



INÊS SANTOS DE SOUSA

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO VISUAL PARA VALIDAÇÃO DA LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA

Universidade NOVA de Lisboa
Setembro, 2023

QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO VISUAL PARA VALIDAÇÃO DA LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

INÊS SANTOS DE SOUSA

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Professor Doutor Mário Eusébio,
Professor Auxiliar, FCT-NOVA

Júri:

Presidente: Professora Doutora Maria Madalena Alves Campos
de Sousa Dionísio Andrade,
Professora Associado, FCT-NOVA

Vogais: Doutora Ana Maria Staack Reis Machado,,
Investigadora Auxiliar, FCT-NOVA
Professor Doutor Mário Eusébio,
Professor Auxiliar, FCT-NOVA

MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA

Universidade NOVA de Lisboa
Setembro, 2023

Qualificação da Inspeção Visual para Validação da Limpeza na Indústria Farmacêutica

Copyright © Inês Santos de Sousa, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

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

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação é o culminar de 5 anos muito intensos, de muito esforço e dedicação. Este percurso, que teve tanto de incrível como de desafiante, só foi possível porque estive rodeada das pessoas certas. Desta forma, gostaria de agradecer a todas essas pessoas que contribuíram para chegar até aqui.

Em primeiro lugar, quero agradecer à NOVA School of Science and Technology por me ter feito sentir sempre em casa ao longo dos anos e por me ter proporcionado as memórias mais felizes.

À Hikma Farmacêutica S.A pela oportunidade de realizar este estágio, por me terem acolhido de braços abertos, por estarem sempre disponíveis para ajudar e por terem sempre uma palavra de conforto. Fora meses fantásticos onde aprendi muito com pessoas que sabem muito e que estão sempre dispostas a partilhar esse conhecimento. Um agradecimento especial à Catarina e à Mariana por me terem integrado como se pertencesse lá desde o primeiro dia.

À minha orientadora de estágio, Eng^a Sónia Rodrigues, por todo o conhecimento transmitido, pela disponibilidade, pelos conselhos, pela paciência e pela confiança depositada em mim.

Ao Professor Mário Eusébio, por ao longos destes meses estar sempre disponível para os seus alunos, por nunca nos deixar desistir, por puxar sempre por nós e pela sua exigência. Por nestes meses ser professor, amigo e conselheiro. O meu muito obrigada!

Aos amigos que fiz ao longo de curso, que acabaram por se tornar família. Um especial obrigada à Rita, à Calhama, à Xana e à Farinha por me terem proporcionado 5 anos incríveis e por termos criado tantas memórias juntas. E como se costuma dizer, as amigas da faculdade são para a vida.

Às minhas amigas de infância, Marta, Catarina, Mariana e Kika, obrigada pela amizade de anos, pelo apoio incondicional, por serem sempre um porto seguro e por nunca cobrarem os cafés que faltei (que não foram poucos!).

Ao Rafa, por acreditar sempre em mim mesmo quando eu não acreditava, por todo o carinho e compreensão, por ter aguentado o meu mau humor nos piores dias e por tornar esses mesmos dias um pouco melhores.

À minha família, em especial aos meus pais, por tornarem tudo isto possível e por me tornarem na pessoa que sou hoje. Obrigada por serem os meus maiores fãs, por acreditarem sempre em mim e por serem o meu apoio incondicional. Por me mostrarem que com esforço e dedicação, tudo se consegue e por nunca me deixarem desistir.

A todos, muito obrigada!

“You see things; you say, ‘Why?’ But I dream things that never were; and I say ‘Why not?’”

George Bernard Shaw

RESUMO

A inspeção visual tem sido amplamente utilizada pela indústria farmacêutica após a limpeza para libertar equipamentos ou dispositivo, uma vez que é uma etapa crítica para confirmar a eficácia do processo de limpeza. As propostas para o seu uso como método analítico para validação da limpeza têm aumentado nos últimos anos.

Neste sentido, este estudo tem como objetivo desenvolver um protocolo para a qualificação dos operadores na inspeção visual da limpeza de equipamento no Departamento de Líquidos da Hikma Farmacêutica S.A., bem como discutir o seu uso como critério na validação da limpeza.

Para tal, determinou-se os limites de limpeza dos produtos de base oleosa, onde foi necessário calcular o *Maximum Allowable Carryover* (MAC) com base no *Acceptable Daily Exposure* (ADE) e determinar os produtos pior-caso. Posteriormente, elaborou-se um protocolo para a qualificação da inspeção visual onde os produtos pior-caso determinados anteriormente, foram depositados aleatoriamente num único ponto de cada *coupon* através de uma micropipeta e deixou-se secar ao ar durante um período de 72h. Foi ainda realizada uma análise de risco do tipo *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA) às qualificações da inspeção visual do equipamento, onde foram identificados os modos de falha e foram sugeridas melhorias.

Foi concluído que para o produto 5 e para o agente de limpeza, todos os operadores se conseguiram qualificar sendo o *Visual Residue Limit* (VRL) de 61 $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ e de 5 $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$, respetivamente. Para o produto 7, apenas cerca de 84% dos operadores conseguiram qualificar-se na inspeção visual não tendo sendo possível determinar o VRL.

Para ambos os produtos que foi possível determinar o seu VRL, a avaliação da detetabilidade demonstrou que os limites de deteção se situam apenas a uma ordem de grandeza de 0,3 abaixo do limite de aceitação de limpeza estabelecido, concluindo-se que não será prudente utilizar a inspeção visual como método exclusivo da validação de limpeza, podendo induzir a problemas graves como a contaminação cruzada.

Palavas chave: Limpeza, Contaminação-Cruzada, Inspeção Visual, Qualificação, VRL, FMEA

ABSTRACT

Visual inspection has been widely used by the pharmaceutical industry after cleaning to release equipment or devices, as it is a critical step in confirming the effectiveness of the cleaning process. Proposals for its use as an analytical method for cleaning validation have increased in recent years.

In the same way, this work aims to develop a protocol for operator qualification in visual inspection of cleaned equipment in the Liquid Department of Hikma Pharmaceutical S.A. It also discusses its use as a criterion in cleaning validation.

To achieve this, the cleanliness limits of oily base products were determined, where it was necessary to calculate the Maximum Allowable Carryover (MAC) based on Acceptable Daily Exposure (ADE) and identify the worst-case products. Subsequently, a protocol for the qualification of visual inspection was developed, where the previously determined worst-case products were randomly deposited at a single point on each coupon using a micropipette and allowed to air dry for a period of 72 hours. A Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) was also performed on the equipment visual inspection qualifications, identifying failure modes and suggesting improvements.

It was concluded that for product 5 and the cleaning agent, all operators were able to qualify, with a Visual Residue Limit (VRL) of $61 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ and $5 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$, respectively. For product 7, only about 84% of operators were able to qualify in visual inspection, and it was not possible to determine the VRL.

For both products where the VRL could be determined, the detectability assessment showed that the detection limits were only 0,3 order of magnitude lower than the established cleaning acceptance limit. It was concluded that relying solely on visual inspection as the exclusive method for cleaning validation would not be prudent, as it could lead to serious issues such as cross-contamination.

Keywords: Cleanliness, Cross-Contamination, Visual Inspection, Qualification, VRL, FMEA

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Enquadramento e Motivação	1
1.2	Objetivos e Metodologia do Estudo	3
2	LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	4
2.1	Noções básicas da limpeza na indústria farmacêutica	4
2.2	Contaminantes	5
2.2.1	Tipos de Contaminantes.....	6
2.2.1	Tipos de Contaminantes.....	7
2.3	Análise e gestão de risco	8
2.3.1	Método de Análise de Risco.....	8
2.4	Processo de validação de limpeza	12
2.4.1	Seleção do pior caso em relação ao produto.....	13
2.4.2	Seleção do critério de aceitação do limite de contaminação	15
2.4.3	Amostragem de resíduos	20
2.4.4	Escolha do métodos analítico	22
2.4.5	Inspeção Visual	24
3	METODOLOGIA E PROCEDIMENTO.....	36
3.1	Determinação de Limites de Limpeza	36
3.2	Procedimento da Inspeção Visual	41
3.2.1	Materiais/ Métodos utilizados.....	41
3.2.2	Produtos a avaliar.....	42
3.2.3	Procedimento	43
3.2.4	Critérios de aceitação	45

3.3	Análise de Risco – FMEA.....	47
3.3.1	Priorização de Risco	47
4	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	51
4.1	Resultados dos limites de limpeza	51
4.2	Resultados das qualificações da inspeção visual	57
4.3	FMEA.....	62
4.3.1	Impacto das alterações na matriz de limpeza	70
5	CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO	74
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
	ANEXO I – ÁREAS E VOLUMES DAS LINHAS DE PRODUÇÃO	82
	ANEXO II – CÁLCULO DOS LIMITES DE LIMPEZA DO DETERGENTE.....	84
	ANEXO III – CÁLCULOS DAS DILUIÇÕES	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1- Contaminação devido à presença de um resíduo no produto anterior.	6
Figura 2.2 - Formação de um novo API devido à contaminação.	6
Figura 2.3 - Amostragem do equipamento com <i>swab</i>	21
Figura 2.4 - Fluxo de decisão para selecionar o método analítico para a validação da limpeza.	24
Figura 2.5 – Efeitos da luz: (a) efeito negro; (b) efeito brilhante; (c) efeito espelho.....	32
Figura 3.1 - Exemplo de matriz de teste para a qualificação da inspeção visual.....	44
Figura 3.2 – Preparação do conjunto de coupons para fins de qualificação da inspeção visual.	44
Figura 3.3 - Ângulos de visualização do conjunto de <i>coupons</i>	45
Figura 3.4 - Formulário para a realização da qualificação da inspeção visual.....	46
Figura 4.1 - Resultados das qualificações da inspeção visual do Produto 5.	58
Figura 4.2 - Taxa de erro para o Produto 5.....	59
Figura 4.3 - Resultados das qualificações da inspeção visual do Produto 7.	59
Figura 4.4 - Taxa de erro para o Produto 7.....	60
Figura 4.5 - Taxa de erro para o agente de limpeza.	60

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 – Escalas qualitativas de severidade, ocorrência e detecção adaptado de D. Stamatidis (2003) e EM 60812 (2008).	10
Tabela 2.2 - Exemplificação da tabela de classificação de risco ⁽¹⁾	11
Tabela 2.3 - Índice de risco da solubilidade.....	13
Tabela 2.4 - Índice de risco da dose terapêutica.....	14
Tabela 2.5 - Índice de risco da toxicidade (LD50).	14
Tabela 2.6 - Índice de risco da potência.....	14
Tabela 2.7 - Índice de risco da frequência de produção.....	14
Tabela 2.8 - Fatores de segurança para diferentes formas de dosagem.....	17
Tabela 2.9 –Fatores com mais impacto no desempenho da inspeção visual.	30
Tabela 3.1 - Caracterização da solubilidade de um produto na água adaptado da European Pharmacopoeia.	37
Tabela 3.2 - Lista de produtos de base oleosa produzidos no Departamento de Líquidos e respectivos piores casos.	38
Tabela 3.3 - Quantidade de ingrediente ativo a depositar nos <i>coupons</i>	43
Tabela 3.4 - Quantidade de agente de limpeza a depositar nos <i>coupons</i>	43
Tabela 3.5 - Escala de nível de Severidade.....	48
Tabela 3.6 - Escala de nível de Ocorrência.....	48
Tabela 3.7 - Escala de nível de Detecção.	49
Tabela 3.8 - Escala de nível de Risco.....	50
Tabela 4.1 - ADE e LOQ do produto 5.....	51
Tabela 4.2 - Pior caso para o produto 5 (produzido na linha 5, tanque de 100L).....	51
Tabela 4.3 - Volume total de rinse para o produto 5 (tanque de 100L).....	52
Tabela 4.4 - Resultados dos limites de limpeza para o produto 5.....	53
Tabela 4.5 - Resultados dos limites de limpeza para os produtos de base oleosa.	55
Tabela 4.6 - Resultados dos limites de limpeza para o detergente.....	56
Tabela 4.7 - Análise de risco de tipo FMEA para a inspeção visual dos coupons (Parte 1 / 3).63	
Tabela 4.8 – Vantagens e desvantagens da inspeção visual.....	69
Tabela 4.8 - Limites de limpeza dos produtos pior caso atualmente usados para fins de validação de limpeza.	70

Tabela 4.9 - Avaliação do impacto das alterações na matriz de limpeza.	71
Tabela I.1 – Áreas das respectivas linhas de produção.	82
Tabela I.2 - Áreas dos respetivos tanques.	82
Tabela I.3 - Áreas de <i>rinse</i> das respetivas linhas.	83
Tabela I.4 - Volume de <i>rinse</i> dos respetivos tanques.	83
Tabela II.1 - ADE do agente de limpeza.	84
Tabela II.2 - LOQ do produto 5.	84
Tabela II.3 - Pior caso para o produto 5 (produzido na linha 5, tanque de 100L).	84
Tabela II.4 - Volume total de <i>rinse</i> para o produto 5 (tanque de 100L).	85
Tabela II.5 - Resultados dos limites de limpeza para o produto 5.	86

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ADE	<i>Acceptable Daily Exposure</i>
API	<i>Active Pharmaceutical Ingredients</i>
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
BFP	<i>Boas Práticas de Fabrico</i>
CIP	<i>Cleaning-in-Place</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMEA	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
HBELS	<i>Health Based Exposure Limits</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IDV	<i>Índice de Detecção Visual</i>
IV	<i>Inspeção Visual</i>
LD	<i>Letal Dose</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
MAC	<i>Maximum Allowable Carryover</i>
MSC	<i>Maximum Safe Carryover</i>
MSSR	<i>Maximum Safe Surface Residue</i>
NOAEL	<i>No-Observed-Adverse-Affect-Leve</i>
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
QRM	<i>Quality Risk Management</i>
RPN	<i>Risk Priority Number</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
TOC	<i>Total Organic Carbon</i>
VRL	<i>Visual Residue Limit</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

No presente capítulo encontra-se descrito o enquadramento, a motivação, os objetivos e a metodologia do estudo.

1.1 Enquadramento e Motivação

A indústria farmacêutica foca os seus esforços para fabricar produtos que satisfaçam as necessidades e expectativas dos pacientes enquanto atendem aos requisitos das identidades reguladoras. Um conjunto de normas e diretrizes de Boas Práticas de Fabrico (BPF) ou *Good Manufacturing Practices* (GMP) é estabelecido por essas identidades de forma a auxiliar os fabricantes de produtos farmacêuticos a garantir a pureza, segurança e qualidade dos produtos finais bem como a eficácia dos ingredientes ativos e reduzir contaminações. Uma das agências reguladoras mais conhecidas na indústria é a *Food and Drug Administration* (FDA) que atua nos Estados Unidos e que emitiu um conjunto de normas de GMP com o nome *21 CFR Part 210 – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding Drugs*, que exigem que “um medicamento cumpra os requisitos de conduta quanto à segurança, tenha especificidade e potência e cumpra as características de qualidade e pureza que pretende ou está representado para possuir”. Isto demonstra que não só são consideradas a especificidade, a potência e as impurezas intrínsecas, mas também a segurança do medicamento em relação a contaminações nocivas de qualquer tipo.

Neste sentido, a limpeza na indústria farmacêutica é crucial para evitar problemas de segurança que possam resultar de contaminação. Por esse motivo, as autoridades reguladoras estabeleceram requisitos para os princípios básicos de limpeza nos regulamentos das GMPs. A *Food Drug & Cosmetic Act*, conjunto de leis aprovadas pelo Congresso em 1938 dando autoridade à FDA para supervisionar a segurança de alimentos, medicamento, dispositivos médicos e cosméticos, define que: “Um medicamento... será considerado adulterado... se consistir... em parte qualquer substância suja, contaminada ou decomposta” (FDA, Abril 1998).

A limpeza pode ser definida como a remoção de resíduos e contaminantes. Esses resíduos e contaminantes podem ser os próprios produtos fabricados no equipamento (substâncias ativas e não ativas), resíduos provenientes dos procedimentos de limpeza (detergentes) ou produtos de degradação resultantes do próprio processo de limpeza. Este define um procedimento completo que permite limpar abaixo de um limite específico de resíduos e

contaminados presentes no equipamento. Neste caso, é obrigatória a validação da eficácia do procedimento de limpeza na remoção de resíduos até ao nível exigido de forma a evitar a contaminação cruzada do lote seguinte e pôr em causa a segurança e eficácia do mesmo. A contaminação cruzada resulta de resíduos de um ingrediente ativo ou produto durante o processo de fabricação do medicamento e deve-se ao transporte, tal como no equipamento de processamento ou à segregação inadequada das instalações ou dos sistemas de tratamento de ar.

Consequentemente, deve-se definir qual a quantidade residual aceitável do produto contaminante e como isso deve ser determinado bem como a quantidade do produto contaminado. Os resíduos do agente de limpeza devem também ser determinados para certos equipamentos.

Idealmente, um procedimento de limpeza bem elaborado deve deixar o equipamento de fabricação livre de resíduos do produto anterior e uma inspeção visual seria suficiente para verificar a limpeza do equipamento. No entanto, a deteção visual tem limitações e métodos analíticos poderão ser necessários para detetar resíduos além da capacidade do olho humano.

Equipamentos visualmente limpos sempre foram uma necessidade para a fabricação nas indústrias farmacêuticas que cumprem GMP's. Antes de existirem programas de validação de limpeza, os operadores eram obrigados a inspecionar visualmente os equipamentos após as etapas de limpeza e antes de iniciar nova produção. A inspeção visual faz parte da limpeza de rotina e representa o primeiro critério na validação da limpeza.

As propostas para o uso da inspeção visual como método analítico para validação da limpeza têm aumentado nos últimos anos. Neste sentido, esta dissertação tem como objetivo desenvolver um protocolo para a qualificação dos operadores na inspeção visual da limpeza de equipamento no Departamento de Líquidos da Hikma Farmacêutica S.A., bem como discutir o seu uso como critério na validação da limpeza.

1.2 Objetivos e Metodologia do Estudo

Esta dissertação visa elaborar um protocolo de modo a qualificar os operadores na inspeção visual da limpeza dos equipamentos na Hikma Farmacêutica S.A., bem como discutir a possibilidade do uso da mesma como critério na validação da limpeza. Para tal, foram definidos os seguintes objetivos:

- Estabelecer os limites de limpeza e a matriz de limpeza dos produtos de base oleosa. Para tal, foi necessário:
 - Calcular o limite de contaminação máxima admissível do produto (MAC - *Maximum Allowable Carryover* (MAC) com base na sua exposição diária aceitável (ADE - *Acceptable Daily Exposure*);
 - Determinar os produtos pior-caso.
- Elaborar o protocolo da inspeção visual da limpeza do equipamento de modo a:
 - Qualificar os operadores na inspeção visual dos equipamentos;
 - Elaborar um estudo estatístico dos resultados obtidos das qualificações a fim de determinar o produto mais crítico;
 - Discutir a possibilidade do uso da inspeção visual como critério exclusivo na validação de limpeza.
- Realizar uma análise de risco do tipo *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA) à qualificação dos operadores na inspeção visual.

LIMPEZA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Nos últimos anos, a importância da limpeza cresceu exponencialmente na indústria farmacêutica. Praticamente todos os aspectos do fabrico envolvem limpeza, desde as fases iniciais da produção a granel até à forma de dosagem final, para garantir a segurança, identidade, força, qualidade ou pureza do medicamento.

Limpeza significa tornar qualquer objeto, peça de equipamento ou área livre de sujidade, marca ou qualquer matéria indesejável.

Deve-se ter em mente que todos os processos de limpeza, por muito eficazes que sejam, deixarão alguns restos de resíduos. A necessidade de estabelecer limites é determinar o nível a que esses resíduos se tornam inaceitáveis e passam a ser considerados “contaminantes” se estiverem presentes no produto fabricado seguinte.

2.1 Noções básicas da limpeza na indústria farmacêutica

Desde 1963, a FDA tem exigido que o equipamento seja limpo antes de ser utilizado (*GMP Regulations – Part 133.4*). Este requisito é um dos requisitos básicos das GMPs e é mencionado em mais do que uma secção do *21 CFR Part 211* (FDA, Abril 1998). A secção 211.63 refere-se ao *design*, tamanho e localização do equipamento e exige que “o equipamento utilizado no fabrico, processo, embalagem ou retenção de um produto farmacêutico deve ter um *design*, tamanho e localização adequados para facilitar o seu próprio uso e para a sua limpeza e manutenção”. A secção 211.67 exige ainda que “os equipamentos e utensílios devem ser limpos, mantidos e higienizados em intervalos adequados para prevenir anomalias de funcionamento ou contaminações que possam alterar a segurança, identidade, potência, qualidade ou pureza do medicamento”. A GMPs da União Europeia (UE) e a *World Health Organization* (WHO) incluem instruções adicionais relacionadas com o próprio equipamento de limpeza que devem ser tidas em consideração: “O equipamento de lavagem e limpeza deve ser escolhido e utilizado de modo a não ser uma fonte de contaminação”, significando que o agente de limpeza, os utensílios, o solvente de lavagem e todo o procedimento devem assegurar uma

limpeza eficaz sem resíduos relacionados com a própria limpeza (*EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*, 1997; *WHO Good Manufacturing Practices for Medicinal Products*, 1992)[1]

No início dos anos 90, a FDA e outras agências reguladoras começaram a exigir a validação dos processos de limpeza. Os avanços na tecnologia analítica, permitiram a detecção de resíduos a níveis muito baixos, o que levou a que o requisito baseado em “visualmente limpo” para o equipamento, que era a base das GMPs, mudasse para um requisito de validação baseado na determinação quantitativa de resíduos.

