

MESTRADO EM CONTROLO DA QUALIDADE
PRODUTOS DE COSMETICA E HIGIENE CORPORAL

Controlo da qualidade de produtos cosméticos e dispositivos médicos a nível industrial

Juliana Siqueira do Carmo

M

2024

ORIENTADORES:

Doutor Hugo Almeida, Doutora Rita Alves, Prof. Doutora Beatriz Oliveira



AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha sincera gratidão à Mesosystem S.A. pela oportunidade de realizar o meu estágio do Mestrado em Controlo da Qualidade nas suas instalações. Durante este período, pude aprender e crescer profissionalmente, vivenciando práticas e processos que são referência na indústria de cosméticos. Agradeço especialmente ao Doutor Hugo Almeida e Eng.^a Daniela Cunha por todo o apoio e paciência, e também a toda a equipa da Mesosystem pelo suporte, orientação e acolhimento que me proporcionaram, permitindo que eu desenvolvesse competências essenciais e adquirisse conhecimentos valiosos. Gostaria de agradecer também à Doutora Rita Alves e à Professora Doutora Beatriz Oliveira por todo o incentivo e disponibilidade a ajudar. Por fim, também agradeço aos amigos e família pelo apoio nesta etapa.

RESUMO

O interesse com a aparência tem vindo a crescer e a população mundial investe cada vez mais em produtos cosméticos para tratar, cuidar e retardar o envelhecimento da pele. Sendo assim, a produção de produtos cosméticos e dispositivos médicos tornou-se cada vez mais exigente, criando produtos cada vez mais inovadores para os mais diversos usos e finalidades, acompanhando as diferentes tendências do mercado.

Por isso, o controlo da qualidade tornou-se extremamente importante na indústria cosmética e de dispositivos médico por várias razões. Primeiramente, garante a segurança dos consumidores, procurando que os produtos não contenham substâncias nocivas e que sejam adequados aos diferentes usos e tipos de pele. Além disso, o controlo da qualidade atesta a qualidade e a eficácia dos produtos, verificando se cada lote responde aos padrões de desempenho e consistência estabelecidos nas fichas técnicas de produto.

A conformidade com regulamentações é outro aspeto decisivo. As indústrias de produtos cosméticos e higiene corporal e de dispositivos médicos, como é o caso da Mesosystem, são altamente reguladas, com normas rigorosas que variam de país para país. O departamento da qualidade, que compreende os assuntos regulamentares e o controlo da qualidade, assegura que os produtos cumpram essas exigências legais, evitando penalidades e a retirada de produtos do mercado que podem prejudicar a reputação da empresa.

A satisfação do cliente também está diretamente ligada ao controlo da qualidade. Produtos consistentes e de alta qualidade aumentam a confiança do consumidor, fomentando a lealdade à marca e diferenciando a empresa num mercado competitivo. Além disso, a inovação é facilitada pelo controlo da qualidade, que oferece um conhecimento contínuo sobre o desempenho dos produtos. Isso permite ajustes e melhorias constantes,

promovendo o desenvolvimento de novos produtos que respondam melhor às necessidades e expectativas dos consumidores.

Portanto, conclui-se que processos de controlo da qualidade bem implementados podem identificar ineficiências e desperdícios na produção, resultando numa economia de custos e na otimização da cadeia produtiva, sendo o controlo da qualidade um pilar fundamental para a sustentabilidade e crescimento da indústria.

Palavras-chave: Mesosystem; Certificação; Contaminação ambiental; Carga microbiana; Boas práticas de fabrico; Satisfação do cliente.

ABSTRACT

The interest in appearance has been growing, with the global population increasingly investing in cosmetic products to care for, maintain, and slow down skin ageing. Consequently, the production of cosmetic products and medical devices has become increasingly demanding, leading to the development of more innovative products for various uses and purposes, aligned with diverse market trends.

Quality control has, therefore, become paramount in the cosmetic and medical device industries for several reasons. Firstly, it ensures consumer safety, verifying that products do not contain harmful substances and are suitable for different uses and skin types. Furthermore, quality control certifies the quality and efficacy of products, ensuring that each batch meets the performance and consistency standards outlined in product specifications.

Compliance with regulations is another critical factor. The industries of cosmetic and personal care products and medical devices, such as Mesosystem, are highly regulated, with stringent standards that vary from country to country. The quality department, encompassing regulatory affairs and quality control, ensures that products meet these legal requirements, avoiding penalties and recalls that could harm the company's reputation.

Customer satisfaction is also directly linked to quality control. Consistent, high-quality products enhance consumer trust, fostering brand loyalty and differentiating the company in a competitive market. Additionally, innovation is facilitated by quality control, which provides continuous feedback on product performance. This allows for ongoing adjustments and improvements, promoting the development of new products that better meet consumer needs and expectations.

In conclusion, well-implemented quality control processes can identify inefficiencies and waste in production, resulting in cost savings and optimising the production chain. Thus, quality control stands as a fundamental pillar for the sustainability and growth of the industry.

Keywords: Mesosystem; Certification; Environmental contamination; Microbial load; Quality control; Good manufacturing practice; Customer satisfaction.

ÍNDICE

RESUMO	i
ABSTRACT	iii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. APRESENTAÇÃO DA EMPRESA MESOSYSTEM	1
1.2. ORGANOGRAMA	4
1.3. PRODUTOS MESOSYSTEM	7
1.4. PRODUTOS COSMÉTICOS E DE HIGIENE CORPORAL	10
1.5. DISPOSITIVOS MÉDICOS	12
1.6. INFRAESTRUTURAS DA MESOSYSTEM.....	14
1.7. CERTIFICAÇÕES	20
1.7.1. Certificação ISO 22716	21
2. DEPARTAMENTO DA QUALIDADE	24
2.1. CONTROLO DAS MATÉRIAS-PRIMAS.....	27
2.2. PRODUÇÃO	28
2.2.1. Determinação do pH.....	29
2.2.2. Aspeto geral do produto	32
2.2.3. Determinação da massa volúmica	33
2.2.4. Determinação da viscosidade	35
2.2.5. Osmolaridade.....	37
2.2.6. Controlo dos pré-embalados.....	39
2.2.7. Determinação da estanquicidade da embalagem	40

2.2.8.	Determinação da carga microbiana	42
2.3.	MONITORIZAÇÃO DA CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL DAS SALAS CLASSIFICADAS (AR, SUPERFÍCIES E COLABORADORES)	43
2.3.1.	Monitorização biológica do ar das salas classificadas	43
2.3.2.	Monitorização biológica das superfícies das máquinas e mesas de trabalho	48
2.3.3.	Monitorização biológica dos fardamentos e mãos dos colaboradores	50
2.4.	ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DA ÁGUA.....	53
2.5.	ENSAIOS DE ESTABILIDADE	55
2.6.	CONTROLO DA QUALIDADE DO PRODUTO FINAL.....	56
2.7.	PRODUTO NÃO CONFORME	57
2.8.	AMOSTROTECA	58
	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Marcas comerciais detidas pela empresa Mesosystem.	3
Figura 2 - Organograma da Mesosystem onde constam os diferentes departamentos e a relação hierárquica entre eles.	6
Figura 3 - Produtos Mesosystem em diferentes apresentações.	7
Figura 4 - Dispositivo médico classe I com ácido hialurónico em diferentes concentrações disponibilizado em viais pela marca MCCM.	9
Figura 5 - Dispositivo médico classe III seringa pré-carregada com ácido hialurónico <i>crosslinked</i> disponibilizado pela empresa MCCM.	9
Figura 6 - Sala classificada com máquina de enchimento de seringas pré-carregadas de ácido hialurónico <i>crosslinked</i> (DM classe III) com fluxo laminar incorporado.	15
Figura 7 - Equação para concentração máxima permitida de partículas em suspensão no ar (partículas/m ³ de ar).	17
Figura 8 - Processo de desenvolvimento, produção e validação do produto.	26
Figura 9 - Exemplo de etiqueta de aprovação da matéria-prima pelo controlo de qualidade.	27
Figura 10 - Eléctrodo combinado de vidro para determinação do pH (19).	31
Figura 11 - Leitura do valor do pH de uma amostra de produto.	32
Figura 12 - Espectro visível das cores.	33
Figura 13 - Tipos de textura: creme, óleo, serum, gel e creme com partículas/grânulos.	33
Figura 14 - Exemplo de medição do valor da densidade de um produto líquido.	35
Figura 15 - Medição da viscosidade com um viscosímetro rotativo IKA ROTAVISC LO-VI.	37
Figura 16 - Medição do valor de osmolaridade com um osmómetro Löser type 7 (26).	39

Figura 17 - Equação para o cálculo de volume das embalagens em processo de enchimento.	40
Figura 18 - Câmara de vácuo utilizada para ensaio de estanquicidade com ampolas mergulhadas em solução de azul de metileno 0,1%.	41
Figura 19 - Ampolas mergulhadas em corante azul de metileno 0,1% sujeitas ao teste de estanquicidade.	41
Figura 20 - Amostras de produto em vial para realizar o ensaio de carga microbiana na câmara de fluxo laminar.	42
Figura 21 - Ensaio microbiológico realizado à água.	54
Figura 22 - Fluxograma de <i>out of specification</i>	57

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Número de partículas em suspensão/m ³ por tamanho e por tipo de sala classificada (10).....	16
Tabela 2 - Identificação das diferentes salas classificadas, classificação ISO e GMP e respetiva análise de risco de contaminação para o produto.....	44
Tabela 3 - Frequência de análise de salas classificadas baseado nas classes ISO e GMP	46
Tabela 4 - Limites de contaminação microbiológica das salas classificadas em nº UFC/m ³ para ensaios realizados com amostrador de ar (A) e UFC por placa se o ensaio for realizado pelo método de sedimentação (PS).....	48
Tabela 5 - Limites de contaminação biológica das superfícies em nº UFC por placa....	50
Tabela 6 - Limites de contaminação microbiológica dos fardamentos e mãos dos colaboradores em nº UFC por placa.	52
Tabela 7 - Limites de contaminação microbiológica da água em nº UFC (32,33).....	54

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BDDE - 1,4-Butanodiol Diglicidil Éter

BPF - Boas Práticas de Fabrico

CAF – Agar Saboraud acrescido de Cloranfenicol

CoA - Certificado de Análise

CQ - Controlo da Qualidade

DM - Dispositivo Médico

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (High-Performance Liquid Chromatography)

HVAC - Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado (Heating, Ventilation, and Air Conditioning)

I&D - Investigação e Desenvolvimento

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde de Portugal

ISO - Organização Internacional de Normalização (International Organization for Standardization)

LAF - Fluxo de Ar Laminar (Laminar Air Flow)

OOS - Fora de Especificação (Out of Specification)

PS - Sedimentação em Placa (Plate Sedimentation)

R2 Agar - Meio de Cultura para Bactérias Heterotróficas

SGQ - Sistema de Gestão da Qualidade

TSA - Agar Trypticase de Soja (Trypticase Soy Agar)

UE - União Europeia

UFC/g ou UFC/mL - Unidades Formadoras de Colónias por Grama ou Mililitro

UFC/m³ - Unidades Formadoras de Colónias por metro cúbico

UTA – Unidade de tratamento do ar

UV - Ultravioleta

UV-VIS - Ultravioleta-Visível

1. INTRODUÇÃO

1.1. APRESENTAÇÃO DA EMPRESA MESOSYSTEM

Fundada em 2006 pela Dra. Ana Casas, a Mesosystem possui empresas em Espanha e Portugal e em vários outros países, e é especializada no setor de produtos cosméticos e dispositivos médicos para uso profissional. É responsável por 7 marcas destinadas exclusivamente a profissionais (médicos, dermatologistas e esteticistas especializados) (Figura 1). No entanto, dispõe no seu catálogo de alguns produtos de aplicação "homecare" que estão disponíveis para o consumidor final, permitindo assim o uso pessoal dos produtos desenvolvidos pela Mesosystem, além do tratamento realizado na clínica por profissional devidamente habilitado, por exemplo. A empresa também produz "private labels" para outras empresas que utilizam o know-how da Mesosystem para personalizar o design e a composição dos produtos, de acordo com o objetivo do mercado-alvo do cliente. É uma vantagem para a Mesosystem que, não só aumenta o seu portfólio de clientes e a sua capacidade produtiva, como também fortalece a sua presença no mercado de produtos cosméticos e dispositivos médicos.

A empresa possui mais de 700 referências de produtos cosméticos e dispositivos médicos para diferentes finalidades, todos eles produzidos na sua unidade industrial. Entre outras coisas, a empresa oferece produtos cosméticos, dispositivos médicos e equipamentos de última geração para tratamentos estéticos. para aplicação dos produtos com recurso à mesoterapia. A mesoterapia é um procedimento médico e estético minimamente invasivo, que consiste na aplicação de pequenas injeções de substâncias ativas diretamente na camada intermediária da pele, conhecida como mesoderme (1). Esse tratamento é utilizado para diversos fins, como rejuvenescimento da pele, redução de gordura localizada, tratamento de celulite, alopecia (queda de cabelo), e clareamento de manchas,

entre outras. As substâncias injetadas variam de acordo com o objetivo do tratamento, podendo incluir vitaminas, enzimas e extratos naturais (2,3).

A empresa distingue-se dos concorrentes graças a três eixos estratégicos: alto desempenho, satisfação e rentabilidade. Um espírito inovador impulsiona a empresa, procurando sempre soluções eficazes, respeitando todos os aspetos regulamentares, normas aplicáveis e requisitos de segurança.

