seja, no caso de uma concentração teremos desvios a essa concentração ou desvios em g ou kg quando tratamos de massa ou mesmo desvios em termos de dB quando tratamos de medidas de intensidade sonora. No caso em análise os ciclos de temperatura apresentam incertezas em °C, os ciclos de pressão incertezas em bar, os ciclos de massa incertezas em kg, e o ciclo analítico com incertezas expressos na escala pH. Estas componentes de incerteza teriam de ser agora relacionadas não apenas com a concentração final de Captisol na solução, mas também com outros fatores relevantes para o processo produtivo. Interessa não apenas a componente analítica do processo, mas também a questão económica, relevante para a Hovione. Seria possível relacionar as diversas incertezas calculadas com a concentração final de Captisol. No entanto esta seria uma abordagem razoavelmente extensa e que necessitaria também dos contributos dos analistas, engenheiros de processo e químicos, ou seja, e em suma, de uma equipa multidisciplinar envolvida na conceção e desenho deste processo produtivo. Seria necessário ter em conta todas as relações físicas e químicas associadas ao processo, bem como as características da solução final que apresentam interdependências entre si, o que não é uma aproximação trivial, mas, o que tornaria necessário quantificar relações como:

- Qual a relação entre a pressão, o calor fornecido que determina a temperatura do reator;

- Qual a relação entre o peso, a pressão e a concentração mássica de Captisol na solução;
- Qual a relação entre o pH e as demais características da solução de Captisol;
- Quais os fatores determinantes para o teor de NaCl na solução;
- Outras equações que relacionam as condições operatórias com;

Será provavelmente a abordagem a desenvolver no futuro para o cálculo concreto de incertezas em meio industrial. Publicações recentes (Weitzel et al (2018)) realçam esta necessidade e envolvimento de equipas multidisciplinares para a abordagem de um problema complexo, e que é um desafio também consumidor de recursos (dinheiro e tempo) para que se consiga obter uma aproximação ao cálculo de incerteza associada a todo o processo.

O cálculo da incerteza associada à concentração final de Captisol não é a única variável relevante no processo. Para a Hovione os gastos de energia, e de recursos, os gastos de tempo de operação, os gastos com pessoal e a produção de um produto com desvios às especificações são fatores muito relevantes. A adição de mais ou menos água pode originar mais ou menos tempo de evaporação para se atingir a concentração final de Captisol. Uma alteração de pH pode significar desvios nas características finais do produto e também mais tempo em operação, sendo que todos estes fatores implicam um maior ou menor tempo de operação que se traduz em gastos de tempo, recursos e tempo que são realidades não só analíticas, mas também económicas e processuais que este trabalho evidencia. Assim importa repensar a abordagem de cálculo de incertezas em meio industrial associando-lhe também as questões económicas e de sustentabilidade ecológica e energética. Efetivamente um desvio de alguns graus de temperatura pode significar gastos e ineficiências em todos estes vetores que são significativos.

5.B.1. Contribuição (peso) de cada uma das componentes constituintes das incertezas,

Realizou-se o cálculo da incerteza de medição onde, para cada um dos valores finais de incerteza, contribuem as várias componentes constituintes de cada uma das cadeias de medição ou ciclo de controlo ou LOOP. O valor da incerteza final é, pois, dada pelo cálculo da propagação das incertezas de cada uma destas componentes. Nas tabelas seguintes os valores são apresentados estes valores e efetuada a análise, que são apresentadas com duas casas decimais para facilidade de visualização e compreensão, existindo, no entanto, valores ínfimos, cuja grandeza física existe e está quantificada na ultima coluna do quadro e também nos tabelas de cálculo detalhado presentes no capítulo quarto, mas que precisamente, por serem ínfimos, aparecem quantificados como 0.00 % na coluna onde são expressos os valores percentuais.

De seguida, na Tabela 27, são evidenciados os maiores contributos no que diz respeito à Variância (que designaremos por pesos de cada componente) para a incerteza final calculada, iniciando-se com a cadeia de medição de temperatura, comum a três cadeias de medição de temperatura anteriormente descritas:

5.B.1.1. Cadeias de medição de temperatura de: fundo, de topo, e do circuito térmico,

1. COMPONENTES DA INCERTEZA DO INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO DE TEMPERATURA:	% u^2	Variância (u^2)
1.1. EXATIDÃO DO ELEMENTO PRIMÁRIO DE TEMPERATURA	21.62%	5.63E-01
1.2. RESOLUÇÃO DO ELEMENTO PRIMÁRIO DE TEMPERATURA	0.00%	8.33E-06
1.3. EXATIDÃO DO TRANSMISSOR DE TEMPERATURA	7.98%	2.08E-01
1.4. RESOLUÇÃO DO TRANSMISSOR DE TEMPERATURA	0.00%	8.33E-14
1.5. EXATIDÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO (Elemento primário de temperatura)	3.87%	1.01E-01
1.6. RESOLUÇÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO (Elemento primário de temperatura)	0.00%	8.33E-08
1.7. DERIVA DO INSTRUMENTO PADRÃO (Elemento primário de temperatura)	5.86%	1.53E-01
1.8. EXATIDÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO DE TEMPERATURA (Gerador de sinais)	0.00%	5.47E-05
1.9. RESOLUÇÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO DE TEMPERATURA (Gerador de sinais)	0.00%	8.33E-16
1.10. DERIVA DO INSTRUMENTO PADRÃO DE TEMPERATURA (Gerador de sinais)	57.76%	1.51E+00
1.11. EXATIDÃO DA BARREIRA DE PROTEÇÃO INTRINSECA DO INSTRUMENTO DE TEMPERATURA	0.64%	1.67E-02
1.12. EXATIDÃO DO CONVERSOR ANALÓGICO-DIGITAL DO INSTRUMENTO DE TEMPERATURA	1.77%	4.60E-02
1.13. EXATIDÃO DO SISTEMA DE REGISTO/INDICADOR CONTINUO (DELTA-V)	0.51%	1.33E-02
	100.00%	

Tabela 27: Cadeia de medição de temperatura: gradação pela variância das fontes de incerteza.

Representado na Figura 43 temos as três cadeias de medição de temperatura os componentes preponderantes para a incerteza final são, por ordem decrescente, a deriva do instrumento padrão de temperatura (gerador de sinais) com 58 % de contribuição seguido da exatidão do elemento primário de temperatura com 22 %, aos quais se seguem com contribuições aproximadas: a exatidão do transmissor de temperatura e a deriva do instrumento padrão (elemento primário de temperatura), com respetivamente 8 % e 6 %

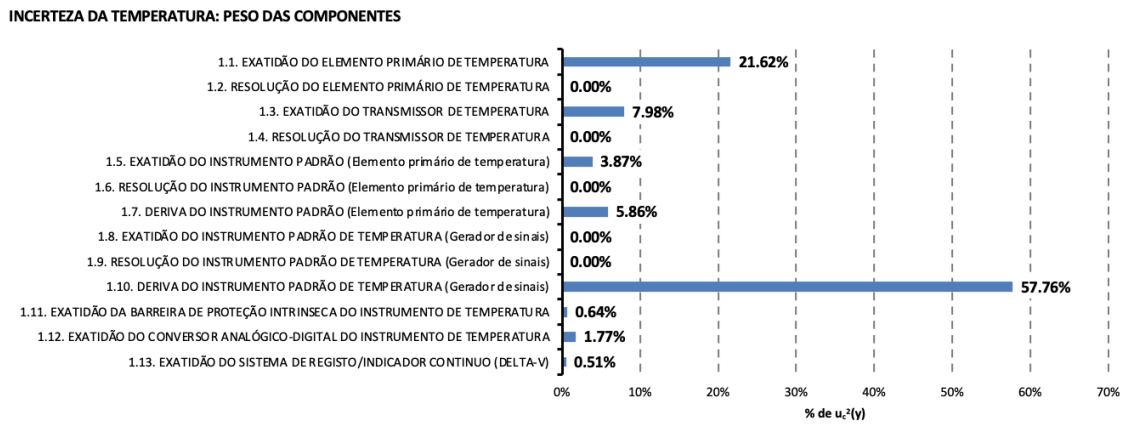


Figura 43: Peso percentual das fontes de incerteza da cadeia de medição da temperatura.