Foi então com o objetivo de harmonizar e homogeneizar todas estas normas seguidas pelas organizações farmacêuticas produtoras de fármacos e de ingredientes ativos (API - *Active Pharmaceutical Ingredients*, que a *International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use*, emite em 2000, o documento Q7 onde estabelece um padrão regulamentar mínimo comum a todas as farmacêuticas produtoras de API's.

O objetivo principal da validação de limpeza é verificar a eficácia do procedimento de limpeza em remover resíduos de produto, degradação de produto, excipientes e agentes de limpeza. Uma vez que a limpeza seja inadequada, o produto fabricado posteriormente pode ter limites de resíduos inaceitáveis que podem afetar a pureza, potência e qualidade desse mesmo produto.

2.2 Contaminantes

O reagente ou intermediário é geralmente o contaminante dentro do equipamento que se considera ter o maior impacto na segurança do paciente. Isto é avaliado tendo em consideração informações como a toxicidade, facilidade de remoção e atividade farmacológica. De uma maneira geral, os tipos de resíduos considerados para o estabelecimento dos limites incluem os ingredientes ativos (API), o agente de limpeza, produtos de degradação e subprodutos do processo de limpeza. A principal preocupação com os ingredientes ativos é a segurança devido ao efeito farmacológico com base na indicação pretendida. Também efeitos como alergenicidade, toxicidade, entre outros, são tidos em conta. Para um agente de limpeza, a principal preocupação é a segurança devido à sua toxicidade e como tal, não deve ser selecionado nenhum agente de limpeza com uma toxicidade ou alergenecidade significativa. As preocupações com os produtos e subprodutos do processo de limpeza estão geralmente relacionadas com a segurança, mas também com efeitos ao nível estético ou de estabilidade.

A Figura 2.1 mostra a contaminação do produto devido à presença de resíduos no equipamento limpo. A formação de novo API devido à presença de resíduos na superfície do equipamento limpo é mostrada na Figura 2.2 (figuras adaptadas de [2]).

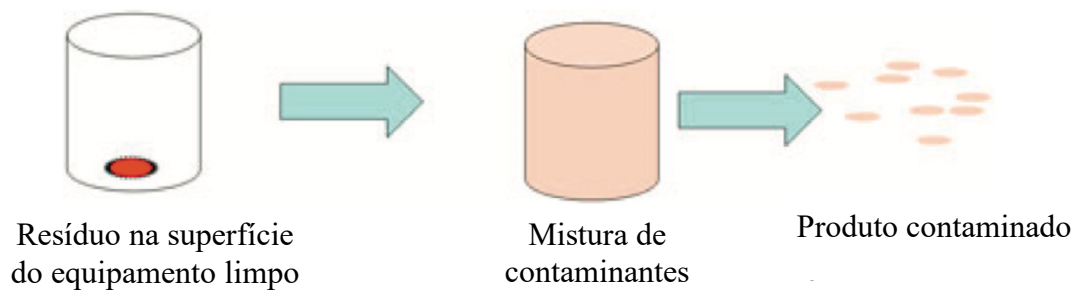


Figura 2.1- Contaminação devido à presença de um resíduo no produto anterior.

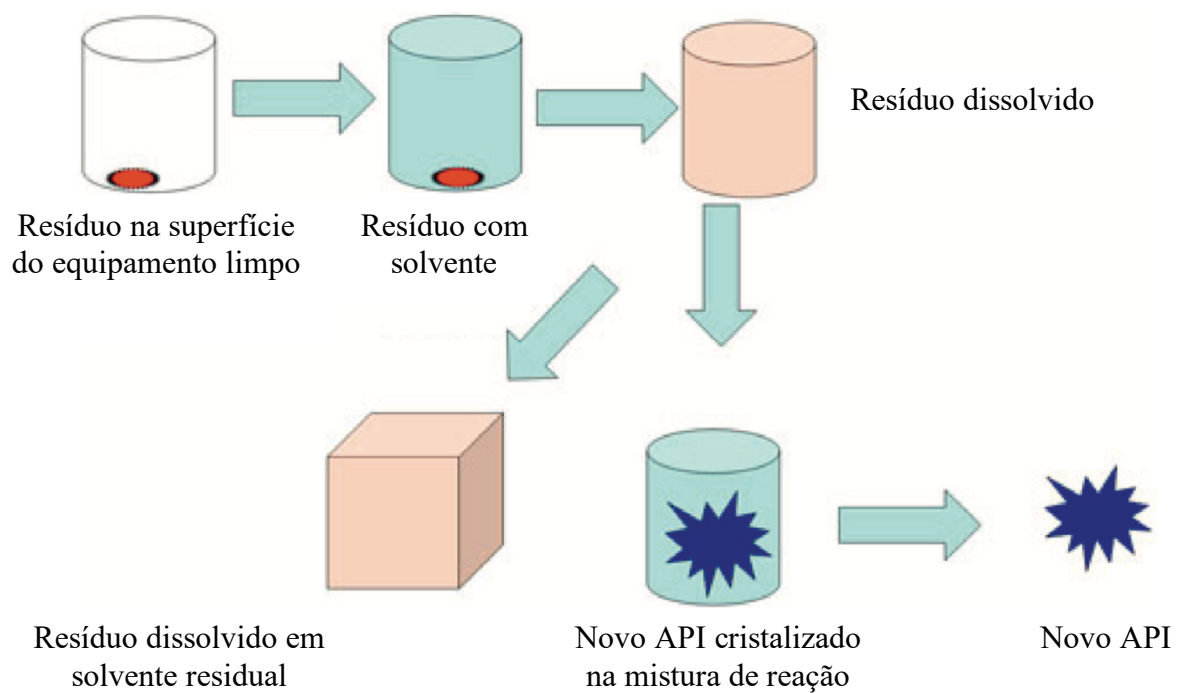


Figura 2.2 - Formação de um novo API devido à contaminação.

2.2.1 Tipos de Contaminantes

Contaminação cruzada com ingredientes ativos

A contaminação de um lote de produto com níveis significativos de ingredientes ativos residuais de um lote anterior não pode ser tolerada. Um dos verdadeiros perigos da contaminação cruzada de ingredientes ativos é que, ao ser contaminado, o produto torna-se um produto com múltiplos ingredientes em vez de um único ingrediente ativo. Neste tipo de contaminação, o contaminante pode aumentar ou inibir a ação do ativo pretendido, ou ainda ter um efeito médico completamente diferente [3].

Contaminação com materiais ou compostos não intencionais

Embora os compostos inertes utilizados nos medicamentos tenham demonstrado ser seguros para consumo humano, a utilização de rotina, a manutenção e a limpeza de equipamentos constituem fontes potenciais de contaminantes, incluindo peças de equipamentos, lubrificantes ou agentes químicos [3].

Contaminação microbiológica

Esta forma de contaminação requer especial atenção uma vez que se pode desenvolver em qualquer altura, mesmo após uma limpeza que tenha sido eficaz na remoção de resíduos. As condições de manutenção, limpeza e armazenamento podem dar aos microrganismos a oportunidade de se proliferarem dentro do equipamento de processamento [3].

Contaminação por agentes de limpeza

Algumas operações farmacêuticas podem achar necessário usar materiais bastante tóxicos para fins de limpeza de resíduos. Como tal, estes materiais representam uma ameaça potencial como contaminantes. No sentido de evitar este problema, a maioria utiliza agentes de limpeza que têm níveis muito baixos de toxicidade, mas que são eficazes na remoção do resíduo numa determinada situação de limpeza [3].

2.3 Análise e gestão de risco

Na indústria farmacêutica, há desafios diários que podem comprometer o bom funcionamento da unidade fabril, como a qualidade dos medicamentos produzidos. Segundo *I.Cameron & R.Raman* (2005), a gestão de riscos é fundamental em setores como a indústria farmacêutica, onde a qualidade e a segurança dos produtos são essenciais, ajudando a minimizar riscos, garantir a qualidade dos produtos, proteger os trabalhadores e o ambiente, e manter a eficiência do processo de fabrico. De acordo com a ISO 31000 (2012), a gestão de risco envolve várias etapas como entender o contexto, avaliar os riscos, lidar com eles, comunicar e monitorar. Além disso, o guia ICH Q9 propõe que as regras sejam as mesmas em diferentes lugares de maneira a harmonizar a regulamentação associada à produção na indústria.

2.3.1 Método de Análise de Risco

O método de análise de risco mais utilizado na indústria farmacêutica é a FMEA. Uma FMEA pode ser descrita como um grupo sistematizado de atividades destinadas a:

- (a) reconhecer e avaliar a falha potencial de um produto/processo e os seus efeitos,
- (b) identificar ações que possam eliminar ou reduzir a possibilidade de ocorrência da falha potencial, e
- (c) documentar o processo. É complementar ao processo de definição o que um projeto ou processo deve fazer para satisfazer o cliente.

Este método baseia-se na identificação das potenciais fontes de risco – definidas como Modo de Falha. Cada modo de falha é avaliado e classificado como resultado da Severidade do Efeito Potencial da Falha [S], da Probabilidade de Ocorrência [P] e da Capacidade de Detecção [D].

As escalas da FMEA correspondem a classificações e *guidelines* com o objetivo de manter a atribuição de classificações consistente ao longo do processo de análise de risco. Apesar da escala utilizada com maior frequência ser de 1 a 10, V. Reddy *et al.* (2015) refere escalas de 1 a 4 na sua FMEA e M. Keerthana & N. Gupta (2017) escalas de 1 a 3. Na Tabela 2.1 encontra-se o sistema de classificação de 1 a 10 para a Severidade, Ocorrência e Detecção adaptada da EN 60812 (2008) e D. Stamis (2003).

- **Severidade do Efeito Potencial da Falha [S]**

A avaliação da severidade numa análise FMEA refere-se à avaliação do impacto das consequências de um modo de falha. Ela é crucial para determinar quais os modos de falha representam os maiores riscos em termos de impacto. Modos de falha com alta severidade têm mais potencial para causar danos graves, perdas de vida, prejuízos significativos ou impactos negativos na qualidade e conformidade do produto. Por este motivo, esses modos de falha de alta severidade devem ser tratados com prioridade nas ações de mitigação de riscos.

- **Probabilidade de Ocorrência [P]**

A probabilidade de ocorrência refere-se à probabilidade um evento específico levar ao modo de falha. Ela é um fator crítico na FMEA, uma vez que ajuda a determinar quais modos de falha são mais propensos a ocorrer e, portanto, requerem maior ação e atenção. Modos de falha com alta ocorrência, juntamente com alta severidade e baixa detecção, têm um potencial maior de causar problemas significativos e são priorizados para a implementação de ações preventivas ou corretivas.

- **Capacidade de Detecção [D]**

O objetivo desta etapa é avaliar a capacidade dos controlos existentes para identificar ou detetar um modo de falha antes que ele cause problemas significativos. Modos de falha com baixa detecção têm um maior potencial de escapar do radar e causar problemas não detetados, tornando-os mais críticos em termos de riscos.

Tabela 2.1 – Escalas qualitativas de severidade, ocorrência e detecção adaptado de D. Stamatis (2003) e EM 60812 (2008).

Classificação	Severidade	Ocorrência	Deteção
10	Severidade muito elevada quando um potencial modo de falha afeta a segurança do funcionamento do produto e/ou implica o não cumprimento da regulamentação governamental sem aviso	Quase certa	O controle existente não detetará uma potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha ou não existe controle
9	Severidade muito elevada quando um potencial modo de falha afeta a segurança do funcionamento do produto e/ou implica o não cumprimento da regulamentação governamental com aviso	Muito alta	Probabilidade muito remota do controle existente detetar a potencial causa/ mecanismo e o consequente modo de falha
8	Produto/Processo inoperacional (perda de função primária)	Alta	Probabilidade remota do controle existente detetar a potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha
7	Produto/Processo operacional mas com um nível de desempenho reduzido. Cliente muito insatisfeito	Frequente	Probabilidade muito baixa do controle existente detetar a potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha
6	Produto/Processo operacional mas com um nível de desempenho reduzido. Cliente insatisfeito	Moderado	Probabilidade baixa do controle existente detetar a potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha
5	Produto/Processo operacional mas com um nível de desempenho reduzido. Cliente parcialmente insatisfeito	Ocasional	Probabilidade moderada do controle existente detetar a potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha
4	Baixo efeito no produto/processo Cliente incomodado	Baixa	Probabilidade moderadamente alta do controle existente detetar a potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha
3	Fraco efeito na performance do produto/processo Cliente um pouco irritado	Muito baixa	Probabilidade alta do controle existente detetar a potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha
2	Pequena inconveniência para o processo ou para o operador Cliente não deteta a falha	Raro	Probabilidade muito alta do controle existente detetar a potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha
1	Sem efeito	Improvável	O controle existente deteta quase garantidamente a potencial causa/ mecanismo e consequente modo de falha

- **Cálculo do RPN**

Após definidos os valores da severidade, ocorrência e detecção, calcula-se o número de prioridade de risco (RPN - *Risk Priority Number*).

O número de prioridade de risco é calculado como $RPN = [S] \times [P] \times [D]$. Este método é muito utilizado para priorizar os modos de falha com base na combinação dos critérios de severidade, ocorrência e detecção. Deste modo, é possível identificar quais os modos de falha requerem ação imediata ou mais atenção em termos de mitigação de riscos. Essas ações podem

incluir melhorias nos controles de detecção, revisões de projeto, mudanças nos processos de fabricação, entre outras.

J. Bhattacharya (2015), T. Yesmn *et al.* (2013) e S. Rivera *et al.* (2009) referem uma tabela de classificação de risco que permite uma categorização do risco detalhada, analisado cada combinação de severidade, ocorrência e detetabilidade, como é exemplificado na Tabela 2.2.

Tabela 2.2 - Exemplificação da tabela de classificação de risco ⁽¹⁾.

		Severidade				
		1	2	3	4	5
Ocorrência	5	N se D < 4	N se D < 3	N se D < 2	C	C
	4	N	N se D < 3	N se D < 2	C	C
	3	N	N se D < 4	N se D < 3	N se D < 2	C
	2	N	N	N se D < 3	N se D < 2	C
	1	N	N	N	N se D < 2	C

⁽¹⁾ N (se D < X) – Não necessita de ação corretiva (se a detetabilidade for menor que X).
C – Necessita de ação corretiva.

A prioridade do risco é usada para selecionar a migração de risco apropriada e concentrar o esforço de validação:

- Um RPN de alta prioridade significa que o sistema ou controles são críticos e ações imediatas/ validações precisam ser tomadas.
- Um RPN de prioridade média significa que o sistema ou controles são importantes ou potencialmente críticos e que é necessário tomar determinadas medidas preventivas/ validações.
- Um RPN de baixa prioridade significa que o estado atual deste sistema ou controles não são críticos e que não há mais ações/ validações a serem tomadas.

A partir deste ponto, J.Bhattacharya (2015) e D.Stamatis (2003) sugerem recalcular o RPN de maneira a determinar a efetividade das medidas preventivas ou corretivas aplicadas, através do cálculo da percentagem de redução do RPN pela equação 2.1.

$$\% \text{ Redução do RPN} = \frac{\text{RPN}_I - \text{RPN}_R}{\text{RPN}_I} \quad (2.1)$$

Onde,

RPN_I – Valor do RPN antes da implementação da medida preventiva;

RPN_R – Valor do RPN após a implementação da medida preventiva.

2.4 Processo de validação de limpeza

O principal objetivo das GMPs consiste na prevenção da contaminação e da contaminação cruzada dos produtos. Para tal, é necessário um método de limpeza eficiente para evitar as possibilidades de contaminação, para o qual é necessário um programa validado, conhecido como validação de limpeza. A validação de limpeza é a prova documentada, com um elevado grau de garantia, de que se pode limpar consistentemente um sistema ou peça de equipamento até limites previamente determinados e aceitáveis [4]. Esta validação não é efetuada apenas para satisfazer as autoridades reguladoras, mas também garantir a segurança dos pacientes uma vez que a contaminação do produto apresenta sérios problemas de responsabilidade para qualquer fabricante farmacêutico.

O objetivo da validação de limpeza é verificar a eficácia do procedimento de limpeza para a remoção de resíduos de produtos, produtos de degradação, excipientes ou agentes de limpeza. O protocolo de validação deve definir todos os métodos/processos, equipamentos, pessoal e áreas críticas que podem afetar a eficácia da limpeza. Assim, deve ser preparado um plano de validação principal, que guiará a validação da limpeza passa a passo [5].

2.4.1 Seleção do pior caso em relação ao produto

Idealmente, para equipamentos multiproduto, deveria ser realizado um estudo de validação de limpeza para todos os produtos fabricados em qualquer sequência de fabrico. Uma vez que isto ultrapassa os recursos de qualquer farmacêutica, foi necessário agilizar o processo. Para tal, é realizada uma análise de risco onde os produtos e equipamentos são agrupados em famílias e o pior caso é selecionado em cada família. A matriz de limpeza e a escolha do pior caso são abordagens extremamente úteis no estabelecimento de um programa de validação de limpeza. A matriz permite a utilização de um produto ou equipamento representativo de todos os produtos ou equipamentos agrupados de acordo com as semelhanças. Por outro lado, a escolha do pior caso permite definir um critério de aceitação mais rigoroso que se adapte a todos os produtos fabricados. Os agentes de limpeza são tratados como casos especiais dos ingredientes ativos.

Com base nestas abordagens, é desenvolvida uma política de validação da limpeza para selecionar um produto, que pode representar todos os outros produtos fabricados num equipamento, utilizando o mesmo procedimento de limpeza.

A solubilidade do ingrediente ativo do produto contaminante na água, ou qualquer outro solvente utilizado para a limpeza do equipamento, a frequência de produção do fármaco, a concentração e a toxicidade da substância ativa e a sua dificuldade na remoção dos equipamento aquando da lavagem dos mesmos são fatores a ter em conta na análise de risco. críticos para a facilidade de limpeza. O pior caso é representado pelo produto com o índice de risco mais elevado. As Tabelas 2.3., 2.4, 2.5, 2.6 e 2.7 mostram os índices de risco aplicados à seleção do produto pior-caso [6].

Tabela 2.3 - Índice de risco da solubilidade.

Solubilidade	Índice de Risco
Altamente Solúvel	1
Muito Solúvel	2
Solúvel	3
Moderadamente Solúvel	4
Ligeramente Solúvel	5
Muito Ligeiramente Solúvel	6
Praticamente Insolúvel	7

Tabela 2.4 - Índice de risco da dose terapêutica.

Dose Terapêutica	Índice de Risco
>100 mg	1
100-1000 mg	2
10-99 mg	3
1-9 mg	4
<1 mg	5

Tabela 2.5 - Índice de risco da toxicidade (LD50).

Toxicidade (LD50)	Índice de Risco
>1000	1
600-1000	2
300-599	3
100-299	4
1-99	5

Tabela 2.6 - Índice de risco da potência.

Dose Diária <i>Standard</i> (Potência)	Índice de Risco
>600 mg	1
400-599 mg	2
200-399 mg	3
5-199 mg	4
<5 mg	5

Tabela 2.7 - Índice de risco da frequência de produção.

Frequência de Produção (n° lotes/<i>batch</i>)	Índice de Risco
<2	1
4	2
6	3
8	4
>10	5

2.4.2 Seleção do critério de aceitação do limite de contaminação

Os critérios de aceitação são muito importantes para um programa de validação de limpeza uma vez que dão indicações quanto à eficácia do procedimento de limpeza e influenciam os limites da validação do método analítico. Atualmente não existe um limite de contaminação universalmente aceite para o ingrediente ativo ou para os resíduos do agente de limpeza. A FDA diz que “a justificação da empresa para os limites de resíduos estabelecidos deve ser lógica, baseada no conhecimento dos materiais envolvidos por parte do fabricante e ser prática, exequível e verificável.” [7]. Devido à grande variação tanto no equipamento como nos produtos produzidos, seria irrealista determinar um limite específico. As empresas precisam de estabelecer limites que reflitam a capacidade prática dos seus processos de limpeza, bem como a especificidade do método analítico. Segundo as notas do Human Drug cGMP, 1998, ao determinar o limite de aceitação, os fatores relevantes incluem: (1) avaliação da transferência da dose terapêutica; (2) toxicidade do contaminante potencial; (3) concentração do contaminantes nas lavagens; (4) limite de deteção do método analítico; e (5) inspeção visual.

A quantidade de transferência de resíduo aceitável é determinada para garantir que o nível de resíduo após a limpeza não terá um efeito farmacológico ou toxicológico clinicamente significativo na dose máxima diária da substância ativa subsequente.