Com uma rede de distribuição presente em mais de 100 países, a Mesosystem é um “*player*” global na área dos produtos cosméticos e dispositivos médicos.

O organograma da empresa, liderada pela Dra. Ana Casas, reflete uma estrutura bem organizada, com departamentos chave como o departamento de produção, o departamento de investigação e desenvolvimento, o departamento da qualidade, o departamento comercial, o departamento de marketing, o departamento financeiro e o departamento de compras.

A Mesosystem incorpora inovação, qualidade e satisfação na indústria de produtos cosméticos e dispositivos médicos para uso profissional, consolidando a sua posição de liderança no mercado internacional (4).



Figura 1 - Marcas comerciais detidas pela empresa Mesosystem.

1.2. ORGANOGRAMA

O organograma empresarial é uma representação gráfica que reflete a hierarquia e os fluxos de responsabilidade e autoridade dentro da organização. Este desempenha um papel fundamental na comunicação interna, ao estabelecer de forma clara as funções e o relacionamento entre os diversos departamentos e cargos. A empresa é liderada pela Direção Executiva, sob o comando da Dra. Ana Casas, que também atua como supervisora em diversas áreas da organização (Figura 2). Debaixo dessa liderança, encontramos diferentes departamentos que colaboram para o sucesso da empresa, como o setor jurídico e um Consultor Estratégico, que apoia as decisões da organização.

A empresa possui uma equipa dedicada à gestão administrativa e financeira, além de uma gestão de produção e investigação, sob a supervisão do Doutor Hugo Almeida. Esses departamentos são essenciais para a manutenção das operações diárias, assegurando que a empresa opera de forma eficiente e em conformidade com os padrões regulamentares.

O departamento de Investigação e Desenvolvimento (I&D) é da responsabilidade do Doutor Javier Fidalgo, que desempenha um papel importante na inovação diária e constante de produtos cosméticos e dispositivos médicos. Este departamento é fundamental para que a empresa possa acompanhar as tendências mundiais da indústria cosmética, sempre em constante evolução, lançando produtos cosméticos inovadores periodicamente.

Além disso, o organograma inclui áreas dedicadas à gestão de clientes, que não apenas acompanha os clientes, mas também lida com o marketing e a organização de eventos e feiras, fundamentais para a promoção da empresa no mercado internacional.

A empresa dedica especial atenção à gestão da qualidade, que desempenha um papel central na garantia de que todos os produtos, processos e operações da empresa estejam em conformidade com os mais elevados padrões regulamentares e industriais. Esse

departamento é responsável por implementar sistemas de controlo que asseguram que cada fase da produção, desde a matéria-prima até o produto final, atenda a critérios rigorosos de qualidade. O objetivo principal é garantir a segurança, eficácia e a consistência dos produtos cosméticos e dispositivos médicos da empresa.

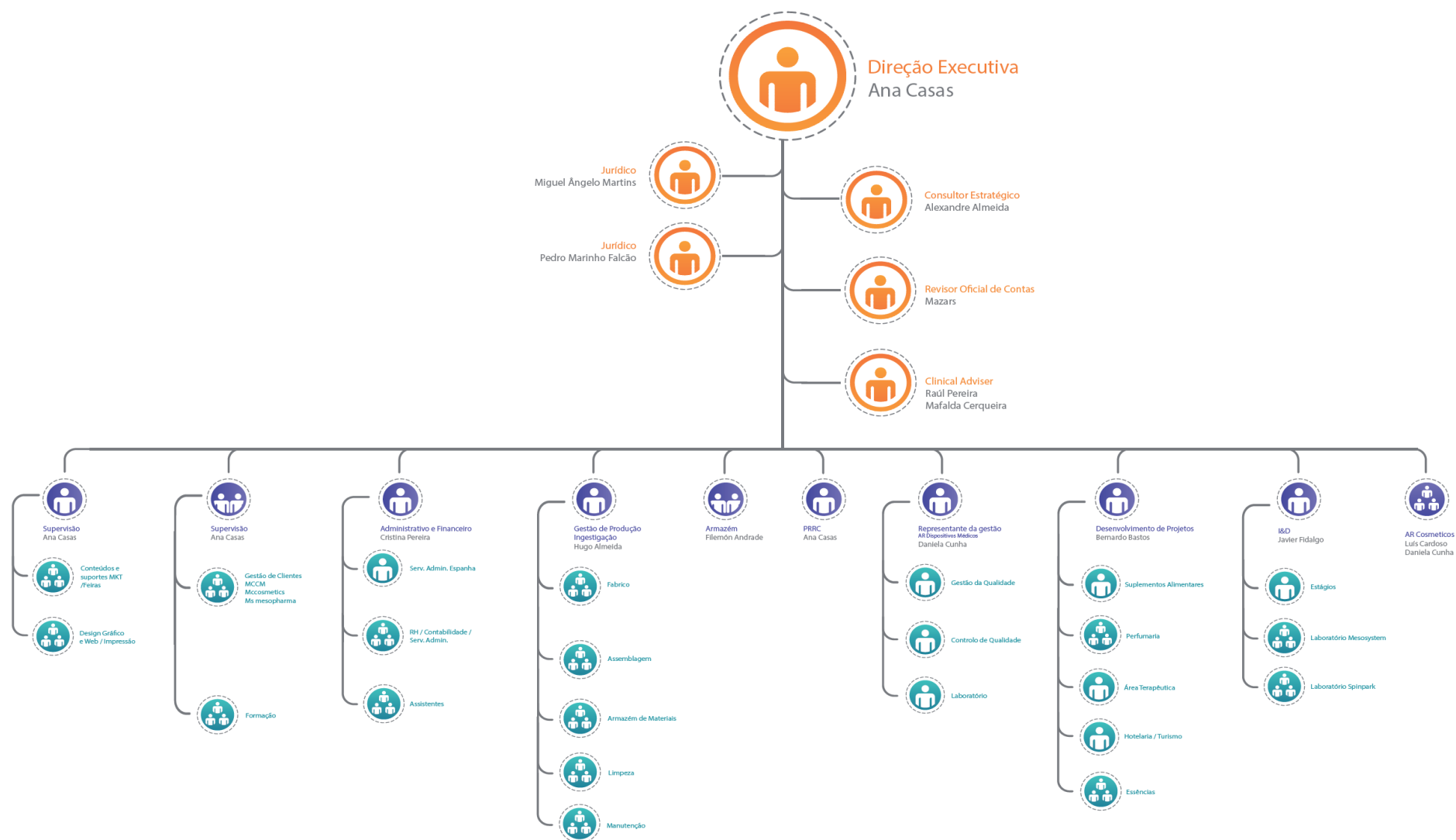


Figura 2 - Organograma da Mesosystem onde constam os diferentes departamentos e a relação hierárquica entre eles.

1.3. PRODUTOS MESOSYSTEM

A Mesosystem oferece uma gama de soluções avançadas para cuidados com a pele, disponibilizadas em diferentes formas de apresentação, nomeadamente, viais, ampolas, tubos, sistemas *airless* e seringas pré-carregadas (Figura 3). Cada formato visa responder às necessidades específicas de cada aplicação e garantir a preservação da integridade dos ativos, permitindo maior eficácia nos tratamentos estéticos. Entre os produtos desenvolvidos pela marca, destacam-se os tratamentos para a celulite, gordura localizada, envelhecimento precoce e regeneração da pele. Além disso, a Mesosystem conta com uma linha de *peelings* que promovem a renovação celular, oferecendo uma abordagem não invasiva de biorevitalização da pele. Esses *peelings* visam a melhoria da textura e luminosidade da pele, além de contribuírem para o combate dos sinais de envelhecimento. A empresa posiciona-se como uma referência na inovação de produtos cosméticos, com o objetivo de proporcionar soluções seguras e eficazes para a estética avançada.



Figura 3 - Produtos Mesosystem em diferentes apresentações.

A empresa também oferece soluções diferenciadas no campo dos dispositivos médicos, com destaque para os produtos à base de ácido hialurónico. A empresa dispõe de

dispositivos médicos de classe I e de classe III com base de ácido hialurónico. Os dispositivos médicos de classe I, são apresentados na forma de viais, em três concentrações diferentes de ácido hialurónico (1%, 2% e 3,5%) não *crosslinked*, sendo amplamente utilizado em tratamentos estéticos devido às suas propriedades hidratantes, promovendo volume, sustentação, hidratação e elasticidade à pele, aprimorando a sua estrutura (Figura 4) (5). Além desta referência de produtos, a empresa também disponibiliza seringas pré-carregadas com ácido hialurónico *crosslinked*, utilizando o agente BDDE (1,4 butanodiol diglicil éter) na sua formulação, como agente de reticulação. Esse produto é classificado como um dispositivo médico de classe III, indicado para procedimentos mais avançados, como preenchimentos dérmicos (Figura 5). O ácido hialurónico *crosslinked*, devido à sua durabilidade e estrutura mais estável, proporciona resultados mais duradouros e precisos em tratamentos estéticos, garantindo a segurança e satisfação dos utilizadores (6). A empresa dispõe de 4 referências deste tipo de dispositivo médico, com quantidades crescentes de ácido hialurónico, com diferentes finalidades, que vão desde o preenchimento labial, ao preenchimento de rugas médias e profundas. No caso deste tipo de dispositivo médico invasivo, a atribuição da marcação CE para comercialização, requer a intervenção de um organismo notificado, que verifica a conformidade do mesmo com o regulamento europeu aplicável. Salienta-se também a necessidade da execução de diferentes ensaios de viabilidade celular, irritação e sensibilização cutânea, de acordo com a ISO 10993, além de, um ensaio clínico com vários participantes, autorizado pelo INFARMED, cumprindo um rigoroso protocolo, executado por empresa independente, acompanhado por diferentes dermatologistas.



Figura 4 - Dispositivo médico classe I com ácido hialurónico em diferentes concentrações disponibilizado em viais pela marca MCCM.



Figura 5 - Dispositivo médico classe III seringa pré-carregada com ácido hialurónico crosslinked disponibilizado pela empresa MCCM.

1.4. PRODUTOS COSMÉTICOS E DE HIGIENE CORPORAL

Conforme o Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro de 2009, entende-se como produto cosmético qualquer substância ou mistura destinada ao contacto com as partes externas do corpo humano (como a epiderme, os sistemas piloso e capilar, as unhas, os lábios e os órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas da cavidade oral. O objetivo pode ser, de forma exclusiva ou predominante, limpar essas áreas, perfumá-las, alterar a sua aparência, protegê-las, mantê-las em bom estado ou neutralizar odores corporais (7).

O departamento de controlo da qualidade numa empresa que fabrica produtos cosméticos e dispositivos médicos é fundamental, não apenas para cumprir a legislação e evitar sanções regulamentares, mas também para garantir a segurança, eficácia e satisfação dos consumidores. A eficácia e a segurança são preocupações fundamentais a ter em conta durante a investigação e desenvolvimento e no fabrico de produtos cosméticos e dispositivos médicos. O controlo da qualidade é essencial durante o processo de desenvolvimento do produto para validar a eficácia e a segurança dos novos produtos. Testes rigorosos durante a fase de pesquisa e desenvolvimento ajudam a identificar potenciais problemas antes que os produtos cheguem ao mercado. A necessidade de um sistema robusto de controlo da qualidade assegura que todos os produtos sejam seguros para o uso humano, livre de contaminações e funcionem conforme descrito nas fichas técnicas, reduzindo assim os riscos de efeitos adversos para a saúde, garantindo também que cada unidade de produto seja consistente nos diferentes lotes. A consistência de todas as características e especificações é fundamental e imperativo, fazendo com o cliente mantenha a confiança na marca. O controlo da qualidade ajuda a garantir que todos os produtos cumprem os requisitos regulamentares. Isso inclui a conformidade com as Boas Práticas de Fabrico (BPF), que são obrigatórias para a produção desses produtos.

Um sistema eficaz de controlo da qualidade também melhora a eficiência operacional, minimizando o desperdício de materiais e recursos e a necessidade de descarte de produtos defeituosos. Isso traduz-se numa economia de custos e otimização da produção, o que, por sua vez, pode oferecer uma vantagem competitiva significativa.

A supervisão do mercado dos produtos cosméticos é assegurada pelo INFARMED, I.P. que, enquanto autoridade competente, atua garantindo a fiscalização e vigilância do cumprimento dos requisitos legalmente exigidos para estes produtos.

1.5. DISPOSITIVOS MÉDICOS

Os dispositivos médicos (DM) são produtos ou equipamentos utilizados na prevenção, diagnóstico, monitorização, tratamento ou alívio de doenças, lesões ou deficiências. Ao contrário dos medicamentos não têm atividade farmacológica. Estes dispositivos abrangem uma vasta gama de produtos, desde os mais simples, como compressas, ligaduras, pensos e termómetros, até aos mais complexos, como implantes cardíacos, máquinas de ressonância magnética e dispositivos de diagnóstico *in vitro*. A sua versatilidade permite aplicações em diversas áreas da saúde, tornando-os essenciais em todas as práticas clínicas (8).