De seguida, na Figura 28 são apresentadas as componentes constituintes da cadeia de medição de pressão e respetiva contribuição percentual:

5.B.1.2. Cadeia de medição de pressão:

2. INCERTEZA DO INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO DE PRESSÃO:	% u^2	Variância (u^2)
2.1. EXATIDÃO DO ELEMENTO PRIMÁRIO+TRANSMISSOR DE PRESSÃO	92.83%	8.22E-03
2.2. RESOLUÇÃO DO ELEMENTO PRIMÁRIO+TRANSMISSOR DE PRESSÃO	0.00%	8.33E-08
2.3. EXATIDÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO (GERADOR DE PRESSÃO DPI620IS)	0.02%	1.41E-06
2.4. EXATIDÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO (MÓDULO DE MEDIÇÃO PRESSÃO PM620IS)	0.00%	3.33E-07
2.5. EXATIDÃO DO PADRÃO GERADOR DE PRESSÃO	0.00%	3.33E-07
2.6. RESOLUÇÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO (Inclui: DPI620IS+PM620IS+gerador de pressão)	0.00%	8.33E-16
2.7. DERIVA DO INSTRUMENTO PADRÃO (Inclui: DPI620IS+PM620IS+gerador de pressão)	6.80%	6.03E-04
2.8. EXATIDÃO DA BARREIRA DE PROTEÇÃO INTRINSECA DO INSTRUMENTO DE PRESSÃO	0.08%	6.75E-06
2.9. EXATIDÃO DO CONVERSOR ANALÓGICO-DIGITAL DO INSTRUMENTO DE PRESSÃO	0.21%	1.84E-05
2.10. EXATIDÃO DO SISTEMA DE REGISTO/INDICADOR CONTINUO (DELTA-V)	0.06%	5.33E-06
	100.00%	

Tabela 28: Cadeia de medição de pressão: quantificação do peso das fontes de incerteza.

Representado na Tabela 44 temos a cadeia de medição de pressão na qual existem duas componentes preponderantes na contribuição para a incerteza final, sendo a exatidão do elemento primário de medição de pressão (93 %) que é um sensor com princípio de medição piezoelétrico e que tem incorporado o transmissor. Em segundo lugar temos a contribuição da deriva do instrumento de medição padrão gerador de sinais (*“process calibrator”*) do fabricante General Electric, modelo DPI620IS (7 %).

INCERTEZA DA PRESSÃO: PESO DAS COMPONENTES

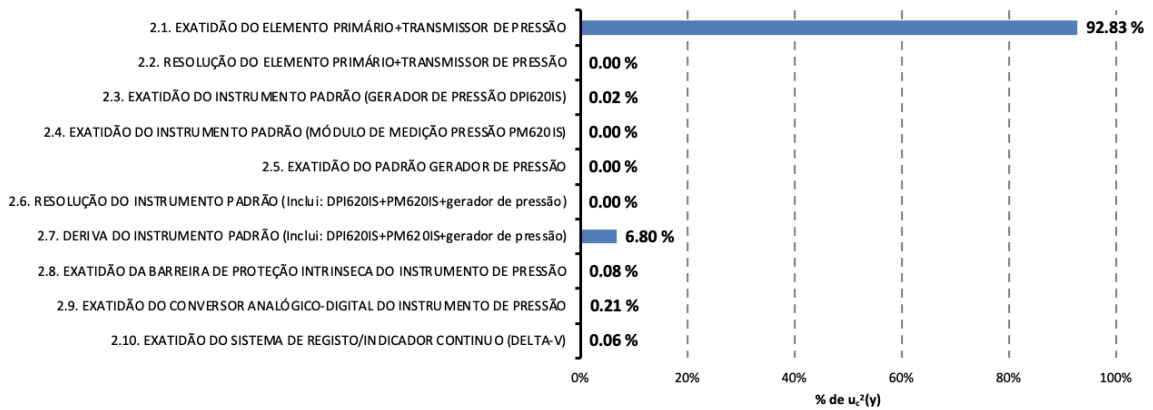


Figura 44: Peso percentual das componentes da incerteza da cadeia de medição do pressão.

5.B.1.3. Cadeia de medição de peso:

A Tabela 29 representa os valores de Variância e respetivas percentagens para a cadeia de medição de peso:

3. INCERTEZA DO INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO DE PESO:	% u^2	Variância (u^2)
3.1. EXATIDÃO DA CÉLULA DE CARGA #1	9.44%	2.36E+01
3.2. RESOLUÇÃO DA CÉLULA DE CARGA #1	0.00%	8.33E-04
3.3. EXATIDÃO DA CÉLULA DE CARGA #2	9.44%	2.36E+01
3.4. RESOLUÇÃO DA CÉLULA DE CARGA #2	0.00%	8.33E-04
3.5. EXATIDÃO DA CÉLULA DE CARGA #3	9.44%	2.36E+01
3.6. RESOLUÇÃO DA CÉLULA DE CARGA #3	0.00%	8.33E-04
3.7. EXATIDÃO DA CÉLULA DE CARGA #4	9.44%	2.36E+01
3.8. RESOLUÇÃO DA CÉLULA DE CARGA #4	0.00%	8.33E-04
3.9. EXATIDÃO DO TRANSMISSOR DO PESO	4.67%	1.17E+01
3.10. RESOLUÇÃO DO TRANSMISSOR DO PESO	0.00%	8.33E-06
3.11. EXATIDÃO DO PADRÃO DE VOLUME (CAUDALIMETRO)	55.48%	1.39E+02
3.12. RESOLUÇÃO DO PADRÃO DE VOLUME (CAUDALIMETRO)	0.00%	3.33E-05
3.11. INCERTEZA DO PADRÃO ÁGUA (Densidade da água)	0.55%	1.37E+00
3.12. EXATIDÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO DO PESO (Gerador de sinais)	0.00%	1.69E-03
3.13. RESOLUÇÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO DO PESO (Gerador de sinais)	0.00%	8.33E-16
3.14. DERIVA DO INSTRUMENTO PADRÃO DO PESO (Gerador de sinais)	0.63%	1.57E+00
3.15. EXATIDÃO DA BARREIRA DE PROTEÇÃO INTRINSECA DO INSTRUMENTO DE PESO	0.17%	4.19E-01
3.16. EXATIDÃO DO CONVERSOR ANALÓGICO-DIGITAL DO INSTRUMENTO DE PESO	0.58%	1.45E+00
3.17. EXATIDÃO DO SISTEMA DE REGISTO/INDICADOR CONTINUO (DELTA-V)	0.17%	4.19E-01
	100.00%	

Tabela 29: Cadeia de medição de peso: quantificação do peso das fontes de incerteza.

Representada na Figura 45 temos a cadeia de medição de peso e as componentes que mais contribuem para a incerteza final são por ordem decrescente a exatidão do padrão de volume (caudalimetro) com uma contribuição de 55 %, seguido da exatidão de cada uma das quatro células de carga com uma contribuição de 9 % seguidas de três contribuições aproximadamente iguais em termos de grandeza: a deriva do instrumento padrão de peso (gerador de sinais), da exatidão do instrumento de conversão analógico digital e da incerteza da densidade da água, com respetivamente 0.63 %, 0.58 % e 0.53 %.

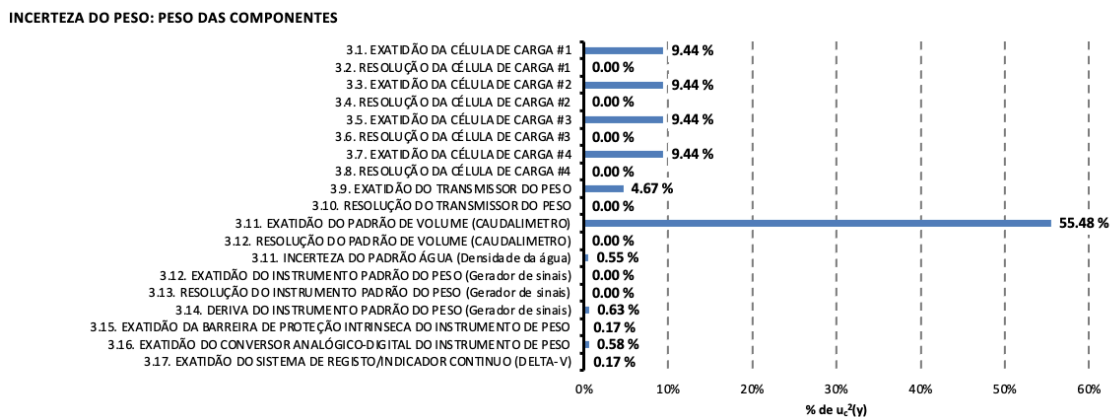


Figura 45: Peso percentual das componentes da incerteza da cadeia de medição do peso.