As principais abordagens usadas para estabelecer os critérios de aceitação são:

1. Critério baseado na inspeção visual.
2. Critério baseado na dose terapêutica.
3. Critério baseado nos dados toxicológicos.
4. Critério baseado no LD50.

Para fins de avaliação dos efeitos toxicológicos em humanos de compostos químicos, vários índices são utilizados tais como, o nível sem efeitos observados, ou em inglês “*No-Observed-Adverse-Affect-Level*”, (NOAEL), a dose letal 50 (LD50) e o ADE.

- O NOAEL baseia-se num estudo de toxidade crónica sobre várias espécies de mamíferos e é definido como a dose mais elevada em que não são observados efeitos tóxicos (Layton et al., 1987). A OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) desenvolveu este índice para limitar a exposição dos trabalhadores a vários compostos químicos no local de trabalho.

- O LD50 baseia-se num estudo de toxicidade aguda em várias espécies de mamíferos e é uma estimativa da dose letal de 50% dos animais, após uma dose única. Este valor é principalmente utilizado para ingredientes não ativos, como agentes de limpeza e é expressa normalmente em mg por peso do animal.

- O ADE representa a dose a que um indivíduo pode ser exposto todos os dias ao longo da sua vida sem efeitos prejudiciais (ISPE, 2010). A determinação do ADE é efetuada com base em todos os dados toxicológicos e farmacológicos disponíveis a partir de estudos clínicos ou toxicológicos como o NOAEL [8], [9].

- **Critério baseado na inspeção visual**

As GMPs exigem a inspeção visual da limpeza antes do fabrico de qualquer produto. Esta é uma observação ativa das superfícies de contacto do produto visualmente acessíveis do equipamento de produtos farmacêuticos.

Esta abordagem tem várias vantagens como irá ser discutido mais à frente.

- **Critério baseado na dose terapêutica [8]**

O critério baseado na dose terapêutica tem como pressuposto de que 1/1000 parte da dose não tem qualquer impacto clínico no corpo humano. Neste critério, para calcular a quantidade de produto transferida aceitável, isto é, o MAC, do produto A (produto anterior) para o produto B (produto seguinte) é utilizada a equação 2.2.

$$MAC = \frac{MDD_A \times TLM_B}{FS \times MDD_B} \quad (2.2)$$

Onde,

MDD_A – Máxima dose diária do produto A (produto a ser investigado), expresso em mg/dia;

TLM_B – Tamanho do lote mínimo do produto B, expresso em mg;

MDD_B – Máxima dose diária do produto B (produto seguinte), expresso em mg/dia;

FS – Fator de segurança.

Na Tabela 2.8 encontra-se os fatores de segurança para cada forma de dosagem correspondente.

Tabela 2.8 - Fatores de segurança para diferentes formas de dosagem.

Fator de Segurança	Forma da Dosagem
0,1 a 0,01	Produtos tópicos
0,01 a 0,001	Produtos orais
0,001 a 0,0001	Produtos parenterais ou oftálmicos
0,0001 a 0,00001	Produtos de investigação

- **Critério baseado nos dados toxicológicos [8][9]**

Este critério é baseado nas informações toxicológicas disponíveis nas fichas de dados de segurança dos materiais e é mais adequado para instalações de fabrico de medicamentos ativos (API) onde são utilizados agentes de limpeza que não a água.

Para calcular o MAC é necessário primeiro calcular o ADE. Este pode ser obtido de duas formas:

1. Para substâncias com pouco dados toxicológicos, pode ser calculado através da dose letal mínima, isto é, do LD50. Para tal, é necessário converter o valor do LD50 para os humanos. Esta conversão é efetuada através de um fator de conversão entre as espécies que é determinado empiricamente através de uma fórmula desenvolvida por Layton. A fórmula para o ADE é dada pela equação 2.3.

$$\text{ADE (mg/dia)} = \text{DL50 (mg/kg)} \times \text{PC} \times \text{F} \quad (2.3)$$

Onde,

DL50 – Dose Letal 50, expressa em mg/kg animal

PC – Peso médio de um adulto, expresso em kg. Normalmente é atribuído o valor de 60 ou 70kg;

F – Fator que representa o produto entre um fator de segurança, FS, e o fator de conversão de espécies.

2. Para substâncias em que é conhecido o valor do NOEL utiliza-se a equação 2.4.

$$ADE \text{ (mg/dia)} = \frac{NOEL \times PC}{UF_C \times MF \times PK} \quad (2.4)$$

Onde,

NOAEL - Nível sem efeitos observados, expresso em mg/kg / dia;

PC – Peso médio de um adulto, expresso em kg;

UF_C – Fator de incerteza composto: combinação de fatores que reflete as diferenças entre espécies;

MF – Fator de modificação: fator destinado a abordar as incertezas não abrangidas pelos outros fatores;

PK – Ajustes farmacocinéticos.

Deste modo, depois de calculado o ADE, o MAC é obtido através da equação 2.5.

$$MAC = \frac{ADE_A \times TLM_B}{MDD_B} \quad (2.5)$$

Onde,

ADE_A – *Acceptable Daily Exposure*, expresso em mg/dia;

TLM_B – Tamanho do lote mínimo do produto B, expresso em mg;

MDD_B – Máxima dose diária do produto B, expresso em mg/dia.

- **Critério baseado no LD50 [8]**

Nos casos em que não existe outros dados disponíveis, como o ADE por exemplo, o MAC pode ser calculado a partir dos dados de LD50 para produtos químicos, produtos intermediários ou detergentes. Primeiro calcula-se o NOEL com base no LD50 (equação 2.6) e depois determina-se o MAC pela equação 2.7.

$$NOEL = \frac{LD50 \times PC}{2000} \quad (2.6)$$

Onde,

NOAEL - Nível sem efeitos observados, expresso em mg/kg / dia;

PC – Peso médio de um adulto, expresso em kg;

DL50 – Dose Letal 50, expressa em mg/kg animal.

$$MAC = \frac{NOEL_A \times TLM_B}{FS \times MDD_B} \quad (2.7)$$

Onde,

NOEL_A – Nível sem efeitos observados do produto A, expresso em mg/kg/dia;

TLM_B – Tamanho do lote mínimo do produto B, expresso em mg;

MDD_B – Máxima dose diária do produto B (produto seguinte), expresso em mg/dia;

FS – Fator de segurança.

- **Determinação dos limites de cotonete (*swab*) e enxaguamento (*rinse*)**

Após o cálculo do MAC, o próximo passo é o estabelecimento dos limites de *swab* e de *rinse*, que são geralmente utilizados como métodos de amostragem.

Limite de *swab* [10]

Se a superfície total de contacto direto for conhecida, pode calcular-se o valor alvo para os resíduos por metro quadrado. Este valor pode ser essencial para desenvolver um método de análise e estabelecer o limite de deteção. O limite de *swab* é dado pela equação 2.8.

$$\text{Limite de swab } (\mu/\text{dm}^2) = \frac{\text{MAC } (\mu)}{\text{Área total de superfície } (\text{dm}^2)} \quad (2.8)$$

Limite de *rinse* [11]

A quantidade de resíduos no equipamento após a limpeza também pode ser determinada através de amostras de enxaguamento. O limite é calculado a partir da equação 2.9.

$$\text{Limite de swab (mg/L)} = \frac{\text{MAC (mg)}}{\text{Área total de superfície (L)}} \quad (2.9)$$

2.4.3 Amostragem de resíduos

As técnicas de amostragem devem apoiar o objetivo do estudo, que é provar que a quantidade de resíduos no equipamento foi reduzida para um nível aceitável. O equipamento é caracterizado por hot spots e locais críticos. O hot spot é o local que é suscetível de ficar sujo durante o processo de fabricação e é difícil limpar. Geralmente, a amostragem envolve a amostragem com *swab* e/ou a amostragem por enxaguamento ou em inglês, *rinse*.

Amostragem por *swab*

Este método é baseado na remoção física dos resíduos presentes no equipamento depois de este ter sido limpo e seco. Um *swab* humedecido num solvente é esfregado sob uma superfície de amostra previamente determinada para remover qualquer resíduo, e posteriormente extraído para um volume conhecido de solvente no qual o resíduo do ingrediente ativo é solúvel. A quantidade de solvente utilizada para extrair o *swab* deve ser determinada com exatidão. A escolha do solvente deve ter em conta a solubilidade do resíduo no solvente, o tempo necessário para que o resíduo seja solubilizado, os potenciais efeitos de interferência/interação entre os agentes de lavagem e o resíduo e o impacto do solvente na superfície da amostra [12].

Este método consiste em passar o *swab* sobre uma área definida em duas direções diferentes, primeiro de cima para baixo e depois de lado a lado na área de superfície específica. A quantidade de contaminante por *swab* é então determinada por um método analítico adequado (Figura 2.3 adaptada de [13]).

Vantagens [14]:

- Dissolve e remove fisicamente uma amostra do material contaminante.
- Adaptável a uma grande quantidade de superfícies.
- Económico e amplamente disponível.
- Pode permitir a amostragem de uma área definida.
- Aplicável a resíduos ativos, microbianos e agentes de limpeza.

Desvantagens [15]:

- Técnica invasiva que pode introduzir fibras.
- Resultados podem depender da técnica.
- O material e a conceção do *swab* podem inibir a recuperação do material amostrado e especificidade do método.
- Avaliação de grandes áreas, complexas e de difícil acesso.



Figura 2.3 - Amostragem do equipamento com *swab*.

Amostragem porrinse

Esta amostragem envolve a passagem de um volume conhecido de solvente sobre uma grande área e a análise da solução recuperada. É um dos métodos de amostragem mais fáceis e amplamente utilizado sendo a água o líquido de eleição para o enxaguamento [5].

Vantagens [5]:

- Fácil de recolher amostras.
- Não invasivo.
- Menos dependente da técnica do que o *swab*.
- Aplicável a resíduos ativos, agentes de limpeza e excipientes.
- Permite a amostragem de uma grande área de superfície.

Desvantagens [16]:

- Pode diminuir a sensibilidade do teste.
- Os resíduos podem não estar distribuídos de forma homogénea.
- Incapacidade de detetar a localização dos resíduos.
- O volume adequado de enxaguamento é fundamental para garantir uma interpretação exata dos resultados.
- Pode ser difícil definir e controlar com precisão as áreas amostradas.

2.4.4 Escolha do métodos analítico

Quando os critérios de aceitação da substância alvo são estabelecidos, deve ser desenvolvido ou selecionado o método analítico para medir os resíduos em cada amostra de *swab* ou *rinse* após o procedimento de limpeza, que deve ser consistente com o critério de aceitação.

Embora a principal preocupação seja a presença de resíduos no produto fabricado posteriormente, por uma questão prática os resíduos são quantificados nas superfícies limpas dos equipamentos. Esta abordagem é baseada no pressuposto de que se houver presença de resíduos nas superfícies dos equipamentos, estes podem transitar para o próximo produto. Se os contaminantes ou resíduos não forem detetados a níveis muito baixos, isso não significa que não exista qualquer contaminante residual a pós a limpeza. Significa apenas que não estão presentes na amostra níveis de contaminante superiores à sensibilidade ou ao limite de deteção do método analítico.

As autoridades reguladoras exigem a exatidão, o limite de quantificação (LOQ), a especificidade, a linearidade e a precisão dos métodos escolhidos para a validação de limpeza sejam estabelecidos, o que deve ser feito em conformidade com as *guidelines* do ICH [17].

As técnicas de análise utilizadas para os resíduos químicos podem ser específicas ou não específicas. Do ponto de vista do fabricante farmacêutico um método específico é preferível uma vez que facilita a demonstração de que esse resíduo se encontra abaixo do limite

estabelecido, no entanto, qualquer tipo de método pode ser utilizado desde que o método seja apropriado para a validação de limpeza (LeBlanc, 2006).

É de notar que as recomendações do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) sobre a validação da limpeza (PIC/S, 2007) parecem exigir um método específico, onde declara que o método analítico “deve ser específico para a substância a ser avaliada”. Por uma questão prática, esta declaração nas recomendações do PIC/S é ignorada ou interpretada significando que o método analítico escolhido deve avaliar diretamente a substância a ser analisada.

O desenvolvimento e a validação do método analítico podem ser necessários para níveis baixos do ingrediente ativo, do agente de limpeza ou do solvente de limpeza e, possivelmente, dos excipientes. Os métodos analíticos para detetar qualquer composto podem ser específicos ou não-específicos. Com base no tipo de amostragem, deve-se ter em conta a forma como a preparação da amostra pode influenciar a sensibilidade do método e deve estar relacionada com os critérios de aceitação [18]. As empresas devem questionar o método analítico, em combinação com o(s) método(s) de amostragem, que é utilizado para mostrar que os contaminantes podem ser recuperados da superfície do equipamento e a vários níveis. Se o ingrediente ativo de um medicamento for altamente tóxico, é recomendado um método analítico específico.

Um dos requisitos básicos de um método analítico é que este deva ser o método mais simples possível que possa ser utilizado para atingir o objetivo pretendido. O fluxo de decisão para seleccionar um método analítico é apresentado na Figura 2.4 (adaptado de [13]).

Métodos Específicos

Na presença de possíveis contaminantes, os métodos específicos detetam um composto único. Estes incluem cromatografia líquida de alta performance, ou em inglês, *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC), cromatografia iónica, absorção atómica, eletroforese capilar e outros métodos de cromatografia [3].

Métodos Não-Específicos

Os métodos não-específicos detetam qualquer composto que produza uma certa reação. Estes métodos incluem carbono orgânico total, ou em inglês, *Total Organic Carbon* (TOC), pH, titulação ou condutividade [3].

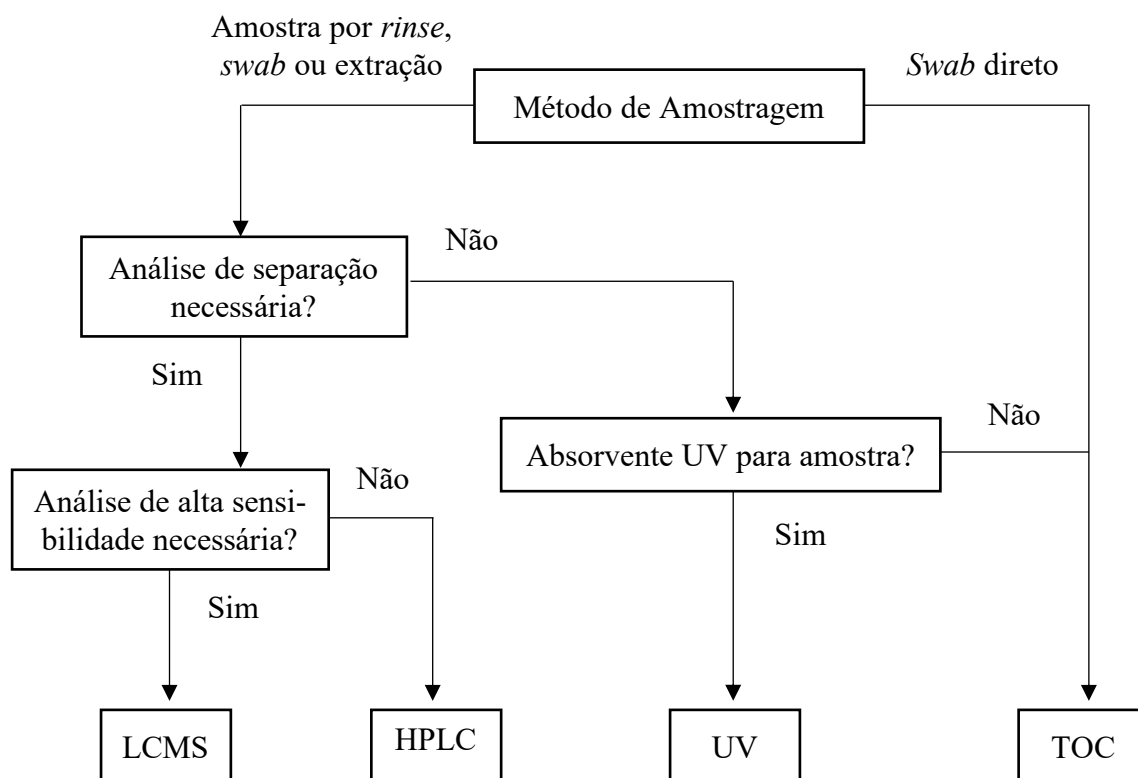


Figura 2.4 - Fluxo de decisão para selecionar o método analítico para a validação da limpeza.

2.4.5 Inspeção Visual

O Anexo Europeu 15 afirma que "Uma verificação visual da limpeza é uma parte importante dos critérios de aceitação para validação de limpeza". A inspeção visual tem sido amplamente utilizada há muitos anos pela indústria farmacêutica após a limpeza para libertar equipamentos ou dispositivo, uma vez que é uma etapa crítica para confirmar a eficácia do processo de limpeza. O PIC/S recomenda que "não seja visível qualquer quantidade de resíduo no equipamento após a realização dos procedimentos de limpeza" [19].

O regulamento 21 CFR 221.67 dos EUA exige a "inspeção do equipamento de fabrico imediatamente antes da sua utilização" desde 1992. Com base nesta regulamentação, uma interpretação incorreta levou a que muitas empresas inspecionassem o equipamento apenas "imediatamente antes da utilização", depois do equipamento limpo ter sido montado de novo. Após a remontagem, algumas superfícies do equipamento podem não ser visíveis impossibilitando a inspeção e a confirmação como visualmente limpas. Desta forma, a inspeção visual deve ser realizada após o processo de limpeza e antes de qualquer remontagem do equipamento.

A utilização apenas de uma avaliação visual para determinar a eficácia de limpeza do equipamento foi proposta em 1929 por Mendenhall [8]. Ele concluiu que os critérios visuais de limpeza são mais rígidos do que os cálculos quantitativos e adequados. No entanto, a FDA no seu “Guide to Inspection of Cleaning Processes” de 1993, limitou a possibilidade de aceitar um critério visual de limpeza apenas a lotes do mesmo produto [20]. A adequação do limite visual de resíduo, ou em inglês, *Visual Residue Limit* (VRL) continuou a ser um tópico de discussão desde então.

Em 1993, Gary Fourman e o Dr. Mike Mullen publicaram um artigo onde afirmaram que estudos de *spiking* determinaram que os ingredientes ativos na maioria dos produtos são visíveis em aproximadamente $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ [21]. Pouco depois, em 1994, Jenkins e Vanderwielen alegaram que o VRL poderia ser reduzido para $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ se uma fonte de luz fosse usada durante a inspeção [22]. Seis anos mais tarde, em 2000, Frank Buscalferri et al., afirmou que é possível ver resíduos de vários compostos até aproximadamente $0,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ [23]. Então, de 2004 a 2014, Richard J. Forsyth, juntamente com vários outros, publicou dois artigos onde encontraram um intervalo de $0,4$ a $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para vários compostos diferentes [24][25][26]. Três estudos onde foi utilizada uma técnica de *spiking* diferente que espalhou o resíduo uniformemente sobre a superfície encontraram limites de detecção para um resíduo a níveis de 3 , 5 e $7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Estes limites de detecção foram calculados de acordo com uma abordagem do ICH Q28 e verificou-se que eram influenciados por vários fatores, incluindo a formação dos inspetores [27][28].

De acordo com estes artigos, parece razoável dizer que o limite visual de resíduos para a maioria dos produtos, na maioria das condições de inspeção, se situa algures entre $0,4$ e $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, dependendo do produto, do tipo de superfície (até à data, apenas o aço inoxidável foi avaliado), a formação dos inspetores, a preparação dos *coupons* de ensaio e, eventualmente, as condições ambientais da inspeção.

A proposta para o uso da inspeção visual como método analítico para validação de limpeza tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Na atualização de 2015 do Anexo 15, a EMA indicou a possibilidade de usar apenas a inspeção visual na validação limpeza, onde declarou: “Uma verificação visual de limpeza é uma parte importante dos critérios de aceitação para validação de limpeza. **Geralmente** não é aceitável que este critério seja usado sozinho.”, deixando assim em aberto a possibilidade de ser aceitável sob certas condições [29].

Neste sentido, PIC/S declarou que “os estudos de *spiking* devem determinar a concentração em que a maioria dos ingredientes ativos é visível”, sugerindo que estas entidades reguladoras esperam que a inspeção visual seja utilizada com mais frequência e têm requisitos para a mesma [30]. Esta declaração específica sobre os ingredientes ativos levou alguns fabricantes a estabelecerem a inspeção visual e as atividades de formação para se concentrarem apenas nos ingredientes ativos. Um composto que seja identificado como um perigo na etapa

de identificação de riscos e considerado um perigo na etapa de análise de risco poderá ter de ser incluído num programa de qualificação e formação em inspeção visual.

Nesta direção, a *American Society for Testing and Materials* (ASTM) incluiu a possibilidade de usar a inspeção visual como critério de aceitação exclusivo no E3106 “Standard Guide for Cleaning Process Development and Validation” sob as seguintes condições: “Usar a inspeção visual sozinha para validação pode ser aceitável apenas para quando o risco é baixo e 100% da superfície do equipamento pode ser inspecionada sob condições de visualização apropriadas.” [31]. Esta redação reconhece que a inspeção visual pode ser aceitável dentro destes dois critérios. No entanto, o E3106 não fornece orientação para determinar quando o risco é baixo o suficiente ou se ainda se pode aplicar a inspeção visual quando um pouco menos de 100% das superfícies do equipamento podem ser inspecionadas visualmente.