De uma forma simples, os dispositivos médicos são classificados de acordo com o seu nível de risco para o utilizador. Segundo o regulamento europeu aplicável (UE) 2017/745, os dispositivos são divididos em quatro classes: Classe I (baixo risco), Classe IIa (risco moderado), Classe IIb (risco moderado/alto) e Classe III (alto risco). Esta classificação abrange produtos que vão desde dispositivos de uso comum, como seringas, até equipamentos mais sofisticados e invasivos, como próteses e dispositivos implantáveis. Cada classe requer diferentes níveis de avaliação da conformidade, com base no impacto potencial do dispositivo na saúde e segurança dos utilizadores. Estes requisitos garantem que os dispositivos mais complexos passem por uma avaliação mais rigorosa, antes de serem disponibilizados no mercado, requerendo o envolvimento de um organismo notificado para a respetiva avaliação de conformidade do produto com o regulamento europeu (9).

A regulamentação dos dispositivos médicos na Europa é regida pelo Regulamento (UE) 2017/745, que entrou em vigor em maio de 2021, substituindo a anterior diretiva. Em Portugal, a Agência Portuguesa do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) é a entidade responsável pela supervisão e aplicação deste regulamento a nível nacional.

A marcação CE é um requisito essencial para a comercialização de dispositivos médicos no Espaço Económico Europeu, garantindo que estes cumprem os requisitos de segurança, eficácia e qualidade. Esta marcação tem um grafismo próprio e deve ser aposta pelo fabricante de forma legível, visível e indelével em todos os dispositivos médicos, exceto nos feitos por medida ou nos dispositivos experimentais, em conformidade com o artigo 20 do Regulamento (EU) 2017/745, de 05 de abril (8).

A documentação técnica associada à marcação CE é crucial, pois contém todas as informações sobre o funcionamento, fabrico e conformidade do dispositivo. A conformidade com as diretivas europeias é fundamental para garantir a qualidade dos produtos no mercado e a segurança dos utilizadores.

1.6. INFRAESTRUTURAS DA MESOSYSTEM

Todos os produtos são desenvolvidos no laboratório de investigação e desenvolvimento por especialistas que criam formulações para dar resposta às necessidades específicas do mercado, utilizando ingredientes ativos com benefícios comprovados.

Um dos aspetos mais importante da fábrica é o sistema de abastecimento de água. A fábrica dispõe de sistemas de produção de água purificada e ultrapura (água para o fabrico de produtos injetáveis). A água purificada é produzida por um sistema de osmose inversa ligada a um sistema de desinfecção por luz UV, alimentando emanel todas as salas classificadas. Esta água purificada alimenta um equipamento de destilação específica que produz água específica para a preparação de injetáveis (água ultrapura). A água que alimenta o sistema de osmose inversa é analisada, de acordo com os parâmetros de controlo de rotina do decreto-lei nº 69/2023 de 21 de Agosto (10). As águas purificadas e ultrapuras são analisadas de acordo com os parâmetros e especificações da Farmacopeia Portuguesa. De acordo com instruções de trabalho internas, todos os pontos de colheita estão devidamente identificados e são, na periodicidade estabelecida, controlados em conformidade com o referido anteriormente. Está também estabelecido quando se devem fazer ensaios em laboratórios externos acreditados para comprovar os resultados obtidos pelo laboratório interno da Mesosystem.

A Mesosystem realiza todas as atividades de fabrico em salas classificadas, como por exemplo a sala com máquina de enchimento de seringas pré-carregadas de ácido hialurónico *crosslinked* (DM classe III) que possui fluxo laminar incorporado (Figura 6). Estas salas são classificadas de acordo com as Boas Práticas de Fabrico (GMP - Good Manufacturing Practices) (11) e com a ISO 14644. A definição de sala classificada utilizada atualmente está incluída na norma ISO 14644-1: "Uma sala limpa é um espaço na qual se controla a concentração de partículas no ar do ambiente e que está construída

e é operada de forma a minimizar a introdução, geração e retenção de partículas na sala". As salas classificadas são assim ambientes controlados e projetados para garantir a segurança, qualidade e eficácia dos produtos fabricados, especialmente na indústria farmacêutica, dispositivos médicos e cosméticos.



Figura 6 - Sala classificada com máquina de enchimento de seringas pré-carregadas de ácido hialurónico crosslinked (DM classe III) com fluxo laminar incorporado.

Tabela 1 – Número de partículas em suspensão/m³ por tamanho e por tipo de sala classificada (12)

Número de classificação ISO (N)	Limites máximos de concentração (partículas/m ³ de ar) para partículas iguais ou maiores que os tamanhos considerados (limites de concentração calculados com a equação (figura 6))					
	0,1 µm	0,2 µm	0,2 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO classe 1	10	2				
ISO classe 2	100	24	10	4		
ISO classe 3	1000	237	102	35	8	
ISO classe 4	10 000	2370	1020	352	83	
ISO classe 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO classe 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8320	293
ISO classe 7				352 000	83 200	2930
ISO classe 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO classe 9				35 200 000	8 320 000	293 000
NOTA: Devido às incertezas relacionadas ao processo de medição, na definição da classe de limpeza não são utilizados mais que três algarismos significativos nos valores de concentração.						

Estas salas são classificadas de acordo com o número de partículas em suspensão por m³.

A tabela 1 mostra a seleção das classes de limpeza do ar para partículas em suspensão e as respectivas concentrações de partículas, para tamanhos iguais ou maiores que os indicados na tabela. os limites de concentração são calculados de acordo com a equação (figura 6).

A limpeza do ar para partículas em suspensão é designada por um número de classificação, N. A concentração máxima permitida de partículas, C_n, para cada tamanho considerado de partícula, D, é determinada pela fórmula:

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0,1}{D} \right)^{2,08}$$

Figura 7 - Equação para concentração máxima permitida de partículas em suspensão no ar (partículas/m³ de ar).

Onde:

- C_n é a concentração máxima permitida de partículas em suspensão no ar (partículas por metro cúbico de ar) que são iguais ou maiores que o tamanho considerado da partícula. C_n é arredondado para o número inteiro mais próximo, usando não mais que três algarismos significativos.
- N é o número de classificação ISO, o qual não deve exceder 9. Números intermédios de classificação ISO podem ser especificados com incremento mínimo permitido para N de 0,1.
- D é o tamanho considerado de partícula, em micrómetros.
- 0,1 é uma constante, em micrómetros.

Estes ensaios de contagem de partículas em suspensão são realizados anualmente por uma empresa acreditada para o efeito.

De acordo com a atividade realizada em cada sala, a classificação é superior ou inferior, ou seja, existem mais ou menos partículas em suspensão, mais ou menos taxas de renovação de ar e consequentemente mais ou menos UFC/m³. Para atividades de pesagem ou enchimento de injetáveis DM classe III referidos anteriormente, a empresa dispõe de câmaras de fluxo laminar ISO 5, inseridas em salas classificadas ISO 6. No que se refere a salas classificadas para fabrico em reator de cosméticos e subsequente enchimento dos mesmos, a empresa dispõe de salas ISO 8. Essa classificação é importante para operações que envolvem produtos sensíveis, onde a contaminação pode comprometer a integridade e a eficácia dos produtos. Além disso, as salas classificadas devem manter condições

específicas de temperatura e humidade, e seguir protocolos rigorosos de limpeza e manutenção (12). De referir que todas as salas classificadas da Mesosystem apresentam pressões positivas, com diferenciais de pressão estabelecidos entre salas classificadas e não classificadas ou entre salas classificadas de classificações diferentes. As salas classificadas apresentam “*set-points*” de temperatura e humidade controladas pelas UTA (unidades de tratamento de ar).

Todos os dados de temperatura, humidade e pressão das diferentes salas classificadas são recolhidos a cada minuto por um comutador que se encontra no laboratório de controlo da qualidade, através de um software próprio, Akivision, mantendo um histórico de registos para avaliação e auditoria, registando alertas no caso de ocorrer algum desvio nos parâmetros previstos para a utilização nos ambientes de fabrico.

As recomendações sobre fornecimento e pressão de ar podem ser modificadas quando houver necessidade de conter certos materiais, como produtos patogénicos, altamente tóxicos, radioativos ou materiais virais e bacterianos vivos. Essas modificações podem incluir o uso de antecâmaras de ar, com pressão positiva ou negativa, que impeçam a contaminação das áreas circundantes por materiais perigosos. A descontaminação das instalações (por exemplo, salas limpas e sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado - HVAC), bem como o tratamento do ar que sai da área limpa, podem ser necessários em determinadas operações. Quando a contenção exigir que o ar flua para uma zona crítica, a fonte de ar deve ser de uma área de grau igual ou superior (13).

De referir também que as salas classificadas são diariamente lavadas e desinfetadas, de acordo com uma instrução interna, usando detergentes e desinfetantes próprios que mudam, a cada três meses, para evitar as resistências microbianas.

A manutenção de todas as infraestruturas também obedece a um procedimento interno específico, estando estabelecido um plano de manutenção preventiva para cada equipamento.

1.7. CERTIFICAÇÕES

A Mesosystem respeita rigorosamente os padrões de qualidade, como comprovam as suas certificações ISO 9001, ISO 13485 e ISO 22716.

A ISO 9001 é uma norma internacional amplamente reconhecida, que estabelece os requisitos para a implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) eficaz (14). Baseada na abordagem por processos, a liderança, o envolvimento das pessoas e a melhoria contínua, a ISO 9001 tem como objetivo garantir que as organizações possam entregar produtos e serviços de qualidade consistente, atendendo às expectativas dos clientes e às exigências regulamentares. Esta norma é aplicável a qualquer organização, independentemente do seu setor de atividade ou dimensão, proporcionando uma estrutura robusta para a gestão da qualidade e promovendo a eficiência organizacional através de processos claros e bem definidos.

A adoção da ISO 9001 não só proporciona a satisfação dos clientes, como também contribui para a otimização dos recursos e para a redução de desperdícios. Visando a melhoria contínua e a avaliação regular do desempenho, esta norma auxilia as organizações a adaptarem-se a mudanças no mercado e a melhorar continuamente os seus processos. Portanto, a certificação ISO 9001 cria uma vantagem competitiva significativa, conferindo credibilidade e confiança perante clientes e parceiros, além de abrir portas para novos mercados, onde a conformidade com padrões de qualidade reconhecidos internacionalmente é uma exigência crescente.

Desde 2021, a Mesosystem também cumpre a norma ISO 13485 para o design, desenvolvimento, fabricação, embalagem e esterilização de dispositivos à base de ácido hialurónico. A ISO 13485 é uma norma internacional que define os requisitos para um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) especificamente voltado para a fabricação de dispositivos médicos (15). Esta norma tem como objetivo garantir que as empresas do

setor de dispositivos médicos possam demonstrar a sua capacidade de fornecer produtos seguros e eficazes, que atendam consistentemente aos requisitos regulamentares aplicáveis e às necessidades dos clientes.

A ISO 13485 segue uma estrutura semelhante à da ISO 9001, mas com foco específico na conformidade regulamentar para dispositivos médicos. Ela cobre todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde o desenvolvimento, fabrico, armazenamento, distribuição até a instalação e manutenção. Além disso, a norma inclui requisitos adicionais relacionados à gestão de riscos, controlo do ambiente de trabalho, rastreabilidade e obrigações pós-comercialização, como monitorização e ações corretivas. A conformidade com a ISO 13485 é frequentemente um requisito regulamentar para a comercialização de dispositivos médicos em muitos mercados mundiais, incluindo na União Europeia, Estados Unidos e outros países que possuem regulamentações rigorosas para o setor. A norma garante que os dispositivos médicos produzidos pela Mesosystem não são apenas seguros e eficazes, mas também cumprem os requisitos regulamentares, garantindo assim a confiança dos profissionais de saúde e dos utilizadores.

1.7.1. Certificação ISO 22716

A ISO 22716, por sua vez, estabelece diretrizes rigorosas para as “Boas Práticas de Fabrico (GMP)” no setor cosmético, com o objetivo de garantir a qualidade e a segurança dos produtos cosméticos produzidos. A norma abrange todos os aspetos da cadeia de produção, incluindo a manipulação de matérias-primas, processos de fabricação, embalagem, controlo da qualidade e armazenamento (11). A sua implementação visa minimizar riscos de contaminação e erros, assegurando que os produtos cosméticos são fabricados sob condições controladas e respondam aos requisitos de segurança e regulamentação. Assim, a ISO 22716 assume um papel crucial na promoção da confiança do consumidor e na conformidade com as regulamentações internacionais.

Além disso, a adoção da ISO 22716 facilita a rastreabilidade dos produtos, permitindo que as empresas mantenham o controlo sobre todas as fases da produção, desde a aquisição de matéria-prima até à entrega do produto final. A rastreabilidade não só assegura a qualidade contínua, como também possibilita ações corretivas rápidas em caso de falhas ou não conformidades. A norma é particularmente relevante para empresas que operam em mercados globais, onde a conformidade com padrões internacionais de qualidade e segurança é um requisito crescente. Dessa forma, a ISO 22716 contribui para a competitividade das empresas do setor cosmético, ao garantir a produção de produtos seguros e de elevada qualidade.