5.B.1.4. Cadeia de medição analítica (pH):

Na Tabela 30 estão representadas as componentes constituintes da cadeia de medição analítica (pH) e respetiva contribuição percentual:

4. INCERTEZA DO INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO DE MEDIÇÃO ANALÍTICO (PH):	% u^2	Variância (u^2)
4.1. EXATIDÃO DO ELEMENTO PRIMÁRIO ANALÍTICO (elétrodo de pH)	78.71%	3.34E-02
4.2. RESOLUÇÃO DO ELEMENTO PRIMÁRIO ANALÍTICO (elétrodo de pH)	0.02%	8.33E-06
4.3. EXATIDÃO DO TRANSMISSOR DO INSTRUMENTO ANALÍTICO (medição de pH)	0.08%	3.33E-05
4.4. RESOLUÇÃO DO TRANSMISSOR DO INSTRUMENTO ANALÍTICO (medição de pH)	0.02%	8.33E-06
4.5. EXATIDÃO DAS SOLUÇÕES PADRÃO (4 pH, 7 pH, 10 pH)	0.08%	3.33E-05
4.6. DERIVA DAS SOLUÇÕES PADRÃO (4 pH, 7 pH, 10 pH)	2.83%	1.20E-03
4.7. EXATIDÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO (GERADOR DE SINAIS DPI620IS)	0.04%	1.66E-05
4.8. RESOLUÇÃO DO INSTRUMENTO PADRÃO (GERADOR DE SINAIS DPI620IS)	0.00%	8.33E-16
4.9. DERIVA DO INSTRUMENTO PADRÃO (GERADOR DE SINAIS DPI620IS)	17.38%	7.38E-03
4.10. EXATIDÃO DA BARREIRA DE PROTEÇÃO INTRINSECA DO INSTRUMENTO ANALÍTICO	0.15%	6.53E-05
4.11. EXATIDÃO DO CONVERSOR ANALÓGICO-DIGITAL DO INSTRUMENTO ANALÍTICO	0.53%	2.26E-04
4.12. EXATIDÃO DO SISTEMA DE REGISTO/INDICADOR CONTINUO (DELTA-V)	0.15%	6.53E-05
	100.00%	

Tabela 30: Cadeia de medição de analítica: quantificação do peso das fontes de incerteza.

Representado na Figura 46 está a cadeia de medição analítica (medição na escala de pH) e as componentes preponderantes na contribuição para a incerteza final, são por ordem decrescente as seguintes: exatidão do elemento primário analítico, vulgarmente designado por eletrodo (79 %), seguida pela componente deriva do instrumento padrão gerador de sinais (“*process calibrator*”) com um valor percentual de 17 %, e em terceiro lugar a contribuição da deriva das soluções padrão com uma contribuição percentual de 3 %.

INCERTEZA DO PESO: PESO DAS COMPONENTES

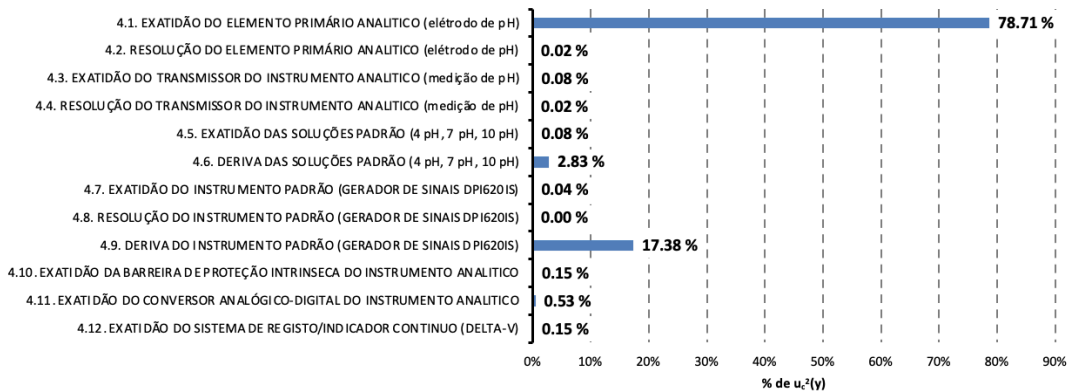


Figura 46: Peso percentual das componentes constituintes da cadeia de medição analítica (pH).

Para todas as cadeias de medição apresentadas (temperatura, pressão, peso e analítica) podemos observar uma predominância das componentes que contribuem para a incerteza da deriva do padrão, exatidão dos instrumentos e dos padrões de medição utilizados para todas as cadeias de medição em análise.

CAPITULO 6 | Conclusões e Propostas para trabalho futuro

A incerteza é parte integrante de qualquer medição. O estudo e a estimativa da incerteza são muito importantes para aumento do conhecimento da mensuranda e grandezas de influência que lhe estão associadas. O seu conhecimento e quantificação é alvo de iterações de ajuste ao longo do tempo, sendo vital para o aumento da exatidão e qualidade dos resultados das medições. A matéria cálculo de incerteza de medição é por isso vasta, para as determinações associadas a uma variável concreta ligada a um processo analítico ou um processo de medida.

Para os processos industriais o conceito e metodologia para avaliação e cálculo de incerteza é ainda difuso. Como foi evidenciado neste trabalho a realidade industrial é bastante complexa mesmo para o caso específico em que se estudou: uma evaporação / concentração de um produto com o objetivo de produzir um composto com características específicas.

Para o processo em estudo foram consideradas as cadeias de medição (ou LOOPS de controlo) relevantes e que poderiam contribuir para a incerteza final do processo. Para cada LOOP foram identificadas as componentes de incerteza utilizando diversas fontes de informação, desde as especificações dos fabricantes até ao histórico dos registos do sistema de informação Hovione. Através das componentes de incerteza de cada cadeia de medição (ou ciclo de controlo ou LOOP) tendo sido calculada a incerteza final.

Foram calculadas as incertezas combinadas associadas aos LOOPS considerados: temperatura (três cadeias de medição mais relevantes para este reator), pressão, peso e analítica (pH). Os valores determinados são de magnitude razoável e foi também mostrado que para cada LOOP se destacam algumas das componentes de incerteza como dominantes na incerteza combinada. Com as incertezas associadas a estes ciclos de controlo haveria que calcular a incerteza combinada para o processo global.

Neste ponto foi evidenciada a complexidade desta metodologia, em que teriam de ser estabelecidas as relações entre as variáveis em estudo (temperatura, pressão, peso e pH) com as características relevantes para o produto e de acordo com as especificações requeridas para o produto final.

Esta abordagem revelou-se inultrapassável pois será necessário uma equipa multidisciplinar para a abordagem ao processo integrado também com a arquitetura da instalação. Este será um trabalho difícil e exigente, devido à complexidade do procedimento a desenvolver que envolverá uma equipa de engenheiros de especialidades diversas.

Esta será uma proposta de trabalho futuro que será com certeza um passo no desenvolvimento de metodologias para a construção de um procedimento e/ou ferramenta para cálculo de incerteza em meio industrial.

Ficou também evidenciada a importância do cálculo de incerteza relativamente à componente económica do processo. Uma incerteza de valor mais elevado implicará, na maioria dos casos, um gasto extra de energia, de tempo de equipamento (horas máquina), de mão de obra e, muitas vezes, de produtos de reação. Para diminuir os custos do processo será importante assegurar baixas incertezas associadas aos processos. As baixas incertezas permitem também garantir que os produtos cumprem as especificações requeridas com o custo mínimo. Efetivamente a indústria farmacêutica está em constante competição tornando-se estratégica a eficácia dos sistemas e processos.

Esta foi a primeira aproximação ao cálculo da incerteza na indústria realizada na Hovione, e que permitirá conhecer melhor as características dos processos. Com este incremento no conhecimento desta realidade, será mais fácil intervir nas variáveis críticas de modo a otimizar o processo.

Com a possível caracterização da integração das várias componentes na incerteza final poderá ser dado um passo importante no cálculo de incertezas em meio industrial. Seria um avanço notável face às metodologias existentes para cálculo de incertezas mais limitadas ao cálculo de incertezas em processos bem caracterizados e definidos. Para trabalho futuro deverão ainda ser abordadas as fontes de incerteza associadas aos operadores e métodos de calibração, no que diz respeito à variabilidade, repetibilidade e reprodutibilidade que lhes está associada, e que deverá ser quantificada com a metodologia de cálculo da incerteza e outros aplicáveis. Esta matéria é abordada de forma muito diminuta nos referenciais e publicações comumente consultadas, sendo por vezes necessária a consulta de áreas do conhecimento de outras áreas disciplinares, como "*Human factors*" tratados no ramo da aeronáutica. Este será um trabalho difícil e exigente, com elevada complexidade. Uma alternativa para o cálculo poderá ser a utilização do método Monte Carlo. A sua utilização implica a variação sistemática de cada variável para o seu estudo individual no processo. Por questões económicas e processuais esta prática é impossível em ambiente Industrial.

A abordagem multidisciplinar como proposta de trabalho futuro irá com certeza constituir um passo no desenvolvimento de metodologias para a construção de um procedimento e/ou ferramenta para cálculo e incerteza em meio industrial.

Esta foi a primeira aproximação ao cálculo da incerteza na indústria realizada na Hovione, tendo ficado evidenciada a importância do cálculo de incerteza relativamente à componente económica do processo. Uma incerteza de valor mais elevado implicará, na maioria dos casos, um gasto extra de energia, de tempo de equipamento (horas máquina), de mão de obra e, muitas vezes, de produtos de reação.