Em abril de 2018, a EMA publicou uma atualização das suas perguntas e respostas na redação “Guideline for Setting Health Based Exposure Limits (HBELs)” onde constam duas perguntas e respostas diretamente aplicáveis ao uso da inspeção visual:

“Q7. O teste analítico é necessário na troca de produto, em equipamentos em instalações compartilhadas, após a conclusão da validação da limpeza?”

A: Testes analíticos são esperados em cada mudança, a menos que justificado de outra forma por meio de um processo robusto e documentado de gerenciamento de risco de qualidade (QRM). O processo QRM deve considerar, no mínimo, cada um dos seguintes:

- a repetibilidade do processo de limpeza (a limpeza manual é geralmente menos repetível do que a limpeza automatizada);
- o perigo representado pelo produto;
- se a inspeção visual pode ser usada para determinar a limpeza do equipamento no limite de resíduos justificado pelo HBEL.

“Q8. Quais são os requisitos para realizar a inspeção visual de acordo com o *Questions & Answers 7 (Q&A7)*?”

A: Ao aplicar a inspeção visual para determinar a limpeza do equipamento, os fabricantes devem estabelecer o limite no qual o produto é prontamente visível como resíduo. Isso também deve levar em conta a capacidade de inspecionar visualmente o equipamento, por exemplo, sob as condições de iluminação e distâncias observadas no campo.

A inspeção visual deve incluir todas as superfícies de contacto do produto onde a contaminação pode ser mantida, incluindo aquelas que exigem desmontagem de equipamentos para obter acesso para inspeção e/ou pelo uso de ferramentas (por exemplo, espelho, fonte de luz, boroscópio) para aceder a áreas não visíveis de outra forma. Superfícies de contacto que não sejam de produtos que possam reter produtos que possam ser desalojados ou transferidos para lotes futuros devem ser incluídas na inspeção visual.

Instruções escritas especificando todas as áreas que exigem inspeção visual devem estar em vigor e os registos devem confirmar claramente que todas as inspeções foram concluídas.

Os operadores que realizam inspeção visual exigem treino específico no processo, incluindo testes periódicos de visão. Sua competência deve ser comprovada através de uma avaliação prática.”

A partir destas perguntas e respostas, passou a existir orientação regulatória suficiente para a indústria começar a determinar abordagens aceitáveis para implementar a inspeção visual como critério exclusivo de validação de limpeza. Foi neste sentido que a nova ASTM 3263 foi redigida especificamente para fornecer a orientação necessária para o estabelecimento de programas de inspeção visual qualificados para cumprir estas expectativas regulamentares [32].

O objetivo destas novas orientações é fornecer instruções específicas para a qualificação da inspeção visual de equipamento de fabricos de produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Esta diretriz diz que o MSSR deve ser calculado em primeiro lugar para todos os equipamentos a inspecionar, uma vez que é necessário determinar o nível mínimo de resíduos que deve ser detetável pela inspeção visual. O MSSR, expresso em unidades de massa por área de superfície (por exemplo, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$), segundo a ASTM 3263 é calculado segundo a equação 2.10.

$$MSSR = \frac{MSC}{TSA} \quad (2.10)$$

Onde,

MSC – Transporte máximo seguro;

TSA – Área total de superfície.

Em 2017, Andrew Walsh publicou um artigo juntamente com outros investigadores, onde concluiu que se a maioria dos resíduos de medicamentos pode ser detetada por inspeção visual num intervalo de 1 a $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$, então o equipamento poderia ser libertado após a limpeza e os procedimentos de limpeza poderiam até ser validados utilizando apenas a inspeção visual desde que os níveis de MSSR estivessem seguramente acima desta gama. Deste modo, uma vez que se está a tentar medir a proximidade entre o MSSR e o VRL para se poder decidir se é possível utilizar apenas a inspeção visual, chegaram à conclusão de que um método simples para medir a distância relativa é observar o rácio dos dois valores. Depois de calculado o logaritmo deste rácio foi obtida uma escala logarítmica que é a igual a “0” quando os valores do MSSR são iguais e se torna negativa quando o VRL é inferior ao MSSR e positiva quando é superior [33]. Este cálculo forneceu um índice de deteção visual que poderia ser aplicado em todas as situações de fabrico (equação 2.11):

$$IDV = \log_{10}\left(\frac{VRL}{MSSR}\right) \quad (2.11)$$

Onde,

IDV – Índice de Deteção Visual;

VRL – *Visual Residue Limit*;

MSSR – *Maximum Safe Surface Residue*.

2.4.5.1 Qualificação da Inspeção Visual

A abordagem básica para a realização da qualificação da inspeção visual é "detetar" uma quantidade conhecida de resíduos num "*coupon*" ou substituto. O aço inoxidável é o material mais utilizado como material de superfície, uma vez que mais de 95% das superfícies de equipamento de fabrico são de aço inoxidável [24][25]. Os inspetores/operadores observam a superfície aumentada sob várias condições de visualização especificadas, e a menor quantidade de resíduo que todos os analistas conseguiram observar é considerada o VRL para esse composto/produto. No entanto, não é claro se a inspeção visual é fiável uma vez que nunca foi efetivamente validada. Se a VI puder ser validada ou qualificada, então a utilização desta técnica para a libertação de equipamento seria justificada e poderia mesmo ser utilizada em vez dos métodos de tradicionais de *swab* e *rinse*, que exigem quantidades de tempo e recursos para serem desenvolvidos, validados e efetuados.

Tal como referido, a abordagem utiliza uma técnica que resulta num depósito de resíduo facilmente visível. Tem-se questionado se os resíduos reais se depositam normalmente num único ponto. Outra abordagem possível consiste em aplicar uma camada uniforme de resíduos na superfície do material e verificar se os operadores conseguem ver esses mesmo resíduos nos mesmo níveis. No caso de conseguirem, isso poderá levar à validação da inspeção visual como método analítico.

No entanto, um dos maiores desafios da inspeção visual é a grande quantidade de fatores externos que a inspeção está sujeita e que podem afetar a inspeção visual humana. É por isso fundamental identificar esses fatores e mitigá-los de forma a reduzir o risco inerente a esses fatores. O resultado de numerosos estudos de inspeção realizados nas últimas décadas, identificaram e clarificaram os fatores que afetam o desempenho da inspeção visual. Estes fatores encontram-se divididos em cinco categorias como se pode observar na Tabela 2.9 [34].

Tabela 2.9 –Fatores com mais impacto no desempenho da inspeção visual.

Tarefa	Individual
• Taxa de Defeito • Tipo de Defeito • Saliência do Defeito • Localização do Defeito • Complexidade • Padrão • <i>Pacing</i> • Inspeções Múltiplas • Atrasos • Automação	• Género • Idade • Acuidade Visual • Inteligência • Aptidão • Personalidade • Experiência • Lóbulo Visual • Estratégia de Exposição • Vieses
Ambiental	Organizacional
• Iluminação • Barulho • Temperatura • Duração do Turno • Hora do Dia • Local de Trabalho	• Suporte de Gestão • Treino • Treino Adicional • Lóbulo Visual • Informações Antecipadas • <i>Feedback</i> • Incentivos • Rotação de Trabalho
Social	
• Pressão • Consultoria	• Isolamento • Comunicação

Esta classificação é um tanto arbitrária, uma vez que existe uma grande interação entre os fatores das diferentes classes. Por exemplo, *Bodmann* (1967) mostrou que os níveis ótimos de iluminação (fator físico) dependem da idade do inspetor (sujeito) [35].

○ Fatores da Tarefa

Os fatores da tarefa incluem característica do produto ou equipamento a ser inspecionado, os padrões com os quais é comparado, a maneira como é apresentado para inspeção e a disponibilidade de ferramentas para auxiliar no processo. Um dos fatores da tarefa mais importante é o tempo de inspeção, ou *pacing*.

Uma restrição necessária nas tarefas industriais é limitar o tempo disponível para a inspeção. Na maioria das indústrias, o tempo de inspeção é determinado pelo inspetor, dentro

dos limites estabelecidos pela organização. Durante a inspeção individualizada, o inspetor tem a liberdade de examinar certas peças mais minuciosamente do que outras ou de repetir uma inspeção se necessário.

Uma revisão da relação entre o tempo de inspeção e a precisão do desempenho foi feita por *Drury* (1973) [36]. Há um aumento exponencial na taxa de acerto à medida que o tempo disponível para inspeção aumenta. No entanto, uma preocupação com o aumento do tempo de inspeção é a taxa de falsos alarmes. Os alarmes falsos normalmente aumentam à medida que aumenta o tempo disponível para inspeção (Fox, 1973) [37]. Os inspetores tendem a adotar um critério de resposta mais brando à medida que o tempo disponível aumenta, de modo que detetam mais defeitos, mas também cometem mais falsos alarmes.

○ Fatores Ambientais

Os fatores ambientais que impactam o desempenho da inspeção envolvem o ambiente em que o trabalho ocorre. Esses fatores incluem iluminação, ruído, temperatura e design do local de trabalho.

Tem sido amplamente aceite que uma boa iluminação é essencial para reduzir a fadiga visual (*Ferguson et al*, 1974) e para aumentar a visibilidade das falhas [38]. Os principais requisitos para as fontes de luz são o brilho, a cor e o foco. Uma das principais dificuldades com a iluminação nas inspeções visuais é conseguir um brilho adequado sem causar ofuscamento. Níveis de 500, 1000 e 2000 lux são geralmente recomendados para inspeções comuns, difíceis e altamente difíceis, respectivamente [39]. Estes valores são baseados nas descobertas de *Blackwell* de que alvos de baixo contraste podem se tornar tão visíveis como alvos de alto contraste aumentando os níveis de iluminação (*Blackwell*, 1959) [40].

Além do nível de iluminação, também a qualidade da mesma é importante. A qualidade inclui a cor e o foco da iluminação. No que diz respeito à cor, um estudo envolvendo inspeção de chapas de aço foi realizado após uma fábrica ter passado a utilizar lâmpadas fluorescentes verdes em vez dos normais tubos brancos de luz “diurna” (*Dalton & Drury*, 2004) [41]. Os resultados desse estudo revelaram que a iluminação verde *versus* branca não teve impacto significativo no tempo de inspeção, acertos ou alarmes falsos. Uma pesquisa na literatura não identificou quaisquer estudos adicionais sobre o impacto da cor da iluminação.

Em termos de foco de luz, alguns defeitos são mais perceptíveis com iluminação difusa, enquanto outros são mais visíveis com iluminação direcional. Por exemplo, durante a inspeção de aeronaves a iluminação da área é necessária ao inspecionar áreas amplas, enquanto a

iluminação focada é necessária para realizar uma inspeção mais detalhada. O mesmo se aplica em equipamentos de fabricação.

Na década de 1990, *Thackray* (1992) descobriu que os níveis de iluminação em 19 instalações de inspeção de aeronaves estavam consideravelmente abaixo dos níveis recomendados uma vez que as luzes eram frequentemente colocadas muito longe do trabalho que estava sendo executado ou porque existiam poucos focos de luz nessa área [42].

A iluminação inadequada tem também um papel fundamental na percepção de cor. Esta é crucial numa inspeção visual, nomeadamente na identificação de resíduos devido a variações de cor no equipamento. A percepção de cor é influenciada pela qualidade, intensidade e temperatura da luz uma vez que esta pode distorcer as cores e dificultar a identificação precisa de diferenças de cor. Também o ângulo de observação deve ser tido em conta pois a percepção de cor pode variar dependendo do ângulo de visualização, o que torna de extrema importância que os inspetores observem sob diferentes ângulos para garantir uma avaliação abrangente de cores. Ainda o ambiente em que a inspeção ocorre, incluindo a cor de fundo e o contexto, pode influenciar a percepção de cor: um fundo de cor semelhante à dos produtos pode dificultar a detecção de cores. A fadiga visual pode também ter impacto na percepção de cor devido ao tempo que os operadores passam a realizar inspeções visuais podendo ficar menos sensíveis às diferenças de cor à medida que o tempo passa.

As condições de visualização são por isso fundamentais para uma boa inspeção visual e são caracterizadas por:

- 1) Distância: caracteriza a distância a partir do qual uma anomalia é percebida. Esta depende do produto que está a ser inspecionado.
- 2) Orientação ou efeito da luz: caracteriza os ângulos de visão que se tem sobre a anomalia. A Figura 2.5 (adaptado de [43]) mostra os movimentos que o inspetor deve realizar durante a inspeção visual. Três fases distintas ocorrem durante o movimento, denominadas “efeitos de luz” (*Guerra, 2009*).

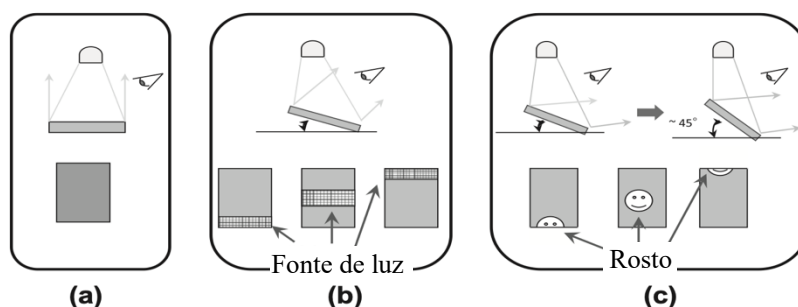


Figura 2.5 – Efeitos da luz: (a) efeito negro; (b) efeito brilhante; (c) efeito espelho.

- (a) Efeito negro: o feixe de luz chega perpendicularmente à superfície da peça e é refletido perpendicularmente: O inspetor apercebe-se de uma superfície mate;
 - (b) Efeito brilhante: o feixe de luz incidente devolve um feixe refletido de modo que o sujeito seja colocado no calinho do feixe. O inspetor é ofuscado pela superfície da peça;
 - (c) Efeito espelho: o feixe de luz incidente atinge a superfície tangencialmente. O inspetor vê o seu reflexo na superfície da peça.
-
- 3) Intensidade da luz: a visibilidade do defeito depende da intensidade da luz.
 - 4) Duração: representa o tempo necessário para detetar um defeito durante o período de inspeção.
 - 5) Direção: caracteriza a orientação da peça em que a anomalia é visível.

○ Fatores Individuais

Fatores individuais referem-se a características físicas, mentais e de personalidade do inspetor, como idade, inteligência género e acuidade visual.

Revelou-se que poucos fatores individuais têm uma influência consistente no desempenho da inspeção, sugerindo que a interação entre os fatores individuais pode ser mais significativa do que qualquer fator isolado. Alguns estudos recentes concluíram que o desempenho da inspeção diminui com a idade (*Schwaninger, Hardmeier, Riegelning & Martin, 2010; See, 2015*) [44][45]. Da mesma forma, a precisão da inspeção pode aumentar, diminuir ou permanecer constante. Em certos casos, os inspetores mais experientes são capazes de detetar defeitos mais rapidamente que inspetores com pouca experiência (*Megaw & Richardson, 1979*) [46].

○ Fatores Organizacionais

Os fatores organizacionais referem-se ao ambiente estrutural, administrativo e político em que ocorrem as inspeções. Tais fatores incluem o apoio da gestão, a quantidade e o tipo de orientação fornecida para a inspeção, o feedback do desempenho, o incentivo ao bom desempenho e a rotação de funções.

A literatura cita frequentemente a formação dos operadores como a estratégia mais rentável e eficiente para melhorar o desempenho da inspeção. Como *Gallwey (1998)* salientou, os

benefícios de um bom programa de formação podem ser muito significativos a longo prazo devido à poupança em trabalho desnecessário [47]. Por exemplo, embora os inspetores que trabalham na Central Nuclear de Ignalia, na Lituânia, inicialmente tenham tido um bom desempenho, o desempenho melhorou significativamente com a formação adequada realizada nas áreas mais críticas (*Birchall, Worrall, Murgatroyd & Saburov, 1994*) [48]. Embora os benefícios do treino estejam bem documentados, é uma decisão da gerência determinar o tipo e a frequência de treino realizado. Estudos recentes na inspeção visual de equipamento, demonstraram ainda que treinar o operador para diferenciar entre resíduo na superfície e imperfeição ou descoloração é importante para inspecionar visualmente superfícies limpas. Em alguns casos, os operadores podem ser informados do nível de descoloração ou imperfeição aceitável nas superfícies, uma vez que esse controle de superfície pode ser considerado como parte do programa de manutenção ou engenharia.

Também o *feedback* é um requisito essencial para todos os tipos de aprendizagem. Este refere-se ao fornecimento frequente e ininterrupto de informação aos inspetores sobre o seu desempenho. As vantagens deste feedback são demonstradas pelos resultados de *Drury e Addison* (1973) [49]. O objetivo era a inspeção de grandes peças de vidros complexos e o estudo mostrou a melhoria após a introdução do feedback rápido. Três vantagens foram identificadas: (a) manter a motivação; (2) fornecer informações; e (3) auxiliar no treino e manter padrões.

○ Fatores Sociais

Tal como a inspeção ocorre no contexto de um ambiente organizacional e político, também envolve um meio interpessoal e social. Gerentes, fabricantes e inspetores devem trabalhar juntos para produzir e distribuir um produto de qualidade.

Um estudo demonstrou que os inspetores podem flexibilizar a sua política de rejeição devido a pressões externas (*Wiener, 1984*) e descobriu-se que a consulta entre os inspetores aumenta o desempenho (*Hillman, Swensson, Hessel, Gerson & Herman, 1976*) [50][51].

No âmbito desta dissertação estabeleceu-se um protocolo que determina o procedimento a adotar para a qualificação na inspeção visual dos operadores na Hikma Farmacêutica S.A que será apresentado no próximo capítulo.

METODOLOGIA E PROCEDIMENTO

No presente capítulo, estabeleceu-se os limites e a matriz de limpeza para os produtos de base oleosa do Departamento de Líquidos da Hikma Farmacêutica Portugal S.A bem como o procedimento da inspeção visual. Estes produtos são fabricados na Linha 2 e na Linha 5 no Departamento de Líquidos.

3.1 Determinação de Limites de Limpeza

Para definir os critérios dos limites de limpeza, isto é, determinar o MSSR e determinar a matriz de limpeza para produtos de base oleosa no Departamento de Líquidos da Hikma Farmacêutica, S.A., foram estabelecidos os seguintes pressupostos:

- Os dados de ADE foram utilizados para os cálculos dos limites de limpeza;
- Foi considerado um peso médio para adulto (60 kg) e para criança (10 kg);
- Os tanques utilizados no fabrico de produtos de base oleosa são tanques móveis exclusivos a um determinado produto, que vão de 30L - 600L. Com base nisso, os tanques móveis (30L-600L) podem ser utilizados em várias linhas, e os limites de limpeza foram estabelecidos considerando a maior área de linha onde estes tanques são utilizados (Linha 5), o que é o pior caso;
- As peças de contacto com produtos da Linha 2 e da Linha 5 utilizadas para o processo de fabrico de produtos de base oleosa são dedicadas a estes produtos;
- LOQ do método analítico correspondente.

Seguindo estes pressupostos, os limites e a matriz de limpeza foram definidos com base nos seguintes passos:

1º Passo:

Os produtos foram tabulados com base nos seguintes dados:

- Nome do produto e concentração mínima;
- Linha de enchimento e tanque de composição;
- Tamanho do lote do produto;
- Nível de solubilidade na água;
- ADE;
- Dosagem máxima diária (apenas para adultos uma vez que os produtos de base oleosa não são administrados em pediatria).

2º Passo:

Os produtos de pior caso foram determinados com base no seguinte:

- Tamanho de lote mais pequeno (mL);
- Dose máxima diária para adultos (mL);
- Concentração mínima de produto (mg/mL);
- Linha com maior área (cm²)
- Solubilidade do produto na água classificada pela Tabela 3.1, onde 7 representa o menos solúvel na água e 1 o mais solúvel:

Tabela 3.1 - Caracterização da solubilidade de um produto na água adaptado da European Pharmacopoeia.

Solubilidade		Categoria de Solubilidade	Categoria Hikma
Altamente Solúvel	$> 1\text{g/cm}^3$	Alta $> 33\text{mg/cm}^3$	1
Muito Solúvel	$0,1 - 1\text{g/cm}^3$		2
Solúvel	$0,033 - 0,1\text{g/cm}^3$		3
Moderadamente Solúvel	$10 - 33\text{mg/cm}^3$	Moderada ($1-33\text{mg/cm}^3$)	4
Ligeramente Solúvel	$1 - 10\text{g/cm}^3$		5
Muito Ligeiramente Solúvel	$0,1 - 1\text{mg/cm}^3$	Baixa $< 1\text{mg/cm}^3$	6
Praticamente Insolúvel	$< 0,1\text{mg/cm}^3$		7

Na Tabela 3.2 encontra-se a lista de produtos de base oleosa produzidos no Departamento de Líquidos e respetivos piores casos.

Tabela 3.2 - Lista de produtos de base oleosa produzidos no Departamento de Líquidos e respetivos piores casos.

Ingrediente Ativo	Linha	Tamanho do lote adulto (L)	Nível de solubilidade	Dose máxima diária para adultos (mg)	Concentração mínima (mg/mL)	Dose máxima diária para adultos (ml) (60kg)	ADE Adulto (µg) (60Kg)	Pior caso adulto	
								Tamanho do lote (L) / Nome do produto	Dose Diária Máxima (mL/dia) / Nome do Produto
Produto 1	2	50	7	30	10	3	1.2	50 (Produto 3)	6 (Produto 3)
Produto 2	2 5	50 100	7	100	25	4	48	50 (Produto 3)	6 (Produto 3)
Produto 3	5	50	7	300	50	6	12	50 (Produto 3)	4 (Produto 2)
Produto 4	2 5	100 400	7	10	50	0.2	18	50 (Produto 3) 220 (Produto 6)	6 (Produto 3) 2 (Produto 5)
Produto 5	5	250	7	400	200	2	15.6	220 (Produto 6)	2 (Produto 6)
Produto 5	2 5	80 100 400	7	400	200	2	15.6	50 (Produto 3) 50 (Produto 3) 220 (Produto 6)	6 (Produto 3) 6 (Produto 3) 2 (Produto 6)
Produto 6	2	220 400	7	400	200	2	15.6	220 (Produto 6)	2 (Produto 5)
Produto 6	5	220	7	400	200	2	15.6	220 (Produto 6)	2 (Produto 5)

3º Passo:

O método usado para calcular o limite do MAC foi baseado no ADE:

- **Cálculo do ADE**

$$ADE = \frac{NOAEL \times PC}{UF_c \times MF \times PK} \quad (3.1)$$

Onde,

ADE – *Acceptable Daily Exposure* (mg / dia)

NOAEL - *No-Observed-Adverse-Effect-Level* (mg / kg / dia)

PC – Peso corporal (kg)

UF_c – Fator de incerteza composto

MF – Fator de modificação

PK – Ajustes farmacocinéticos

- **Cálculo do MAC com base no seu ADE**

O limite de contaminação máxima admissível de produto é baseado no seu ADE. O MAC do produto A para o produto B é expresso da seguinte forma:

$$MAC_A = \frac{ADE_A \times TLM_B}{MDD_B} \quad (3.2)$$

Onde,

MAC_A – Quantidade máxima permitida (µg) de contaminação residual do produto A no equipamento;

TLM_B – Tamanho do lote mínimo do produto B (mL);

MDD_B – Máxima dose diária do produto B (mL / dia).

- Cálculo dos limites de *swab* e *rinse*, isto é, *MSSR*

$$\text{Limite de swab } (\mu\text{g}/25\text{cm}^2) = \frac{MAC_A \times 25}{\text{Área de superfície partilhada}} \quad (3.3)$$

$$\text{Limite de rinse } (\mu\text{g}/\text{mL}) = \frac{MAC_A \times \text{Área amostrada por rinse}}{\text{Área de superfície partilhada} \times \text{Volume amostragem rinse}} \quad (3.4)$$

Os limites de limpeza são expressos em $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ para os limites de *swab* e em $\mu\text{g}/\text{mL}$ para os limites de enxaguamento (*rinse*).

3.2 Procedimento da Inspeção Visual

Como um dos principais objetivos é a qualificação dos operadores na inspeção visual do equipamento limpo, foi elaborado um SOP onde é estabelecido o procedimento dessa mesma qualificação e como deve ser realizada a inspeção visual.

Esse protocolo é fundamental para qualificar os operadores para inspecionar visualmente o equipamento limpo e devem ser periodicamente treinados de modo a distinguir entre resíduos de produtos e imperfeições superficiais que possam afetar os critérios de limpeza visual.

A inspeção visual do equipamento farmacêutico (peças em contacto direto ou indireto com o produto) para avaliação da limpeza do equipamento é necessária após a conclusão dos procedimentos de limpeza e é um requisito para o início das atividades de fabrico. Os critérios de aceitação para a inspeção visual são visualmente limpos em condições secas. Este é um processo complementar na validação da limpeza das peças em contacto direto com o produto, que são libertadas após a conformidade dos resultados analíticos (se estiver envolvida a lavagem manual) ou após um ciclo de lavagem validado.

3.2.1 Materiais/Métodos utilizados

- **Materiais**

- *Coupons* de 5cm x 5cm de aço inoxidável;
- Produtos selecionados e depositados nos *coupons* são os que se encontram nas Tabelas 3.3 e 3.4;
- Luxímetro para medir a intensidade da luz na sala onde se realizou a qualificação da inspeção visual.

- **Método**

As seguintes orientações foram dadas aos operadores para realizarem a qualificação da inspeção visual:

- Distância de visualização 30 cm;
- Ângulo de visão entre 30° a 90 °;

Tanto o ângulo de visão e o nível de luz foram registados durante a execução do protocolo.

3.2.2 Produtos a avaliar

Os produtos a avaliar foram escolhidos com base nos seguintes pressupostos:

- a) O produto com o limite de limpeza mais baixo dos produtos comerciais aquosos é escolhido garantindo que o produto mais crítico é desafiado (Produto 7);
- b) 50% do limite de limpeza mais baixo é desafiado de modo a existir uma margem de segurança entre o nível visual detetado e uma falha de limpeza em relação ao nível de aceitação (Produto 7);
- c) O produto com o limite de limpeza mais baixo dos produtos comerciais de base oleosa é escolhido garantindo que o produto mais crítico é desafiado (Produto 5);
- d) 50% do limite de limpeza mais baixo é desafiado de modo a existir uma margem de segurança entre o nível visual detetado e uma falha de limpeza em relação ao nível de aceitação (Produto 5);
- e) Agente de limpeza.

3.2.3 Procedimento

1º Passo: Preparação dos *coupons*

Um total de 10 *coupons* foram preparados com os produtos mencionados na Tabela 3.3 e 3.4 de acordo com pressupostos especificados na seção 3.3.2.

As amostras foram preparadas dissolvendo os produtos numa certa quantidade de solvente. Os cálculos das quantidades dos produtos para a preparação das diluições encontram-se no Anexo C.

Tabela 3.3 - Quantidade de ingrediente ativo a depositar nos *coupons*.

Categoria do Produto	Produto	Limite de limpeza ($\mu\text{g}/25\text{cm}^2$)	100% limite (μg)	Quantidade de produto diluído (μL)	50% limite (μg)	Quantidade de produto diluído (μL)
Base oleosa	Produto 5 200 mg/mL	123	123	6	61,5	3
Aquoso	Produto 7 0,1 mg/mL	0,05	0,05	50	0,025	25

Tabela 3.4 - Quantidade de agente de limpeza a depositar nos *coupons*.

Categoria do Produto	Produto	Limite de limpeza ($\mu\text{g}/25\text{cm}^2$)	100% limite (μg)	Quantidade de produto diluído (μL)	50% limite (μg)	Quantidade de produto diluído (μL)
Detergente	Agente de limpeza (2%)	10	10	10	5	5

Os produtos foram depositados num único ponto aleatório de cada *coupon* através de uma micropipeta e deixou-se secar ao ar durante um período de 72h.

Foram utilizados cinco *coupons* sem produto nenhum (branco), outros cinco com 100% da quantidade de produto e 10 *coupons* com 50% da quantidade de produto.

Os *coupons* em branco foram preparados depositando uma quantidade de solvente puro, água para injetável. Todos os *coupons* estavam identificados com uma letra e um número na parte de trás de cada um deles.

2º Passo: Determinação da matriz teste e disposição dos *coupons*

Os 5 *coupons* brancos foram misturados com os 10 que continham produto depositado e foram dispostos aleatoriamente num tabuleiro branco como o da Figura 3.2.

A figura que se segue mostra um exemplo para uma possível disposição dos *coupons* para fins de qualificação da inspeção visual.

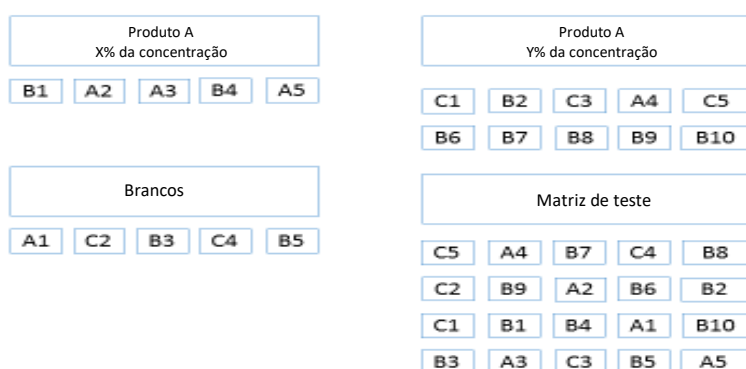


Figura 3.1 - Exemplo de matriz de teste para a qualificação da inspeção visual.

O conjunto de *coupons* foi disposto de acordo com a Figura 3.3 para cada um dos produtos.



Figura 3.2 – Preparação do conjunto de *coupons* para fins de qualificação da inspeção visual.

Foi determinada a matriz de teste para a qualificação aleatoriamente.

3º Passo: Inspeção visual dos *coupons*

A qualificação da inspeção visual dos operadores realizou-se dentro das áreas limpas das linhas de produção numa estação de visualização. A intensidade da luz na sala foi registrada e a distância do operador em relação ao conjunto de ensaio foi fixada aproximadamente a 30 cm. A inspeção do conjunto de *coupons* foi realizada dentro de um ângulo de 30° a 90° de modo a garantir a visualização adequada (Figura 3.4). Também os ângulos de visualização foram anotados.

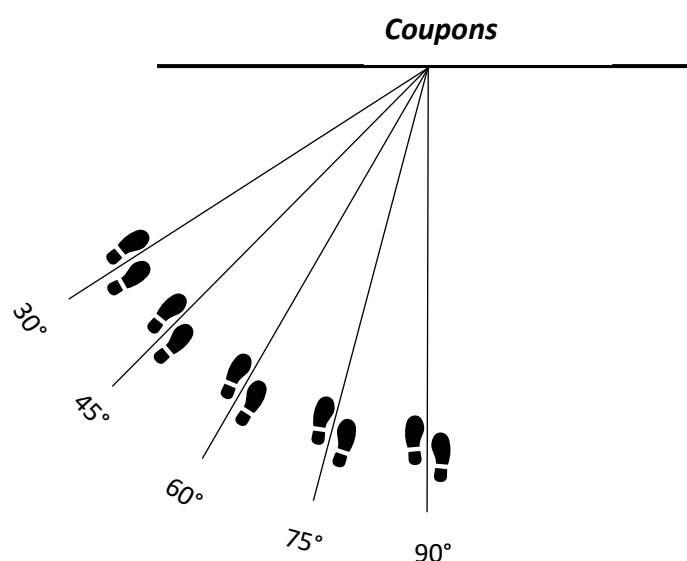


Figura 3.3 - Ângulos de visualização do conjunto de *coupons*.

3.2.4 Critérios de aceitação

Os critérios de aceitação para a qualificação dos operadores na inspeção visual da limpeza foram definidos com base nos seguintes pressupostos:

- Todos os *coupons* com depósito de 100% do produto precisam ser identificados pelos operadores, garantindo assim que o pior caso determinado com base na avaliação toxicológica será detetado pelos operadores;
- Os *coupons* em branco podem ser identificados incorretamente pelos operadores até um limite máximo de 3 em cada 10;
- *Coupons* com depósito de 50% do produto representam um nível de segurança da qualificação da inspeção visual e foram apenas considerados como informações estatísticas.

Todos os operadores preencheram o formulário que se encontra na Figura 3.5 para cada produto.

B6	A4	B7	C4	B8
Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐
90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐
C2	B9	A2	C5	B10
Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐
90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐
C1	B1	C3	A1	B2
Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐
90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐
B3	A3	B4	B5	A5
Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐	Sujo ☐ Limpo ☐
90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐	90° ☐ 75° ☐ 60° ☐ 45° ☐ 30° ☐

Figura 3.4 - Formulário para a realização da qualificação da inspeção visual.

3.3 Análise de Risco – FMEA

Depois de realizadas as qualificações dos operadores na inspeção visual, procedeu-se à FMEA onde foram identificados modos de falha, causas e ações corretivas ou preventivas tanto para inspeção visual do equipamento bem como para o impacto das alterações na matriz de limpeza.

Os modos de falha foram identificados com a colaboração dos operadores e com a responsável pela Garantia da Qualidade. As escalas utilizadas para a realização da análise de risco foram as já adotadas anteriormente pela unidade fabril com o intuito de manter a coerência e facilitar a comparação entre diferentes modos de falha.

Uma vez que não existe documentação que reporte os acontecimentos dos modos de falha, a atribuição da classificação de ocorrência baseou-se na experiência dos operadores. Assim, sugere-se a elaboração de documentação onde seja registado qualquer ocorrência fora do habitual durante as inspeções realizadas, de maneira a facilitar a rastreabilidade.

Posteriormente, fez-se a análise da FMEA contruída e foram aplicadas medidas de mitigação de risco dos modos de falha que apresentavam maior RPN.

3.3.1 Priorização de Risco

É necessário quantificar o nível de risco para compreender se o modo de falha se encontra devidamente controlado ou se é necessário medidas preventivas ou corretivas. Utilizou-se a fórmula (5) para o cálculo do RPN.

$$RPN=S \times O \times D \quad (3.5)$$

- **Escala de Severidade (S)**

A escala de severidade avalia a importância da alteração que pode causar uma falha relativamente ao seu impacto na qualidade do produto, como se apresenta na Tabela 3.5.

O impacto da consequência foi classificado como 1, 2 ou 3, sendo que o número da classificação aumenta com o aumento da gravidade.

Tabela 3.5 - Escala de nível de Severidade.

Severidade (S)	Nível de Impacto
1	Baixo
2	Médio
3	Elevado

- Nível 1 (Impacto Baixo): espera-se que tenha um impacto negativo menor. A falha não afetará direta ou indiretamente a qualidade do produto;

- Nível 2 (Impacto Médio): prevê-se que tenha um impacto moderado. A Falha não afetará diretamente a qualidade do produto;

- Nível 3 (Impacto Alto): espera-se que tenha um impacto significativo muito elevado. A falha afetará diretamente a qualidade do produto.

- **Escala de Ocorrência (O)**

A probabilidade de ocorrência avalia a frequência com que uma falha ocorrerá na prática e é classificada em 1, 2 ou 3 de acordo com a sua probabilidade, como se vê na Tabela 3.6.

Tabela 3.6 - Escala de nível de Ocorrência.

Ocorrência (O)	Nível de Frequência
1	Baixa
2	Média
3	Elevada

- Nível 1 (Frequência Baixa): a probabilidade de a falha ocorrer é mínima devido aos controlos existentes. A frequência de ocorrência do evento é considerada pouco frequente, ou seja, raramente ocorrerá;

- Nível 2 (Frequência Média): a probabilidade de a falha ocorrer é provável. A frequência da ocorrência do evento é considerada frequente, ou seja, ocorrerá mas nem sempre;

- Nível 3 (Frequência Alta): a probabilidade da falha é altamente provável. A frequência da ocorrência do evento é considerada como sendo sempre frequente.

- **Escala de Detecção (D)**

O objetivo desta fase é identificar se o risco pode ser reconhecido ou detetado por outros meios no sistema. A probabilidade de um risco ser detetado é classificada em 1, 2 ou 3 de acordo com as suas probabilidades de deteção como é apresentado na Tabela 3.7.

Tabela 3.7 - Escala de nível de Detecção.

Detecção (D)	Nível de Frequência	Controlos
1	Baixa	Eficazes, completos e frequentes
2	Média	Eficazes, mas incompletos ou pouco frequentes
3	Elevada	Inadequados ou não existentes

- Nível 1 (Frequência Baixa): os controlos existem para assegurar a deteção imediata da falha. Um dispositivo de deteção fiável é utilizado continuamente no sistema;

- Nível 2 (Frequência Média): os controlos em vigor podem não assegurar a deteção imediata da avaria. Existe um procedimento de deteção durante o funcionamento do sistema mas incompleto ou pouco frequente;

- Nível 3 (Frequência Alta): a falha não será detetada. Não existe um dispositivo de deteção fiável nem um procedimento de deteção como parte do funcionamento do sistema.

- **Escala de Nível de Risco**

A prioridade do risco indica o nível de risco baseado no valor de RPN calculado pelo produto dos níveis dos fatores de Severidade, Ocorrência e Detecção como é apresentado na Tabela 3.8.

Tabela 3.8 - Escala de nível de Risco.

RPN	Possíveis Valores	Nível de Risco
$RPN \leq 6$	1, 2, 3, 4 e 6	Baixo
$6 < RPN < 18$	8, 9 e 12	Médio
$RPN \geq 18$	18, 24 e 27	Alto

- Um RPN de prioridade elevada significa que o sistema ou os controles são críticos e que são necessárias ações/validações imediatas;

- Um RPN de prioridade média significa que o sistema ou os controles são importantes ou potencialmente críticos e que são necessárias determinadas ações preventivas/validações;

- Um RPN de baixa prioridade significa que o estado atual deste sistema ou controles não são críticos e que não são necessárias outras ações/validações.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 Resultados dos limites de limpeza

- Exemplo do cálculo dos limites de *swab* e *rinse* para o produto 5

O limite de limpeza do produto 5 foi determinado com base no relatório do seu ADE emitido por um toxicologista, e considerando as seguintes condições:

- Menor tamanho de lote num tanque de 100L (mL)
- Maior área de contacto com o produto – linha 5 (cm²)
- Dose diária máxima (mL / dia)

Nas Tabelas 4.1 e 4.2 encontra-se o ADE, o LOQ e os piores casos para o produto 5.

Tabela 4.1 - ADE e LOQ do produto 5.

Produto	ADE para um adulto 60kg (µg/dia)	LOQ (µg/25cm ²)	LOQ (µg/mL)
Produto 5	15,6	0,82	0,082

Tabela 4.2 - Pior caso para o produto 5 (produzido na linha 5, tanque de 100L).

	Adulto
MDD _B	6 mL / dia (Produto 3)
TLM _B	50 L (Produto 3)

O volume de *rinse* por cm^2 foi calculado pela equação 4.1.

$$\text{Volume de } \textit{rinse}/\text{cm}^2 = \frac{\text{LOQ } (\mu\text{g}/25 \text{ cm}^2)}{\text{LOQ } (\mu\text{g}/\text{mL}) \times 25} \Leftrightarrow \text{Volume de } \textit{rinse}/\text{cm}^2 = \frac{0.82}{0,082 \times 25} = 0,4 \text{ mL}/\text{cm}^2 \quad (4.1)$$

A área total de *rinse* foi calculada com base na equação 4.2:

$$\begin{aligned} \text{Área Total } \textit{Rinse} &= \text{Área Tanque (100L)} + \text{Área } \textit{Rinse} \text{ (Linha 5)} = 13516,8 + 994,3 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \text{Área Total Rinse} = 14511,1 \text{ cm}^2 \end{aligned} \quad (4.2)$$

O volume de *rinse* da linha 5 foi dado pela equação 4.3.

$$\begin{aligned} \text{Volume Rinse (Linha 5)} &= \text{Área Rinse (Linha 5)} \times \text{Volume Rinse}/\text{cm}^2 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \text{Volume Rinse (Linha 5)} = 994,3 \times 0,4 = 397,7 \text{ mL} \end{aligned} \quad (4.3)$$

O volume total de *rinse* foi determinado pela fórmula 4.4.

$$\begin{aligned} \text{Volume Total Rinse} &= \text{Volume Rinse (Tanque 100L)} + \text{Volume Rinse (Linha 5)} \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \text{Volume Total Rinse} = 500 + 397,7 = 897,7 \text{ mL} \end{aligned} \quad (4.4)$$

As áreas dos tanques e das linhas encontram-se no Anexo A bem como os volumes de *rinse* para os tanques. Na Tabela 4.3 encontra-se o volume total de *rinse* para o produto 5.

Tabela 4.3 - Volume total de *rinse* para o produto 5 (tanque de 100L).

Área do tanque 100L (cm^2)	Área linha 5 (cm^2)	Área total (cm^2)	Área de <i>rinse</i> linha 5 (cm^2)	Área total de <i>rinse</i> (cm^2)	Volume de <i>rinse</i> linha 5 (mL)	Volume de <i>rinse</i> do tanque de 100L (mL)	Volume total de <i>rinse</i> (mL)
13516,8	10221,7	23738,5	994,3	14511,1	397,7	500	897,7

O MAC foi calculado através da equação 4.5.

$$\text{MAC}_{\text{prod 5}} = \frac{\text{ADE}_{\text{prod 5}} \times \text{TLM}_{\text{prod 3}}}{\text{MDD}_{\text{prod 3}}} \Leftrightarrow \text{MAC}_{\text{prod 5}} = \frac{15,6 \times 50000}{6} = 130000 \mu\text{g} \quad (4.5)$$

O limite de limpeza por *swab* foi calculado com base na equação 4.6.

$$\text{Limite de } swab (\mu\text{g}/25 \text{ cm}^2) = \frac{MAC \times 25}{At} \Leftrightarrow \text{Limite de } swab = \frac{130000 \times 25}{23738,5} = 136,91 \mu\text{g}/25 \text{ cm}^2 \quad (4.6)$$

O limite de limpeza por *rinse* foi calculado com base na equação 4.7.

$$\text{Limite de } rinse (\mu\text{g}/\text{mL}) = \frac{MAC \times \text{Area}_{\text{Rinse}}}{At \times \text{Volume}_{\text{Rinse}}} \Leftrightarrow \text{Limite de } rinse = \frac{130000 \times 14511,1}{23738,5 \times 897,7} = 88,52 \mu\text{g}/\text{mL} \quad (4.7)$$

Na Tabela 4.4 encontra-se os resultados dos limites de limpeza para o produto 5.

Tabela 4.4 - Resultados dos limites de limpeza para o produto 5.

	Limite de limpeza por <i>swab</i> ($\mu\text{g}/25\text{cm}^2$)	Limite de limpeza por <i>rinse</i> ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Linha 5	136,91	88,52

De maneira análoga, calculou-se os respectivos limites de limpeza para os restantes produtos. Para os produtos fabricados em diferentes tanques/linhas, considerou-se o menor limite de limpeza para esse produto específico. A Tabela 4.5 sumariza os resultados obtidos.

Tabela 4.5 - Resultados dos limites de limpeza para os produtos de base oleosa.

Produto	Linha	Solubili- dade	Limite de <i>swab</i> calculado ($\mu\text{g}/25\text{cm}^2$)	Limite de <i>swab</i> ($\mu\text{g}/25\text{cm}^2$)	LOQ ($\mu\text{g}/25\text{cm}^2$)	Limite de <i>rinse</i> calculado ($\mu\text{g}/25\text{cm}^2$)	Limite de <i>rinse</i> ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	LOQ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Produto 1	2	7	10,53	123,00	4,00	10,72	12,3	0,8
Produto 2	2, 5	7	421,26	123,00	1,00	272,37	12,3	0,1
Produto 3	5	7	157,97	123,00	0,25	131,20	12,3	0,05
Produto 4	2, 5	7	157,97	123,00	2,02	102,14	12,3	0,20
Produto 5	2, 5	7	136,91	123,00	0,82	88,52	12,3	0,082
Produto 6	2, 5	7	853,57	123,00	4,03	1002,31	12,3	0,40

Dos resultados obtidos, verificou-se que os todos os limites estão dentro do limite de limpeza geral adotado para os produtos de base oleosa ($123 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ para *swab* e $12,3 \mu\text{g}/\text{mL}$ para *rinse*). Por este motivo, qualquer produto da matriz pode ser utilizado para fins de validação de limpeza, tendo em conta que todos os produtos de base oleosa são insolúveis em água. Deste modo, considerou-se o Produto 5 para efeitos da qualificação da inspeção visual da limpeza que iremos abordar mais à frente.

Quando um limite de limpeza é inferior ao LOQ do método analítico correspondente, recorre-se ao “Abordagem do Produto Seguinte”. Os cálculos dos limites de limpeza são realizados da mesma maneira, considerando o próximo produto a ser fabricado no mesmo tanque e na maior linha. Embora o limite de limpeza do produto 1 seja superior ao LOQ do método analítico correspondente ($4,00 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ e $0,8 \mu\text{g}/\text{mL}$), os limites de limpeza estão abaixo dos limites de limpeza adotados para os produtos de base oleosa ($123 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ para *swab* $12,3 \mu\text{g}/\text{mL}$ para *rinse*).

Foram ainda calculados de igual forma os limites de limpeza para o detergente utilizado na remoção dos resíduos durante o processo de limpeza. Os cálculos encontram-se no Anexo B e os resultados obtidos encontram-se na Tabela 4.6.

Tabela 4.6 - Resultados dos limites de limpeza para o detergente.

	Limite de limpeza por <i>swab</i> ($\mu\text{g}/25 \text{ cm}^2$)	Limite de limpeza por <i>rinse</i> ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Linha 5	31594,25	20428,53

4.2 Resultados das qualificações da inspeção visual

Os resíduos dos produtos testados para a qualificação da inspeção visual devem ser indicativos de que o operador qualificado será capaz de detetar os resíduos no equipamento de fabricação durante uma inspeção visual numa situação real, tanto depois da limpeza como antes do início da fabricação do lote seguinte.

Todas as qualificações foram realizadas nas áreas limpas das respetivas linhas numa estação de visualização com os *coupons* dentro de um tabuleiro branco como mostrado na figura 3.3, numa superfície plana sob um foco de luz. O nível de iluminação nas salas foi determinado em todas as qualificações e situou-se entre os 400 e 1000 Lux, garantindo o nível de luz acima do recomendado anteriormente na literatura. Observou-se que a intensidade da luz varia consideravelmente, pelo que não é possível especificar que uma determinada área, incluindo a área de fabrico está toda a um nível de lux. Durante a visualização dos *coupons*, os operadores foram orientados para se posicionarem em pé a uma distância de aproximadamente de 30 cm, de modo que o ângulo visual se situasse entre os 30 e 90 graus, à semelhança de condições previamente publicadas [23]-[26]. No entanto, a distância não teve um efeito significativo, pelo que se optou por uma distância de visualização confortável.

De salientar ainda que os operadores não receberam instruções adicionais além de inspecionar os *coupons* em busca de resíduos dos produtos, como normalmente inspecionam o equipamento após a limpeza e designar os *coupons* como "Sujo" ou "Limpo" nos formulários fornecidos. Todos os operadores realizaram a qualificação separadamente de maneira a não influenciar as respostas dos restantes operadores. Teoricamente, os operadores devem identificar os *coupons* em branco como limpos e os *coupons* com 100% de concentração de produto e 50% de concentração como sujos. Todos os operadores realizaram estas inspeções três vezes, uma para cada produto. Antes de cada inspeção para o produto seguinte, os *coupons* foram reorganizados para evitar que os operadores memorizassem a ordem. Foram avaliados 44 operadores para o produto 5 e para o produto 7 e 20 operadores para o agente de limpeza. Uma vez que as qualificações de cada produto não foram realizadas sempre no mesmo dia, todos os *coupons* foram guardados numa caixa entre as qualificações para reduzir o risco de contaminação (por exemplo, poeiras ou arranhões).

Todos os dados foram recolhidos numa folha de Excel e analisados posteriormente. Apresentam-se em seguida os resultados das qualificações da inspeção visual para cada um dos produtos.

Produto 5

O gráfico apresentado na Figura 4.1 mostra que cerca de 86% dos operadores se qualificaram na inspeção visual do produto 5. A taxa de classificação incorreta apresentada na Figura 4.2, mostra que nenhuns dos *coupons* sujos foram identificados como limpos, enquanto cerca de 48% dos *coupons* brancos foram identificados como sujos. Como um dos critérios de aceitação é os *coupons* brancos não poderem ser identificados incorretamente mais do que 3 em cada 10, 14% dos operadores não se qualificaram na inspeção visual.

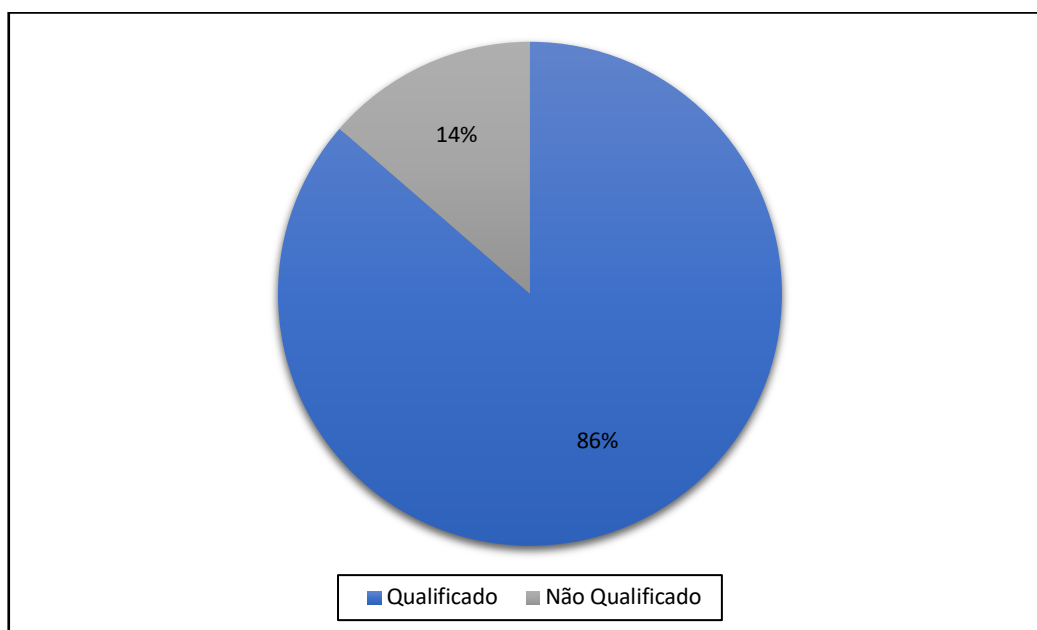


Figura 4.1 - Resultados das qualificações da inspeção visual do Produto 5.

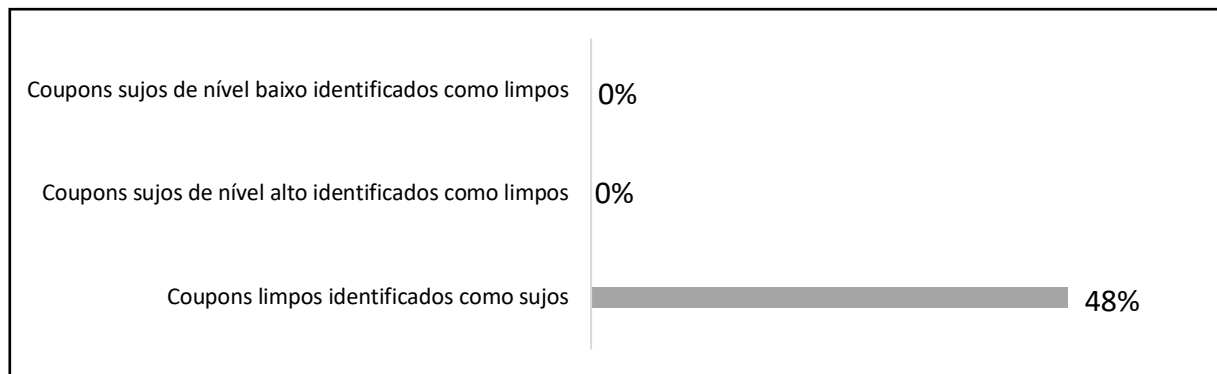


Figura 4.2 - Taxa de erro para o Produto 5.

Produto 7

Para o Produto 7, cerca de 82% dos operadores qualificaram-se na inspeção visual como mostra o gráfico da Figura 4.3. A taxa de classificação incorreta mostra que 16% dos *coupons* sujos no nível máximo foram identificados como limpos, enquanto cerca de 80% dos *coupons* sujos no nível baixo foram identificados como limpos, como se verifica no gráfico da Figura 4.4. Ainda cerca de 66% dos *coupons* brancos foram identificados como sujos.

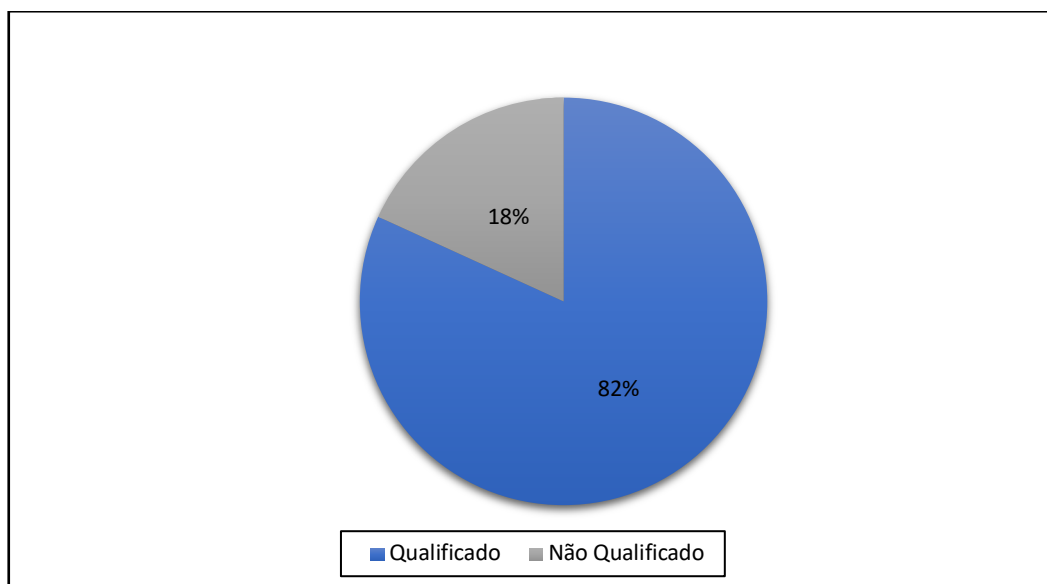


Figura 4.3 - Resultados das qualificações da inspeção visual do Produto 7.

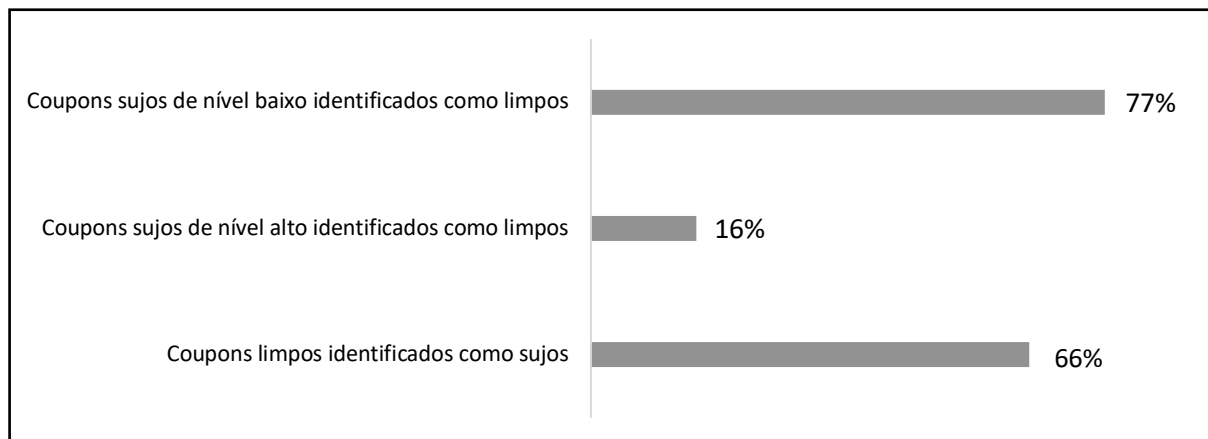


Figura 4.4 - Taxa de erro para o Produto 7.

Agente de limpeza

Para o agente de limpeza observou-se que todos os operadores se qualificaram na inspeção visual. A taxa de classificação incorreta mostra que nenhuns dos *coupons* sujos foram identificados como limpos, enquanto cerca de 25% dos *coupons* brancos foram identificados como sujos, como se verifica no gráfico da Figura 4.6.

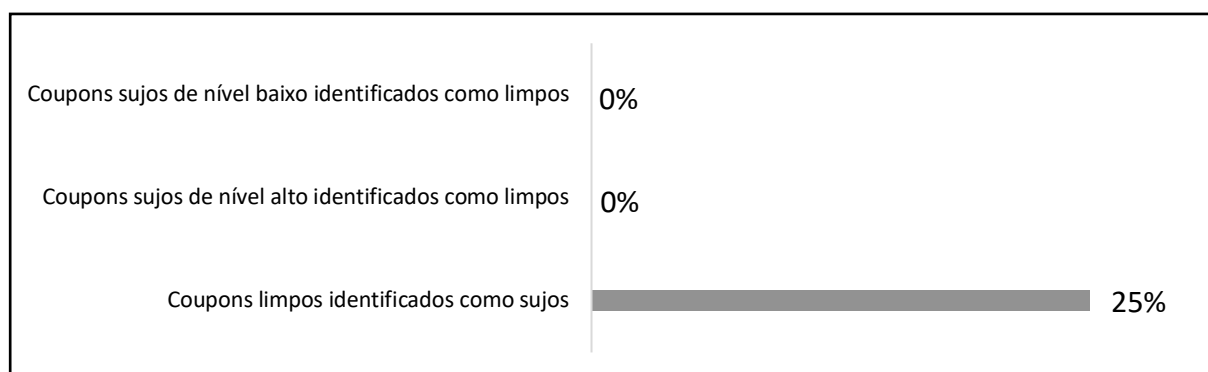


Figura 4.5 - Taxa de erro para o agente de limpeza.

Após o tratamento e a análise dos resultados das qualificações da inspeção visual, retirou-se as considerações:

- Para o produto 5, pior-caso dos produtos de base-oleosa, tanto no nível $123 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ como no nível $61,5 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ todos os operadores conseguiram identificar corretamente todos os *coupons* sujos. Como tal, o nível de $61,5 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ foi selecionado para ser o VRL do Produto 5, isto é, o nível que todos os operados conseguiram identificar os *coupons* sujos 100% do tempo;
- No caso do produto 7, pior-caso dos produtos aquosos, no nível $0,05 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ cerca de 84 % dos operadores conseguiram identificar corretamente todos os *coupons* sujos, enquanto no nível $0,025 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ apenas cerca de 20% dos operadores conseguiram identificar corretamente todos os *coupons* sujos. Uma vez que em nenhum dos níveis foi possível todos os operadores identificarem corretamente todos os *coupons*, o VRL não pode ser estabelecido. Isto pode dever-se ao facto de o limite de limpeza ($0,05 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$) do produto ser bastante pequeno, o que dificulta a visualização do resíduo depositado;
- Para o agente de limpeza, tanto para o nível de $10 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ como para o de $5 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$, todos os operadores foram capazes de identificar todos os *coupons* sujos 100% do tempo e como tal, um VRL de $5 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ foi estabelecido para o agente de limpeza.

Uma escala para avaliar a detetabilidade com base no VRL foi descrita num artigo anterior e foi utilizada para calcular uma pontuação de detetabilidade ou índice de deteção visual para o Produto 5 e para o agente de limpeza, uma vez que são conhecidos os seus VRLs [33]. Utilizou-se a equação 4.8.

$$\text{IDV} = \log_{10}\left(\frac{\text{VRL}}{\text{MSSR}}\right) \quad (4.8)$$

Onde,

IDV – Índice de Deteção Visual;

VRL – *Visual Residue Limit*;

MSSR – *Maximum Safe Surface Residue*.

Aplicando a fórmula para os dois produtos, obteve-se os seguintes resultados:

- **Produto 5**

$$IDV = \log_{10} \frac{61,5 \mu\text{g}/25\text{cm}^2}{123 \mu\text{g}/25\text{cm}^2} = -0,3$$

- **Agente de limpeza**

$$IDV = \log_{10} \frac{5 \mu\text{g}/25\text{cm}^2}{10 \mu\text{g}/25\text{cm}^2} = -0,3$$

Uma vez que, para ambos os produtos, a avaliação da detetabilidade demonstrou que os limites de detecção se situam apenas a uma ordem de grandeza de 0,3 abaixo do limite de aceitação de limpeza estabelecido anteriormente, concluiu-se que não será prudente utilizar a inspeção visual como método exclusivo da validação de limpeza, podendo induzir a problemas graves como a contaminação cruzada.

No entanto, como o índice de detecção se situa abaixo do limite de aceitação de limpeza, ainda que com uma margem reduzida, é sugerido um treino futuro dos operadores para identificar resíduos de produtos nas superfícies de fabricação reais, a fim de aumentar a precisão da identificação desses mesmos resíduos nos *coupons* e consequentemente reduzir o VRL.

4.3 FMEA

Apresenta-se na Tabela 4.7 os modos de falha identificados durante a inspeção visual do equipamento e respetivos valores de Severidade (S), Ocorrência (O) e Detetabilidade (D).

Tabela 4.7 - Análise de risco de tipo FMEA para a inspeção visual dos coupons (Parte 1/3).

Nº.	Modo de falha	Risco potencial	S	Causa Raiz	O	Controlos no Local	D	RPN	Estratégia de Redução de Riscos	Novos Fatores		
										O	D	RPN
1	Coupon riscado ou danificado	Risco de acumulação de resíduos e sujidade	2	Manuseamento incorreto dos <i>coupons</i>	2	Sem controlo	3	12	Monitorizar condição do equipamento e sensibilizar para o correto manuseio e armazenamentos dos <i>coupons</i>	1	2	4
2	Iluminação insuficiente	Não deteção de resíduos ou sujidade	2	Iluminação inadequada do local de inspeção	2	Sem controlo	3	12	Melhorar iluminação do local	2	2	8
3	Erro humano	Falhas na identificação de resíduos	3	Fadiga, falta de atenção, falta de treino	2	Sem controlo	3	18	Treino adicional, sensibilização para a importância da inspeção visual	2	2	12
4	Falta de padrões de higiene pessoal	Introdução de sujidade pelos operadores	3	Falta de padrões de higiene pessoal	1	Protocolo de desinfeção e vestuário adequado	1	3	Estabelecer padrões de higiene pessoal, sensibilizar operadores	N/A		

Tabela 4.7 - Análise de risco de tipo FMEA para a inspeção visual dos coupons (Parte 2/3).