Esta norma foi implementada em 2024 na Mesosystem, e pude acompanhar todo o processo que a empresa teve de fazer para se adequar e cumprir todos os requisitos desta norma. O processo de implementação das Boas Práticas de Fabrico (GMP) concentrou-se principalmente na parte documental, uma vez que os colaboradores já adotavam comportamentos alinhados com os requisitos da norma. Foram implementados os seguintes pontos:

- **Gestão de Pessoal:** Os colaboradores envolvidos no processo de produção foram adequadamente formados e qualificados para desempenhar as suas funções de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (GMP), promovendo, inclusive a formação contínua sobre boas práticas de fabricação e segurança, além de garantir que os funcionários conheçam as instruções de trabalho, planos de controlo e as normas de higiene e fardamento.
- **Controlo de Matérias-Primas e Produtos Acabados:** a ISO 22716 exige procedimentos rigorosos para a receção, identificação e inspeção de matérias-primas, embalagens e materiais auxiliares. Portando foram implementadas

etiquetas para matérias-primas aprovadas, lixo, paletes, zonas de conferência dos produtos, entre outros.

- Documentação e Registos: Foi implementado um sistema de gestão documental para assegurar que todos os processos registados são monitorizados, para que sejam atualizados regularmente e mantidos por um período determinado, garantindo a rastreabilidade dos produtos.

Ao implementar essas adaptações, a empresa garante que os seus processos estejam alinhados com as Boas Práticas de Fabrico, proporcionando maior segurança e qualidade aos seus produtos, bem como confiança por parte dos consumidores e das autoridades reguladoras.

De salientar que muitos dos requisitos desta norma já se encontravam implementados pela empresa por imposição legal do regulamento europeu dos dispositivos médicos e da ISO 13485. Assim, tratou-se de um procedimento célere desde o momento da decisão de certificação até à obtenção do certificado.

2. DEPARTAMENTO DA QUALIDADE

O laboratório de Controlo da Qualidade está equipado e preparado para realizar um vasto número de análises físico-químicas e microbiológicas, fazendo o controlo da qualidade das matérias-primas, produto em *bulk* e produto final, e também o controlo ao longo do desenvolvimento de novos produtos, juntamente com o setor de investigação e desenvolvimento.

No que toca a análises físico-químicas, o laboratório está equipado com variados equipamentos que permitem realizar uma grande variedade de ensaios, nomeadamente, análises por HPLC, espectrofotometria de UV-VIS, viscosidade, osmolaridade e potenciometria. Em termos de análises microbiológicas, realizadas numa sala limpa com câmara de fluxo laminar, é possível avaliar dispositivos médicos e produtos cosméticos não estéreis, fazendo a contagem de microrganismos aeróbios viáveis totais e contagem de fungos e leveduras. Também se realizam as análises microbiológicas da água purificada e ultrapura utilizadas na produção. No laboratório também são realizados estudos de estabilidade em tempo real e em condições aceleradas.

A presença do departamento de controlo da qualidade na cadeia de produção de cosméticos é imperativa desde a conceção do produto, com a análise da sua estabilidade e definição de todas as especificações, tudo isto em colaboração próxima com o departamento de investigação e desenvolvimento.

O departamento da qualidade acaba por tratar de todas as necessidades regulamentares de para registar um novo produto nos diferentes mercados.

Após o registo do produto, ocorre a sua produção, com a realização de um lote piloto, normalmente com ajustes da fórmula desenvolvida, para que o produto cumpra as especificações definidas na ficha técnica. A produção de lotes piloto inicia-se com a

adequação dos processos de produção em pequena escala para média e larga escala, com reatores industriais.

Com o término da produção de lotes piloto, estes seguem para a análise, com base nos parâmetros previamente definidos para aceitação. Quando o produto é aprovado na produção de lotes piloto, seguem para fase de produção continuada, com intervenção do setor do controlo da qualidade a cada passo da execução do produto.

Todos os lotes são analisados pelo CQ através de análises físico-químicas, ensaios de estabilidade e controlo microbiológico, para poder seguir para fase de enchimento. Durante e após a fase de enchimento, em conformidade com o Decreto-Lei n.º 29/2022, (16), o Decreto lei n.º 199/2008 de 8 de outubro (17) e a Diretiva 2007/45/CE do (18), são realizados os testes de avaliação volumétrica e estanquicidade necessários para garantir que o produto obedece aos parâmetros previstos e garante o isolamento e esterilidade do produto até ao cliente final. Terminado o processo de enchimento e fecho do produto, este segue o processo de montagem (embalagem secundária), onde o controlo da qualidade valida a execução da montagem dos elementos de proteção do produto e da estética das embalagens, além de validar a correta identificação dos lotes e informações descritas nas embalagens. O último estágio do processo de produção passa para a armazenagem nos armazéns logísticos e amostroteca, onde as amostras são armazenadas para referência futura (Figura 8).

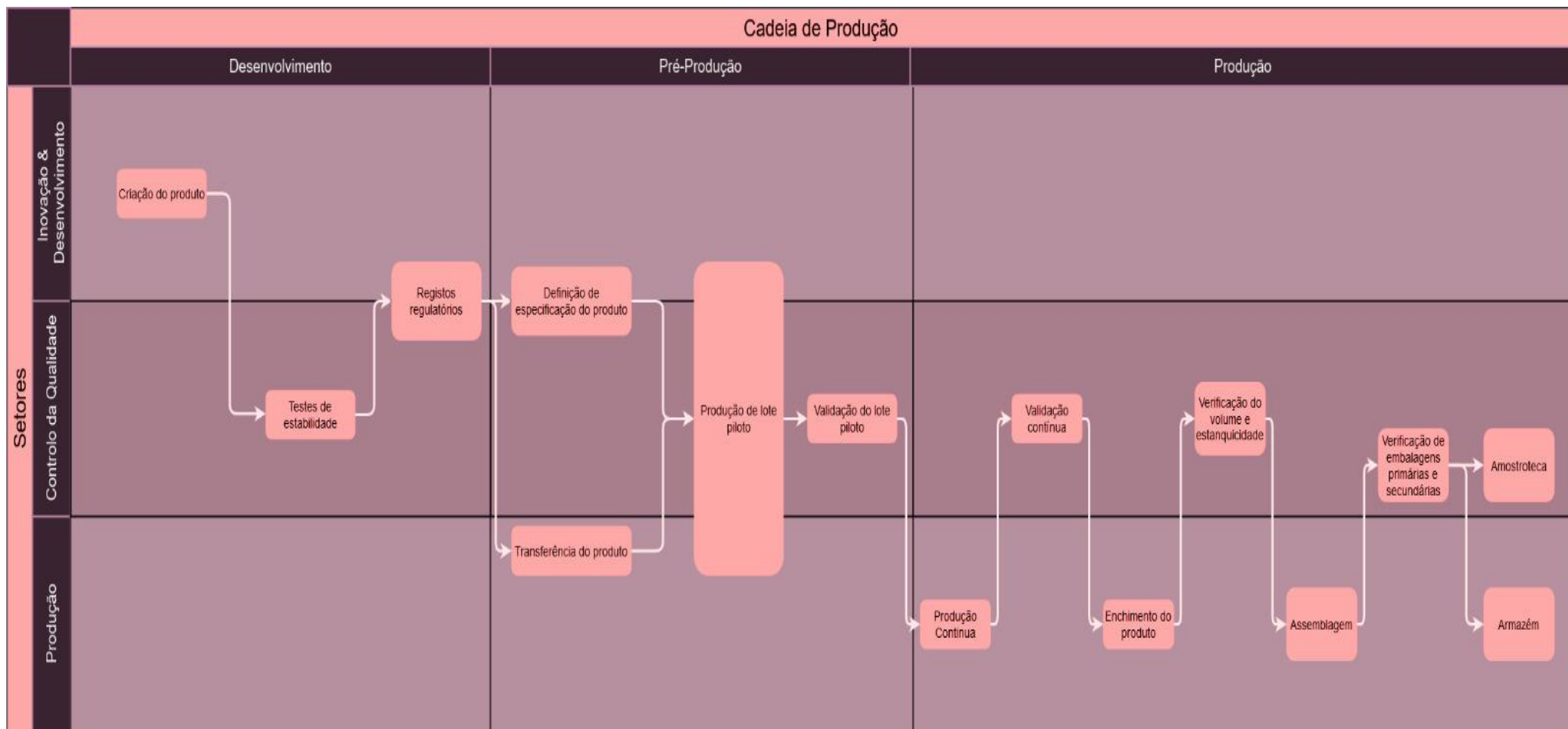


Figura 8 - Processo de desenvolvimento, produção e validação do produto.

2.1. CONTROLO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

Todas as matérias-primas, isto é, todas as substâncias usadas na produção de um produto cosmético ou dispositivo médico devem ser devidamente controladas desde a sua receção. As matérias-primas são adquiridas a um fornecedor aprovado e devem vir acompanhadas de um certificado de análise que assegure a conformidade com as especificações.

Assim que chegam, as matérias-primas são colocadas numa zona de quarentena no armazém, até que o controlo da qualidade possa avaliar. Assim, verifica-se a integridade da embalagem e a correspondência entre a nota de entrega e o rótulo do produto, e a comparação do certificado de análise (CoA) com as especificações internas, para então aprovar ou rejeitar a matéria-prima. Os CoA são posteriormente arquivados em local ao qual apenas as pessoas autorizadas têm acesso.

Caso aprovada, a matéria-prima recebe uma etiqueta verde (Figura 9) com o nome do produto, lote, validade, data da receção, assinatura de aprovação, sendo então colocada na zona de produto conforme, para ser armazenada corretamente no armazém de matérias-primas. Caso rejeitada, a matéria-prima deve ficar na zona de produto não conforme, tendo o departamento da qualidade de elaborar um boletim de não conformidade, com as ações a tomar, que normalmente é a devolução do produto ao fornecedor, sendo o departamento de compras avisado para realizar o devido retorno ao fornecedor.

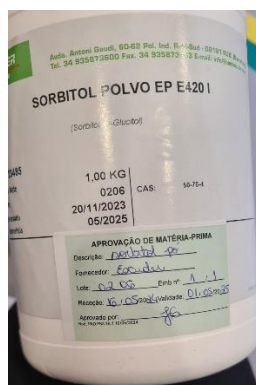


Figura 9 - Exemplo de etiqueta de aprovação de matéria-prima pelo controlo da qualidade.

2.2. PRODUÇÃO

Durante o processo de produção dos produtos cosméticos e dispositivos médicos, o controlo da qualidade desempenha um papel fundamental, realizando vários ensaios para garantir que o produto está conforme com as especificações da ficha técnica antes de ser realizado o enchimento do produto. Este processo rigoroso assegura que cada lote de produção cumpre os requisitos estabelecidos na ficha técnica do produto, evitando potenciais falhas ou inconsistências que poderiam comprometer a segurança e a eficácia dos produtos.

De acordo com as especificações, o laboratório de controlo da qualidade executa uma série de ensaios físico-químicos e microbiológicos para certificar que o produto está em conformidade tanto com as normas internas como com as regulamentações externas.

Estes ensaios são essenciais para garantir que os produtos finais respondem às expectativas de qualidade e segurança dos clientes, assegurando a sua satisfação e a reputação da empresa.

As análises efetuadas a cada produto, seja cosmético ou dispositivo médico, passam por 8 ensaios descritos em instrução de trabalho interna e registados em caderno de laboratório e em folha de Excel.

Os ensaios realizados são:

- pH
- Aspeto geral
- Massa volúmica
- Viscosidade
- Osmolaridade (quando aplicável)
- Estanquicidade (quando aplicável)
- Carga microbiana
- Volume

Descrevem-se os ensaios mais detalhadamente a seguir.

2.2.1. Determinação do pH

A determinação do valor de pH em produtos cosméticos é fundamental para evitar irritações à pele, a qual possui naturalmente um manto ácido com um valor de pH que varia geralmente entre 4,5 e 5,5. Este valor, ligeiramente ácido, ajuda a proteger a pele de infecções bacterianas e outros patógenos. Produtos cosméticos formulados para estar dentro deste intervalo de valor de pH tendem a ser mais compatíveis com a pele, causando menos irritação e mantendo a função de barreira natural da pele.

Um valor de pH inadequado num produto cosmético pode levar a irritações cutâneas, alergias ou dermatites. Por exemplo, produtos com valor de pH muito alcalino podem desidratar a pele, remover os seus óleos naturais e prejudicar a sua capacidade de se regenerar. Portanto, ajustar o valor do pH para imitar o da pele natural pode reduzir o risco de reações adversas.

O valor de pH pode influenciar a estabilidade química de um produto cosmético e a eficácia de seus ingredientes ativos. Por exemplo, certos ingredientes, como os derivados da vitamina C, são mais estáveis e eficazes em formulações com valor de pH mais ácido. Outros ingredientes, como certos tipos de conservantes, podem exigir um valor de pH específico para funcionar adequadamente, o que é crucial para evitar a deterioração do produto.

Em produtos como shampoos e limpadores faciais, o valor do pH deve ser cuidadosamente controlado. Por exemplo, shampoos formulados com um valor de pH ligeiramente ácido ajudam a manter o cabelo saudável, reduzindo o “frizz” e mantendo as cutículas do cabelo fechadas.

Limpadores faciais com um valor de pH mais ácido ou neutro são menos propensos a irritar a pele, em comparação com os mais alcalinos. Sendo assim, o controle do pH torna-

se essencial no desenvolvimento e produção de produtos cosméticos, influenciando diretamente a funcionalidade, segurança e aceitação do produto no mercado.

A potenciometria fundamenta-se na medição da diferença de potencial em células eletroquímicas, em condições de corrente nula ou estática. Este método de análise quantitativa é bastante útil, pois, durante a medição, não ocorre passagem de corrente, o que preserva a composição da solução inalterada (19).

Para a determinação do pH, o potencial gerado é proporcional ao quociente de concentração, ou atividade, dos iões H^+ entre o interior e o exterior da membrana de vidro, sendo que a concentração externa depende dos iões presentes na solução. Esta relação é expressa pela fórmula:

$$pH = - \log a_{H^+}$$

Em que a_{H^+} é a atividade do ião hidrogénio em solução aquosa (20).

Uma célula moderna típica é composta por um eléctrodo indicador de vidro, que é sensível à atividade dos iões H^+ , e um eléctrodo de referência de prata/cloreto de prata (21). O eléctrodo combinado é conectado a um medidor de potencial (potenciómetro) (Figura 10) (22).

A Figura 10 ilustra um eletrodo combinado de vidro para medição do pH.

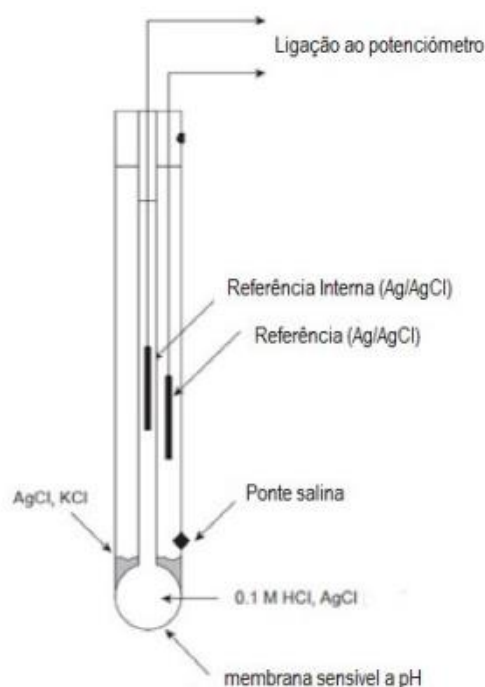


Figura 10 - Eletrodo combinado de vidro para determinação de pH (23).

O ensaio consiste em medir a diferença de potencial entre uma solução de pH conhecido e a amostra, as quais estão separadas por uma camada de vidro condutor. Através de mecanismos de troca iônica, os íons hidrogênio das soluções interna e externa difundem-se nas respectivas camadas de vidro hidratado (ou gel), estabelecendo o equilíbrio químico. A diferença de potencial registrada entre essas duas camadas hidratadas é então convertida em valor de pH. Quando as atividades dos íons hidrogênio da solução interna e da solução externa são iguais, a diferença de potencial torna-se nula, o que geralmente corresponde a um pH de 7,00 ou pH de 4,00, dependendo da composição da solução interna usada pelo fabricante. O potencial medido é convertido em pH por meio de uma curva gerada durante o processo de calibração (24).

De acordo com a instrução de trabalho interna, o procedimento no laboratório é iniciado com a calibração do potenciômetro com duas soluções padrão, uma com pH 4,0 e outra

com pH 7,0. Em seguida é realizada a limpeza do eletrodo, utilizando água destilada, e então já pode mergulhar-se o eletrodo na amostra do produto a analisar (Figura 11), após a estabilização da leitura, anota-se o valor.

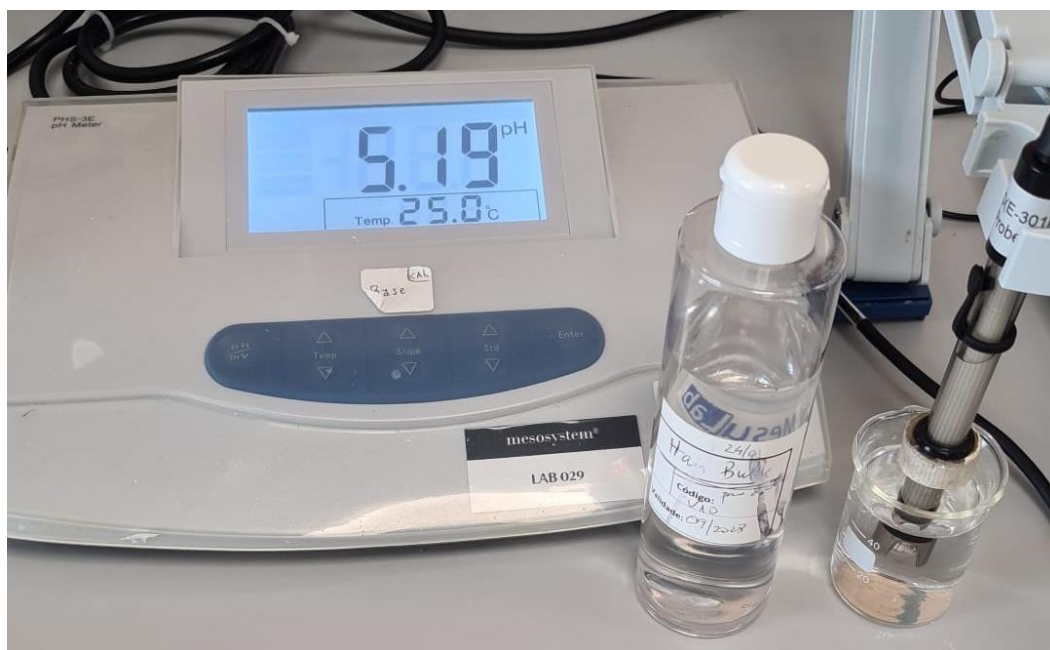


Figura 11 - Leitura do valor de pH de uma amostra.

2.2.2. Aspeto geral do produto

É realizado um ensaio para análise organolética dos produtos cosméticos. Através dos órgãos dos sentidos, avalia-se os seguintes parâmetros, quando aplicáveis: aspeto, cor e odor.

Para a realização destas análises existem, em laboratório, amostras padrão ou referência guardadas em ambiente de temperatura e humidade controlados, para evitar modificações nas propriedades organoléticas. Os padrões utilizados foram definidos pela empresa.

Realiza-se uma avaliação visual e sensorial na qual se contempla a cor, textura, fluidez (líquido ou viscoso) e aroma (com ou sem).

A verificação da cor é efetuada com o auxílio do espectro visível das cores (Figura 12).

Quando o produto não apresenta cor é denominado “transparente”.



Figura 12 - Espectro visível das cores.

Os produtos podem ter textura cremosa, oleosa, gelificada e serum (textura fina, suave e fluida).

Estes parâmetros devem ser avaliados aquando da verificação da textura dos produtos. Deve ainda ser verificada a presença de partículas/grânulos/bolhas de ar. As figuras abaixo são exemplificativas (Figura 13).



Figura 13 - Tipos de textura: creme, óleo, serum, gel e creme com partículas/grânulos.

2.2.3. Determinação da massa volúmica

A massa volúmica é um parâmetro essencial no controlo da qualidade, pois valores que estejam fora dos limites especificados podem sinalizar mudanças na composição dos produtos. Uma variação nas especificações da matéria-prima, indicada por uma alteração na densidade, pode comprometer tanto o desempenho quanto a qualidade do produto final.

A medição da massa volúmica da matéria-prima é útil para confirmar a sua pureza, já que, caso a substância tenha sido adulterada com uma alternativa mais barata, a massa volúmica do material misturado diferirá da massa volúmica da substância pura. Este parâmetro também se usa para assegurar a homogeneidade entre todos os lotes produzidos.

Vários equipamentos podem ser utilizados para medir a massa volúmica, como o picnómetro metálico, picnómetro de vidro, densímetro, densímetro digital, e até mesmo uma proveta, dependendo do produto analisado (25).

Este ensaio é feito de maneiras diferentes, dependendo da viscosidade do produto em questão. Para produtos líquidos pouco viscosos, utiliza-se uma proveta graduada com capacidade para 50mL, onde são colocados volumes de 20/30/50 mL do produto em análise numa balança calibrada (Figura 14). Em relação aos cremes ou produtos com elevada viscosidade, o procedimento é praticamente o mesmo que o referido anteriormente, à exceção dos volumes utilizados que, para este caso, passarão a ser de 3/4/5 mL medidos com uma seringa graduada com capacidade de 5mL. Os volumes a utilizar podem ser seleccionados de acordo com a facilidade de manipulação do produto (elevada compactação/ viscosidade).

É de extrema importância ter atenção, aquando do manuseamento destes produtos, principalmente às bolhas de ar formadas que serão um fator de influência no resultado correto.

A massa volúmica é então calculada através da média das 3 medições e pela seguinte fórmula:

$$\text{Massa volúmica (g/mL)} = \text{massa (g)} / \text{volume (mL)}$$



Figura 14 - Exemplo de medição do valor da massa volúmica de um produto líquido.

2.2.4. Determinação da viscosidade

Viscosidade é uma propriedade física que indica a resistência de um fluido ao escoamento. Em outras palavras, ela mede o quanto o fluido "resiste" ao ser movido ou deformado por uma força. Quanto maior a viscosidade, mais espesso e resistente ao movimento será o fluido, enquanto uma viscosidade baixa indica um fluido mais fino e com pouca resistência ao escoamento, como a água (26).

Esta propriedade é influenciada por diversos fatores, como a temperatura, pressão e composição do fluido. Em líquidos, geralmente a viscosidade diminui com o aumento da temperatura, pois as partículas ganham mais energia e conseguem mover-se mais facilmente. Já nos gases, o comportamento é o oposto: a viscosidade tende a aumentar com a temperatura, devido ao aumento das colisões entre as moléculas. Há vários métodos para se determinar a viscosidade. O método utilizado mede a Viscosidade Dinâmica, que é a força necessária para mover uma camada de fluido em relação a outra. Esta é expressa

em Milipascal-segundo (mPa·s) (26). Os métodos mais frequentes utilizam viscosímetros rotativos, de orifício e capilares (27):

- Determinação por viscosímetro rotativo: baseia-se na medição do torque necessário para girar a haste (spindle) imersa num fluido específico. De acordo com a faixa de viscosidade da amostra, seleciona-se a haste apropriado. Em seguida, a haste é mergulhada diagonalmente na amostra, que deve estar a uma temperatura estabilizada e livre de bolhas, até à marca (sulco) da haste, e o aparelho é nivelado. Após confirmar a ausência de bolhas próximas à haste, procede-se à leitura da viscosidade conforme o procedimento operacional do equipamento.
- Determinação por viscosímetro de orifício: consiste na medição do tempo de escoamento do fluido em comparação com a água. Utiliza-se um copo em formato de cone (copo Ford), com um orifício na base por onde o fluido escoar. O diâmetro do orifício é selecionado conforme a faixa de viscosidade que se deseja determinar.
- Determinação por viscosímetro capilar (Ostwald): envolve a medição do tempo de escoamento do fluido em comparação com a água. A força hidrostática do líquido impulsiona o seu fluxo através de um tubo capilar.

São vários os métodos utilizados para a determinação da viscosidade de um fluido, mas no laboratório utilizamos o viscosímetro rotativo IKA ROTAVISC LO-VI (Figura 15). De acordo com as especificações de cada produto são definidas hastes (spindles) e rotações por minuto (rpm) ideais. Subsequentemente, a haste é inserida até à marca indicativa de profundidade, dentro do copo de precipitação com o produto a analisar e aguardam-se 5 minutos para uma leitura estabilizada. Os resultados são expressos em mPa.s.



Figura 15 - Medição da viscosidade com um viscosímetro rotativo IKA ROTAVISC LO-VI.

2.2.5. Osmolaridade

A osmolaridade é uma medida que representa a concentração de um soluto numa solução. Ela é expressa em osmoles por litro (Osm/L) e indica o número de partículas que, numa solução, tem capacidade de gerar pressão osmótica, uma força que regula o movimento da água entre compartimentos através de membranas semipermeáveis. A osmolaridade desempenha um papel essencial em vários processos fisiológicos, especialmente no transporte da água e na manutenção do equilíbrio de fluidos no corpo humano. Em biologia, a osmolaridade dos líquidos corporais, como sangue e fluidos intracelulares, tem de ser rigorosamente controlada para garantir que células e órgãos funcionem corretamente (28,29).

A osmolaridade está relacionada à pressão osmótica, a força que resulta da diferença de concentração de solutos entre duas soluções separadas por uma membrana semipermeável. Uma osmolaridade alta gera maior pressão osmótica, o que faz com que a água se mova para equilibrar as concentrações de solutos. Portanto, na formulação de

DM injetáveis, é essencial que a osmolaridade seja adequada para evitar danos aos tecidos (28,29).

Para este ensaio utilizamos um osmómetro Löser type 7 (Figura 16). De acordo com o fabricante, devemos colocar a amostra num tubo de plástico, esta é arrefecida, por dispositivos semicondutores que ficam frios de um lado e quentes do outro quando uma corrente elétrica passa por eles. O lado frio arrefece a amostra enquanto o calor do lado quente dissipa-se no ar por convecção (30).

Num arrefecimento controlado, o processo de congelamento deve ser iniciado baixando uma agulha com cristais de gelo no tubo da amostra. O ponto de congelamento da amostra é alcançado. O método de início do congelamento é importante para a reprodutibilidade das medições. Mergulhar uma agulha com cristais de gelo na amostra oferece resultados mais precisos do que mexer com um fio constantemente submerso na amostra. Devido à correlação linear entre osmolalidade e ponto de congelamento, a medição do ponto de congelamento é uma determinação da osmolalidade. Osmoles descrevem a concentração de todas as partículas de soluto numa solução. A osmolaridade (osmoles/litro) é definida como o número de osmoles por unidade de volume da solução, enquanto a osmolalidade (osml/kg) é o número de osmoles de soluto por unidade de massa do solvente (31). A osmolalidade é independente da temperatura e do volume da solução. Os resultados são exibidos em mOsm/kg (30).



Figura 16 - Medição do valor de osmolaridade com um osmómetro Löser type 7 (30).

2.2.6. Controlo dos pré-embalados

Após a validação do produto por parte do controlo da qualidade, este está apto para realizar o enchimento. Para este ensaio será necessário utilizar o valor da massa volumétrica/densidade. De acordo com o Decreto-Lei n.º 29/2022, (16), o Decreto lei n.º 199/2008 de 8 de outubro (17) e a Diretiva 2007/45/CE do (18), e a instrução de trabalho interna, devemos registar no impresso interno toda a informação relativa ao produto, nomeadamente código, designação, tipo de embalagem, quantidade nominal e tamanho previsto do lote, antes de realizar a pesagem.

Conforme o tempo previsto para o enchimento do lote, deve-se efetuar o controlo em processo, considerando o início do equipamento, o meio do processo e o final. O número de amostras em cada controlo deve ser de 5 unidades.

O período de amostragem deverá cobrir a duração total do enchimento e ser ajustado ao tamanho do lote e à estabilidade do processo. As embalagens são pesadas e o valor da pesagem é registado no formulário interno. Efetua-se previamente a pesagem de 20

embalagens vazias (tara), numa balança calibrada, e os valores são registados no formulário interno.

Os resultados das medições devem ser inseridos na folha de Excel, preparada para o controlo dos pré-embalados e verificar-se a aprovação do lote.

O volume deverá ser igual ou superior à quantidade nominal definida para o produto.

Caso o volume seja inferior à quantidade nominal, avisar os colaboradores responsáveis pelo enchimento para que seja feito um novo ajuste ao equipamento e repetir o procedimento. Para calcular o volume da embalagem utiliza-se a equação apresentada pela Figura 17:

$$vol(mL) = \frac{m \text{ produto } (g)}{massa \text{ volumica média } (\frac{g}{mL})}$$

Figura 17 - Equação para o cálculo de volume das embalagens em processo de enchimento.

2.2.7. Determinação da estanquicidade da embalagem

De forma a garantir a barreira estéril é realizado um ensaio da determinação da estanquicidade da embalagem primária, que se destina a viais, seringas e ampolas, através do teste de penetração de um corante através de vácuo.

De acordo com a instrução de trabalho interna, cada lote de produto produzido sob a forma de viais, ampolas e seringas é sujeito a este ensaio, após o processo de esterilização. Assim recolhem-se 8 amostras de cada lote de viais, seringas ou ampolas, existindo já no laboratório 2 controlos, um positivo e um negativo. O controlo positivo são embalagens com defeito induzido, de forma a garantir que o corante consegue penetrar quando há falhas, enquanto o controlo negativo são embalagens completamente estanques. Colocam-se as embalagens dentro da câmara de vácuo, mergulhadas numa solução de azul de metileno 0,1%, previamente preparada (Figura 18 e 19). Em seguida, reduz-se

lentamente a pressão da câmara para -50 KPa (-0,05 MPa) e mantém-se a essa pressão durante 10 minutos. Passado esse tempo, restaura-se a pressão atmosférica e mantêm-se os produtos na solução por mais 30 minutos. Após esse tempo, abre-se a câmara, e lavam-se bem as embalagens com água purificada. De seguida abrem-se todas as embalagens para uma inspeção visual e verifica-se se no interior dos viais/seringas/ampolas existem vestígios de coloração azul, em comparação com os controlos positivos e negativos.

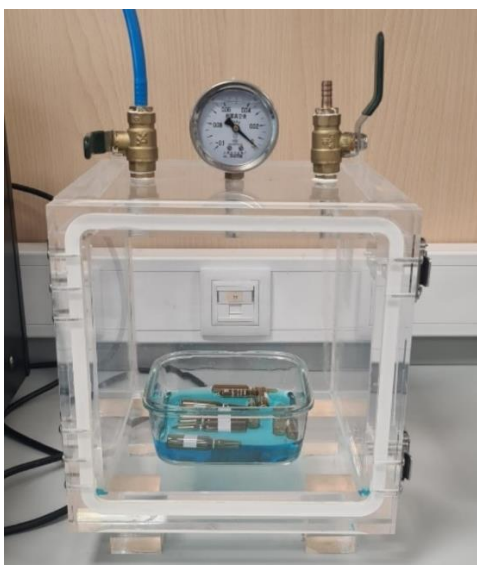


Figura 18 - Câmara de vácuo utilizada para ensaio de estanquidade com ampolas mergulhadas em solução de azul de metileno 0,1%.



Figura 19 - Ampolas mergulhadas em corante azul de metileno 0,1% sujeitas ao teste de estanquidade.

2.2.8. Determinação da carga microbiana

A determinação da carga microbiana tem como objetivo estimar a população de microrganismos viáveis em produtos que não são submetidos ao processo de esterilização. Para a determinação da carga microbiana foi utilizada a instrução de trabalho interna. Este ensaio é efetuado em câmara de fluxo laminar vertical com uma classificação ISO 5 segundo a norma ISO 14644, validada a cada 6 meses por entidade externa qualificada para o efeito.

Com uma micropipeta de 1000 μL , é colocado 1 mL do produto em placas de meio Tryptic Soy Agar (TSA) e Sabouraud CAF Agar (Frilabo) em triplicado (Figura 20). É necessário, também, colocar uma placa de cada meio de cultura para os controlos e para a monitorização do ar da câmara de fluxo laminar. Em seguida, as placas são encubadas em estufas, a 30-35°C para as bactérias (meio TSA) e 20-25°C para os fungos e leveduras, durante 5 e 7 dias (meio CAF), respetivamente. Passado esse tempo, realiza-se a contagem e a média do número de colónias que se desenvolveram, sendo os resultados expressos em unidade formadora de colónia (UFC/g ou UFC/mL).

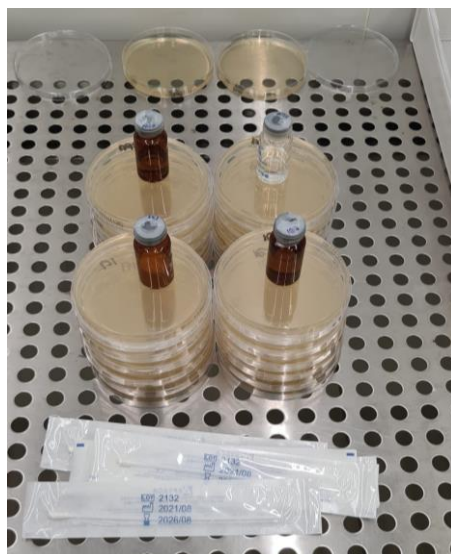


Figura 20 - Amostras de produto em vial para realizar o ensaio de carga microbiana na câmara de fluxo laminar.

2.3. MONITORIZAÇÃO DA CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL DAS SALAS CLASSIFICADAS (AR, SUPERFÍCIES E COLABORADORES)

A monitorização da contaminação ambiental tem como finalidade avaliar a contaminação microbiológica do ar e das superfícies e das salas classificadas, assim como nos fardamentos e nas mãos dos colaboradores. Este processo é realizado de acordo com a norma ISO 14644 e ISO 22716 (GMP). A amostragem é efetuada semanalmente nas salas classificadas em uso produtivo, abrangendo igualmente os colaboradores que nelas trabalham, de acordo com instruções de trabalho definidas. Adicionalmente, uma análise abrangente é conduzida mensalmente em todas as salas de produção, independentemente do seu estado de operação, incluindo as salas paradas. Esta abordagem sistemática permite identificar potenciais fontes de contaminação e implementar medidas corretivas adequadas, contribuindo assim para a manutenção de um ambiente produtivo seguro e eficaz.

2.3.1. Monitorização biológica do ar das salas classificadas

A monitorização da contaminação ambiental tem como finalidade avaliar a contaminação microbiológica do ar e das superfícies e das salas classificadas, assim como nos fardamentos e nas mãos dos colaboradores. Este processo é realizado de acordo com a norma ISO 14644 e GMP. A amostragem é efetuada semanalmente nas salas classificadas em uso produtivo, abrangendo igualmente os colaboradores que nelas trabalham, de acordo com instruções de trabalho definidas e já referidas acima (Tabela 2).

Tabela 2 - Identificação das diferentes salas classificadas, classificação ISO e GMP e respetiva análise de risco de contaminação para o produto

Sala	Classe ISO (GMP)	Análise de risco
Sala S01 – Airlock armazém (materiais áreas injetáveis)	ISO 8 (classe D)	Airlock de acesso de materiais à sala de produto já estéril – Área de baixo risco
Sala S02 – Airlock pessoal (embalagem secundária injetáveis)	ISO 8 (classe D)	Apenas para acesso de pessoas ao setor de embalagem – Área de baixo risco
Sala S03 – Airlock materiais (acesso à sala de enchimento injetáveis)	ISO 7 (classe C)	Área muito pequena, acesso a produto já estéril – Área de baixo risco
Sala S04 – Enchimento injetáveis	ISO 7 (classe C)	Não está a ser utilizada para enchimento, apenas para retirar o produto estéril. Amostragem suficiente em função da área de fabrico e do risco – Área de baixo risco.
Sala S05 – Airlock pessoal (acesso enchimento injetáveis)	ISO 7 (classe C)	
Sala S06 – Airlock pessoal (entrada enchimento injetáveis)	ISO 7 (classe C)	Área de circulação e acesso à área de enchimento – Área de médio risco
Sala S07 – Preparação injetáveis	ISO 7 (classe C) LAF – ISO 5 (Classe B)	De acordo com GMP anexo 1 para produtos estéreis, recomenda-se uma classe C (ISO 7) para preparação de soluções. LAF - classe ISO 5. É efetuado controlo com placas de sedimentação durante o processo produtivo.
Sala S08 – enchimento de seringas	ISO 7 (classe C) LAF PHARMA 2019.020 – ISO 5 (Classe B)	Enchimento de produto com esterilização terminal. Equipamento com LAF (ISO 5) - Área de médio risco.
Sala S09 – Circulação /produção	ISO 8 (classe D)	Sem permanência de produtos – baixo risco de contaminação, bom histórico – Área de baixo risco
Sala S11 – Airlock armazém (entrada matérias-primas)	ISO 8 (classe D)	Matérias-primas embaladas, sem perigo de contaminação - Área de baixo risco.
Sala S12 – Preparação/ semissólidos	ISO 8 (classe D)	Área de preparação. N.º de pontos reestruturado em função da área e risco – Área de potencial risco de contaminação.
Sala S13 – amostragem/ pesagens	ISO 7 (classe C) LAF – ISO 5 (Classe B)	Sala com câmara de fluxo laminar – classe B, Crítico para as pesagens de produto liofilizado. N.º de pontos em função da área e risco
Sala S14 – lavagens /área de semissólidos e tratamento de água	ISO 8 (classe D)	Área não crítica para o produto, não havendo permanência deste nesta área. Apenas controlo microbiológico

Sala S15 – Airlock pessoal (entrada produção)	ISO 8 (classe D)	
Sala S16 – Embalagem secundária	Não classificada	Produto embalado, com baixo risco de contaminação.
Sala A01 – Preparação e enchimento de seringas de plástico	ISO 8 (classe D)	Produtos de uso tópico – baixo risco para o utilizador do produto
Sala A02 – Preparação e enchimento de ampolas	ISO 8 (classe D)	Considerado médio risco dado que o produto tem esterilização terminal
Sala A03 – airlock materiais/pessoas (acesso salas de preparação e enchimento)	ISO 8 (classe D)	Zona de acesso, com período curto de permanência de produto ou pessoas – baixo risco
Sala A04 – circulação/ airlock acesso área cosmética	ISO8 (Classe D)	
Sala A05 – Amostragem/pesagens	ISO 8 (classe D)	Produto de utilização tópica pelo que é considerado de baixo risco
Sala A06 – Lavagens/ tratamento de água	ISO8 (Classe D)	Área apenas de suporte à produção. Sem produto
Sala C01 – Airlock de acesso (reator)	ISO8 (Classe D)	Zona de acesso – Baixo risco
Sala C02 – Sala do reator	ISO 8 (classe D)	Produto de utilização tópica pelo que é considerado de baixo risco
Sala C03 – Airlock de acesso (sólidos)	ISO8 (Classe D)	Zona de acesso – Baixo risco
Sala C04 – Sala de sólidos	ISO 8 (classe D)	Produto de utilização tópica pelo que é considerado de baixo risco.
Sala C05 – Airlock de acesso (líquidos)	ISO8 (Classe D)	Zona de acesso – Baixo risco
Sala C06 – Sala de líquidos	ISO 8 (classe D)	Produto de utilização tópica pelo que é considerado de baixo risco

A frequência de amostragem e o número de pontos de colheita por sala classificada estão definidas na Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência de análise de salas classificadas baseado nas classes ISO e GMP

Sala	Classe ISO (GMP)	Frequência de análise do ar	Nº amostras
Sala S01 – Airlock armazém (materiais áreas injetáveis)	ISO 8 (classe D)	Semanal	2 pontos de colheita
Sala S02 – Airlock pessoal (embalagem secundária injetáveis)	ISO 8 (classe D)	Semanal	1 ponto de colheita
Sala S03 – Airlock materiais (acesso à sala de enchimento injetáveis)	ISO 7 (classe C)	Semanal	1 ponto de colheita
Sala S04 – Enchimento injetáveis	ISO 7 (classe C)	Semanal	4 pontos de colheita
Sala S05 – Airlock pessoal (acesso enchimento injetáveis)	ISO 7 (classe C)	Semanal	1 ponto de colheita
Sala S06 – Airlock pessoal (entrada enchimento injetáveis)	ISO 7 (classe C)	Semanal	1 ponto de colheita
Sala S07 – Preparação injetáveis	ISO 7 (classe C) LAF – ISO 5 (Classe B)	Semanal	4 pontos de colheita com a LAF
Sala S08 – enchimento de seringas	ISO 7 (classe C) LAF (interior da máquina) – ISO 5 (Classe B)	Semanal	4 pontos de colheita com a LAF
Sala S09 – Circulação /produção	ISO 8 (classe D)	Semanal	3 pontos de colheita
Sala S11 – Airlock armazém (entrada matérias-primas)	ISO 8 (classe D)	Quinzenal	1 ponto de colheita
Sala S12 – Preparação/ semisólidos	ISO 8 (classe D)	Semanal	3 pontos de colheita
Sala S13 – amostragem/ pesagens	ISO 7 (classe C) LAF – ISO 5 (Classe B)	Semanal	2 pontos de colheita
Sala S14 – lavagens /área de semisólidos e tratamento de água	ISO 8 (classe D)	Quinzenal	1 ponto de colheita
Sala S15 – Airlock pessoal (entrada produção)	ISO 8 (classe D)	Quinzenal	1 ponto de colheita
Sala S16 – Embalagem secundária	Não classificada	Quinzenal	3 pontos de colheita

Sala A01 – Preparação e enchimento de seringas de plástico	ISO 8 (classe D)	Semanal	3 pontos de colheita
Sala A02 – Preparação e enchimento de ampolas	ISO 8 (classe D)	Semanal	4 pontos de colheita
Sala A03 – airlock materiais/pessoas (acesso salas de preparação e enchimento)	ISO 8 (classe D)	Semanal	1 pontos de colheita
Sala A04 – circulação/ airlock acesso área cosmética	ISO8 (Classe D)	Quinzenal	1 ponto de colheita
Sala A05 – Amostragem/pesagens	ISO 8 (classe D)	Semanal	1 ponto de colheita
Sala A06 – Lavagens/ tratamento de água	ISO8 (Classe D)	Quinzenal	1 ponto de colheita
Sala C01 – Airlock de acesso (reator)	ISO8 (Classe D)	Quinzenal	1 ponto de colheita
Sala C02 – Sala do reator	ISO 8 (classe D)	Semanal	3 pontos de colheita
Sala C03 – Airlock de acesso (sólidos)	ISO8 (Classe D)	Quinzenal	1 ponto de colheita
Sala C04 – Sala de sólidos	ISO 8 (classe D)	Semanal	2 pontos de colheita
Sala C05 – Airlock de acesso (líquidos)	ISO8 (Classe D)	Quinzenal	1 ponto de colheita
Sala C06 – Sala de líquidos	ISO 8 (classe D)	Semanal	2 pontos de colheita

É efetuada uma nova amostragem sempre que:

- Ocorra uma paragem prolongada na produção;
- Sejam efetuadas alterações no processo de limpeza e desinfeção;
- Seja efetuada a manutenção da unidade de tratamento de ar;
- Sejam atingidos com frequência os níveis de alerta (Tabela 4).

Relativamente à metodologia utilizada, são usados amostradores de ar de caudal regulável, calibrados por entidade externa anualmente, que são colocados no ponto a analisar, com uma placa de Petri sem tampa com o meio de cultura selecionado e inicia-se o programa de 100L/minuto de forma a permitir uma amostragem de 1000 litros em 10 minutos. Após o tempo de amostragem, retira-se a placa de Petri devidamente

identificada e coloca-se na estufa de incubação. Os meios de cultura são os utilizados para os ensaios anteriores: TSA para bactérias e savoraud CAF para fungos e leveduras; as placas também são incubadas durante 5 dias entre 30-35°C e 7 dias entre 20-25°C, respetivamente. Os resultados são expressos em número de UFC/m³. No caso de alguma avaria nos amostradores de ar pode-se recorrer ao método de sedimentação em placa (PS). As placas são colocadas nos respetivos pontos de colheita, abertas, durante 4 horas.

Tabela 4 - Limites de contaminação microbiológica das salas classificadas em nº UFC/m³ para ensaios realizados com amostrador de ar (A) e UFC por placa se o ensaio for realizado pelo método de sedimentação (PS)

Zona de amostragem	Classe	Limite de ação	Limite de alerta	Limite de aceitação
Salas S01, S02, S09, S11, S12, S14, S15, S16	ISO 8 (classe D)	150 UFC/m ³ (A) 75 UFC 4h (PS)	180 UFC/m ³ (A) 90 UFC 4h (PS)	200 UFC/m ³ (A) 100 UFC 4h (PS)
Salas A01, A02, A03, A04, A05 e A06				
Salas C01, C02, C03, C04, C05 e C06				
Salas S03, S04, S05, S06, S07, S08 e S13	ISO 7 (classe C)	50 UFC/m ³ (A) 25 UFC 4h (PS)	80 UFC/m ³ (A) 40 UFC 4h (PS)	100 UFC/m ³ (A) 50 UFC 4h (PS)
LAF S07 LAF S13 LAF PHARMA 2019.020 (S08)	ISO 5 (classe B)		5 UFC/m ³ (A) 2 UFC 4h (PS)	10 UFC/m ³ (A) 5 UFC 4h (PS)

2.3.2. Monitorização biológica das superfícies das máquinas e mesas de trabalho

Os locais de amostragem para análise foram escolhidos considerando o contacto com o produto, priorizando as áreas com maior risco de contaminação. Assim, foram definidos os seguintes pontos críticos:

- Zonas onde está permanentemente o operador;
- Superfícies de trabalho, incluindo máquinas e mesas onde os produtos são manipulados;

Adicionalmente, é realizada uma amostragem fora do plano estabelecido sempre que ocorrer uma das seguintes situações:

- Ocorrer uma paragem de longa duração na produção;
- Se pretenda testar a eficácia dos produtos de limpeza;
- Sejam efetuadas alterações no procedimento de limpeza e desinfeção;
- Sejam atingidos com frequência os níveis de alerta (Tabela 5).

Para realizar o ensaio, utiliza-se uma zaragatoa estéril, juntamente com uma solução de Ringer 25%, que foi previamente preparada e esterilizada pelo laboratório. A colheita é feita na superfície e/ou interior do equipamento que tenha contacto com o produto. Após isso, semeamos na superfície das placas de Petri, previamente identificadas com meio de cultura.

São utilizados dois meios de cultura diferentes: agar triptona de soja (TSA) e sabouraud CAF. Estes meios de cultura são destinados à pesquisa de bactérias e fungos e leveduras, respetivamente.

As placas devem ser incubadas durante 5 dias entre 30-35°C, para bactérias, e durante 7 dias entre 20-25°C para fungos e leveduras. Os resultados são expressos em nº de UFC por placa.

Tabela 5 - Limites de contaminação biológica das superfícies em nº UFC por placa.

Sala	Classe ISO (GMP)	Nível de alerta em UFC	Nível de ação em UFC	Limite de aceitação em UFC
Sala S04 – Máquina enchimento ampolas	ISO 7 (classe C)	15	20	25
Sala S07 – Preparação injetáveis	LAF - ISO 5 (Classe B)	-	-	1
	Máquina preparação injetáveis - ISO 6	-	5	10
Sala S08 – enchimento de seringas	ISO 7 (classe C)	-	-	1
Sala S12 – Preparação/ semissólidos	ISO 8 (classe D)	30	40	50
Sala S13 – amostragem/ pesagens	ISO 7 (classe C) LAF – ISO 5 (Classe B)	-	-	1
Sala S14 – lavagens /área de semissólidos e tratamento de água	ISO 8 (classe D)	30	40	50
Sala S16 – Embalagem secundária	Não classificada			
Sala A01 – Preparação e enchimento de seringas de plástico	ISO 8 (classe D)	30	40	50
Sala A02 – Preparação e enchimento de ampolas	ISO 8 (classe D)			
Sala A05 – Amostragem/pesagens	ISO 8 (classe D)			
Sala A06 – Lavagens/ tratamento de água	ISO 8 (Classe D)			
Sala C02 – Sala do reator	ISO 8 (classe D)			
Sala C04 – Sala de sólidos	ISO 8 (classe D)			
Sala C06 – Sala de líquidos	ISO 8 (classe D)			

2.3.3. Monitorização biológica dos fardamentos e mãos dos colaboradores

Para a avaliação da contaminação das mãos e fardamentos dos colaboradores, a colheita foi efetuada tal como para a monitorização das superfícies. Os locais de amostragem

foram escolhidos considerando a existência de maior risco de contaminação do produto e como indicador de higiene pessoal. Assim foram definidos os seguintes locais:

- Fardamento: touca, zona frontal da bata, axila esquerda e axila direita;
- Mãos: esquerda e direita.

Realiza-se uma nova amostragem sempre que:

- Os resultados estatísticos revelem uma tendência de aumento dos valores de ação;
- Sejam excedidos os níveis de aceitação (Tabela 6).

De referir que cada colaborador tem 5 fardamentos completos, um para cada dia da semana, sendo eles lavados e desinfetados semanalmente por uma entidade externa devidamente habilitada para o efeito. Importa também referir que todos os colaboradores têm formação em boas práticas de fabrico, de forma a serem continuamente sensibilizados para a correta colocação e troca dos fardamentos e correta desinfecção das mãos na periodicidade pré-definida.

As amostragens são feitas semanalmente durante o funcionamento normal da produção e de forma similar ao processo das superfícies. Como referido anteriormente, utiliza-se uma zaragatoa estéril mergulhada na Solução de Ringer 25% para cada ponto. As placas de Petri são semeadas e incubadas da mesma forma, tal qual as superfícies, as placas dirigidas ao crescimento de fungos e leveduras são incubadas entre 20-25°C, durante 7 dias e as destinadas à contagem de bactérias foram incubadas durante 5 dias entre 30-35°C.

Como referido anteriormente, os resultados são expressos em nº UFC por placa.

Tabela 6 - Limites de contaminação microbiológica dos fardamentos e mãos dos colaboradores em nº UFC por placa

Zona de amostragem	Nível de alerta	Nível de aceitação	Limite de aceitação
Fardas e mãos Salas ISO 8 (D) e ISO 7 (C)	50 UFC/placa	80 UFC/placa	100 UFC/placa
Fardas e mãos Sala ISO 5 (B)	-	-	5 UFC/ placa
Touca	-	-	100 UFC/placa
Axilas da farda	-	-	100 UFC/placa

Nota: Para os indicadores de higiene pessoal é apenas utilizado o limite de aceitação.

2.4. ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DA ÁGUA

As águas utilizadas na produção também devem ser analisadas, de modo a garantir os padrões adequados de qualidade dos produtos. O ensaio é feito de acordo com a Farmacopeia Europeia e a ISO 6222, que define o método para contagem de bactérias heterotróficas em água potável, de superfícies e águas tratadas, por meio de uma análise microbiológica. Como já foi referido anteriormente, a Mesosystem dispõe de água purificada e água ultrapura. Para este ensaio são previamente esterilizados a 121°C durante 15 minutos, todos os materiais que serão utilizados como: frascos de vidro para recolha da água, copos de filtração e uma pinça, que será utilizada para colocar as membranas filtrantes nos copos de filtração.

Para a recolha das amostras, pulverizamos com álcool o interior/exterior da torneira, abrimos a torneira e deixamos a água correr durante 1 minuto, só então coletamos pelo menos 300mL de água com um frasco de vidro estéril de 500 mL.

Devemos fazer a colheita da água de 3 pontos diferentes, e o ensaio inicia-se dentro da câmara de fluxo laminar, previamente ligada 1 hora antes. Para efeitos de controlo da contaminação do ar, são colocadas uma placa de TSA e uma placa de sabouraud CAF Agar, durante o tempo em que decorre a análise.

Filtramos 100mL de água de cada vez, utilizando 1 copo de filtração para cada ponto, e realizamos a análise em triplicado. Os copos são acoplados numa bomba que cria um vácuo facilitando a filtração (Figura 21).

Após a filtração, coloca-se a membrana filtrante numa placa do meio R2 Agar, que é um meio especialmente designado para promover o crescimento de microrganismos aeróbios, heterotróficos que estão adaptados a ambientes com poucos nutrientes, como a água, e incubamos as placas entre 30°C e 35°C durante 5 dias. Os resultados obtidos são

registados na folha de registo interno e são expressos em UFC/mL. Os limites de aceitação para a água purificada e ultrapura estão definidos na Tabela 7.

Tabela 7 - Limites de contaminação microbiológica da água em n° UFC (32,33)

Tipo de água	Limite de aceitação
Água purificada	≤ 100 CFU/mL
Água ultrapura	≤ 10 CFU/100mL



Figura 21 - Ensaio microbiológico realizado à água.

2.5. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

Os ensaios de estabilidade são feitos de acordo com a instrução de trabalho interna, que tem por base as normas ISO/TR 18811 – Cosmetics – Guidelines on the stability testing of cosmetic products e ASTM-F1980 - Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices. Na investigação e desenvolvimento de novos produtos, o controlo da qualidade realiza testes ao produto final com o objetivo de verificar a sua estabilidade, bem como a determinação do prazo de validade.

Os produtos a serem testados, antes de serem colocados na câmara de estabilidade (40°C e 60% de humidade) são analisados de acordo com a sua ficha técnica. Após terminar o tempo de ensaio na câmara de estabilidade (a duração de permanência do produto na câmara de estabilidade depende do prazo de validade que se quer dar ao produto), os produtos são novamente analisados de acordo com a sua ficha técnica e os resultados registados num relatório. Se o produto cumprir todas as especificações inscritas na sua ficha técnica é-lhe atribuído o correspondente prazo de validade. Deve ser sempre feito o ensaio em tempo real para confirmar o resultado do ensaio de estabilidade em condições aceleradas.

2.6. CONTROLO DA QUALIDADE DO PRODUTO FINAL

Após o produto ser embalado e loteado, antes de ser armazenado ou então separado para encomenda do cliente, é efetuado o controlo da qualidade no produto final, assegurando que as embalagens primária e secundária estão corretas, também se verifica a sua integridade e confirma-se o lote. Para a avaliação utiliza-se uma amostragem aleatória, de acordo com o plano de inspeção definido em instrução de trabalho baseado na norma ISO 2859, que poderá ser reduzido, normal ou apertado, de acordo com a tendência de resultados não conformes.

Caso seja detetada uma não conformidade durante o controlo, passa para inspeção apertada e em último caso, o lote deverá ser verificado a 100%.

Todos os produtos não conformes são devolvidos para a área da montagem para correção e os erros encontrados devem ser registados para uma posterior análise de melhorias/ações corretivas.

2.7. PRODUTO NÃO CONFORME

Após a análise do controlo da qualidade, os produtos podem ser considerados não conforme, neste caso são iniciadas as atividades de investigação “*out of specification*” (OOS). As OOS são separadas em 3 fases e servem para detetar o que possivelmente ocorreu para que o produto tivesse alguma alteração. Na Figura 22 pode-se visualizar o fluxograma com todas as fases da OOS. Primeiro é verificado o procedimento realizado pelo laboratório e se o mesmo cumpriu rigorosamente o processo, se os equipamentos estavam calibrados e limpos, se os reagentes utilizados estão conformes. Caso o erro esteja nesta fase, o ensaio é repetido e corrigido; caso o erro não seja encontrado, vamos para a fase 2. Na fase 2 verifica-se o procedimento realizado na produção, se o mesmo foi realizado da mesma maneira, se os equipamentos estavam limpos e calibrados; se detetado, o erro é corrigido; caso contrário, segue-se para fase 3 onde serão verificadas as matérias-primas e se possível se faz a correção ou então rejeita-se o lote e é produzido um novo lote.

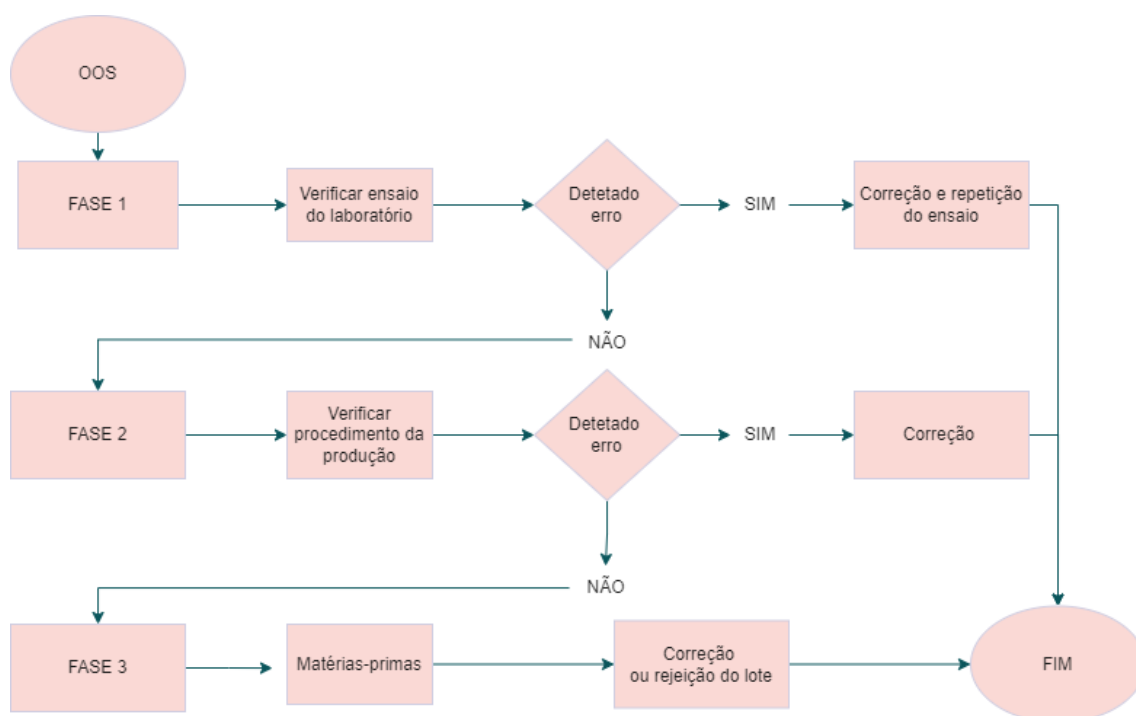


Figura 22 - Fluxograma de out of specification.

2.8. AMOSTROTECA

Após a inspeção do produto no armazém, o controlo da qualidade assume a responsabilidade de armazenar, pelo menos, uma unidade ou uma caixa de cada produto de cada lote na amostroteca. Este procedimento é fundamental para assegurar a rastreabilidade e acompanhamento contínuo dos produtos. A amostroteca funciona como um banco de amostras representativo de cada lote, permitindo que se mantenha um registo fiável da produção. Este procedimento é obrigatório tanto pelo regulamento europeu dos DM como pela ISO 22716 para os produtos cosméticos.

Este processo de armazenamento é crucial, pois possibilita a monitorização do comportamento dos produtos ao longo do tempo. Através da amostroteca, é possível realizar análises periódicas para verificar a manutenção das características originais, assegurando que o produto mantém a sua eficácia, segurança e qualidade, mesmo após longos períodos de armazenamento. Estas avaliações são especialmente relevantes em setores como o dos cosméticos e dispositivos médicos, onde a estabilidade dos ingredientes e a integridade das embalagens são fatores críticos.

Além disso, na amostroteca os produtos estão armazenados em condições ideais de temperatura e humidade. O controlo rigoroso destes parâmetros é essencial para prevenir a deterioração prematura dos produtos, assegurar a sua longevidade e atender às exigências regulamentares. Desta forma, o controlo da qualidade não só monitoriza o cumprimento dos padrões estabelecidos, como também protege a reputação da empresa, garantindo a satisfação dos consumidores e a segurança dos utilizadores finais.

CONCLUSÃO

O controlo da qualidade na produção de produtos cosméticos e dispositivos médicos é fundamental para garantir a segurança, eficácia e conformidade regulamentar dos produtos desenvolvidos. No setor dos produtos cosméticos, a qualidade dos ingredientes e processos de fabrico influenciam diretamente a eficácia dos tratamentos e a satisfação dos utilizadores. A implementação de um rigoroso sistema de gestão de controlo da qualidade na infraestrutura, controlo de matérias-primas, e nas várias fases da produção, de acordo com os planos de controlo, assegura que os produtos cumpram os padrões exigidos pelas normas nacionais e internacionais, garantindo a satisfação do cliente e proporcionando um diferencial competitivo para a empresa, consolidando a sua reputação no mercado.

No contexto dos dispositivos médicos, o controlo da qualidade ganha ainda mais relevância, uma vez que esses produtos possuem impacto direto na saúde e segurança dos utilizadores. Dispositivos médicos, especialmente os de classes mais elevadas, como o ácido hialurónico *crosslinked* (DM classe III injetável), exigem uma abordagem criteriosa desde a seleção das matérias-primas até aos processos de esterilização e embalagem. Garantir a rastreabilidade, a validação de processos de esterilização e a conformidade com as exigências regulamentares, é imprescindível para mitigar riscos e assegurar a eficácia dos tratamentos.

Dessa forma, um sistema de controlo da qualidade eficiente não apenas cumpre com os requisitos legais, mas também potencializa a inovação e a confiança nos produtos oferecidos. Empresas que adotam rigorosos padrões de controlo da qualidade estabelecem uma base sólida para o crescimento sustentável e para a criação de soluções cosméticas e médicas que tragam resultados seguros e eficazes aos utilizadores. A contínua atualização e aprimoramento dos processos de controlo são, portanto, essenciais para garantir que a

empresa permaneça competitiva e atenda às necessidades de um mercado em constante evolução.

REFERÊNCIAS

1. Herreros FOC, Moraes AMD, Velho PENF. Mesoterapia: uma revisão bibliográfica. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):96–101.
2. Prikhnenko S. Polycomponent mesotherapy formulations for the treatment of skin aging and improvement of skin quality. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:151–157.
3. Caruso MK, Roberts AT, Bissoon L, Self KS, Guillot TS, Greenway FL. An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(11):1321–1324.
4. Mesosystem - We are on top of medical cosmetics. [Internet]. [citado 23 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.mesosystem.com/>
5. Maia I, de Oliveira Salvi J. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: uma breve revisão. *Braz. J. Surg. Clin. Res*. 2018;23(2):135-139.
6. Yang B, Guo X, Zang H, Liu J. Determination of modification degree in BDDE-modified hyaluronic acid hydrogel by SEC/MS. *Carbohydr Polym*. 2015;131:233–239.
7. Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos.
8. Dispositivos médicos [Internet]. [citado 24 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos>
9. VII. Regras de classificação [Internet]. [citado 24 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regras-de-classificacao>
10. Portugal. Decreto lei nº69/2023 de 21 de Agosto. *Diário da República*. [Internet]. [citado 27 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/69-2023-220113533>
11. International Organization for Standardization. ISO 22716 - Cosmetics - Good Manufacturing Practices (GMP) - Guidelines on Good Manufacturing Practices. Geneva: ISO; 2007.
12. International Organization for Standardization. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Geneva: ISO; 2015
13. Vital MG. Desenvolvimento de revestimentos adequados para salas limpas [Internet] [Dissertação de Mestrado]. Braga: Universidade do Minho; 2022 [citado 25 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/88823>
14. International Organization for Standardization. ISO 9001:2015 - Quality management systems - Requirements. Geneva: ISO; 2015.

15. International Organization for Standardization. ISO 13485:2016 - Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes. Geneva: ISO; 2016.
16. Portugal. Decreto-Lei nº 29/2022 de 7 de abril. Diário da República [Internet]. [citado 27 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/29-2022-181756966>
17. Portugal. Decreto lei nº 199/2008 de 8 de outubro. Diário da República. 2015. [citado 27 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2008-156465087-156459401>
18. Diretiva 2007/45/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro de 2007 , que estabelece as regras relativas às quantidades nominais dos produtos pré-embalados, revoga as Directivas 75/106/CEE e 80/232/CEE do Conselho e altera a Directiva 76/211/CEE do Conselho [Internet]. OJ L 5 set 2007. Disponível em: <http://data.europa.eu/eli/dir/2007/45/oj/por>
19. David T Harvey. Modern analytical chemistry. 1ª Edição. Boston: McGraw-Hill; 2000.
20. Frank A. Settle. Handbook of instrumental techniques for analytical chemistry. 1ª Edição. New Jersey: Prentice Hall PTR; 1997.
21. Helmuth Galster. pH measurement: fundamentals, methods, applications, instrumentation. Weinheim: VCH; 1991.
22. Douglas A. Skoog, Stanley R. Crouch e F. James Holler. Princípios de Análise Instrumental. 7ª Edição. Philadelphia: Bookman; 2018.
23. Lage CSA. Ensaio de controlo de qualidade em sabões e sabonetes [Dissertação de Mestrado]. Braga: Universidade do Minho; 2015.
24. Eaton AD, Clesceri LS, Rice EW, Greenberg AE, Franson MAH. Standard methods for the examination of water and wastewater. 24ª Edição. Centennial Edition; 2023.
25. Akendengué Moussavou UP, Dutra VC. Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro; 2012.
26. Green DW, Perry RH. Perry's Chemical Engineers' Handbook. 9ª Edição. McGraw-Hill; 2018.
27. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos.pdf - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [citado 27 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>
28. Li P, Gan Y, Wang H, Xu Y, Li S, Song L, et al. Role of the ERK1/2 pathway in osmolarity effects on nucleus pulposus cell apoptosis in a disc perfusion culture. J Orthop Res. 2017;35(1):86–92.

29. Rasouli M. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. Clin Biochem. 2016;49(12):936–941.
30. Loser Micro-Digital Osmometer Type 7 [Internet]. [citado 27 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.camlab.co.uk/micro-digital-osmometer-basic-type-7>
31. Lau S, So VC. Osmolarity and partitioning of fluids. Anaesth Intensive Care Med. 2024;25(8):570–575.
32. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia. 11^a. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
33. International Organization for Standardization. ISO 6222:1999 – Water quality - Enumeration of culturable micro-organisms - Colony count by inoculation in a nutrient agar culture medium. Geneva: ISO; 1999.