Para diminuir os custos do processo será importante assegurar baixas incertezas associadas aos processos. As baixas incertezas permitem também garantir que os produtos cumprem as especificações requeridas com o custo mínimo. Efetivamente a indústria farmacêutica está em constante competição tornando-se estratégica a eficácia dos sistemas e processos. Com este incremento no conhecimento desta realidade, será mais fácil intervir nas variáveis críticas de modo a otimizar o processo.



Com a possível caracterização da integração das várias componentes na incerteza final poderá ser dado um passo importante no cálculo de incertezas em meio industrial. Seria um avanço notável face às metodologias existentes para cálculo de incertezas mais limitadas ao cálculo de incertezas em processos bem caracterizados e definidos.



BIBLIOGRAFIA

Accreditation, E., **EA-4/02 M 2022 - Evaluation of Uncertainty of measurement**, (2021). France, EA-European Accreditation.

Afrimets – Sistema Interamericano de Metrologia. (2022.08.16). www.bipm.org/en/liaison/regional/afrimets.

Agy, D., *et al.*, (1994). **Calibration: Philosophy in Practice**, USA, Fluke Corp.

Albertazzi, A., *et al.*, (2017). **Metrologia Científica e Industrial**, Brasil, Manole.

Almeida, A. *et al.*, (2019). **Gazeta da Física**. SPF-Sociedade Portuguesa da Física, Vol.42 N°1.

Angelova, K., (2018). **Evolução da Farmácia até à actualidade**, Algarve, universidade do Algarve FCT.

APMP– programa de Metrologia Ásia-Pacífico . (2022.08.16). www.apmpweb.org.

BIPM – Bureau Internationale des Poids et Mesures. (2022.08.16). www.bipm.org.

Bove, F., *et al.*, (1983). **History of Pharma and the Pharmaceutical industry**, Asklepios Press.

Brevault, L., Balesdent, M., Morio, J., (2020). **Aerospace System Analysis and Optimization in Uncertainty**, Switzerland, Springer International Publishing.

Britannica Encyclopedia. Pharmaceutical Industry: research and Discovery. <https://www.britannica.com/technology/pharmaceutical-industry/Drug-discovery-and-development#ref925112>

CEN–European Committee for Standardization. (2022.08.16). www.cencenelec.eu

Centurión, M., (1994). **Conteúdo e metodologia da matemática, números e operações**, Brasil, Scipione.



CGPM—General Conference on Weights and Measures. (2022.08.16). www.bipm.org/en/committees/cg/cgpm

CGPM—General Conference on Weights and Measures. (2022.08.16). www.bipm.org/en/committees/cg/cgpm

CGPM—General Conference on Weights and Measures. (2022.08.16). www.bipm.org/en/committees/cg/cgpm

CODATA – Committee on data – International Science Council. (2022.08.16). www.codata.org.

COOMET– Instituto Metrológico de Cooperação Euro-Asiático . (2022.08.16). www.coomet.net.

Cruz, A., Filipe, E., Pellegrino, O., Oliveira, J., Baratto, A., Oliveira, S., (2012). **Vocabulário Internacional de Metrologia – conceitos fundamentais e gerais e termos associados (VIM 2012)**, Portugal, IPQ – Instituto Português da Qualidade and INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, Brasil.

Ebel, H., Bliefert, C., (2004). **The Art of Scientific writing**, second edition, USA, Wiley.

Eisenberg, W., (1949). **Physical Principles of the Quantum Theory by Werner Heisenberg**, Chicago, Dover Publications INC.

Ellison, S., Williams, A., **EURACHEM / CITAC Guide CG 4 - Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement**, UK, third edition, EURACHEM.

Eurachem—Analytical chemistry in Europe. (2022.08.16). www.eurachem.org

EURAMET– Regional Metrology Organisation (RMO) of Europe.(2022.08.16). www.euramet.org.

European Commission. Eudralex – Volume 4: good manufacturing practice (GMP) guidelines. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

FDA-Food and Drugs administration, (April 2010), 21 CFR-Code of Federal Regulations - parts 210 & 211, USA.

General Kinematics, (2022). <https://www.generalkinematics.com/blog/batch-vs-continuous-pharmaceutical-manufacturing/>

Generics and biosimilar Initiative Journal, (2022). <http://gabi-journal.net/continuous-manufacturing-versus-batch-manufacturing-benefits-opportunities-and-challenges-for-manufacturers-and-regulators.html>.



Ghanem, R., Higdon, D., Owhadi, H., (2016). **Handbook of Uncertainty Quantification**, Switzerland, Springer International Publishing.

Graf, D., Brooks, J., Choi, E., Uji, S., Dias, J., Almeida, M., Matos, M., (2009). **Quantifying uncertainty in an industrial approach : an emerging consensus in an old epistemological debate - Surveys and Perspectives Integrating Environment and Society**. Open editions, journal 2.1, Vol.2 .

GULFMET– Gulf association for metrology
(2022.08.16). www.apmpweb.org.

Hogben, L., (1952). **O Homem e a Ciência: o desenvolvimento científico em função das exigências sociais**, Brasil, Globo.

ICH-International Conference on harmonization of technical requirements for registration of Pharmaceuticals for Human use, (2000.11.10), Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7, European Union, Japan and USA.

IEC–International Electrothechnical Comission. (2022.08.16).
www.iso.org/organization/70.html

Iftikhar, A., Manabu, K., Shinji, H., (2017). **Dimensions and Analysis of Uncertainty in Industrial Modeling Process**, Journal of Chemical Engineering of Japan, manuscript ID 17we362.

Instituto Português da Qualidade (IPQ). (2012.04.12) Metrologia na investigação Desenvolvimento.
http://www1.ipq.pt/PT/IPQ/historico_eventos/Documents/Eduarda%20Filipe_%20DMET METROLOGIA%20_IDI_4DEZ.pdf

International Atomic Energy Agency., (2008). **Measurement Uncertainty - A Practical Guide for Secondary Standards Dosimetry Laboratories**, Austria, International Atomic Energy Agency.

IPAC– Instituto Português de Acreditação. (2022.08.16). www.ipac.pt

IPQ– Instituto Português da Qualidade. (2022.08.16). www.ipq.pt

ISO– International Organization for Standardization. (2022.08.16). www.iso.org

ISO80000-1– Quantities and units. (2022.06.16). www.iso.org.

Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM), (2012). **JCGUM 200: 2012 - International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), third edition, 2008 version with minor corrections**, France, Bureau Internationale des Poids et Mesures (BIPM).



Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM), (2012). **JCGUM-6: 2020 - Guide to the expression of uncertainty in measurement — Part 6: Developing and using measurement models**, France, first edition, Bureau Internationale des Poids et Mesures (BIPM).

Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM)., (2008). **JCGUM 100: 2008 - Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement**, France, Bureau Internationale des Poids et Mesures (BIPM).

Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM)., (2008). **JCGUM 101: 2008 - Evaluation of measurement data — Supplement 1 to the “Guide to the expression of uncertainty in measurement” — Propagation of distributions using a Monte Carlo method**, France, Bureau Internationale des Poids et Mesures (BIPM).

Jornada, D., Caten, C., Pizzolato, M., (2010). **Reference documents on measurement uncertainty derived from the GUM: a critical analysis**, Brasil, ResearchGate - NCSL International Workshop and Symposium.

Lima, M., Moisés, R., (1998). **A fração - A repartição da terra**, Brasil, CEVEC, CIARTE.

Martins, A., (2002). **As unidades fundamentais do sistema Internacional (SI) – Aspectos históricos e técnicos**, Portugal, ISEL.

Morrison, F., (2021). **Uncertainty Analysis for Engineers and Scientists - A Practical Guide**, First Edition, UK, Cambridge University Press.

OIML—Organization Internationale de Métrologie légale. (2022.08.16). www.oiml.org

Possolo, A., Meija, J., (2020). **Measurement Uncertainty: A Reintroduction**, Urugai, SIM-Sistema Interamericano de Metrologia.

Rocquigny, E.; Devictor, N., Tarantola, S., (2008). **Uncertainty in Industrial Practice - A Guide to Quantitative Uncertainty Management**, First Edition, USA, Wiley.

Runje, B., Horvatic, A., Alar, V., (2016). **Examples of measurement uncertainty evaluations in accordance with the revised GUM**, Croatia, Journal of Physics, Conference Series 772 012008 - doi:10.1088/1742-6596/772/1/012008;

Santos, J., *et al.*, (2014). **Industria Farmacêutica em Portugal, saber investir, saber inovar, 75 anos**, APIFARMA-Associação Portuguesa da indústria Farmacêutica.



SIM – Sistema Interamericano de Metrologia.(2022.08.16). www.sim-metrologia.org.

Todd, E., (1990). *L'Invention de L'Europe*, França, Seuil.

Weitzel, M. *et al.*, (2018). **Application of ISO IEC 17025 Technical Requirements in Industrial Laboratories - Method Validation**, *Friesen Press*.