Nº.	Modo de falha	Risco potencial	S	Causa Raiz	O	Controlos no Local	D	RPN	Estratégia de Redução de Riscos	Novos Fatores		
										O	D	RPN
5	Não uniformidade no resíduo depositado	Risco de não identificar corretamente o resíduo	2	Resíduos depositados manualmente	2	Sem controlo	3	12	Utilizar um dispositivo de revestimento por pulverização	2	1	4
6	Formação insuficiente	Risco de não identificar corretamente o resíduo	3	Falta de treino dos operadores	2	Sem controlo	3	18	Fornecer treino prévio aos operadores documentado	2	1	6
7	Confundir riscos ou marcas do <i>coupon</i> com resíduos	Risco de não identificar corretamente o resíduo	3	Falta de treinos dos operadores	2	Sem controlo	3	18	Fornecer treino prévio aos operadores documentado	2	1	6
8	Operador ofuscado com o foco de luz	Risco de não identificar corretamente o resíduo	2	Iluminação inadequada	1	Sem controlo	3	6	Adaptação de diferentes níveis de iluminação	N/A		
9	Perceção de cor inadequada na deteção de resíduos	Risco de não identificar corretamente o resíduo	2	Iluminação inadequada	1	Sem controlo	3	6	Utilizar fontes de luz estáveis e calibradas durante as inspeções	N/A		

Tabela 4.7 - Análise de risco de tipo FMEA para a inspeção visual dos coupons (Parte 3/3).

Nº.	Modo de falha	Risco potencial	S	Causa Raiz	O	Controlos no Local	D	RPN	Estratégia de Redução de Riscos	Novos Fatores		
										O	D	RPN
10	Fadiga visual dos operadores	Risco de não identificar corretamente o resíduo	3	Horários de trabalhos excessivamente longos	1	Trabalho por turnos	2	6	Implementar horários de trabalho adequados para reduzir a fadiga visual	N/A		
11	Identificação incorreta de coupons limpos como "Sujos"	Risco do operador não se qualificar na inspeção visual	2	Formação insuficiente	2	Possibilidade de repetir a qualificação	1	4	Fornecer treino prévio aos operadores documentado	N/A		
12	Resultados duvidosos nas qualificações	Risco do operador não se qualificar na inspeção visual	2	Enganos e distrações no preenchimento do formulário	2	Possibilidade de repetir a qualificação	1	4	Sensibilizar operadores para a importância da qualificação da inspeção visual	N/A		
13	Contaminação do coupon	Risco de identificar incorretamente poeira por exemplo como resíduo	2	Qualificações não realizadas todas no mesmo dia	1	Sem controlo	3	6	Realizar qualificações para um determinado produto todas no mesmo período	N/A		
14	Falha na documentação	Risco de falha de rastreabilidade	2	Erros ou falta de registos das inspeções	3	Sem controlo	3	18	Manter registos detalhados e precisos, revisão regular	2	2	8

A FMEA realizada à inspeção visual do equipamento detetou 14 modos de falha e apresenta algumas medidas preventivas para reduzir as respetivas causas.

Os modos de falha com RPN maior são aqueles que apresentam maior potencial no impacto na qualidade e segurança dos produtos. Neste sentido, é necessário mitigar os modos de falha com RPNs mais elevados, neste caso superiores a 6, de maneira a tornar a inspeção visual o mais eficiente possível e assim conseguir diminuir o seu RPN:

- **Falha na documentação (RPN antigo: 18):** a documentação adequada é fundamental para a qualidade, segurança e conformidade do processo da inspeção visual. A falha na documentação pode resultar na falta de registos precisos das inspeções realizadas. Isso compromete a rastreabilidade dos processos de inspeção e a tomada de decisões corretivas sendo necessário melhorar a gestão da documentação das inspeções garantido que os registos sejam mantidos de maneira precisa, acessível e atualizada. O nível de documentação deve ser proporcional ao nível de risco do equipamento a inspecionar. Além disso, a documentação deve ser revista para detetar tendências e anomalias como parte do programa de gestão de conhecimentos. Com a estratégia de redução do risco é possível diminuir o RPN em 55%.
- **Formação insuficiente (RPN antigo: 18):** a formação é um aspeto fundamental na inspeção visual. Esta permite que os operadores saibam o que procurar ou que saibam qual o aspeto de um resíduo. Neste estudo apenas foram dadas instruções para que os operadores inspecionassem os *coupons* em busca de resíduos dos produtos, como normalmente inspecionam o equipamento após a limpeza. A maioria dos operadores da indústria inspeciona e liberta equipamento de fabrico há muitos anos e sabe, por experiência, qual o aspeto dos resíduos e consegue identificá-los com precisão. No entanto, verificou-se que sem formação alguns operadores não sabiam o que procurar ou mesmo qual o aspeto do resíduo, identificando erradamente uma descoloração num *coupon* limpo como resíduo de produto. Isto sugere que operadores recém-contratados devem receber formação para saberem qual o aspeto de um resíduo e o que procurar, devendo esta formação assentar em como identificar resíduos de produtos nas superfícies de fabrico e não como forma de identificar resíduos de produtos nos *coupons*. Com a estratégia de redução do risco é possível diminuir o RPN em 66%.

- **Confundir riscos ou marcas do *coupon* com resíduos (RPN antigo: 18):** os riscos nas superfícies dos *coupons*, as manchas de pós e as irregularidades dos resíduos suscitaram dúvidas nos operadores fazendo com que alguns considerassem *coupons* limpos como sujos. Uma forma de minimizar este equívoco, é ser fornecido um treino prévio aos operadores de modo a treinar os seus olhos para distinguir riscos ou marcas nos *coupons* de resíduos de produto. Com a estratégia de redução do risco é possível diminuir o RPN em 66%.
- **Erro humano (RPN antigo: 18):** o erro humano é uma preocupação real e inerente a qualquer processo que envolva interação humana. É por isso importante adotar abordagens preventivas e proativas com a gestão da fadiga. Gerenciar os horários de trabalho e garantir que os operadores estejam alertas durante as inspeções são algumas medidas que podem reduzir o risco de erros. Também implementar procedimentos de verificação dupla, onde um segundo operador verifica o trabalho do primeiro, pode reduzir o risco de erros não detetados. É primordial investir em treino e consciencialização dos operadores para que entendam a importância da inspeção precisa e que sejam incentivados a relatar erros ou situações que possam levar a erros para que medidas preventivas possam ser tomadas. Com a estratégia de redução do risco é possível diminuir o RPN em 33%.
- ***Coupon* riscado ou danificado (RPN antigo: 12):** superfícies danificadas podem propiciar o acúmulo de sujidade ou resíduos dificultando a limpeza adequada e aumentando o risco de contaminação. Isto traduz-se na importância de realizar manutenção regular nos equipamentos e de treinar os operadores para reconhecer e relatar danos nas superfícies. Os *coupons* requerem um certo grau de cuidado para evitar que os resíduos nele contido sejam danificados. Estes requerem um armazenamento e manuseamento adequado a fim de evitar poeiras, impressões digitais ou outras contaminações que se acumulem sobre eles e alterem as respostas dos operadores. Os *coupons* para este estudo foram guardados numa caixa de armazenamento, no entanto, uns “pés” devem ser adicionados a cada canto da parte inferior do *coupon* para facilitar o seu manuseamento. Além disso, sugere-se que todos eles sejam etiquetados quanto ao material de construção e com a data de fabrico. Com a estratégia de redução do risco é possível diminuir o RPN em 66%.

- **Iluminação insuficiente (RPN antigo: 12):** a iluminação insuficiente pode ter um impacto significativo na qualidade da inspeção. Apesar dos níveis de iluminação estarem acima dos recomendados, é importante avaliar os ângulos e o posicionamento das fontes de luz para garantir que todos os ângulos de inspeção sejam adequadamente iluminados. Nesse sentido, envolver os operadores na melhoria da iluminação pode fornecer informações valiosas sobre as áreas onde é essencial investir em melhorias de infraestrutura. Com a estratégia de redução do risco é possível diminuir o RPN em 33%.
- **Não uniformidade no resíduo depositado (RPN antigo: 12):** uma vez que os resíduos foram depositados manualmente, verificou-se alguma não uniformidade no resíduo depositado, tendo em alguns deles bordas claramente espessas e outras totalmente transparentes, o que pode ter gerado dificuldade na identificação dos resíduos. Uma ação que pode ser tomada é utilizar um dispositivo por pulverização em vez do método manual. O objetivo é uniformizar o aspeto, eliminar a variabilidade entre os *coupons* e proporcionar uma apresentação mais consistente. Com a estratégia de redução do risco é possível diminuir o RPN em 66%.

Esta medida em conjunto com as medidas preventivas para controlar os modos de falha detetados na FMEA são necessárias para que no futuro seja possível usar a inspeção visual como método exclusivo da validação de limpeza.

A inspeção visual do equipamento limpo oferece várias vantagens, garantido que os equipamentos estejam em conformidade com os padrões de higiene e qualidade necessários para a produção dos produtos. No entanto, apresenta também algumas desvantagens e desafios que devem ser considerados. A Tabela 5.1 sumariza as vantagens e desvantagens da utilização da inspeção visual.

Tabela 4.8 – Vantagens e desvantagens da inspeção visual.

Vantagens	Desvantagens
• Garantia da qualidade: garante que os equipamentos estejam limpos e livres de resíduos; • Conformidade regulatória: a maioria das agências regulatórias, exigem que as empresas farmacêuticas realizem inspeção visual; • Redução de riscos: a detecção precoce de contaminação ou resíduos reduz os riscos de produtos defeituosos, <i>recalls</i> dispendiosos e danos à reputação da empresa; • Economia de custos: a detecção precoce de problemas de limpeza e ações corretivas imediatas são mais econômicas do que lidar com produtos que não estão conformes; • Eficiência de processos: identificar falhas nos processos de limpeza, permitindo melhorias contínuas e maior eficiência na produção;	• Subjetividade: a inspeção visual depende da percepção humana, o que pode introduzir subjetividade nas decisões de aprovação ou rejeição; • Fadiga visual: operadores que realizam inspeções visuais por longos períodos podem experimentar fadiga visual, o que pode levar a erros de julgamento. • Ineficiência: a inspeção visual pode ser demorada, especialmente se houver muitos equipamentos para inspecionar; • Limites na detecção: alguns resíduos podem não ser visíveis a olho nu, o que significa que a inspeção visual pode não detectá-los; • Treino intensivo: operadores precisam de treino para realizar inspeções visuais de forma eficaz; • Variações na iluminação: iluminação inadequada pode afetar a percepção de cor e detalhes durante a inspeção visual;

Apesar das desvantagens, a inspeção visual continua a ser uma ferramenta valiosa na indústria farmacêutica, especialmente combinada com outros métodos de controle de qualidade.

4.3.1 Impacto das alterações na matriz de limpeza

Foi ainda avaliado o impacto do recálculo dos limites de limpeza estabelecidos no presente relatório, bem como a avaliação global destas alterações na matriz de validação de limpeza e comparado com a revisão anterior (Tabela 4.9)

Uma nova revisão do relatório do ADE do produto 4 foi emitida. O valor do ADE passou de 16 µg/dia para 15 µg/dia, para um adulto de 50 kg. Os limites de limpeza foram recalculados e os limites de *swab* e *rinse* permanecem acima dos limites gerais de limpeza estabelecidos (123 µg/25cm² e 12,3 µg/mL, respetivamente). Portanto, pode concluir-se que não tem impacto na validação de limpeza.

Um novo tamanho de lote de 220L na linha 5 para o produto 6 foi introduzido na matriz de limpeza. Foi notado que o limite de *swab* do produto 6 permanece o mesmo que o limite referido na revisão anterior. Quanto ao limite de *rinse*, diminui devido à introdução deste produto na linha 5. No entanto, tanto o limite de *swab* como de *rinse* permanecem acima dos limites gerais de limpeza estabelecidos.

Não foram observadas alterações no produto que requer “Next Product Approach”.

A matriz de validação de limpeza baseia-se na avaliação dos produtos do pior caso (tanto para a solubilidade como a nível de limpeza). Como tal, os atuais limites de limpeza validados nas linhas/departamentos de fabricação encontram-se especificados na Tabela 4.8.

Tabela 4.9 - Limites de limpeza dos produtos pior caso atualmente usados para fins de validação de limpeza.

Linha/ Departamento	Produto	Criticidade (Limite de limpeza e/ou solubilidade)	Solubilidade	Limite de <i>swab</i> validado (µg/25cm²)	Limite de <i>rinse</i> validado (µg/ml)
2	Produto 5	Limite de Limpeza/ Solubilidade do Produto	7	123	12,3
5	Produto 5	Limite de Limpeza/ Solubilidade do Produto	7	123	12,3
Formulação	Produto 3	Limite de Limpeza/ Solubilidade do Produto	7	123	12,3

Tabela 4.10 - Avaliação do impacto das alterações na matriz de limpeza.

Nº.	Modo de falha	Risco potencial	Severidade (S)	Causa Raiz	Probabilidade (P)	Controlos no Local	Detetabilidade (D)	RPN	Estratégia de Redução de Riscos
1	Contaminação cruzada de produtos produzidos nas mesmas peças da máquina	Contaminação do produto produzido no lote seguinte	3	Limites de limpeza foram recalculados	1	Os seguintes controlos estão atualmente em vigor: - Nova revisão do relatório ADE do produto 4 foi emitida. O valor do ADE passou de 16 µg/dia para 15µg/dia. - Novo tamanho de lote de 220L na linha 5 para o produto 6 foi introduzido na matriz de limpeza. Observou-se que nenhum limite de limpeza de <i>swab</i> ou <i>rinse</i> do produto foi alterado e ambos os limites permanecem acima dos limites gerais de limpeza estabelecidos (123 µg/25cm² para limite de swab e 12,3 µg/mL para limite de <i>rinse</i>)	1	3	N/A

Observou-se que nenhum limite de limpeza de *swab* ou *rinse* dos produtos foi alterado e ambos os limites permanecem acima dos limites gerais de limpeza estabelecidos ($123 \mu\text{g}/25\text{cm}^2$ para limite de *swab* e $12,3 \mu\text{g}/\text{mL}$ para limite de *rinse*), pelo que não há impacto nas alterações da matriz de limpeza.

CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO

A partir da análise realizada e da observação dos resultados das qualificações, verificou-se que existem quatro fontes principais na inspeção visual: a preparação dos *coupons*, os operadores, o método de inspeção e o tipo de resíduo.

Para ambos os produtos utilizados na inspeção visual, a avaliação da detetabilidade demonstrou que os limites de detecção se situam apenas a uma ordem de grandeza de 0,3 abaixo do limite de aceitação de limpeza estabelecido anteriormente, concluindo-se que não será prudente utilizar a inspeção visual como método exclusivo da validação de limpeza, podendo induzir a problemas graves como a contaminação cruzada.

No entanto, como o índice de detecção se situa abaixo do limite de aceitação de limpeza, ainda que com uma margem reduzida, é sugerido um treino futuro dos operadores para identificar resíduos de produtos nas superfícies de fabricação reais, a fim de aumentar a precisão da identificação desses mesmos resíduos nos *coupons* e consequentemente reduzir o VRL.

A preparação dos *coupons* foi realizada manualmente e verificou-se que os resíduos eram depositados de forma diferente, tendo em alguns deles bordas claramente espessas e outras totalmente transparentes. Os riscos nas superfícies dos *coupons*, as manchas de pó e as irregularidades dos resíduos suscitaram dúvidas nos operadores fazendo com que alguns considerassem *coupons* limpos como sujos. Neste sentido, é sugerido para eventuais futuras qualificações que se utilize um dispositivo de pulverização automático de modo a obter um revestimento uniforme de resíduos. Como também referido no artigo anterior [27], os *coupons* podem ser facilmente danificados ou contaminados, pelo que o seu armazenamento e manuseamento são importantes. Os *coupons* para este estudo foram guardados numa caixa de armazenamento, no entanto, uns “pés” devem ser adicionados a cada canto da parte inferior do *coupon* para facilitar o seu manuseamento. Além disso, sugere-se que todos eles sejam etiquetados quanto ao material de construção e com a data de fabrico.

Para que os estudos da qualificação da inspeção visual sejam válidos, os *coupons* devem ser preparados de forma a simular as condições reais na área de fabrico. Os produtos neste estudo foram dissolvidos em água purificada, aplicados nos *coupons* e deixados secar dentro da caixa de armazenamento. No entanto, esta não será a técnica mais recomendada, mas sim secar numa estufa a aproximadamente 90°C para que o procedimento simule as condições reais de operação, ou seja, um enxaguamento com água purificada quente e superfícies de

equipamento quente, para que os resíduos sequem rapidamente. Após a preparação, todos os *coupons* devem ser examinados para garantir que foram preparados corretamente, incluindo a verificação de que os *coupons* em brancos não têm manchas, riscos ou impressões digitais que possam induzir em erro os operadores e enviesar o estudo da qualificação.

Um outro aspeto fundamental para conduzir uma qualificação com rigor é a formação previa dos operadores. Neste estudo apenas foram dadas instruções para que os operadores inspecionassem os *coupons* em busca de resíduos dos produtos, como normalmente inspecionam o equipamento após a limpeza. A maioria dos operadores da indústria inspeciona e liberta equipamento de fabrico há muitos anos e sabe, por experiência, qual o aspeto dos resíduos e consegue identificá-los com precisão. No entanto, verificou-se que sem formação alguns operadores não sabiam o que procurar ou mesmo qual o aspeto do resíduo, identificando erradamente uma descoloração num *coupon* limpo como resíduo de produto. Isto sugere que operadores recém-contratados devem receber formação para saberem qual o aspeto de um resíduo e o que procurar, devendo esta formação assentar em como identificar resíduos de produtos nas superfícies de fabrico e não como forma de identificar resíduos de produtos nos *coupons*. De preferência, os operadores devem receber formação utilizando resíduos em equipamento de fabrico real e não em *coupons*. Esta deve ser suficiente para que os operadores identifiquem com precisão os resíduos dos produtos nos *coupons* o que ajudaria a legitimar os resultados do estudo da qualificação da inspeção visual.

Apesar dos níveis de iluminação estarem acima dos recomendados como já referido anteriormente, pequenas alterações na distância ou no ângulo de visão podem ser efetuadas nas zonas de mais dificuldade de visualização do equipamento.

Deverá também ser implementado um meio de documentar a inspeção visual numa base contínua para a monitorização de rotina. O nível de documentação deve ser proporcional ao nível de risco do equipamento a inspecionar. Além disso, a documentação deve ser revista para detetar tendências e anomalias como parte do programa de gestão de conhecimentos.

A maioria dos trabalhadores de validação de limpeza está ciente do tempo e dos recursos envolvidos no desenvolvimento e validação de métodos de *swab*, na amostragem de equipamentos, na análise das amostras e na liberação do equipamento para uso. Embora a ideia de utilizar apenas a inspeção visual possa parecer simples e muito atrativa, o processo de qualificação de um grande grupo de inspetores para a inspeção não deve consumir uma quantidade igual ou superior de tempo e recursos.

Para que a VI se torne desejável, valiosa e aceite, a sua qualificação deve também ser um programa fácil de implementar, documentar e manter (requalificação), aceite pelos reguladores e, em última análise, válido. A abordagem descrita neste estudo foi relativamente simples de executar e analisar. Os *coupons* foram preparados em menos de um dia e apenas um total de cerca de 15 minutos do tempo de cada inspetor (três inspeções x cinco minutos cada).

Conforme acima referido, o estudo presente nesta dissertação atendeu aos critérios fornecidos pelo Anexo 15 da EMA e pelas novas perguntas Q7 e Q8. Neste sentido, sugere-se que seja melhorado o protocolo da qualificação da inspeção visual da Hikma Farmacêutica SA, implementando-se as estratégias sugeridas neste capítulo e seguindo as normas do ASTM E3263.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] A. Raj, «Cleaning Validation In Pharmaceutical Industries», *Journal of Atoms and Molecules*, vol. 4, n. 4, pp. 779–783, 2014.
- [2] S. L. Prabu, T. N. K. Suriya Prakash, e R. Thirumurugan, «Cleaning Validation and Its Regulatory Aspects in the Pharmaceutical Industry», em *Developments in Surface Contamination and Cleaning*, R. Kohli e K. L. Mittal, Eds., Elsevier, 2015, pp. 129–186. doi: 10.1016/B978-0-323-31303-2.00005-4.
- [3] W. Hall, «Validation and Verification of Cleaning Processes», em *Pharmaceutical Process Validation*, 3.^a ed., R. A. Nash e A. H. Wachter, Eds., CRC Press, 2003. doi: 10.1201/9780203912119.
- [4] A. Sharma, J. S. Vaghela, P. Sharma, B. Sharma, M. Agrawal, e S. Jagiwala, «Cleaning Validation In Pharmaceutical Industry: A Comprehensive Approach», *PharmaTutor*, Acedido: 12 de Setembro de 2023. Disponível em: <https://www.pharmatutor.org/articles/cleaning-validation-pharmaceutical-industry-comprehensive-approach>
- [5] B. Lodhi, P. Padamwar, e A. Patel, «Cleaning Validation for the Pharmaceuticals, Biopharmaceuticals, Cosmetic and Neutraceuticals Industries», *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*, vol. 1, n. 1, pp. 27–38, Jan. 2014.
- [6] A. Mahajan, «Review on Selection of Worst Case Product for Cleaning Validation», *Res Rev J Pharm Pharm Sci*, vol. 10, n. 3, 2021.
- [7] FDA, «Inspection guide: Cleaning validation», Rockville, Md., USA: Food and Drug Administration, 1992.
- [8] D. Mendenhall, «Cleaning Validation», *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 15, n. 13, pp. 2105–2114, 1989.
- [9] D. W. Layton, B. J. Mallon, D. H. Rosenblatt, e M. J. Small, «Deriving allowable daily intakes for systemic toxicants lacking chronic toxicity data», *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 7, n. 1, pp. 96–112, Mar. 1987.
- [10] F. Adam, A. Littek, W. Kausler, A. Fromm, S. Barth, S. Roch, P. Mungenast, E. Reinholz, S. Scholz, C. Althoff, «Justification of Limits for Cleaning Validation in the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients Discussion and practical implementation of the requirements of ICH Guideline Q7A», *Die Pharmazeutische Industrie*, vol. 66, pp. 1142–1145, 2004.
- [11] «Cleaning Validation in Active pharmaceutical Ingredient manufacturing plants», Set. 1999.
- [12] B. S. S. Rao, Y. S. Reddy, e M. Jeybaskaran, «Cleaning Validation of Albendazole Tablets 400 mg», *Pharma Innov*, vol. 1, n. 4, pp. 76–94, 2012.

- [13] S. L. Prabu, T. N. K. S. Prakash, e R. Thirumurugan, «Cleaning Validation and Its Regulatory Aspects in the Pharmaceutical Industry», em *Developments in Surface Contamination and Cleaning*, K. L. Mittal e R. Kohli, Eds., William Andrew Publishing, 2015, pp. 129–186. doi: 10.1016/B978-0-323-31303-2.00005-4.
- [14] P. H. Popatbhai, S. AK, e J. Dinesh, «Process Validation of Benzepiril HCL 5 mg Tablet», *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, vol. 2, n. 4, pp. 1–16, 2012.
- [15] S. L. Prabu e S. Timmakondu, «Cleaning Validation and Its Importance in Pharmaceutical Industry», *Pharma Times*, vol. 42, n. 7, pp. 21–25, 2010.
- [16] D. A. LeBlanc, «Rinse sampling for cleaning validation studies», *Pharmaceutical Technology*, vol. 22, n. 5, pp. 66–74, 1998.
- [17] R. B. Irsch, «Validation of Analytical Methods Used in Pharmaceutical Cleaning Assessment and Validation», *Pharmaceutical Technology*, pp. 40–46, 1998.
- [18] N. Kumar, L. Kalyanaraman, e D. Tilavat, «Development and Validation of a Simple and Rapid Reversed Phase Liquid Chromatography Method for Estimation of Pregabalin from Equipment Surfaces Used for Pharmaceutical Manufacturing», *Ann Chromatogr Sep Tech*, vol. 2, n. 3, p. 1023, 2017.
- [19] PIC/S, «Recommendations on Validation Master Plan, Installation And Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation», vol. PI 006-3, Set. 2007.
- [20] FDA, «Guide to Inspection of Validation of Cleaning Processes», *Division of Field Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs*, Jul. 1993.
- [21] G. L. Fourman e M. V. Mullen, «Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations», *Pharmaceutical Technology*, vol. 17, n. 4, 1993.
- [22] K. M. Jenkins e W. Vander, «Cleaning Validation: An Overall Perspective», *Pharmaceutical Technology*, vol. 18, n. 4, pp. 4–40, 1994.
- [23] F. Buscalferri, S. Lorenzen, M. Schmidt, H. M. Schwarm, e E. Anhalt, «Bestimmung der Sichtbarkeitsgrenzen von Pharmazeutischen Feststoffen auf Edelstahloberflächen», *Pharm. Ind.*, vol. 62, n. 6, 2000.
- [24] R. J. Forsyth, V. V. Nostrand, e G. P. Martin, «Visible-Residue Limit for Cleaning Validation and its Potential Application in Pharmaceutical Research Facility», *Pharmaceutical Technology*, vol. 28, n. 10, 2004.
- [25] R. J. Forsyth e V. V. Nostrand, «Using Visible Residue Limits for Introducing New Compounds into a Pharmaceutical Research Facility», *Pharmaceutical Technology*, vol. 29, n. 10, 2005.

- [26] R. J. Forsyth e V. V. Nostrand, «Application of Visible-Residue Limit for Cleaning Validation», *Pharmaceutical Technology*, vol. 29, n. 10, Out. 2005.
- [27] P. Desai e A. Walsh, «Validation of Visual Inspection as an Analytical Method for Cleaning Validation», *Pharmaceutical Online*, Ago. 2017.
- [28] «International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonized Tripartite Guideline», *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology - ICHQ2 (R1)*.
- [29] «EudraLex Volume 4 Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use», *Annex 15: Qualification and Validation*.
- [30] PIC/S, «Recommendations on Validation Master Plan, Installation And Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation», vol. PI 006-3, Set. 2007.
- [31] American Society for Testing and Materials E3106-18e1, «Standard Guide for Science Based and Risk Based Cleaning Process Development and Validation».
- [32] American Society for Testing and Materials E3263-20, «Standard Practice for Qualification of Visual Inspection of Pharmaceutical Manufacturing Equipment and Medical Devices for Residues».
- [33] A. Walsh, E. L. Barle, D. G. Dolan, A. Flueckiger, M. Ovais, O. Shirokizawa, K. Waldron, «An MSSR-Derived Scale For Assessing the Detectability of Product Cross-Contamination Risk In Shared Facilities», *Pharmaceutical Online*, Set. 2017.
- [34] J. E. See, «Visual Inspection: A Review of the Literature», Albuquerque, New Mexico, Out. 2012.
- [35] H. W. Bodmann, «Quality of Interior Lighting Based on Luminance», *Transactions of the Illuminating Engineering Society*, vol. 32, n. 1, pp. 22–35, 1967, doi: 10.1177/147715356703200104.
- [36] C. G. Drury, «The effect of speed of working on industrial inspection accuracy», *Appl Ergon*, vol. 4, n. 1, pp. 2–7, 1973, doi: 10.1016/0003-6870(73)90002-1.
- [37] J. G. Fox, «Recent human factors contribution to enhancing industrial quality control», *Behaviorometric*, vol. 3, n. 2, pp. 99–118, 1973.
- [38] D. A. Ferguson, G. Major, e T. Keldoulis, «Vision at work visual defect and the visual demand of tasks», *Appl Ergon*, vol. 5, n. 2, pp. 84–93, 1974.
- [39] «A united framework of methods for evaluating visual performance aspects of lighting», vol. 19. Commission Internationale de L'Eclairage, Paris, 1972.
- [40] H. R. Blackwell, «Specification of interior illumination levels», *Illum Eng*, vol. 54, pp. 317–353, Dez. 1959.

- [41] J. Dalton e C. G. Drury, «Inspectors' performance and understanding in sheet steel inspection», *Occupational Ergonomics*, vol. 4, pp. 51–65, Abr. 2004, doi: 10.3233/OER-2004-4105.
- [42] R. I. Thackray, «Human Factors Evaluation of the Work Environment of Operators Engaged in the Inspection and Repair of Aging Aircraft», Office of Aviation Medicine, Washington, D.C., Jan. 1992.
- [43] A. S. Guerra, «Métrologie sensorielle dans le cadre du contrôle qualité visuel», Univesité de Savoie, 2008.
- [44] A. Schwaninger, D. Hardmeier, J. Riegelning, e M. Martin, «Use It and Still Lose It?», *GeroPsych (Bern)*, vol. 23, n. 3, pp. 169–175, Set. 2010, doi: 10.1024/1662-9647/a000020.
- [45] J. E. See, «Visual Inspection Reliability for Precision Manufactured Parts», *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, vol. 57, n. 8, pp. 1427–1442, Dez. 2015, doi: 10.1177/0018720815602389.
- [46] E. D. Megaw e J. Richardson, «Eye movements and industrial inspection», *Appl Ergon*, vol. 10, n. 3, pp. 145–154, Set. 1979, doi: 10.1016/0003-6870(79)90138-8.
- [47] T. J. Gallwey, «Evaluation and control of industrial inspection: Part I – Guidelines for the practitioner», *Int J Ind Ergon*, vol. 22, n. 1–2, pp. 37–49, 1998.
- [48] P. D. Birchall, G. M. Worrall, R. A. Murgatroyd, e Y. Saburov, «Evaluation of the initial effect of training on the capability of Ignalina inspectors», Warrington, UK: AEA Technology.
- [49] C. G. Drury e J. L. Addison, «An Industrial Study of the Effects of Feedback and Fault Density on Inspection Performance», *Ergonomics*, vol. 16, n. 2, pp. 159–169, Out. 1973, doi: 10.1080/00140137308924492.
- [50] E. I. Wiener, «Vigilance and Inspection», em *Sustained Attention in Human Performance*, 1.^a ed., J. S. Warm, Ed., New York: Wiley, 1984, pp. 207–246.
- [51] B. Hillman, R. Swensson, S. Hessel, D. Gerson, e P. Herman, «The value of consultation among radiologists», *American Journal of Roentgenology*, vol. 127, n. 5, pp. 807–809, Nov. 1976, doi: 10.2214/ajr.127.5.807.

ANEXO I – ÁREAS E VOLUMES DAS LINHAS DE PRODUÇÃO

- **Áreas das linhas de produção**

Apresenta-se na Tabela I.1 as áreas das respectivas linhas de produção.

Tabela I.1 – Áreas das respectivas linhas de produção.

Linha	Área (cm²)
2	8563,2
5	10221,7

- **Áreas dos tanques**

Apresenta-se na Tabela I.2 as áreas dos respectivos tanques móveis.

Tabela I.2 - Áreas dos respectivos tanques.

Tanque (móvel)	Área (cm²)
30 L	8411,6
50 L	9787,7
100 L	13516,8
400 L	40543,5
600 L	40037,9

- **Áreas de *rinse* das linhas**

Apresenta-se na Tabela I.3 as áreas de *rinse* das respetivas linhas.

Tabela I.3 - Áreas de *rinse* das respetivas linhas.

Linha	Área de <i>rinse</i> (cm²)
2	194,0
5	994,3

- **Volumes de *rinse* dos tanques**

Apresenta-se na Tabela I.4 os volumes de *rinse* os respetivos tanques móveis.

Tabela I.4 - Volume de *rinse* dos respetivos tanques.

Tanque (móvel)	Volume de <i>rinse</i> (mL)
30 L	300
50 L	300
100 L	500
400 L	1000
600 L	1000

ANEXO II – CÁLCULO DOS LIMITES DE LIMPEZA DO DETERGENTE

Uma vez que não existe um LOQ determinado para o agente de limpeza, os limites de limpeza foram calculados com base no LOQ do produto 5 apresentado na Tabela 3.

Nas Tabelas II.1, II.2 e II.3 encontram-se o ADE do agente de limpeza, o LOQ do produto 5 e o pior caso correspondente, respetivamente.

Tabela II.1 - ADE do agente de limpeza.

Produto	ADE para um adulto 60 kg (µg/dia)
Agente de limpeza	3600

Tabela II.2 - LOQ do produto 5.

Produto	LOQ (µg/25 cm ²)	LOQ (µg/mL)
Produto 5	0.82	0.082

Tabela II.3 - Pior caso para o produto 5 (produzido na linha 5, tanque de 100L).

	Adulto
MDD _B	6 ml/dia (Produto 3)
TLM _B	50 L (Produto 3)

O volume de *rinse* por cm² foi calculado pela equação II.1.

$$\text{Volume de } \textit{rinse}/\text{cm}^2 = \frac{\text{LOQ } (\mu\text{g}/25 \text{ cm}^2)}{\text{LOQ } (\mu\text{g}/\text{mL}) \times 25} \Leftrightarrow \text{Volume de } \textit{rinse}/\text{cm}^2 = \frac{0.82}{0,082 \times 25} = 0,4 \text{ mL}/\text{cm}^2 \quad (\text{II.1})$$

A área total de *rinse* foi calculada com base na equação II.2.

$$\begin{aligned} \text{Área total Rinse} &= \text{Área Tanque (100L)} + \text{Área Rinse (Linha 5)} = 13516,8 + 994,3 \Leftrightarrow \quad (\text{II.2}) \\ &\Leftrightarrow \text{Área Total Rinse} = 14511,1 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

O volume de *rinse* da linha 5 foi dado pela equação II.3.

$$\begin{aligned} \text{Volume Rinse (Linha 5)} &= \text{Área Rinse (Linha 5)} \times \text{Volume Rinse/cm}^2 \Leftrightarrow \quad (\text{II.3}) \\ &\Leftrightarrow \text{Volume Rinse (Linha 5)} = 994,3 \times 0,4 = 397,7 \text{ mL} \end{aligned}$$

O volume total de *rinse* foi determinado pela equação II.4.

$$\begin{aligned} \text{Volume Total Rinse} &= \text{Volume Rinse (Tanque 100L)} + \text{Volume Rinse (Linha 5)} \Leftrightarrow \quad (\text{II.4}) \\ &\Leftrightarrow \text{Volume Total Rinse} = 500 + 397,7 = 897,7 \text{ mL} \end{aligned}$$

Na Tabela II.4 encontra-se o volume total de *rinse* para o produto 5.

Tabela II.4 - Volume total de *rinse* para o produto 5 (tanque de 100L).

Área do tanque 100L (cm ²)	Área linha 5 (cm ²)	Área total (cm ²)	Área de <i>rinse</i> linha 5 (cm ²)	Área total de <i>rinse</i> (cm ²)	Volume de <i>rinse</i> linha 5 (mL)	Volume de <i>rinse</i> do tanque de 100L (mL)	Volume total de <i>rinse</i> (mL)
13516,8	10221,7	23738,5	994,3	14511,1	397,7	500	897,7

O MAC foi calculado através da equação II.5.

$$\text{MAC}_{\text{prod 5}} = \frac{\text{ADE}_{\text{detergente}} \times \text{MTL}_{\text{prod 3}}}{\text{MDD}_{\text{prod 3}}} \Leftrightarrow \text{MAC}_{\text{prod 5}} = \frac{3600 \times 50000}{6} = 30000000 \text{ } \mu\text{g} \quad (\text{II.5})$$

O limite de limpeza por *swab* foi calculado com base na equação II.6.

$$\text{Limite Swab (} \mu\text{g/25 cm}^2\text{)} = \frac{\text{MAC} \times 25}{\text{At}} \Leftrightarrow \text{Limite Swab} = \frac{30000000 \times 25}{23738,5} = 31594,25 \text{ } \mu\text{g/25 cm}^2 \quad (\text{II.6})$$

O limite de limpeza por *rinse* foi calculado através da equação II.7.

$$\text{Limite de } \textit{rinse} (\mu\text{g/mL}) = \frac{\text{MAC} \times \text{Area}_{\text{Rinse}}}{\text{At} \times \text{Volume}_{\text{Rinse}}} \Leftrightarrow \text{Limite de } \textit{rinse} = \frac{30000000 \times 14511,1}{23738,5 \times 897,7} = 20428,53 \mu\text{g/mL} \quad (\text{II.7})$$

Na Tabela II.5 apresenta-se os resultados dos limites de limpeza para o produto 5.

Tabela II.5 - Resultados dos limites de limpeza para o produto 5.

	Limite de limpeza por <i>swab</i> (μg/25cm²)	Limite de limpeza por <i>rinse</i> (μg/ml)
Linha 5	31594,25	20428,53

ANEXO III – CÁLCULOS DAS DILUIÇÕES

Para o cálculo da quantidade de produto a ser utilizada na preparação dos *coupons* das tabelas 3.2 e 3.3, foi realizada uma diluição a cada produto de forma a perfazer um volume final, V_f , de 200 mL. Para tal, calculou-se primeiro o volume inicial, V_i , necessário de cada produto para realizar a diluição e, posteriormente, o volume, V , a pipetar nos *coupons* para 100% e 50% da concentração limite de resíduo.

- **Cálculo da quantidade do produto 5 (0,1 mg/mL)**

Concentração inicial (C_i) = 200 mg/mL

Concentração final (C_f) = 20 mg/mL

Volume final (V_f) = 200 mL

O volume inicial para o produto 5 é dado pela equação III.1.

$$C_i \times V_i = C_f \times V_f \Leftrightarrow \quad (\text{III.1})$$

$$\Leftrightarrow 200 \times V_i = 20 \times 200 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow V_i = \frac{20 \times 200}{200} = 20 \text{ mL}$$

Para o cálculo do volume necessário pipetar para 100% e 50% da concentração limite de resíduo utilizou-se a equação III.2.

$$C = \frac{m}{V} \Leftrightarrow V = \frac{m}{C} \quad (\text{III.2})$$

m - Massa de produto

C – Concentração da solução diluída

V – Volume da solução a pipetar no *coupon*

- **100% da concentração limite de resíduo**

m – 123 µg

C – 20 mg/mL = 0,001 µg/µL

$$V = \frac{123}{20} = 6,15 \approx 6 \mu\text{L}$$

- **50% da concentração limite de resíduo**

m – 61,5 µg

C – 20 mg/mL = 20 µg/µL

$$V = \frac{61,5}{20} = 3,073 \approx 3 \mu\text{L}$$

• **Cálculo da quantidade do produto 7 (0,1 mg/mL)**

Concentração inicial (C_i) = 0,1 mg/mL

Concentração final (C_f) = 0,001 mg/mL

Volume final (V_f) = 200 mL

O volume inicial para o produto 7 é dado pela equação III.3.

$$C_i \times V_i = C_f \times V_f \Leftrightarrow \quad (III.3)$$

$$\Leftrightarrow 0,1 \times V_i = 0,001 \times 200 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow V_i = \frac{0,001 \times 200}{0,1} = 2 \text{ mL}$$

Para o cálculo do volume necessário pipetar para 100% e 50% da concentração limite de resíduo utilizou-se a equação III.4.

$$C = \frac{m}{V} \Leftrightarrow V = \frac{m}{C} \quad (III.4)$$

m - Massa de produto

C – Concentração da solução diluída

V – Volume da solução a pipetar no coupon

- 100% da concentração limite de resíduo

$$m - 0,05 \mu\text{g}$$

$$C - 0,001 \text{ mg/mL} = 0,001 \mu\text{g}/\mu\text{L}$$

$$V = \frac{0,05}{0,001} = 50 \mu\text{L}$$

- 50% da concentração limite de resíduo

$$m - 0,025 \mu\text{g}$$

$$C - 0,001 \text{ mg/mL} = 0,001 \mu\text{g}/\mu\text{L}$$

$$V = \frac{0,025}{0,001} = 25 \mu\text{L}$$

- **Cálculo da quantidade do agente de limpeza (2% v/v)**

Antes de se proceder ao cálculo da diluição foi necessário calcular a concentração do agente de limpeza (2% v/v) através da equação III.5.

Densidade (d) – 1,26 g/cm³

Título (t) – 2% v/v

Concentração, C (mg/mL)

$$C = d \times t \Leftrightarrow \quad (III.5)$$

$$\Leftrightarrow C = 1,26 \times 0,02 = 25,2 \text{ mg/mL}$$

De modo análogo aos outros produtos procedeu-se ao cálculo da concentração da diluição através da equação III.6.

Concentração inicial (C_i) = 25,2 mg/mL

Concentração final (C_f) = 1 mg/mL

Volume final (V_f) = 200 mL

$$C_i \times V_i = C_f \times V_f \Leftrightarrow \quad (III.6)$$

$$\Leftrightarrow 25,2 \times V_i = 1 \times 200 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow V_i = \frac{1 \times 200}{25,2} = 7,937 \approx 8 \text{ mL}$$

Para o cálculo do volume necessário pipetar para 100% e 50% da concentração limite de resíduo utilizou-se a equação III.7.

$$C = \frac{m}{V} \Leftrightarrow V = \frac{m}{C} \quad (III.7)$$

m - Massa de produto

C – Concentração da solução diluída

V – Volume da solução a pipetar no *coupon*

- **100% da concentração limite de resíduo**

m – 10 µg

C – 1 mg/mL = 1 µg/µL

$$V = \frac{10}{1} = 10 \text{ µL}$$

- **50% da concentração limite de resíduo**

m – 5 µg

C – 1 mg/mL = 1 µg/µL

$$V = \frac{5}{1} = 5 \text{ µL}$$



2023

INÊS SOUSA

Qualificação da Inspeção Visual para Validação da Limpeza na Indústria Farmacêutica