Wiggins, J., *et al.*, (September 2019). **A brief history of Pharmacopoeias: a global perspective**, Pharmaceutical Technology – regulatory sourcebook.

Zang, Y. *et al.*, (2017). **New Robust Optimization Approach Induced by Flexible Uncertainty Set: Optimization under Continuous Uncertainty**, Engineering, Zhejiang university – China.

Application of ISO IEC 17025 Technical Requirements in Industrial Laboratories - Method Validation, *Friesen Press*.

Sharifan, S. *et al.*, (2018). **Uncertainty in chemical process systems engineering: a critical review**,

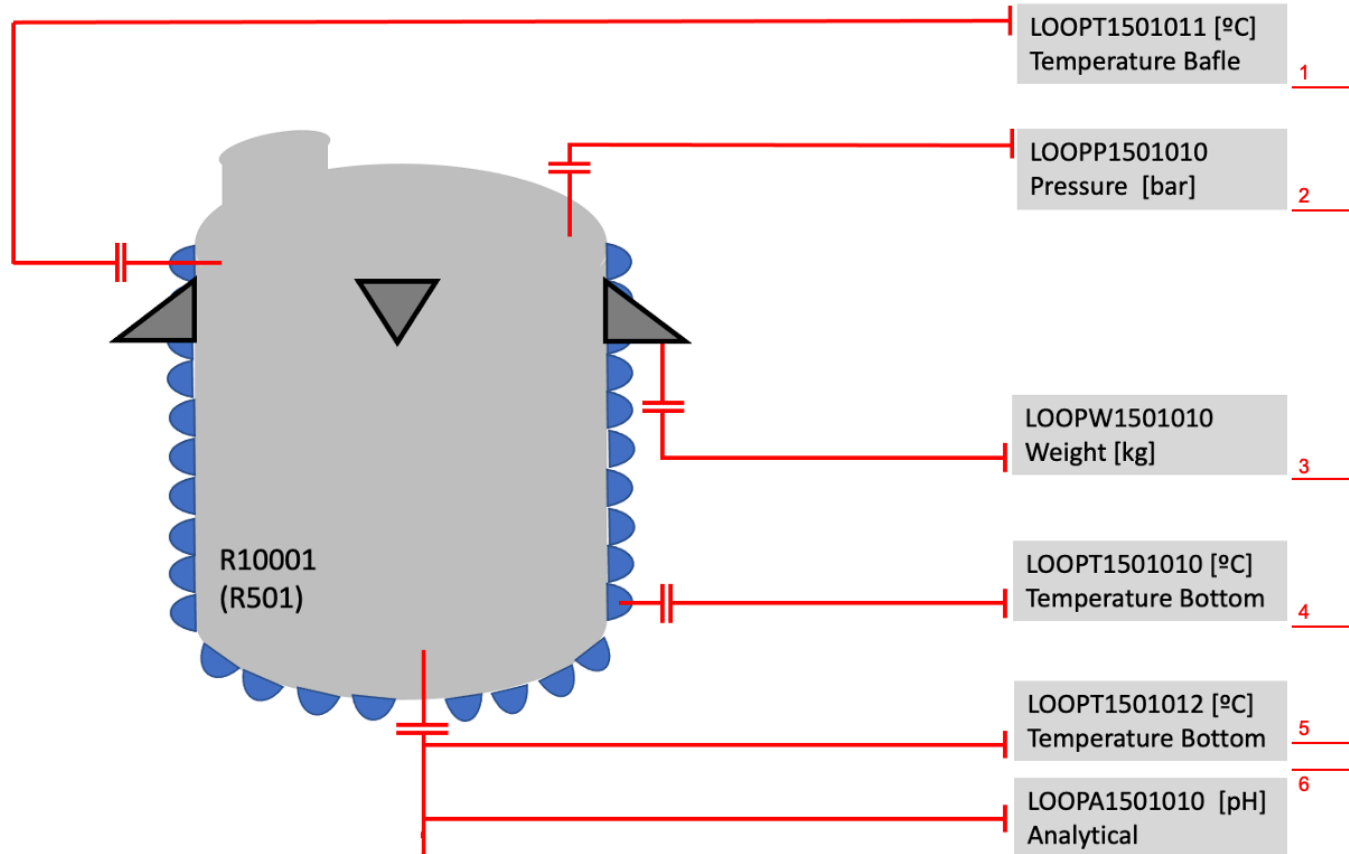
Reviews in Chemical Engineering.



ANEXOS

A. FOLHA DE CÁLCULO COM DETALHE DO CÁLCULO DE INCERTEZAS:

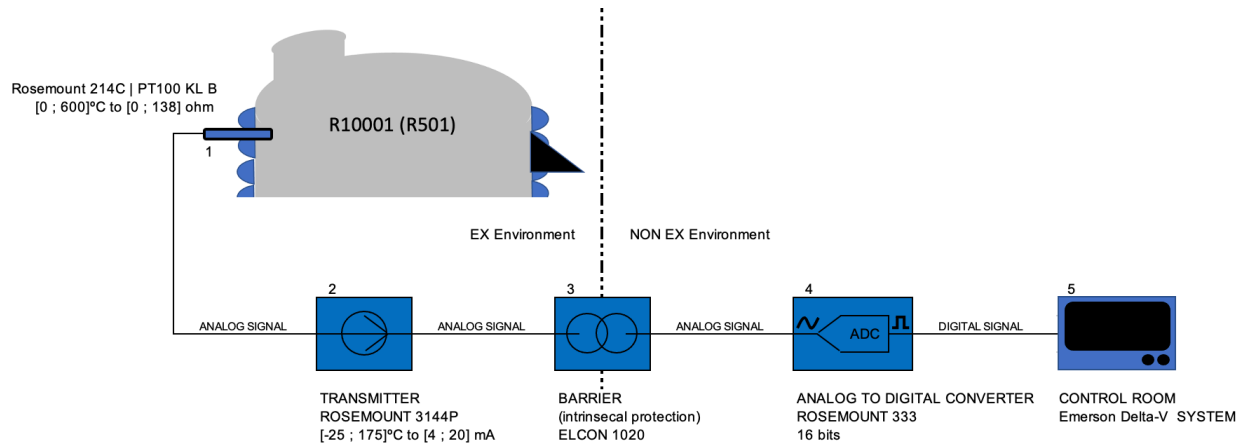
Cadeias de Medição (ou LOOPS) considerados:



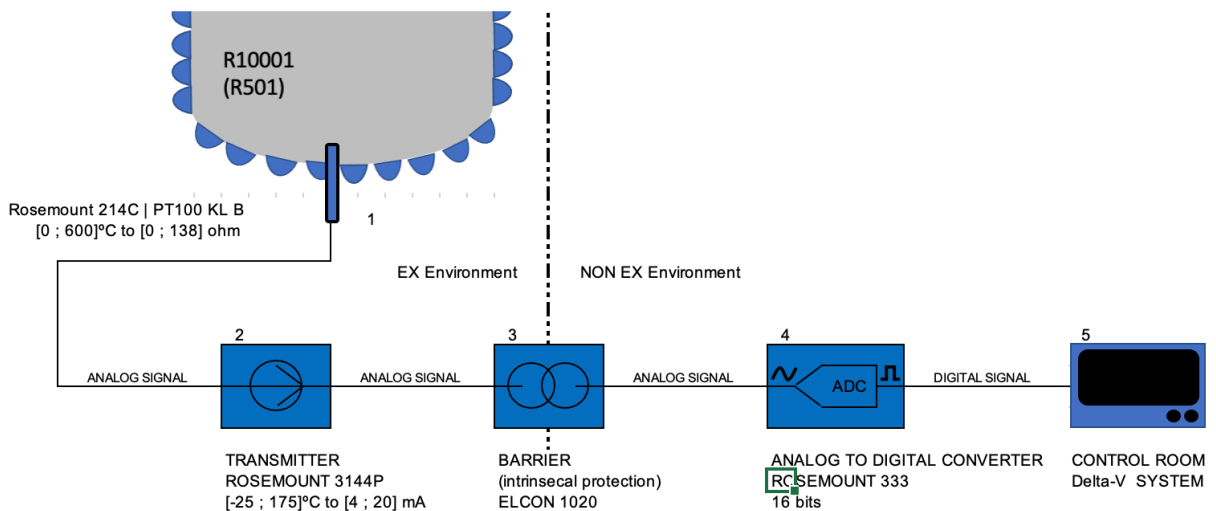
A.1. CADEIAS DE MEDIÇÃO DE TEMPERATURA

LOOPT1501011 (Temperatura de fundo); LOOPT1501010 (Temperatura de topo);
LOOPT1501012 (Temperatura do circuito térmico):

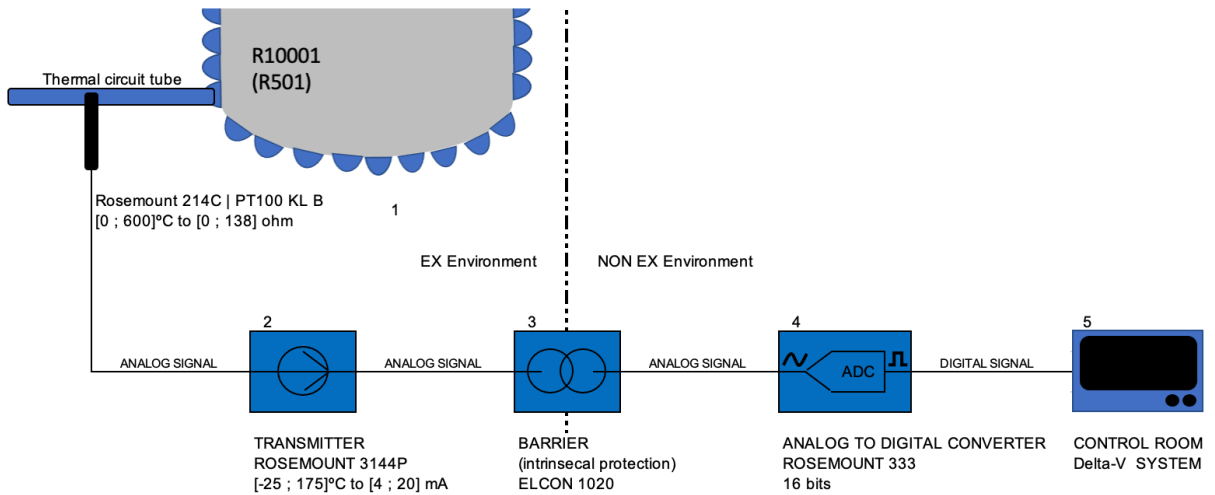
LOOPT1501011 (Cadeia de medição de temperatura de topo):



LOOPT1501010 (Cadeia de medição de temperatura de fundo):



LOOPT1501012 (Cadeia de medição de temperatura do circuito térmico):



Especificações das cadeias de medição de temperatura:

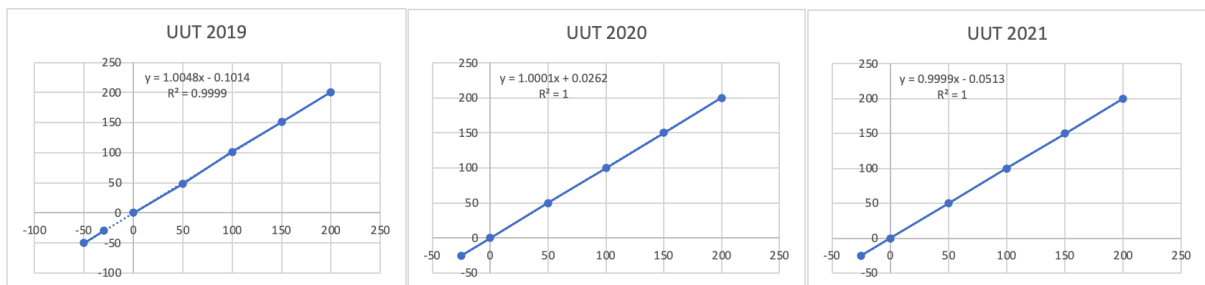
As especificações, calculo de deriva e tabela final de cálculo da incerteza das cadeias de medição de temperatura (Topo, Fundo, e circuito térmico referidas), são exactamente iguais, uma vez que os instrumentos instalados são também exactamente iguais.

LOOPT1501011 (Baffle Temperature LOOP); LOOPT1501010 (Bottom Temperature LOOP) and LOOPT1501012 (Thermal circuit LOOP):

INTERVALO DE MEDIÇÃO	[-25.0 ; 175.0] °C	
CRITICALIDADE	1	(According to Hovione procedure HQ.CCO.COP010)

Cadeia de medição (LOOP Elementos Constituintes)									
	MANUFACTURER SPECIFICATIONS					HOVIONE OPERATIONAL SPECIFICATIONS			
	BRAND	MODEL	SERIAL Nº	RESOLUTION	ACCURACY °C	RANGE	SAP MAE °C	CRITERIA	
1	LOOP	--	--	0.1	--	[-25 ; 175] °C	1.6	(1%) HQ.CCO.COP010	
1.1	TE (Element)	ROSEMOUNT	214C - PT100 KL B (IEC60751)	N/A/P	1.30		--	--	
1.2	TT (Transmitter)	ROSEMOUNT	3144P	222045	0.79		--	--	
1.3	TIC (indicator-Comunicator)	ROSEMOUNT	3144P	222045	TT included		--	--	
2	Barrier	ELCON	1020	N/A/V	0.22		--	--	
3	ADC	Rosemount	333	N/A/V	0.37		--	--	
4	Control room	Emerson	DeltaV	N/A/V	0.20		--	--	

Resultados das calibrações instrumento padrão PT100 KL A para os anos 2019, 2020 e 2021 linearizadas:





Deriva instrumental:

Padrão TER-011-02 [°C]						
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019		Cálculo de Deriva	
			Calibração	Interpolação		
-50.000	(N/D)	(N/D)	-49.96	(N/AP)	(N/AP)	
-30.000	(N/D)	(N/D)	-29.98	(N/AP)	(N/AP)	
-25.000	-25.06	-24.99	(N/D)	-24.78	0.097	
0.000	-0.07	0.03	0.04	(N/AP)	0.047	
50.000	49.98	50.05	48.04	(N/AP)	0.677	
100.000	99.96	100.02	101.41	(N/AP)	0.490	
150.000	149.92	150.06	151.16	(N/AP)	0.433	
200.000	199.93	200.03	200.60	(N/AP)	0.233	
Deriva =					0.6767 °C	

Legenda: (N/D): 1. valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Deriva do padrão de medição (GE DPI620IS):

Unidade de medida elétrica [mA]:

Padrão IMF-002 [mA]				
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
0.000	0.00010	0.00010	(N/D)	0.00010
5.000	5.00010	4.99990	5.0002	0.00020
10.000	10.00000	10.00010	10.0007	0.00070
20.000	19.99980	20.00000	20.0017	0.00170
valor máximo Deriva =				0.00170 mA

Legenda: (N/D): 1. (N/D) valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Conversão da unidade de medida elétrica [mA] para unidade de medida graus celsius (temperatura):

Padrão IMF-002 Conversão de valores [mA] para [°C]			
Grandeza física	Escala eléctrica	Escala percentual	Escala Temperatura
Intervalo de Indicação / unidade	[4;20] mA	[0;100] %	[-25;200] °C
Span	16.00000	100.00000	200.00000
Valor máximo de Deriva	0.00170	0.01062	2.12500

$$| \text{valor máximo Deriva} | = (0.01062 \%) * (200 \text{ °C}) = 2.125 \text{ °C}$$

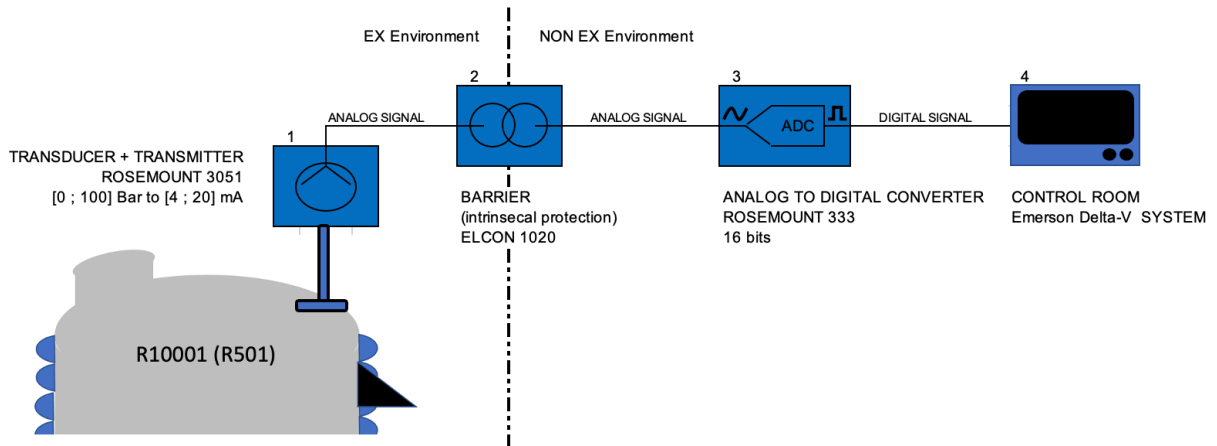
Tabela de cálculo de Incerteza para as cadeias de medição de temperatura:



LOOPT1501011 (Baffle Temperature LOOP); LOOPT1501010 (Bottom Temperature LOOP) and LOOPT1501012 (Thermal circuit LOOP):

Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u^2)	Nº Graus de liberdade	Graus de liberdade Efectivos
1. Incerteza do Instrumento							
1.1 Temperatura (elemento primário) (TE) PT100 Class B	1.1.1. Exatidão	B	Rectangular	0.75055350	1	0.5633333333333330	50
	1.1.2. Resolução	B	Rectangular	0.002886751	1	0.0000083333333333	∞
1.2 Temperatura (transmissor) (TIC): (inclui as funções: transmissor + indicação + comunicação)	1.2.1. Exatidão	B	Rectangular	0.45598995	1	0.2079350833333330	50
	1.2.2. Resolução	B	Rectangular	0.000000289	1	0.0000000000008333	∞
2. Incerteza do Padrão							
2.1 Padrão (elemento primário) (TE) PT100 class A	2.1.1. Exatidão	B	Rectangular	0.317542648	1	0.1008333333333330	50
	2.1.2. Deriva	B	Rectangular	0.390866132	1	0.1527763333333330	∞
	2.1.3. Resolução	B	Rectangular	0.000288675	1	0.0000000833333333	∞
2.2 Padrão: gerador de sinais ("process calibrator" GE DPI620/S)	2.2.1. Exatidão	B	Rectangular	0.007393691	1	0.0000546666666667	50
	2.2.2. Resolução	B	Rectangular	0.000000029	1	0.0000000000000083	∞
	2.2.3. Deriva	B	Rectangular	0.708351045	1	0.5017612033333330	∞
3. Barreira (proteção intrínseca)							
	3.1. Exatidão	B	Rectangular	0.129100736	1	0.0166670000000000	50
4. Conversor Analógico-Digital							
	4.1. Exatidão	B	Rectangular	0.214553801	1	0.0460333333333330	50
5. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)							
	5.1 Exatidão	B	Rectangular	0.115470054	1	0.0133333333333330	50
Valor da incerteza combinada, $u_c(y)$ =					1.2659921155626		346.000045936911000
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), U =					2.541 °C		2.007253551

A.2. CADEIA DE MEDIÇÃO DE PRESSÃO: LOOPP1501010 (Pressão do reator).



LOOPP1501010 (Pressure LOOP)

INT. MEDIÇÃO	[-1.0 ; 3.0] bar	
CRITICALIDADE	1	
NOTES:	PT + TT + TIC integrated in the same instrument.	
LOOP (ELEMENTOS CONSTITUINTES)		
	MANUFACTURER SPECIFICATIONS	HOVIONE OPERATIONAL SPECIFICATIONS
	BRAND	MODEL
	SERIAL Nº	RESOLUTION
	ACCURACY	RANGE
	SAP MAE	SPECIFIC CRITERIA
1	LOOP	--
1.1	PT (Element)	ROSEMOUNT 3051 222045 1.3 0.155780
1.2	TT (Transmitter)	ROSEMOUNT 3051 222045 0.789813
1.3	TIC (Indicator-communicator)	ROSEMOUNT 3051 222045 -
2	Barrier	ELCON 1020 N/AV 0.004899
3	ADC	Texas Instruments N/AV 0.007432
4	Control room	DeltaV N/AV 0.004000

Padrão gerador de sinais DPI620 IS: estudo de deriva: unidade de medida elétrica [mA]:

Padrão gerador de sinais (DPI620IS + PM620 + ADDITEL 914)

SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
0.000	0.00010	0.00010	(N/D)	0.00010
5.000	5.00010	4.99990	5.0002	0.00020
10.000	10.00000	10.00010	10.0007	0.00070
20.000	19.99980	20.00000	20.0017	0.00170
 valor máximo Deriva =				0.00170 mA

Legenda: (N/D): 1. (N/D) valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Padrão gerador de sinais DPI620 IS: estudo de deriva: Conversão da unidade de medida elétrica [mA] para unidade de medida de pressão [bar]:

Padrão gerador de sinais | Conversão de valores [mA] para [bar]

Grandeza física	Escala eléctrica	Escala percentual	Escala Pressão
Intervalo de Indicação / unidade	[4;20] mA	[0;100] %	[-1;3] bar
Span	16.00000	100.00000	4.00000
Valor máximo de Deriva	0.00170	0.01062	0.04250

| valor máximo Deriva | = (0.01062 %) * (4 bar) = 0.04250 bar



Padrão gerador de sinais PMI620: estudo de deriva: Conversão da unidade de medida elétrica [mA] para unidade de medida de pressão [bar]:

Padrão Módulo de Pressão (PM620) | Conversão de valores [mA] para [bar]

SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
-1.000	-0.999576	-1.001318	-1.000868	0.00132
0.000	0.000000	-0.000010	0.000012	0.00001
2.000	1.999965	1.999286	1.999432	0.00071
4.000	3.999678	3.999759	3.998752	0.00125
 valor máximo Deriva =				0.00132 bar

Legenda: 1. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Tabela de cálculo de Incerteza para as cadeias de medição de Pressão:

LOOPP1501010 (Cadeia de medição da Pressão)

Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a Incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u ²)	Nº Graus de liberdade	Graus de liberdade Efectivos	
1. Incerteza do Instrumento								
1.1 Pressão (elemento primário) (inclui as funções: elemento primário + transmissor + Indicação + comunicação)	1.1.1. Exatidão	B Rectangular	0.090681050	1	0.00822305282433334	50	58.000000000000000 ↓ 2.044031228	
	1.1.2. Resolução	B Rectangular	0.000288675	1	0.00000008333333333	∞		
2. Incerteza do Padrão								
2.1 Padrão de Pressão (*process calibrator* GE DPI620IS)	2.1.1. Exatidão DPI620IS	B Rectangular	0.001187244	1	0.00000140954800000	50		
2.2 Padrão de Pressão (*pressure module + adaptor* GE PM620IS)	2.2.2. Exatidão PM620 IS	B Rectangular	0.000577350	1	0.00000033333333333	50		
2.3 Padrão gerador de pressão	2.3.1. Exatidão	B Rectangular	0.000577350	1	0.00000033333333333	50		
2.4 Resolução + Deriva (2.1 + 2.2 + 2.3)	2.4.1 Resolução	B Rectangular	0.000000029	1	0.00000000000000083	∞		
	2.4.2. Deriva	B Rectangular	0.024549219	1	0.00060266413333333	∞		
3. Barreira (proteção intrínseca)								
	3.1. Exactidão	B Rectangular	0.002598076	1	0.00000675000000000	50		
4. Conversor Analógico-Digital								
	4.1. Exactidão	B Rectangular	0.004291076	1	0.00001841333333333	50		
5. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)								
	5.1 Exatidão	B Rectangular	0.002309401	1	0.00000533333333333	50		
Valor da incerteza combinada, u_c(y) =					0.0941189309987			
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), U =					0.192 bar			

A.3. CADEIA DE MEDIÇÃO DE PESO: LOOPW1501010 (PESO do reator).

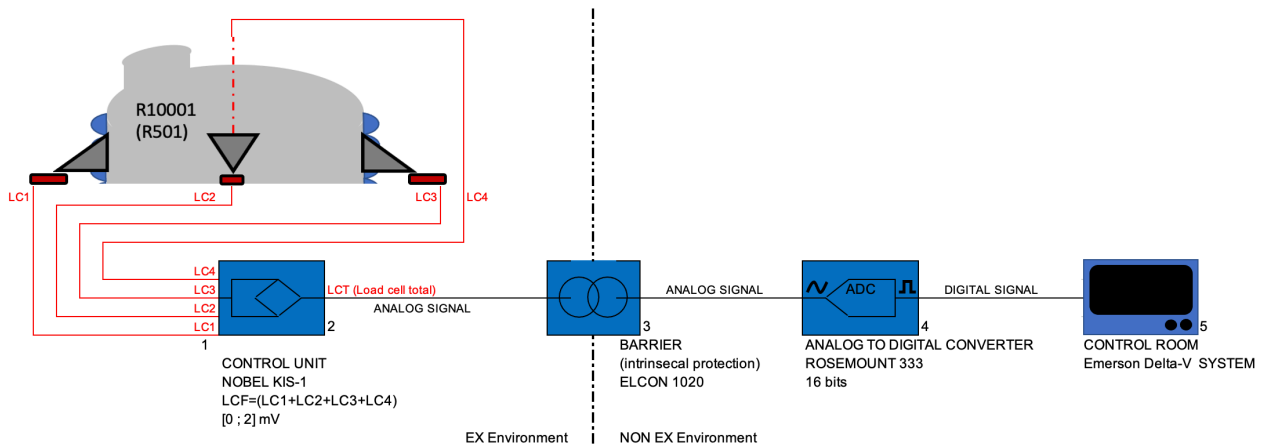


Tabela de especificações dos instrumentos da cadeia de medição do peso:

LOOPW1501010 (weight loop)

INT. MEDIÇÃO	[-1000 ; 11000] kg					
CRITICALIDADE	1					
NOTES:						
LOOP (ELEMENTOS CONSTITUINTES)						
MANUFACTURER SPECIFICATIONS						
	BRAND	MODEL	SERIAL Nº	RESOLUTION	ACCURACY	RANGE
					kg	
1	LOOP	--	--	--		[-1000 ; 11000 kg
1.1	WE-1	NOBEL	KIS-1	N/AP	0.1	8.41
1.2	WE-2	NOBEL	KIS-1	N/AP	0.1	8.41
1.3	WE-3	NOBEL	KIS-1	N/AP	0.1	8.41
1.4	WE-4	NOBEL	KIS-1	N/AP	0.1	8.41
2	WT	NOBEL BLH	BH-1756-WM	N/AP	0.0001	0.20
3	WIC		WT included			
4	WI		WT included			
5	Barrier	ELCON	3020	N/AV	0.65	
6	ADC	Rosemount	333	N/AV	1.20	
7	Control room	Emerson	DeltaV	N/AV	0.65	

Deriva do padrão gerador de sinais (mA):

Padrão gerador de sinais				
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
0.000	0.00010	0.00010	(N/D)	0.00010
5.000	5.00010	4.99990	5.0002	0.00020
10.000	10.00000	10.00010	10.0007	0.00070
20.000	19.99980	20.00000	20.0017	0.00170
 valor máximo Deriva =				0.00170 mA

Legenda: (N/D): 1. (N/D) valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Conversão da grandeza elétrica (mA) em grandeza de peso (kg):



Padrão gerador de sinais | Conversão de valores [mA] para [kg]

	Escala eléctrica [mA]	Escala percentual [%]
Intervalo de Indicação	(20-4)=16	100.00000
Valor máximo de Deriva	0.00170	0.01063

| valor máximo Deriva | = **(0.01063%) * (20394 kg) = 2.168 kg**

Tabela de cálculo de incerteza:

LOOPW1501010 (Cadeia de medição de Peso)

Fontes de Incerteza	Incerteza Tipo	Distribuição	Contribuição para a incerteza	Coefficiente de Sensibilidade	Variância (u ²)	Nº Graus de Liberdade	Graus de Liberdade Efectivos
1. Incerteza do Instrumento							
1.1 Célula de carga #1 (Marca:Nobel; Modelo: KIS-1)							144.00000000000000
WE-1							
1.1.1. Exatidão	B	Rectangular	4.856877456	1	23.589258619780200	50	
1.1.2. Resolução	B	Rectangular	0.028867513	1	0.000833333333333	∞	
1.2 Célula de carga #2 (Marca:Nobel; Modelo: KIS-1)							
WE-2							
1.2.1. Exatidão	B	Rectangular	4.856877456	1	23.589258619780200	50	
1.2.2. Resolução	B	Rectangular	0.028867513	1	0.000833333333333	∞	
1.3 Célula de carga #3 (Marca:Nobel; Modelo: KIS-1)							
WE-3							
1.3.1. Exatidão	B	Rectangular	4.856877456	1	23.589258619780200	50	
1.3.2. Resolução	B	Rectangular	0.028867513	1	0.000833333333333	∞	
1.4 Célula de carga #4 (Marca:Nobel; Modelo: KIS-1)							
WE-4							
1.4.1. Exatidão	B	Rectangular	4.856877456	1	23.589258619780200	50	
1.4.2. Resolução	B	Rectangular	0.028867513	1	0.000833333333333	∞	
2. Transmissor Rosemount (Inclui funções de indicação, comunicação e transmissor)							
2.1. Exatidão	B	Rectangular	3.414532029	1	11.659028980266800	50	
2.2. Resolução	B	Rectangular	0.002886751	1	0.000008333333333	∞	
3. Incerteza do Padrão Caudalimetro (volume)							
3.1 Exatidão do Padrão de volume (Caudalimetro)	B	Rectangular	11.774248377	1	138.632924854539000	50	
3.2 Resolução do Padrão de volume (Caudalimetro)	B	Rectangular	0.002886751	2	0.000033333333333	50	
4. Incerteza do Padrão							
3.1 Densidade da água (incerteza)	B	Rectangular	1.169771576	1	1.368365540725060	50	
3.2 Gerador de sinais	B	Rectangular	0.041088512	1	0.001688265834740	50	
(*process calibrator* GE DPI620IS)	B	Rectangular	1.251695384	1	1.566741333333330	∞	
3.2.3. Resolução	B	Rectangular	0.000000029	1	0.000000000000001	∞	
5. Barreira (proteção intrínseca)							
4.1. Exatidão	B	Rectangular	0.647583661	1	0.419364597684982	50	
6. Conversor Analógico-Digital							
5.1. Exatidão	B	Rectangular	1.203268995	1	1.447856273507400	50	
7. Sistema de registo em contínuo (DeltaV)							
6.1. Exatidão	B	Rectangular	0.647583661	1	0.419364597684982	50	
Valor da incerteza combinada, u _c (y) =					15.8074584903044		2.017512263
Valor da incerteza mínima expandida (95% de confiança), U =					31.892 kg		

A.4. CADEIA DE MEDIÇÃO ANALÍTICA (PH): LOOPA1501010 (medição de pH do reator).

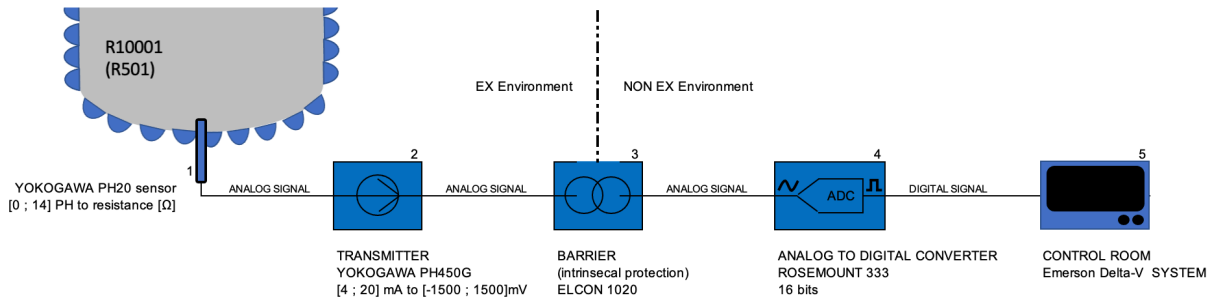


Tabela de especificações:

LOOP (ELEMENTOS CONSTITUINTES)								
	MANUFACTURER SPECIFICATIONS				HOVONE OPERATIONAL SPECIFICATIONS			
	BRAND	MODEL	SERIAL N°	RESOLUTION	ACCURACY	RANGE	SAP MAE	SPECIFIC CRITERIA
1	LOOP	--	--	--	--	[4 ; 10] pH	--	--
1.1	AE (element)	YOKOGAWA	PH20	ND	0.32	0.32	--	--
1.2	AT (Transmitter)	YOKOGAWA	PH450g	ND	0.01	0.01	--	--
	Standard solutions	HACH	Buffer standard 4 or 7 or 10 pH	N/AP	0.01	0.01	--	--
2	Barrier	ELCON	3020	N/AV	0.014000	0.014000	--	--
3	ADC	Texas Instruments		N/AV	0.026013	0.026013	--	--
4	Control room	DeltaV		N/AV	0.014000	0.014000	--	--

Deriva das soluções padrão:

SET POINT [pH]	UUT-2021 2021.12	UUT-2021 2021.03	DRIFT
4.000	3.980	3.990	0.020
7.000	6.990	7.030	0.030
10.000	9.940	10.040	0.060
 valor máximo Deriva =			0.060 pH

Deriva do padrão gerador de sinais (mA):

Padrão IMF-002 [mA]				
SET POINT	UUT-2021	UUT-2020	UUT-2019	Cálculo de Deriva
0.000	0.00010	0.00010	(N/D)	0.00010
5.000	5.00010	4.99990	5.0002	0.00020
10.000	10.00000	10.00010	10.0007	0.00070
20.000	19.99980	20.00000	20.0017	0.00170
 valor máximo Deriva =				0.00170 mA

Legenda: (N/D): 1. (N/D) valor não disponível; 2. SET POINT: valor alvo; 3. UUT: Unidade em teste (unit under test); (N/AP): não aplicável.

Deriva do padrão gerador de sinais (conversão de grandeza elétrica (mA) para grandeza analítica (pH)):



Padrão IMF-002 | Conversão de valores [mA] para [pH]

Grandeza física	Escala eléctrica	Escala percentual	Escala pH
Intervalo de Indicação / unidade	[4;20] mA	[0;100] %	[0;14] pH
Span	16.00000	100.00000	14.00000
Valor máximo de Deriva	0.00170	0.01063	0.14875 pH

| valor máximo Deriva | = (0.01063 %) * (14 pH) = 0.14875 pH

Tabela de cálculo de incerteza: