

MESTRADO EM CONTROLO DA QUALIDADE

ESPECIALIZAÇÃO EM PRODUTOS DE COSMÉTICA E HIGIENE CORPORAL

Integração do Controlo da Qualidade no Fluxo de Produção de um Produto Cosmético

Ana Matilde Ventura Ferreira

M

2025



**Integração do Controlo da Qualidade no Fluxo de Produção
de um Produto Cosmético**

Ana Matilde Ventura Ferreira

**Relatório de Estágio do 2º Ciclo de Estudos Conducente ao
Grau de Mestre em Controlo da Qualidade**

Especialização em Produtos de Cosmética e Higiene Corporal

Trabalho realizado sob a orientação de:

Doutor Hugo Almeida e Prof. Doutora Maria Beatriz Oliveira

Outubro 2025

Resumo

O presente relatório de estágio representa o culminar do percurso formativo para obtenção do grau de Mestre em Controlo da Qualidade pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, permitindo um primeiro contacto com o ambiente empresarial.

O relatório apresenta as várias atividades desenvolvidas, assim como, os resultados obtidos durante o estágio curricular, realizado na Mesosystem, S.A, uma empresa fabricante e distribuidora de produtos cosméticos e dispositivos médicos, e está dividido essencialmente em cinco partes.

Inicialmente é feita uma pequena contextualização do local do estágio, a duração do mesmo e uma breve descrição das tarefas executadas. De seguida, é feita uma apresentação da empresa Mesosystem, S.A., onde é descrita a sua história e a missão para com os clientes, assim como a organização, instalações e certificações. A terceira parte relata de forma detalhada o fluxo de produção de um cosmético, desde o desenvolvimento da formulação até ao produto final, assim como procedimentos que garantem a rastreabilidade e conformidade legal. A quarta parte é referente ao controlo da qualidade realizado ao longo do processo produtivo, nomeadamente, a sua integração e papel fundamental nas várias etapas, desde a receção de matérias-primas à inspeção do produto final. É dada especial ênfase aos ensaios físico-químicos e microbiológicos, e de uma forma mais simplificada é mencionada a análise sensorial e o controlo da qualidade aos pré-embalados, embalados e produto final. Por fim, na quinta parte, é descrito de forma pormenorizada todo o processo, desde a ideia à execução prática, de um novo método de controlo à receção de materiais de embalagem, que ainda não estava em vigor na empresa, apesar da sua elevada relevância. Este método foi explorado e integrado no âmbito deste estágio curricular, sendo a principal responsável pelo desenvolvimento do método e documentação associada, ainda que sempre com orientação e revisão do trabalho pelo departamento de controlo da qualidade.

De forma geral, este relatório demonstra as tarefas necessárias até à obtenção de um produto cosmético com qualidade e segurança para os utilizadores, e como o controlo da qualidade, em ambiente empresarial é desenvolvido e integrado ao longo de todo o fluxo produtivo.

Palavras-chave: Mesosystem, S.A; Material de embalagem, Conformidade legal, Boas Práticas de Fabrico (BPF).

Abstract

This internship report represents the end of the academic path leading to the master's degree in quality Control at the Faculty of Pharmacy of the University of Porto, providing an initial contact with the industrial environment.

The report presents the various activities carried out, as well as the results obtained during the curricular internship conducted at Mesosystem, S.A., a company dedicated to the production of cosmetics and medical devices. It is essentially divided into five main sections.

Initially, a brief contextualization of the internship is provided, including its location, duration, and a concise description of the tasks performed. This is followed by an overview of Mesosystem, S.A., describing its history and mission towards clients, as well as its organizational structure, facilities, and certifications. The third section offers a detailed description of the cosmetic production process, from formulation development to the final product, including the procedures that ensure product traceability and legal compliance. The fourth section focuses on quality control throughout the production process, highlighting its integration and crucial role across all stages, from the reception of raw materials to the inspection of the final product. Particular emphasis is given to physicochemical and microbiological analyses, while the sensory analysis and quality control of pre-packaged, packaged, and finished products are addressed in a more simplified manner. Finally, the fifth section provides a detailed description of the entire process, from concept to practical implementation, of a new control method for the reception of packaging materials, which was not yet in place within the company despite its high relevance. This method was developed and largely implemented within the scope of the internship, with me being the primarily responsible for its development and for the creation of the associated documentation, under the guidance and supervision of the quality control department.

Overall, this report illustrates the steps required to obtain a cosmetic product that meets quality and safety standards for both users and operators, and how quality control in an industrial context is developed and integrated throughout the entire production process.

Keywords: Mesosystem, S.A.; Packaging Material; Legal Compliance; Good Manufacturing Practices (GMP).

Agradecimentos

Finalmente chegou o fim de uma grande etapa da minha vida, depois de muito esforço e sacrifício consigo fechar um ciclo com orgulho em mim e com plena consciência de que fiz tudo o que podia para o terminar com sucesso. Que este fim de ciclo seja o ponto de partida para um novo caminho, sempre com a certeza de que o caminho será aquilo que cultivamos diariamente, as opções que tomamos, as prioridades que definimos e as pessoas que nos acompanham. Assim, venho de coração cheio agradecer:

Aos meus pais por me permitirem seguir este percurso académico com toda a liberdade e por sem hesitação colocarem o meu futuro como prioridade.

À minha irmã e restante família que sempre acreditaram em mim, e me apoiaram incondicionalmente.

Ao meu namorado, João, que me acompanhou em todo o processo e que foi a força extra que eu precisava para concluir esta etapa. Pelo amor, companhia e por me fazer confiar que seria capaz em todos os momentos de dúvida.

Às minhas amigas de sempre, Lara, Mafalda, Andreia e Mariana, por me fazerem sentir compreendida, e por me inspirarem a ser melhor.

Ao meu orientador de estágio, Doutor Hugo Almeida, por toda a paciência, ajuda, orientação incansável e pelas oportunidades que me proporcionou, estarei eternamente grata.

À minha orientadora de estágio, Professora Doutora Beatriz Oliveira, por ser sempre tão prestável e atenciosa, e por toda a disponibilidade em ajudar.

A todos os colaboradores da Mesosystem, S.A., por me terem recebido de braços abertos, por me fazerem sentir integrada e por terem ajudado a tornar esta experiência melhor.

Índice

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR.....	1
1.2. OBJETIVO DO RELATÓRIO	2
2. APRESENTAÇÃO DA EMPRESA MESOSYSTEM, S.A.....	3
2.1 HISTÓRIA E MISSÃO DA EMPRESA	3
2.2 ESTRUTURA ORGANIZACIONAL.....	4
2.3. INFRAESTRUTURAS E LAYOUT DAS INSTALAÇÕES	7
2.3.1 Salas Classificadas	7
2.3.2 Sistema de Água.....	12
2.4 NORMAS IMPLEMENTADAS	13
2.4.1 ISO 9001: 2015 – Sistema de Gestão da Qualidade	14
2.4.2 ISO 13485:2016 – Dispositivos médicos - Sistema de Gestão da Qualidade	15
2.4.3 ISO 22716: 2007- Boas Práticas de Fabrico (BPF)	16
3. PROCESSO PRODUTIVO DE PRODUTOS COSMÉTICOS	17
3.1. DEFINIÇÃO DE PRODUTO COSMÉTICO	17
3.2 TIPOS DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS	18
3.2.1 Preparações Cutâneas Líquidas.....	19
3.2.2 Preparações Cutâneas Semissólidas	20
3.2.3 Preparações Cutâneas Sólidas	22
3.3. PRODUTOS COSMÉTICOS PRODUZIDOS NA MESOSYSTEM S.A.....	23
3.4. ETAPAS DO PROCESSO PRODUTIVO	24
3.4.1 Aprovação da Formulação	24
3.4.2 Produção a Granel.....	25
3.4.3 Embalamento Primário (Enchimento e Fecho)	25
3.4.4 Esterilização por Calor Húmido	27
3.4.5 Liofilização	28
3.4.6 Embalamento Secundário e Armazenamento	29
3.4.7 Rastreabilidade dos Produtos	30
4. CONTROLO DA QUALIDADE AO LONGO DO PROCESSO PRODUTIVO	32
4.1 CONTROLO À RECEÇÃO DE MATÉRIAS-PRIMAS.....	32
4.2 CONTROLO FÍSICO-QUÍMICO DO PRODUTO A GRANEL.....	33
4.2.1 Determinação do pH	34
4.2.2 Determinação da Massa Volúmica	36
4.2.3 Determinação da Osmolalidade.....	37
4.2.4 Determinação da Viscosidade	38
4.3 ANÁLISE SENSORIAL	40
4.4 CONTROLO MICROBIOLÓGICO.....	42

4.4.1 Monitorização Microbiológica do Produto a Granel	42
4.4.2 Monitorização Microbiológica ao Sistema de água.....	45
4.4.3 Monitorização Microbiológica Ambiental (Ar e Superfícies).....	47
4.4.4 Monitorização Microbiológica aos Operadores (Mãos e Fardamento)	52
4.5. CONTROLO DA QUALIDADE AOS PRÉ-EMBALADOS, EMBALADOS E PRODUTO FINAL.....	54
4.5.1 Controlo do Volume	54
4.5.2 Controlo da Estanquicidade.....	57
4.5.3 Controlo ao Produto Final	58
4.6 AMOSTROTECA	58
5. IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROCESSO DE CONTROLO À RECEÇÃO DE EMBALAGENS	59
5.1 OPORTUNIDADE DE MELHORIA E IMPORTÂNCIA DA SUA INTEGRAÇÃO	59
5.2 ETAPAS DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROCESSO DE CONTROLO À RECEÇÃO DE EMBALAGENS	60
5.3 APLICAÇÃO PRÁTICA E INTEGRAÇÃO NO FLUXO DE PRODUÇÃO.....	66
6. CONCLUSÃO.....	68
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
8. ANEXOS.....	79

Índice de Figuras

Figura 1. Organograma da Mesosystem, S. A.....	6
Figura 2. Sistema de Purificação de Água. A- Filtração; B- Lâmpada UV; C- Osmose Inversa; D- Sistema de armazenamento e distribuição; E- Destilação.....	13
Figura 3. Tipos de formulações cosméticas.....	19
Figura 4. Exemplo de um relatório de ciclo da autoclave.	28
Figura 5. Processo de Liofilização.	29
Figura 6. Produto final após processo de acondicionamento.	30
Figura 7. Exemplo de lote de um produto.	31
Figura 8. Eléttrodo de prata /cloreto de prata.	34
Figura 9. Eléttrodo Combinado de Vidro.....	35
Figura 10. Osmómetro Löser type 7	38
Figura 11. Viscosímetro Rotativo de Agulha, IKA Rotavisc lo-vi	40
Figura 12. Metodologia por espalhamento para inoculação de meio de cultura em placa de Petri.....	43
Figura 13. Análise microbiológica a amostras de água, através do método de filtração por membrana.....	46
Figura 14. Amostrador de ar de caudal regulável para monitorização microbiológica do ar.	49
Figura 15. Excerto da folha de excel criada para os pontos de inspeção definidos por categoria.	62

Índice de Tabelas

Tabela 1. Limite máximo permitido de concentração total de partículas para cada classificação (A-D). (5).....	8
Tabela 2. Classes ISO por concentração de partículas (4).	9
Tabela 3. Limites microbiológicos para produtos cosméticos (96).	44
Tabela 4. Limites de aceitação microbiológicos estabelecidos para o controlo microbiológico da água potável, água purificada (PW) e ultrapura (WFI) (15,105).	47
Tabela 5. Nível de alerta, nível de ação e limites de aceitação estabelecidos para o controlo microbiológico do ar (5).....	50
Tabela 6. Nível de alerta, nível de ação e limites de aceitação estabelecidos para o controlo microbiológico das superfícies, expressos em UFC, por placa (5).	52
Tabela 7. Nível de alerta, nível de ação e limites de aceitação estabelecidos para o controlo microbiológico das superfícies, expressos em UFC, por placa de sedimentação (5).....	54
Tabela 8. Número de amostragens a executar de acordo com o tamanho de lote produzido.	55
Tabela 9. Erros máximos admissíveis (EMA), de acordo com a quantidade nominal do pré-embalado analisado (44).	56
Tabela 10. Amostragem para um nível de inspeção normal (II) (123).....	66

Abreviaturas

BPF – Boas práticas de fabrico

CoA – Certificado de Análise

CPSR – Relatório de Segurança do produto cosmético

FDS – Ficha de dados de segurança

INCI – Nomenclatura Internacional dos ingredientes cosméticos

ISO – Organização internacional de normalização

IT – Instrução de Trabalho

OMS – Organização Mundial de Saúde

PW – Água Purificada

TSA – Ágar Trypticase de soja

UFC – Unidades formadoras de colónias

UTAS – Unidades de tratamento de ar

UV – Ultravioleta

WFI – Água Ultrapura (water for injections)

1. Introdução

1.1. Contextualização do Estágio Curricular

O presente relatório é relativo ao estágio curricular realizado no âmbito do Mestrado em Controlo da Qualidade com especialização em Produtos de Cosmética e Higiene Corporal.

O estágio curricular decorreu na empresa Mesosystem, S.A, em São Félix da Marinha, Gaia. A empresa atua na área da cosmética médica, representando assim uma oportunidade fundamental na aplicação prática dos conhecimentos obtidos ao longo do mestrado, permitindo a minha integração num contexto empresarial e mais prático.

O estágio teve a duração de 6 meses, em tempo integral, de setembro de 2024 a março de 2025. O estágio deu-me a oportunidade de desenvolver atividades no departamento de produção e no departamento de controlo da qualidade da empresa. De setembro a novembro acompanhei todas as fases do processo produtivo de cosméticos, desde a preparação de diferentes formulações cosméticas à realização de todas as atividades de fabrico. No tempo restante, acompanhei o departamento de controlo da qualidade na realização de ensaios de controlo da qualidade às matérias-primas, em ensaios físico-químicos das formulações a granel, ensaios microbiológicos e controlo do produto pré-embalado e testes de estabilidade. Ainda, realizei tarefas de monitorização biológica das salas classificadas (ar e superfícies) e monitorização biológica dos colaboradores (mãos e fardamento). Por fim, tive um papel fundamental no desenvolvimento e implementação de um novo processo de verificação da conformidade na receção de matérias-primas (embalagens), no qual estive envolvida em todas as etapas, desde a criação de instruções de trabalho, fichas de especificações, definição de planos de controlo, amostragem e elaboração de um fluxograma de processo até à sua aplicação prática.

Num primeiro momento, acompanhei a equipa, observando todas as funções e progressivamente fui integrando as atividades de forma prática e autónoma. A minha integração inicial no departamento da produção deu-me um conhecimento mais alargado e fundamental para a posterior aplicação do controlo da qualidade no fluxo de produção, tendo sido relevante para compreender o ciclo completo do produto e os pontos críticos de controlo, permitindo-me assim uma aprendizagem completa do controlo da qualidade e da sua importância.

1.2. Objetivo do Relatório

Este relatório tem como objetivo introduzir e relatar as atividades desenvolvidas ao longo estágio curricular desenvolvido em contexto empresarial na Mesosystem, S.A, destacando a integração do controlo da qualidade no fluxo de um produto cosmético. Para tal, numa fase inicial é feita uma descrição da empresa, assim como do processo produtivo para contextualização das atividades realizadas. O relatório pretende demonstrar a aplicação do controlo da qualidade nas várias fases do processo, bem como o meu contributo pessoal na otimização de procedimentos internos.

2. Apresentação da Empresa Mesosystem, S.A

2.1 História e Missão da Empresa

A Mesosystem, S.A, é uma empresa portuguesa fabricante de produtos cosméticos, dispositivos médicos e equipamentos destinados a tratamentos estéticos, fundada em 2006 pela Dr^a. Ana Casas. A empresa funciona em articulação com uma empresa congénere Meso system S.A Espanha e outra designada MCGP,S.A. A Mesosystem S.A Portugal concentra-se no design, desenvolvimento, fabrico e distribuição de produtos cosméticos e dispositivos médicos. Por sua vez, a Meso system S.A Espanha e a MCGP, S.A. dedicam-se em exclusivo à comercialização. A estruturação da cadeia comercial e de distribuição encontra-se totalmente centralizada na Mesosystem S.A Portugal, pelo que todos os produtos e equipamentos comercializados saem desta empresa.

A empresa tem um crescente foco na área de investigação para desenvolver fórmulas inovadoras, adaptando-se às necessidades e tendências do setor cosmético, com elevado foco no cliente e qualidade do produto. Deste modo, também investe continuamente em parcerias com as universidades, centros de investigação e outras empresas. Tem como objetivo criar soluções avançadas para o cuidado da pele e desenvolver cosméticos médicos de alta performance, distinguindo-se pela sua qualidade, segurança e resultados desde o primeiro tratamento (1). A empresa assegura conformidade com todas as regulamentações, incluindo as boas práticas de fabrico e investe em certificações não obrigatórias que reforçam a confiança dos clientes.

A Mesosystem, S.A é detentora de 4 marcas, sendo estas, MCCM Medical Cosmetics, Mccosmetics, MS Mesopharma e Mesocross. Além disso, também comercializa “marcas brancas” para outras empresas que pretendem vender os produtos como marca própria. No entanto, nestes casos, é o cliente que define e personaliza o design da embalagem. A rede global de distribuidores permite já atingir cerca de 94 países, em todos os continentes (1).

A empresa possui mais de 1000 referências, que inclui cosméticos e dispositivos médicos (1). Os produtos desenvolvidos são maioritariamente para uso profissional, especialmente os produtos formulados para mesoterapia (2). Estes produtos têm diversas finalidades, desde aplicações clínicas para reduzir a celulite e gordura localizada, como para o rejuvenescimento da pele e tratamento de melasma. E, ainda oferece alguns equipamentos de última geração para os tratamentos profissionais. Outros produtos, como cremes hidratantes e protetores solares

podem ser utilizados diretamente pelo consumidor, normalmente para aplicações pós- tratamento (1).

2.2 Estrutura Organizacional

A Mesosystem, S.A possui uma estrutura organizacional, que permite otimizar a eficiência e a coordenação entre os diferentes departamentos, assegura o desenvolvimento, produção e comercialização dos produtos cosméticos e dispositivos médicos e garante a qualidade dos mesmos. Segundo o organograma definido pela empresa, **(Figura 1)**, no topo da hierarquia está a direção executiva/gestão de topo, da qual é responsável a Dr^a Ana Casas, que define estratégias e toma decisões corporativas, além de supervisionar várias operações e departamentos. Ainda na gestão de topo, colabora o setor jurídico, que assegura a conformidade das operações com as leis e regulamentos definidos, um consultor estratégico que ajuda a implementar planos e a otimizar processos, além de auxiliar a direção na tomada de decisões. Um revisor oficial de contas e um consultor clínico também fazem parte do topo da hierarquia. Abaixo da direção executiva, estão os vários departamentos, todos eles com um supervisor, especializados em funções específicas que garantem o funcionamento da empresa.

O departamento de compras, responsável pela aquisição dos materiais para manter o fluxo produtivo e os departamentos de marketing e de comercialização para promoção dos produtos e gerenciar as vendas, respetivamente, são de elevada importância, assim como o departamento administrativo e financeiro. O departamento de produção assegura o planeamento, organização e execução de todas as etapas de fabrico dos produtos cosméticos, o seu pré-embalamento e obtenção do produto final. O departamento de produção tem como objetivo preparar os produtos de forma eficiente e segura, com qualidade e rastreabilidade, sem riscos para o consumidor. O departamento da gestão da qualidade é responsável pela garantia e controlo da qualidade. A garantia da qualidade tem como foco prevenir eventuais problemas, ao monitorizar o sistema de gestão da qualidade e ao garantir conformidade com as normas implementadas. A gestão das auditorias internas e externas também é da responsabilidade deste departamento, assim como validação de processos e equipamentos, análise de não conformidades, entre outros. O técnico do controlo da qualidade acompanha o processo produtivo e faz um controlo desde a receção das matérias-primas até à verificação do produto final, através da realização de ensaios físico-químicos e microbiológicos, assim como

monitoriza as condições ambientais das salas classificadas e dos operadores. De forma geral, desempenha um papel fundamental na deteção de não conformidades, promovendo, assim uma melhoria contínua dos processos e produtos, e permitindo à empresa manter a confiança dos clientes. O departamento de investigação e desenvolvimento é o setor que tem como principal missão investigar novos ingredientes e tecnologias e ao mesmo tempo desenvolver novas formulações adequadas às tendências do mercado e às necessidades dos consumidores. Entender o organograma da empresa é importante para facilitar a comunicação e planear mudanças, como por exemplo, implementação de novos processos.

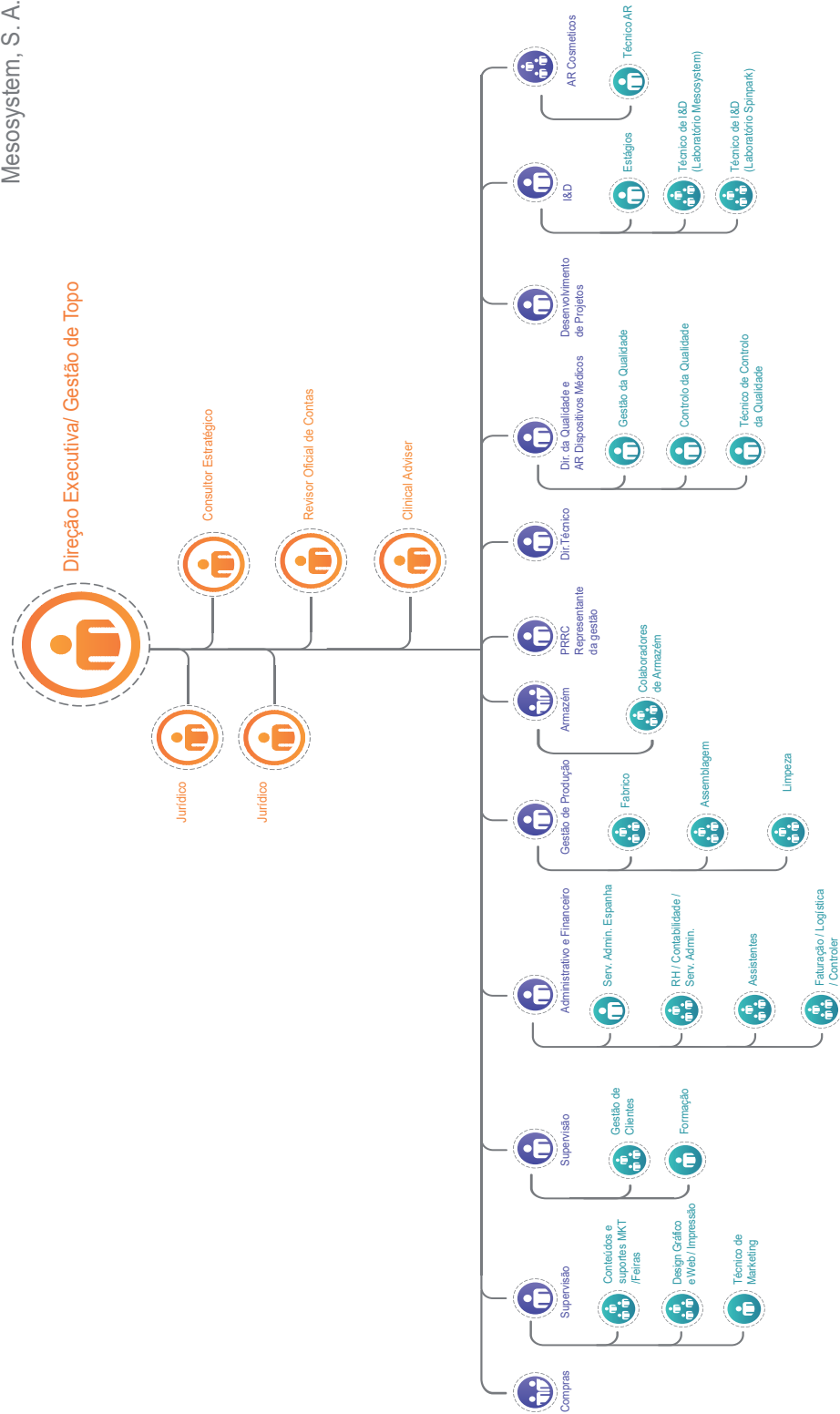


Figura 1. Organograma da Mesosystem, S. A

2.3. Infraestruturas e Layout das Instalações

A Mesosystem, S.A dispõe de infraestruturas bem definidas e organizadas, de forma a garantir processos produtivos eficientes. As infraestruturas principais estão localizadas em São Félix da Marinha, onde se encontra a unidade de produção. O layout destas instalações foi projetado para permitir um fluxo contínuo e otimizado, tanto dos colaboradores como dos materiais, de forma a minimizar contaminações cruzadas e a garantir a rastreabilidade. As instalações da unidade de produção incluem uma área destinada aos dispositivos médicos e uma área destinada aos cosméticos. Esta separação física é devida ao facto dos dispositivos médicos seguirem a norma ISO 13485:2016, e o fabrico destes apresentar requisitos mais rigorosos e exigirem um controlo mais apertado das condições ambientais das salas. No entanto, existem áreas comuns a estas, nomeadamente a área de receção de matérias-primas e os corredores de acesso aos às antecâmeras (3).

2.3.1 Salas Classificadas

Em ambas as áreas de produção existem salas classificadas, isto é, salas com ambientes controlados, nas quais a concentração de partículas de ar, temperatura, humidade, pressão diferencial, entre outros fatores são rigorosamente monitorizados e mantidos dentro de limites pré-estabelecidos. A classificação ISO é definida tendo em conta a concentração de partículas no ar pela ISO 14644-1:2015 e as boas práticas de fabrico (BPF), definem a classe (A a D) (**Tabela 1**). A classificação ISO pode ir de ISO classe 1 a ISO classe 9 (**Tabela 2**) (4,5).

Tabela 1. Limite máximo permitido de concentração total de partículas para cada classificação (A-D). (5)

Grau	Limites máximos para partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ (em repouso)	Limites máximos para partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ (em operação)	Limites máximos para partículas $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ (em repouso)	Limites máximos para partículas $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ (em operação)
A	3 520	3 520	Não especificado ^a	Não especificado ^a
B	3 520	352 000	Não especificado ^a	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Não predeterminado ^b	29 300	Não predeterminado ^b

Notas:

(a) A classificação incluindo partículas de $5 \mu\text{m}$ pode ser considerada quando há tendências históricas.

(b) No grau D, a predeterminação dos limites máximos de partículas, quando em operação, não é necessária. O responsável é que estabelece estes limites com base numa avaliação de risco e no histórico de resultados.

Tabela 2.Classes ISO por concentração de partículas (4).

<	Concentrações máximas permitidas (partículas/m ³) para partículas iguais ou superiores aos tamanhos indicados abaixo ^a					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 ^b	d	d	d	d	e
2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9 ^g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

Notas:

a) Todas as concentrações na tabela são cumulativas, ou seja, para a Classe ISO 5, as 10 200 partículas indicadas para 0,3 µm incluem todas as partículas iguais ou superiores a este tamanho.

b) Estas concentrações irão exigir volumes de amostragem de ar grandes para classificação. Pode ser aplicado um procedimento de amostragem sequencial;

c) Os limites de concentração não se aplicam a esta região da tabela devido à concentração muito elevada de partículas.

d) Limitações estatísticas e de amostragem para partículas de concentrações muito baixas tornam a classificação inadequada.

e) As limitações na recolha de amostras tanto para partículas em baixas concentrações como para tamanhos superiores a 1 µm tornam a classificação neste tamanho inadequada, devido a possíveis perdas de partículas no sistema de amostragem.

f) Para especificar este tamanho de partícula associado à Classe ISO 5, o descritor de macropartículas M pode ser adaptado e utilizado em conjunto com pelo menos outro tamanho de partícula.

g) Esta classe só é aplicável no estado em operação.

A temperatura e a humidade definidas para todas as salas classificadas são $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ e 30-70% de humidade e a diferença de pressão deve ser no mínimo de 10 pascal, entre salas com classificações diferentes e entre salas classificadas e salas não classificadas. Todos estes dados são recolhidos ao minuto e controlados pelas UTAS (unidades de tratamento de ar). A empresa utiliza o software Akivision que permite recolher, a cada minuto, e armazenar estes dados, facilitando a monitorização continua dos parâmetros e permite detetar imediatamente casos em que há um desvio dos limites estabelecidos, identificando-os com um alarme (5).

Estas salas são necessárias para a produção e enchimento dos produtos e são salas com superfícies lisas, com poucas reentrâncias e material de construção adequado para dificultar a acumulação de partículas e microrganismos, facilitando a correta limpeza e desinfeção. As portas de entrada e saída não abrem simultaneamente e há uma pressão positiva entre estas salas e salas adjacentes de classificação diferente, permitindo um fluxo de ar unidirecional. A limpeza e desinfeção das salas é também muito importante, sendo feita de forma a prevenir contaminações e inclui um controlo microbiológico das superfícies para garantir a eficácia do programa de desinfeção. Este usa diferentes desinfetantes, que são alterados periodicamente para combater a resistência dos fungos e bactérias (5). Ainda de forma a prevenir contaminações, o número de colaboradores em contacto com as salas deve ser reduzido ao mínimo possível e estes devem receber formação em BPF devido aos altos padrões de higiene pessoal e limpeza. Os operadores devem usar a farda fornecida pela empresa de forma correta, devem lavar e desinfetar as mãos sempre que necessário e de acordo com um procedimento descrito, trocar de luvas regularmente, relatar quaisquer condições de saúde que possam introduzir um risco microbiano ao produto e não utilizar itens que representem riscos físicos como relógios, brincos e não devem ter unhas pintadas. O fardamento deve ser adequado à classificação da sala na qual o operador vai trabalhar. Em salas não classificadas e salas ISO 8 (classe D), é obrigatório o uso de bata, touca, proteção de calçado, luvas e máscara no caso de terem barba e/ou bigode. Em salas com uma classificação ISO 7 (classe C) ou ISO 5 (classe B) é obrigatório um fato completo, com touca, cogulas e máscara (5).

Os equipamentos de fabrico e enchimento existentes nas salas são manuseados por operadores qualificados e com formação prévia, tanto formação em BPF, assim como

formação prática para manusear os equipamentos corretamente e com segurança. Cada sala possui um portefólio com descrição detalhada das regras de higiene e fardamento, procedimento de limpeza das instalações, instruções de operação dos equipamentos presentes na sala, planos de manutenção preventiva e corretiva, regras de transporte do produto, procedimentos de controlo da qualidade durante o processo produtivo e do produto final, e ainda folhas de registo para que o operador possa documentar as atividades desenvolvidas na sala, desde horário, equipamento utilizado, produto produzido e respetivo lote, assim como o registo da limpeza e desinfeção do equipamento utilizado. Todos os equipamentos recebem manutenções periódicas de forma a evitar avarias e/ou variações no seu funcionamento que possam interromper o processo de fabrico (5).

Na área classificada reservada aos dispositivos médicos existem salas com a classificação ISO 7 (classe C) que incluem as salas dos reatores, salas de enchimento e embalagem primário, sala de pesagens de matéria-prima e sala de lavagens. Existem ainda salas com câmara de fluxo laminar, sendo nessa área a classificação ISO 5 (classe B) para a pesagem das diferentes matérias-primas. Na área reservada aos produtos cosméticos existem salas com a classificação ISO 8 (classe D) que incluem salas de formulações sólidas e líquidas e salas de reatores. O acesso dos colaboradores às salas classificadas é feito através de antecâmaras que permitem a transição entre áreas com diferentes níveis de classificação. Estas antecâmaras funcionam como barreiras físicas que têm como objetivo minimizar a entrada de partículas e contaminação microbiológica provenientes de áreas com menor classificação ou sem classificação. Permitem controlar fluxos de ar e pressão diferencial, e em alguns casos, dependendo da classe da área seguinte, permitem troca de vestuário. Existem também antecâmaras de transferência para fluxo de materiais, através das quais se fazem chegar material de embalagem e matéria-prima necessária (5). As salas/ áreas não classificadas são áreas em que não há contacto direto com o produto, e, portanto, não estão sujeitas a requisitos tão rigorosos, uma vez que são áreas não exigem condições assépticas ou de baixo nível de concentração de partículas no ar. Estas incluem, vestuários de acesso ao layout de fabrico dos produtos cosméticos, corredores de circulação externos às áreas classificadas, armazéns de produto a granel e produto final, armazéns de embalagem e áreas de embalagem secundário (5).

2.3.2 Sistema de Água

A empresa dispõe de um sistema de água que é essencial para a preparação dos produtos e, dependendo da sua aplicação, a qualidade da água necessária difere. Para a produção de produtos cosméticos e dispositivos médicos não injetáveis é utilizada água purificada (PW); para a preparação de dispositivos médicos injetáveis (DM classe III) é utilizada água ultrapura (WFI) (6–8). A água potável que abastece o tratamento da PW e WFI é proveniente da rede pública. A qualidade da água potável é regida pelas diretrizes da organização mundial de saúde (OMS), pelo decreto-lei nº 69/2023 de 21 de Agosto padrões e de acordo com a Organização Internacional para Padronização (ISO). A monitorização da qualidade da água potável é realizada por uma entidade externa de forma periódica, uma vez que podem ocorrer mudanças ambientais, sazonais ou de abastecimento (9). A produção de PW é feita através uma filtração, com um filtro progard, seguida de um sistema de osmose inversa e por fim de uma desinfecção por radiação ultravioleta (UV). A radiação ultravioleta (200-280 nm) atua ao impedir a replicação de microrganismos por destruição de componentes celulares. Assim, contribui para a desinfecção microbiológica e prevenção de formação de biofilmes(10–12). A osmose inversa consiste num processo físico-químico no qual a água é forçada, através de alta pressão, a atravessar uma membrana semipermeável, isto permite separar a água de compostos orgânicos e inorgânicos e de partículas em suspensão (8,13). A água purificada fica num sistema de armazenamento e distribuição. Este sistema é devidamente preparado para dificultar a proliferação microbiana e nova contaminação após o tratamento, para tal, os materiais em contacto com a água são de plástico e aço inoxidável e o próprio sistema é monitorizado e desinfetado com uma frequência pré-definida de 84 dias (8,13). A água circula através de um sistema fechado de abastecimento em anel, que abastece continuamente as salas classificadas. A água purificada através do mesmo sistema chega a um equipamento de destilação, o qual permite obter a WFI (**Figura 2**). A destilação é um processo no qual a água é aquecida até entrar em ebulição, de seguida o vapor de água sobe através de uma coluna e os compostos não voláteis como sais, metais pesados, endotoxinas e microrganismos são retidos na fase líquida e descartados. Por fim, há condensação, obtendo-se água com elevada pureza química e microbiológica (14). Executar a validação dos sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água constitui uma exigência essencial das BPF, assegurando que os processos atendem aos padrões de qualidade e segurança estabelecidos, para tal, procede-se a manutenções periódicas definidas e a qualidade da água é verificada regularmente em pontos de colheita previamente definidos (13,15). Na farmacopeia europeia (11ª edição) estão descritos os parâmetros físico-químicos e microbiológicos a analisar na água purificada, assim como o

limite de endotoxinas, bem como os métodos de análise que devem ser utilizados (15). Na Mesosystem S.A., a água é analisada em 4 pontos de amostragem, que incluem 3 pontos com água purificada e 1 ponto com água ultrapura. As amostras são analisadas ao nível da condutividade ($\mu\text{S}/\text{cm}$), resistividade ($\Omega\cdot\text{m}$), pH, níveis de metais pesados e nitratos, dureza e carga microbiana (UFC/ml).

A condutividade e resistividade são registadas diariamente através da informação apresentada no ecrã do sistema de osmose inversa. Os ensaios microbiológicos são executados pelo técnico de controlo da qualidade semanalmente, por métodos que serão detalhados mais a frente neste relatório. Os restantes parâmetros são realizados por uma entidade externa (3).



Figura 2. Sistema de Purificação de Água. A- Filtração; B- Lâmpada UV; C- Osmose Inversa; D- Sistema de armazenamento e distribuição; E- Destilação.

2.4 Normas Implementadas

Uma norma ISO é um documento emitido pela International Organization for Standardization que tem como objetivo assegurar a qualidade, eficiência e segurança de produtos, serviços e sistemas, bem como a padronização do controlo da qualidade dos mesmos (16).

A Mesosystem, SA, não sendo exceção à regra e como parte do seu rigoroso controlo da qualidade, respeita as normas ISO que são devidas à sua atividade, tendo certificações ISO 9001:2015, ISO 13485:2016 e ISO 22716:2007.

2.4.1 ISO 9001: 2015 – Sistema de Gestão da Qualidade

O termo qualidade é bastante subjetivo, com cada pessoa ou organização a ter a sua perceção da mesma. Existem imensas definições de qualidade dadas por pessoas ou organizações, Philip Crosby por ex. definiu quatro princípios absolutos para a qualidade (16):

- A qualidade tem de ser definida relativamente a conformidade com requisitos, não se é “bom”;
- O sistema para garantir a qualidade é a prevenção, não a inspeção;
- O padrão de desempenho tem de ser 0 defeitos e não “quase” sem defeitos;
- A qualidade é medida pelo Custo de Não-Conformidade (PONC), e não através de índices.

A ISO 9001:2015 define os requisitos essenciais para a implementação de um sistema de gestão da qualidade eficiente, com foco na satisfação do cliente, na melhoria contínua e na otimização dos processos, sendo aplicável a qualquer organização, independentemente da sua natureza, dimensão ou do portfólio de produtos e serviços

Fundamentada nos princípios de gestão da qualidade descritos na ISO 9000, esta norma define os seguintes princípios:

- Foco no cliente - oferecer a melhor experiência ao cliente, atendendo às suas necessidades e consequentemente aumentar os níveis de fidelização;
- Liderança - assegurar que a gestão define e comunica claramente os objetivos e valores da organização, criando um ambiente harmonioso e motivador, onde colaboradores se sintam envolvidos e qualificados para contribuir eficazmente para o alcance dos resultados;
- Comprometimento das pessoas - garantir o envolvimento, motivação e confiança dos colaboradores, promovendo uma comunicação eficaz e a valorização da força de trabalho, de modo que todos se sintam parte integrante do sucesso da organização e contribuam para a melhoria contínua do SGQ;

- Abordagem por processos - compreender e definir todos os processos internos e as suas interligações, através da criação de um mapa de processos, de modo a identificar lacunas, otimizar recursos e explorar oportunidades de melhoria;
- Melhoria Contínua - promover a adaptação constante da organização às mudanças do mercado, eliminando erros de forma imediata, explorando oportunidades e otimizando processos, com o envolvimento de todas as partes e através de uma postura proativa orientada para a criação de maior valor para o cliente;
- Toma de decisões baseada em evidências - fundamentar as decisões da organização em indicadores sólidos e auditorias, através de métodos eficientes e transparentes de recolha de dados que envolvam todas as partes interessadas;
- Gestão das relações - investir nas relações com as partes interessadas, criando parcerias sólidas que permitam melhorar o produto/serviço, garantir preços competitivos e prazos de entrega mais curtos, fortalecendo a marca e potenciando o crescimento do negócio.

A aplicação desta norma na Mesosystem, S.A, reflete-se numa redução de desperdícios e erros operacionais, através de uma definição clara de procedimentos, responsabilidades e indicadores de desempenho. A certificação transmite ainda uma imagem de confiança aos clientes e consumidores finais, para além de facilitar a padronização de processos e a formação de novos colaboradores. Fomenta-se ainda a cultura de melhoria contínua através da aplicação do Plan Do Check Act (presente na abordagem por processos) e da análise sistemática de dados, nomeadamente através de auditorias internas e *feedback* de clientes (17).

Por ter uma característica estrutural, a ISO 9001: 2015 serve de base na integração de outras normas específicas da área de atividade da empresa, como a ISO 13485: 2016 e a ISO 22716: 2007 no caso da Mesosystem, S.A.

2.4.2 ISO 13485:2016 – Dispositivos médicos - Sistema de Gestão da Qualidade

Como mencionado anteriormente, a ISO 13485: 2016 é uma das normas às quais a Mesosystem, S.A obedece. Esta norma é especificamente direcionada à indústria de dispositivos médicos e integra-se em todas as fases do ciclo de vida do produto, abrangendo desde a conceção e produção até à distribuição. A sua aplicabilidade exige

uma padronização de processos, bem como uma gestão de risco de modo a identificar, avaliar e mitigar riscos relacionados à segurança e eficácia dos dispositivos (18).

Ao nível da conformidade regulamentar global, esta norma alinha-se com requisitos regulamentares de várias regiões e serve de base para certificações, como a marcação CE na Europa. Essencial para a segurança, a documentação detalhada e o rastreamento completo dos produtos são um ponto essencial da ISO 13485: 2016 que apresenta como benefícios (18):

- Conformidade legal e acesso a mercados globais - garantir a conformidade regulamentar internacional, facilitando o acesso a novos mercados e ampliando as oportunidades de negócio;
- Garantia de qualidade e segurança do produto - assegurar a conformidade e a segurança dos dispositivos médicos, reforçando a confiança dos clientes e das autoridades reguladoras;
- Redução de riscos e custos - minimizar falhas e desperdícios através de processos controlados, reduzindo custos operacionais e riscos de não conformidade;
- Eficiência operacional - otimizar os processos internos, promovendo maior produtividade e melhoria contínua em todas as etapas do sistema de gestão;
- Vantagem competitiva - reforçar a credibilidade da empresa no mercado, diferenciando-a pela qualidade e conformidade dos seus produtos;
- Melhores relações com fornecedores - fortalecer a parceria com fornecedores certificados, garantindo uma cadeia de fornecimento mais fiável e eficiente;
- Promoção da harmonização internacional - facilitar o reconhecimento global dos produtos, simplificando processos regulamentares e promovendo a integração nos mercados internacionais.

A implementação da ISO 13485: 2016 na Mesosystem demonstra um compromisso em cumprir com padrões legais e regulamentares para a sua operação, fortalecendo a confiança dos consumidores, fornecedores e autoridades (19).

2.4.3 ISO 22716: 2007- Boas Práticas de Fabrico (BPF)

A norma internacional que descreve as Boas Práticas de Fabrico (BPF) para produtos cosméticos é a ISO 22716: 2007, que tem como objetivo assegurar a qualidade dos mesmos, através da identificação e minimização de riscos para o fabricante e para o consumidor(3).

As BPF assentam em cinco principais requisitos (3):

- Sistema de Gestão da Qualidade e Organização - garantir uma gestão da qualidade eficiente por meio de uma equipa qualificada e de processos estruturados, assegurando a execução correta das atividades e a manutenção de documentação atualizada;
- Instalações e Equipamentos - garantir a integridade dos produtos através de instalações adequadas, equipamentos devidamente calibrados e mantidos, e um rigoroso controlo da higiene e acessos;
- Produção e Gestão de Materiais - garantir o controlo da qualidade ao longo de todo o processo produtivo, desde a escolha das matérias-primas até ao produto final, envolvendo fornecedores e parceiros num sistema de gestão estruturado e eficiente;
- Reclamações e Recolhas - garantir uma resposta rápida e eficaz a reclamações ou desvios, através de procedimentos definidos e planos de contingência que assegurem a continuidade e a qualidade do produto;
- Melhoria Contínua - promover a melhoria contínua através da atualização das práticas de fabrico, incorporando inovações científicas e resultados de auditorias para identificar oportunidades e corrigir não conformidades;

Através da implementação da ISO 22716: 2007 na Mesosystem, S.A, é possível garantir que os produtos foram fabricados sob condições controladas e cumprem as especificações estabelecidas, permitindo a sua chegada ao consumidor com segurança e qualidade (3).

3. Processo Produtivo de Produtos Cosméticos

3.1. Definição de Produto Cosmético

As definições de “produto cosmético”, bem como os regulamentos e classificações, baseiam-se nas funções do produto, nas partes do corpo onde é aplicado, no modo de aplicação, nas indicações de uso, nas alegações e na perceção dos consumidores (20). Em Portugal, os produtos cosméticos devem seguir o Decreto-Lei n.º 23/2025, de 19 de março, que assegura a execução, no ordenamento jurídico nacional, do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro de 2009 (21). O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., é o organismo do Governo, sob tutela do Ministério da Saúde, responsável pela avaliação,

autorização, regulamentação e controlo dos medicamentos de uso humano, bem como dos produtos de saúde, nomeadamente dispositivos médicos e cosméticos, garantindo a sua segurança e qualidade para a proteção da Saúde Pública (22,23).

De acordo com o Regulamento (CE) n.º 1223/2009, um “produto cosmético” engloba qualquer substância ou mistura concebida para contacto com as superfícies externas do corpo humano (epiderme, sistema capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas da cavidade oral, com a finalidade principal ou exclusiva de os limpar, perfumar, alterar a aparência, proteger, conservar ou corrigir odores corporais. A qualificação de um produto como cosmético exige uma avaliação individual, considerando todas as características do produto (24).

Os produtos cosméticos podem incluir: cremes, emulsões, loções, géis e óleos para a pele, máscaras faciais, bases com cor (líquidas, pastas, pós), pós de maquilhagem, pós de higiene, sabonetes, sabonetes desodorizantes, perfumes, águas de colónia, produtos para banho e duche (sais, espumas, óleos, géis), depilatórios, desodorizantes e antitranspirantes, tintas para o cabelo, produtos para ondular, alisar e fixar o cabelo, produtos para modelação, lavagem (loções, pós, champôs), condicionadores (loções, cremes, óleos), produtos de cabeleireiro (loções, lacas, brilhantinas), produtos para barbear (cremes, espumas, loções), maquilhagem e desmaquilhantes, produtos para aplicação nos lábios, cuidados com os dentes e a boca, cuidados e maquilhagem das unhas, higiene íntima externa, produtos para bronzamento ao sol e sem sol, produtos para branqueamento da pele e produtos antirrugas (24).

3.2 Tipos de Formulações Cosméticas

Os produtos cosméticos estão disponíveis em diferentes tipos de formulações, que podem ser categorizadas em alguns grupos básicos, designados por formas farmacêuticas, com base nas suas propriedades físicas, como líquidas, semissólidas e sólidas. A forma do produto corresponde à forma física final da mistura de ingredientes que compõem o produto. Estas formas são maioritariamente condicionadas pelas propriedades dos ingredientes, como a solubilidade em água e em óleo, assim como a miscibilidade quando combinados, sendo seleccionadas em função da sua aplicação (25).

As formulações líquidas incluem soluções, emulsões e suspensões. Uma formulação sólida consiste em fragmentos sólidos secos ou em materiais cerosos comprimidos numa forma solidificada, incluindo pós (compactados ou soltos), cápsulas e sticks. Já uma formulação semissólida apresenta maior viscosidade do que os líquidos e menor do que os sólidos,

podendo ser facilmente deformada, e inclui cremes, pomadas, pastas e géis (25) (**Figura 3**)

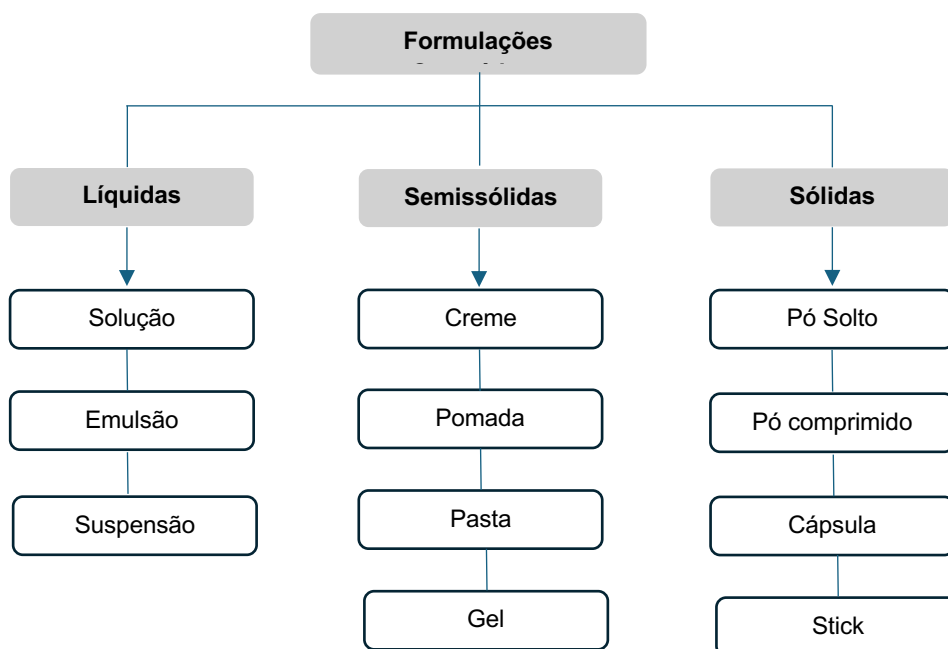


Figura 3.Tipos de formulações cosméticas.

3.2.1 Preparações Cutâneas Líquidas

As preparações cutâneas líquidas correspondem a formulações de viscosidade variável, que se aplicam para um efeito local ou externo das substâncias ativas. Estas podem corresponder a soluções, emulsões ou suspensões (25).

A solução é um líquido homogêneo que contém uma ou mais substâncias químicas dissolvidas num solvente (26). As soluções podem ser aquosas, como por exemplo, muitos champôs, desmaquilhantes de olhos e sabonetes líquidos. As soluções hidroalcoólicas contêm uma mistura de água e álcool como veículo; exemplos incluem laca para o cabelo, colutórios, loções pós-barbear e tónicos faciais. Os solventes podem ser orgânicos, como no caso dos removedores de verniz, ou oleosos, como nos óleos de banho ou óleos pré-depilatórios(25).

A emulsão é um sistema bifásico, composto por pelo menos dois líquidos imiscíveis, sendo que um deles, designado por fase interna se encontra disperso no outro, denominado fase externa ou contínua (27). Estas formulações são geralmente estabilizadas através da

utilização de agentes emulsionantes. Deste modo, uma emulsão contém três ingredientes essenciais: a fase oleosa, a fase aquosa e o agente emulsionante. Distinguem-se dois tipos principais de emulsões: óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O). Numa emulsão óleo em água (O/A), o óleo encontra-se disperso na água sob a forma de gotículas, sendo a água a fase externa. Já nas emulsões água em óleo (A/O), a fase aquosa encontra-se dispersa, sob a forma de pequenas gotículas, numa fase oleosa contínua (27–29).

A suspensão consiste numa forma farmacêutica líquida contendo partículas sólidas dispersas num meio líquido (26). Existem três tipos de suspensões: aquosas, hidroalcoólicas e anidras. Tal como as emulsões, as suspensões são termodinamicamente instáveis (25). Entre os vários tipos de preparações cutâneas líquidas destacam-se os champôs e as espumas cutâneas. Os champôs são maioritariamente líquidos, podendo, em alguns casos, apresentar-se sob a forma semissólida. Estes são formulados para serem aplicados no couro cabeludo e subsequentemente enxaguados com água. Os champôs apresentam, geralmente, tensioativos, que se classificam como aniônicos, catiónicos, não iónicos ou anfotéricos. Os tensioativos catiónicos são utilizados como condicionadores, uma vez que a queratina capilar apresenta carga negativa, pelo que um tensioativo com carga positiva possui maior afinidade, contribuindo para suavizar o cabelo. Os tensioativos aniônicos constituem um bom componente de limpeza do cabelo, enquanto os tensioativos não iónicos e anfotéricos são frequentemente utilizados como tensioativos secundários, atuando como estabilizadores de espuma e agentes viscosificantes (25). A espuma é um sistema heterogéneo em que o gás constitui a fase interna, estando disperso numa fase externa que pode ser líquida ou sólida. Contudo, no caso das espumas cosméticas é mais frequente a utilização de uma fase externa líquida (30).

3.2.2 Preparações Cutâneas Semissólidas

As preparações cutâneas semissólidas apresentam um aspeto homogéneo e podem conter um ou mais ingredientes ativos dispersos num excipiente adequado, como emulsionantes, agentes que aumentam a viscosidade, agentes antimicrobianos, antioxidantes ou agentes estabilizantes. Tais preparações podem assumir diferentes formas, como cremes, géis, pomadas ou pastas, sendo concebidas para promover a libertação localizada ou transdérmica das substâncias ativas, além de exercerem ação emoliente e protetora. (31). Os cremes correspondem a preparações multifásicas compostas por fases oleosa e aquosa. Durante o processo de fabrico, as fases imiscíveis são misturadas a altas temperaturas, originando preparações homogéneas. Para a sua estabilização, devido à

presença de duas fases distintas, é adicionado um tensioativo, também designado por agente emulsionante. O agente emulsionante é um anfipático, isto é, possui uma parte polar e outra não polar, tendo assim afinidade tanto para a água como para os lípidos, o que permite a formação de micelas. Os cremes podem ser classificados em dois grupos principais: cremes hidrofóbicos e cremes hidrofílicos. A fase externa dos cremes hidrofóbicos é lipofílica, e os agentes emulsionantes são do tipo água em óleo (A/O), como a lanolina, os ésteres de sorbitano e os monoglicéridos. Nos cremes hidrofílicos, a fase externa é aquosa, sendo os agentes emulsionantes do tipo óleo em água (O/A), como os sabões de sódio ou de trietanolamina, os álcoois gordos sulfatados e os polissorbatos (32,33).

Os géis são preparações homogêneas que apresentam uma fase líquida no interior de uma matriz tridimensional, constituída por agentes gelificantes apropriados. Podem também ser definidos como dispersões coloidais com uma fase externa sólida. Estas preparações podem ser classificadas em dois grupos distintos: géis hidrofóbicos e géis hidrofílicos. Os géis hidrofóbicos (oleogeles) possuem geralmente como excipientes parafina líquida com compostos polietilénicos ou óleos gordos gelificados pela sílica coloidal ou sabões de alumínio ou de zinco. Os géis hidrofílicos contêm, geralmente, como excipientes água, glicerina e propilenoglicol, sendo gelificados com agentes adequados, tais como amidos, derivados de celulose e silicatos de alumínio e magnésio (25,33).

As pomadas consistem num excipiente monofásico que permite a dispersão de substâncias sólidas ou líquidas (33). Em alguns casos, as pomadas e os cremes podem ser muito semelhantes, contendo os mesmos compostos, como acontece nas pomadas absorventes de água e nos cremes lipofílicos, a diferença entre ambos reside apenas nas proporções das fases. Os cremes apresentam cerca de 50% de fase aquosa e 50% de fase lipofílica, enquanto as pomadas contêm uma pequena quantidade de água e uma elevada proporção de substâncias absorventes de água (26).

As pomadas podem ser classificadas em três grupos principais: pomadas hidrofóbicas (lipofílicas), que não conseguem absorver quantidades significativas de água e que utilizam como excipientes hidrocarbonetos insolúveis em água, como parafina dura, mole ou líquida, óleos vegetais, gorduras animais, ceras, glicérides sintéticos e polialquilsiloxanos; pomadas emulsionantes com a água, que podem absorver grandes quantidades de água e possuem normalmente um excipiente gordo hidrofóbico no qual é incorporado um agente A/O, como a lanolina, álcoois de lanolina, ésteres de sorbitano, monoglicéridos ou álcoois gordos, podendo também ser emulsões A/O que permitem a incorporação adicional de

soluções aquosas; e pomadas hidrofilicas, que possuem excipientes miscíveis com a água, como misturas de polietilenoglicóis líquidos e sólidos (macrogóis) (33,34).

As pastas são preparações cutâneas semissólidas que contêm grandes quantidades de pós insolúveis finamente dispersos no excipiente, geralmente em proporções não inferiores a 20%. As pastas são, em regra, menos gordurosas, mais absorventes e mais rígidas do que as pomadas, devido à elevada quantidade de pó presente na formulação. Algumas pastas consistem numa fase única, como a pectina hidratada, enquanto outras apresentam uma consistência espessa e rígida, não fluindo à temperatura corporal. As pastas podem ser hidrofóbicas, quando preparadas com excipientes hidrofóbicos como vaselina, parafina líquida, óleos vegetais, lanolina, ceras e silicones; ou hidrofílicas, quando formuladas com excipientes hidrofílicos como gelatina glicerinada, amido glicorado, pectina, metilcelulose ou misturas de água e glicerina (33).

3.2.3 Preparações Cutâneas Sólidas

As preparações cutâneas sólidas consistem em partículas sólidas secas misturadas e/ou comprimidas entre si, ou em materiais cerosos que solidificam numa forma característica (31). As formas sólidas incluem pós soltos, pós compactados, sticks e cápsulas. Os pós são misturas de ingredientes secos e finamente divididos. Podem ser classificados em dois grupos principais: pós soltos e pós compactados. Os pós soltos são misturas de diferentes substâncias sólidas secas que fluem livremente (25). Esta forma de dosagem é utilizada em alguns produtos de maquilhagem, incluindo pós faciais minerais, *blushes* e algumas sombras de olhos, bem como em pós de talco para bebé e sais de banho. Os pós compactados são obtidos através da compressão de uma mistura de pós soltos. São muito utilizados em sombras de olhos, pós faciais, pós de acabamento e *blushes* (25). A cápsula é uma forma sólida constituída por uma cápsula externa e um recheio. No setor cosmético, as cápsulas são sempre de gelatina mole e contêm no seu interior um ingrediente líquido oleoso. Exemplos incluem pérolas de óleo de banho e cápsulas de sérum antienvhecimento. O stick é uma forma sólida composta por ceras e uma menor quantidade de óleos, geralmente preparada em formato cilíndrico. Esta forma sólida é utilizada em produtos de cuidados pessoais, como desodorizantes/antitranspirantes e protetores solares, bem como em produtos de maquilhagem, como batons, lápis de lábios, sticks de sombras, *eyeliners*, *blushes* em lápis e corretores (1,25,31).

3.3. Produtos Cosméticos Produzidos na Mesosystem S.A

A empresa dispõe de uma gama diversificada de produtos cosméticos, que podem ser divididos em duas linhas distintas, uma linha profissional e uma linha “homecare”. A linha profissional é desenvolvida para ser aplicada por profissionais qualificados, como dermatologistas ou esteticistas, uma vez que são produtos mais complexos e necessitam de protocolos de aplicação rigorosos no momento da aplicação. Esta gama inclui produtos com fórmulas avançadas e equipamentos de aplicação clínica. A mesoterapia representa uma das principais áreas de atuação, com produtos específicos para tratamentos faciais, capilares e corporais (1). De entre os quais se podem encontrar preparações cutâneas líquidas, nomeadamente, soluções, que podem ser apresentadas em vials ou ampolas. A empresa desenvolve soluções cosméticas com várias aplicações, por exemplo, para retardar o envelhecimento da pele, reduzir hiperpigmentação, marcas de acne e rugas, aumentar a firmeza, elasticidade e luminosidade da pele, proteger contra o stress oxidativo, reduzir gorduras localizadas, flacidez, celulite e queda capilar (1). Para uso profissional, existem ainda uma larga gama de *peelings*, com a forma de solução ou gel, e também possuem diversas aplicações. Alguns dos *peelings* formulados pela Mesosystem, S.A. têm ação revitalizante e rejuvenescedor da pele, outros são indicados especialmente para peles hiperpigmentadas, peles maduras, sensíveis secas ou oleosas e acneicas, com o intuito de reduzir as imperfeições resultantes. Outros *peelings* têm ação esfoliante, o que permite uma limpeza mais profunda da pele, com remoção das impurezas. Estes produtos são muitas vezes comercializados em formato de packs, que incluem toda a linha necessária para um tratamento específico, e podem conter: a solução ou cocktail, *peeling*, máscara e creme hidratante (1).

A Mesosystem S.A., desenvolve também várias preparações sólidas, liofilizados, na forma de pó compacto, a partir da remoção da água de uma solução ou suspensão, de forma a preservar os componentes ativos de forma estável (35,36).

Existem ainda uma gama de produtos essenciais para uso profissional, que inclui várias preparações cutâneas semissólidas, nomeadamente pastas, pomadas e cremes faciais hidratantes para peles secas, irritadas, sensíveis, reativas, com queimaduras solares. Cremes corporais para massagens reafirmantes, redução de celulite, gordura localizada e flacidez. Cremes caloríficos, que ajudam a facilitar a eliminação de toxinas, gorduras e retenção de líquidos. E ainda, cremes regeneradores, pós-*peelings* e para proteção solar (1).

A linha homecare é destinada ao consumidor final, num contexto de cuidado diário e que normalmente, complementa os tratamentos realizados anteriormente pelo profissional.

Desta forma, são produtos mais simples, seguros, de fácil aplicação que incluem maioritariamente géis e sérums para limpeza da pele e cremes hidratantes com aplicações específicas, tendo em conta o tratamento efetuado. Também inclui máscaras faciais hidratantes, champôs, *peelings* e sprays para uso capilar, com aplicações ao nível da oleosidade e que visam melhorar a microcirculação, revitalizar folículos capilares, melhorar a aparência e saúde do cabelo (1).

3.4. Etapas do Processo Produtivo

3.4.1 Aprovação da Formulação

Os produtos cosméticos, antes de passarem à produção em larga escala, devem assegurar que cumprem certos padrões de segurança, eficácia e consistência. Ainda na fase de desenvolvimento do produto, realizada pelo departamento de investigação e desenvolvimento, os novos produtos passam por ensaios de segurança, estabelecidos pelo regulamento (CE) nº1223/2009, que requer provas de que o produto cosmético é seguro para uso humano nas condições normais ou previsíveis de utilização (24). É preparado um Relatório de Segurança do Produto Cosmético (CPSR), incluindo perfis toxicológicos, análises de exposição e revisão da formulação final, visando garantir a segurança do produto (37). A formulação passa também por um controlo da qualidade que consiste na verificação das matérias-primas, ensaios físico-químicos e microbiológicos, antes de ser autorizada para comercialização (22). Dependendo da formulação, os ensaios podem incluir: medição do pH, viscosidade, análise de textura, osmolaridade, avaliação da aparência, odor e ensaios de estabilidade em condições aceleradas (38). No ensaio de estabilidade em condições aceleradas, o produto é colocado numa câmara de estabilidade, em condições de temperatura e humidade adversas (40°C e 60% humidade), permitindo prever o prazo de validade do produto, sem esperar o tempo real necessário (39). A fim de avaliar a capacidade do conservante em impedir a contaminação microbiológica durante a vida útil do produto, torna-se obrigatório realizar o teste de eficácia do conservante (challenge test) (40). A verificação das alegações do produto é outro componente essencial do controlo da qualidade, sendo obrigatório fundamentar afirmações como “antienvelhecimento”, “hidratante” ou “proteção UV” com dados científicos relevantes(41,42). Para além das avaliações instrumentais, que podem envolver estudos *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*, os produtos acabados são testados em voluntários para confirmar a compatibilidade com a pele e mucosas, bem como a aceitabilidade cosmética (38).

3.4.2 Produção a Granel

Após todos estes processos de aprovação da fórmula do produto, é possível passar à produção dos produtos em larga escala. Este processo, rigorosamente controlado e documentado, inicia-se com a seleção das matérias-primas necessárias. Estas são previamente inspecionadas, na receção, pelo controlo da qualidade, e armazenadas. São pesadas numa área específica para esse efeito, isto é, uma área com uma câmara de fluxo laminar existente numa sala classificada, e com recurso a balanças calibradas. Cada matéria-prima é pesada individualmente de acordo com a formulação pretendida. As matérias-primas são de seguida misturadas com o equipamento apropriado, como reatores ou agitadores. De seguida, o produto é armazenado em tanques, devidamente fechados e identificados com o nome do produto e respetivo código interno, nº da ordem de fabrico, quantidade (kg), lote, validade e condições especiais de armazenamento, quando aplicável. O tanque recebe uma etiqueta de aprovação, ou não, pelo técnico do controlo da qualidade, após o controlo físico-químico do produto e verificação da sua conformidade com os parâmetros previamente estabelecidos, nomeadamente, o pH, densidade, viscosidade, osmolaridade, cor, aspeto e cheiro. O produto é mantido em quarentena, na área destinada para o efeito, até verificação pelo técnico do controlo da qualidade. Se o produto não estiver dentro dos parâmetros adequados, o lote é identificado e a não conformidade é comunicada ao departamento do controlo da qualidade para decisão se o produto é rejeitado e feito novamente ou em alguns casos, retrabalhado. A matéria-prima que não foi utilizada após pesagem, regressa ao armazém na sua embalagem original corretamente fechada e identificada. De seguida, procede-se ao embalamento primário dos produtos (3).

3.4.3 Embalamento Primário (Enchimento e Fecho)

A embalagem primária, que estabelece contacto direto com o produto, é normalmente utilizada previamente serigrafada, isto é, com toda a informação legal e regulamentar requerida impressa, de acordo com o tipo de material e produto correspondente (43). Em alguns produtos, em vez de serigrafia, é utilizada uma etiqueta onde a mesma informação regulamentar está presente. Em ambos os casos, é efetuada a aprovação da rotulagem pelo departamento do controlo da qualidade. O mesmo se aplica às embalagens secundárias. O processo de embalamento primário, ou enchimento, é feito em salas com classe ISO 8, com equipamentos apropriados, de acordo com a tipologia da embalagem e

do produto. A empresa possui equipamentos específicos para o enchimento de *vials*, seringas e ampolas e equipamentos mais gerais para o enchimento de sólidos e líquidos em frascos, tarros, tubos, etc. **(Figura 4)**. Estes equipamentos estão devidamente controlados através de manutenções preventivas periódicas, assim como manutenções corretivas sempre que necessário. A limpeza e desinfecção são feitas após cada utilização e a análise da carga microbiana é executada semanalmente pelo técnico do controle da qualidade. Todos os equipamentos têm uma etiqueta de identificação numérica (3).

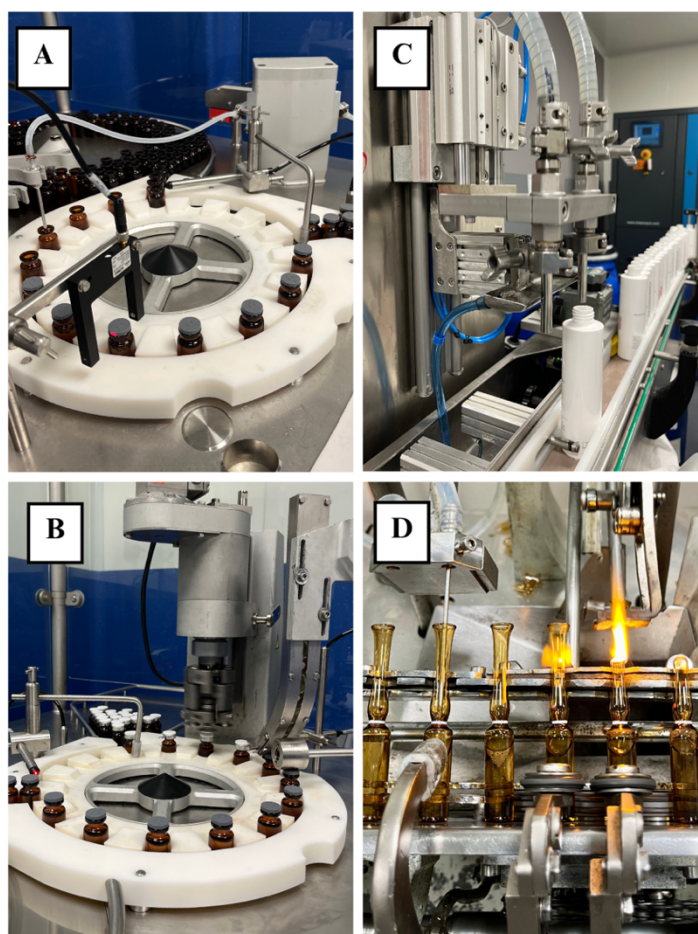


Figura 4. Equipamentos de enchimento e fecho de produtos cosméticos:

- A) Máquina de enchimento de *vials*; B) Máquina de fecho de *vials*;
- B) Máquina de enchimento de líquidos; D) Máquina de enchimento e fecho de ampolas.

O enchimento representa um passo crítico, uma vez que há um grande risco de contaminação. Pelo referido, há um grande controle ao nível da desinfecção e limpeza das salas e os operadores devem seguir rigorosamente as BPF. Nesta etapa, o operador de

enchimento faz uma inspeção visual do produto antes de prosseguir, verifica aspetos como a cor, textura, materiais em suspensão ou falta de homogeneidade. No início e durante o processo de enchimento é realizado o controlo do volume de enchimento, para assegurar que as embalagens têm a quantidade pretendida de produto e dentro dos limites definidos, de acordo com o regulamento dos produtos pré-embalados (44). No fim do processo de enchimento, quando aplicável, as embalagens são fechadas por métodos adequadamente validados, através de equipamentos apropriados ou manualmente. Dependendo do produto em questão, ocorre também um processo de esterilização após o enchimento e fecho. Após a esterilização, quando aplicável, é feita a verificação da estanquicidade da embalagem, isto é, fazem-se testes para garantir que a embalagem primária é capaz de manter a integridade e evitar fugas de produto ou entrada de contaminantes externos, tal é essencial para que o produto mantenha estabilidade ao longo do prazo de validade estabelecido (3).

3.4.4 Esterilização por Calor Húmido

O processo de esterilização efetua-se através de calor húmido, em autoclave, na qual os materiais são colocados. Este é um equipamento muito utilizado na indústria cosmética, farmacêutica e hospitalar para esterilizar materiais e soluções. O funcionamento do autoclave baseia-se na utilização de vapor de água saturado sob pressão a altas temperaturas, que podem variar entre 121°C e 134°C, dependendo do ciclo, durante um determinado tempo de exposição. Estas temperaturas permitem eliminar vários microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e esporos bacterianos (45). Alguns parâmetros são críticos nos ciclos de esterilização, nomeadamente, a temperatura, pressão, tempo, penetração do vapor, remoção eficaz do ar, distribuição homogénea do vapor (46). Os programas e respetivas fases são bem definidas para cada produto, tendo em conta dados científicos que demonstrem repetibilidade e confiabilidade do processo e garantindo que o produto não sofre alterações físico-químicas. A cada programa, a autoclave emite um relatório do processo (**Figura 5**) que indica os parâmetros de esterilização em cada fase e se o processo foi válido. Todos os programas de esterilização realizados são registados. O tempo, temperatura e pressão são os pontos usados para monitorizar o processo e estão sujeitos a limites definidos. Além disso, os materiais devem ser inspecionados quanto a danos, para verificar se a embalagem primária está integra (5,47,48).

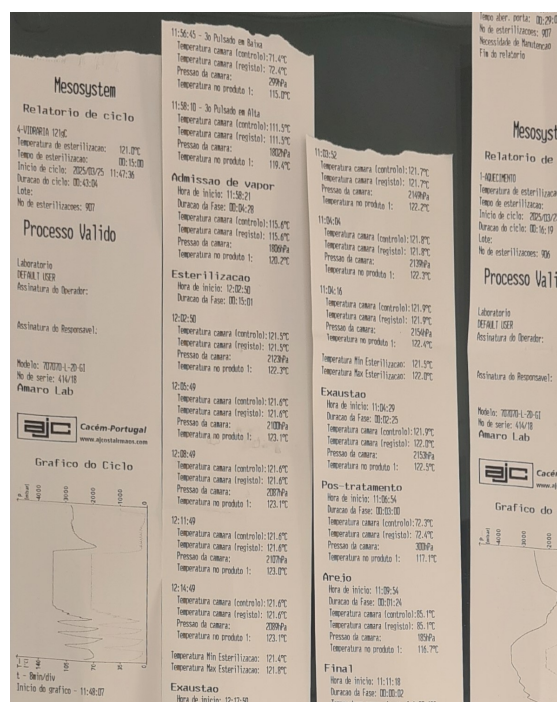


Figura 4. Exemplo de um relatório de ciclo da autoclave.

3.4.5 Liofilização

O processo de liofilização é utilizado em formulações com princípios ativos instáveis, ou para aumentar a estabilidade e o tempo de conservação da formulação. A liofilização é um método amplamente aplicado na preparação de formulações, constituindo uma etapa essencial para assegurar a estabilidade físico-química e microbiológica dos produtos que contêm ingredientes que não são estáveis em solução aquosa, como enzimas e vitaminas. Assim, a estabilidade do produto aumenta significativamente mesmo após armazenamento prolongado, sendo possível aumentar o prazo de validade (35,36).

Este processo de conservação remove a água dos produtos através de uma sublimação em vácuo, através de 3 etapas principais com duração de aproximadamente 48h. Durante a etapa de congelação, a temperatura desce até cerca de -40°C , o que permite a separação da maior parte da água sob a forma de cristais de gelo (49). Após a preparação do condensador, dá-se a etapa de secagem primária, na qual os cristais de gelo são removidos por sublimação, isto é, estes passam diretamente do estado sólido para gasoso. Para tal, a pressão da câmara é reduzida, esta fica sob vácuo e a temperatura das prateleiras da câmara aumenta gradualmente até aos 7°C . Por fim, na etapa de secagem secundária ou de dissecação, é eliminada a água residual do produto e a temperatura sobe

até aos 20°C, finalizando o processo (50) (**Figura 6**). De forma a proteger os ingredientes contra o stress físico associado à etapa de congelamento, são adicionados certos excipientes, também designados crioprotetores (51). Na indústria farmacêutica e cosmética, é muito comum incluir dissacarídeos como sacarose, trealose e manitol para garantir a estabilidade dos ingredientes durante a liofilização (35,51,52). O produto antes de ser utilizado deve ser reconstituído por um profissional, sendo adicionado um solvente adequado como soro fisiológico, seguindo as instruções recomendadas. Assim, após adicionar a quantidade de soro fisiológico necessária, o produto fica na sua forma original e está pronto para aplicação (53). O processo de liofilização é feito numa sala de classe ISO 7, num equipamento sujeito a manutenções e testes de vácuo regulares. O material associado utilizado, nomeadamente bandejas, é também sempre verificado antes da utilização. Todos os processos de liofilização executados são rigorosamente documentados (5).



Figura 5. Processo de Liofilização.

3.4.6 Embalamento Secundário e Armazenamento

A embalagem secundária destina-se a conter uma ou várias embalagens primárias (43). Após o embalamento secundário, o produto fica no seu estado final, antes de chegar ao consumidor. Após os processos de embalamento primário e quando aplicável, esterilização ou liofilização, o produto chega à área de embalamento final, onde os operadores manualmente colocam os produtos nas respectivas embalagens secundárias de acordo com o produto, marca, quantidade e tipo da embalagem primária. A embalagem secundária, normalmente, é composta por uma caixa e componentes internos que permitam acondicionar a embalagem primária, designados por blister e aranha. O tipo e tamanho de caixa variam conforme o produto (**Figura 7**).



Figura 6. Produto final após processo de acondicionamento.

A embalagem primária, se não for serigrafada, é nesta etapa que são colocadas etiquetas adequadas, com a informação regulamentar, como o lote, data de validade, além da identificação do produto e da marca. Na embalagem secundária também deve constar o nome da empresa e país de origem, o peso ou volume do produto, prazo de validade pós abertura, instruções de segurança e lista de ingredientes. “Os ingredientes devem ser expressos segundo um glossário que adota nomenclaturas reconhecidas internacionalmente, nomeadamente a Nomenclatura Internacional dos Ingredientes Cosméticos (INCI) (54). Outros elementos comuns são código de barras, logotipo e instruções de conservação (24). Esta etapa também é devidamente controlada e toda a informação é registada na ordem de fabrico, nomeadamente, as embalagens utilizadas, quantidade, hora e operador que executou a tarefa (17).

Os produtos, no seu estado final (embalagem secundária), são loteados e guardados no armazém de produto final onde irão ser expedidos. Os produtos para packs são guardados à unidade, isto é, são armazenados sem embalagem secundária até que surjam encomendas.

3.4.7 Rastreabilidade dos Produtos

A rastreabilidade dos produtos deve ser assegurada em todas as fases de produção, assim como a sua identificação. A rastreabilidade corresponde à possibilidade de reconstruir o histórico de um produto, abrangendo todas as fases, desde a produção e identificação dos

lotes de matérias-primas até ao produto final. Todas as etapas realizadas desde a formulação, ao enchimento, esterilização, liofilização, embalagem secundário e controlo da qualidade desenvolvido são registadas (17). Todos os processos são monitorizados e registados quanto ao dia e horário do procedimento, local da execução (nº da sala), equipamentos utilizados e operadores que executaram a tarefa, assim como o nome do produto, quantidade produzida, número do tanque em que se encontra a solução a granel. Regista-se igualmente a informação referente às embalagens primárias e secundárias utilizadas, de modo a assegurar a rastreabilidade do fornecedor e do lote em todas as etapas do processo produtivo. Da mesma forma, o produto final é identificado com um lote internamente definido. O número de lote é atribuído no início de cada produção da solução a granel (5,17,24). A libertação do lote é efetuada pela rubrica da pessoa responsável na ordem de fabrico, assegurando-se assim a comunicação interna da decisão. O lote é constituído por três dígitos, uma letra seguida de dois algarismos e ainda inclui a data de validade (**Figura 8**). A letra corresponde ao ano de fabrico e os algarismos correspondem à numeração sequencial por cada preparação feita ao longo do ano, iniciando-se em 01. As letras para o ano de fabrico seguem o alfabeto, por exemplo, todas as formulações produzidas em 2025, iniciam o lote com a letra A (17).

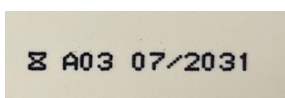


Figura 7. Exemplo de lote de um produto.

A informação com números e letras para identificação de lotes, dosagens e outros é propensa a erros. A probabilidade de confundir um símbolo alfanumérico com outro é altamente dependente do número de fatores distintivos entre pares semelhantes. Para evitar confusão são excluídas as seguintes letras: j, l, o, q, u (55).

Todas estas informações constam num documento designado “Ordem de fabrico”, que acompanha o produto e vai sendo preenchido ao longo do processo. Este documento também é seriado, com o número do ano correspondente e um número sequencial iniciando-se em 01. Além deste documento, existem também um “Guia do produto”, onde consta também, de forma sucinta, informações do produto e que são utilizadas para rastrear e identificar o produto no momento do armazenamento (17).

De acordo com as BPF e de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 para produtos cosméticos, a documentação relativa à produção, controlo da qualidade e distribuição dos produtos deve ser arquivada e acessível durante um período mínimo de 10 anos. Assim, é

fundamental assegurar um sistema eficaz de rastreabilidade, não apenas para garantir a segurança do consumidor, mas também de forma a gerir reclamações e ações corretivas. Um sistema em bom funcionamento permite, por exemplo, localizar lotes afetados em caso de ser detetada uma não conformidade após a saída do produto para armazém (5,24).

4. Controlo da Qualidade ao Longo do Processo Produtivo

4.1 Controlo à Receção de Matérias-primas

O controlo da qualidade das matérias-primas é uma fase crítica que garante a qualidade do produto final e a rastreabilidade desde o início da produção. Assim, é necessário fazer um controlo rigoroso na receção das matérias-primas. A garantia da qualidade das mesmas inicia-se na etapa de seleção do fornecedor. A escolha do fornecedor deve ser baseada em critérios específicos, isto é, critérios que evidenciem a fidedignidade e conformidade legal. O fornecedor é responsável por disponibilizar matérias-primas que cumpram as monografias de referência da Farmacopeia Europeia em vigor e que respeitem todas as normas aplicáveis (3,17). O histórico de entregas deve ser consistente e sem desvios da qualidade. A disponibilização de toda a documentação técnica deve ser assegurada. Todas as matérias-primas que são entregues devem vir acompanhadas de um certificado de análise (CoA) para cada lote, que certifica a qualidade da matéria-prima e garante que esta foi produzida de acordo com as BPF, e ainda permite confirmar que o material possui as especificações definidas (56). O fornecedor deve ainda disponibilizar uma ficha de dados de segurança (FDS), um documento que deve acompanhar substâncias químicas comercializadas e contém informações sobre segurança, saúde e ambiente, permitindo ao fabricante ou distribuidor dispor de informações claras sobre a identificação do produto, riscos associados ao seu manuseamento, medidas de segurança necessárias, impactos ambientais e medidas necessárias em caso de acidente (57).

No momento da receção das matérias-primas, estas ficam numa área reservada para quarentena até que o técnico do controlo da qualidade proceda à sua análise. O técnico inicialmente verifica a integridade da embalagem, faz uma inspeção visual, e de seguida verifica os documentos correspondentes. A identificação da matéria-prima deve corresponder à indicada no recibo, assim como a quantidade e lote. Os dados apresentados no CoA são comparados com as especificações internas e assim é verificada a conformidade da substância. Se os dados do CoA corresponderem ao da especificação, a matéria-prima é aprovada e é emitida uma etiqueta verde com a sua identificação, lote, validade e assinatura do responsável pela aprovação. De seguida, esta é guardada num

local designado para o efeito, nas condições ideais para a sua conservação, o armazém de matérias-primas, com temperatura e humidade controladas (3,17). As prateleiras estão organizadas, com uma identificação por ordem alfabética, ficando registado no sistema a quantidade de matéria-prima existente e o local exato onde se encontra. O responsável da produção, no momento da utilização da matéria-prima, deve fazer uma inspeção visual, isto é, verificar o seu aspeto, ao nível da cor, cheiro e textura, antes da sua utilização.

Se no momento da receção for identificada uma não conformidade, é emitida uma etiqueta vermelha e a matéria-prima fica na área reservada para produtos não conformes, até ser tomada uma decisão pelo departamento do controlo da qualidade. É aberto assim um boletim de não conformidade de acordo com o procedimento específico que existe para produto não conforme. O procedimento normal nestes casos será fazer uma reclamação ao fornecedor e proceder à devolução, com a intervenção do departamento de compras (3,17).

4.2 Controlo Físico-químico do Produto a Granel

Após a produção, para garantir que a formulação cumpre os requisitos de qualidade, eficácia e segurança, é necessário que esta passe por uma etapa de análises físico-químicas, antes de ser submetida ao enchimento. Assim, após a sua preparação pelo responsável de produção, o produto é colocado em tanques identificados e fica numa área de quarentena até que a sua conformidade seja assegurada (58). Os ensaios físico-químicos são executados e têm como objetivo certificar que o lote produzido está dentro das especificações definidas internamente, garantindo que o mesmo produto, em diferentes produções, mantém as propriedades, ou seja, garante a consistência de lote para lote, comparando com a ficha técnica desse produto. Assim, é possível identificar precocemente desvios, e em caso de haver uma não conformidade, o produto pode ser corrigido, evitando perdas de matéria-prima e potenciais riscos para o consumidor (59). Dependendo do produto em questão, os vários parâmetros que podem ser analisados, são os seguintes: pH, aspeto geral, densidade, viscosidade e osmolaridade. Após a execução dos vários ensaios, os resultados são comparados com a ficha técnica do produto e assim este é estabelecido como conforme ou não (60). Nesta etapa, cada amostra de produto é associada a um documento de identificação, onde são registados todos os procedimentos e resultados obtidos. Ao ser estabelecida a conformidade, o produto pode passar à fase de enchimento (17).

4.2.1 Determinação do pH

A determinação do pH é um dos ensaios físico-químicos essenciais no controlo do produto a granel. Este parâmetro é importante, para assegurar a compatibilidade do produto com a pele e a estabilidade da formulação. Desvios no pH podem comprometer a eficácia dos ingredientes, ação dos conservantes e segurança do produto para o consumidor, uma vez que, desvios grandes no pH podem levar a irritação da pele (61,62). A potenciometria é um método analítico que se baseia na medição do potencial de uma célula eletroquímica quando não ocorre passagem de corrente elétrica. Para efetuar a determinação potenciométrica, utilizam-se um eletrodo de referência, um eletrodo indicador e um instrumento para a medição da diferença de potencial (63). Nas determinações eletroanalíticas é necessário que o potencial de um dos eletrodos seja conhecido, constante e insensível à composição da solução em estudo; este é designado eletrodo de referência. O eletrodo de referência mais amplamente comercializado é um eletrodo de prata submerso numa solução de cloreto de potássio saturada com cloreto de prata. Este eletrodo apresenta a vantagem de poder ser utilizado para temperaturas superiores a 60°C (64) (**Figura 9**). Um eletrodo indicador ideal responde de forma rápida e reprodutível às variações de atividade da espécie a determinar (65).

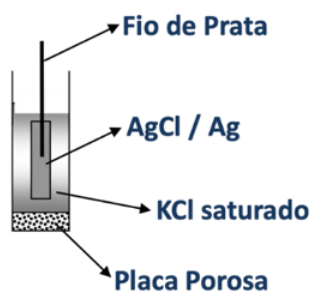


Figura 8. Eletrodo de prata /cloreto de prata.

No laboratório de controlo da qualidade da Mesosystem S.A., o pH é determinado através de um eletrodo combinado de vidro, isto é, o eletrodo possui num único corpo, o eletrodo indicador e o de referência (**Figura 10**).



Figura 9. Eléctrodo Combinado de Vidro.

A membrana de vidro utilizada nos eléctrodos de pH apresenta uma composição variável, sendo o vidro Corning 015 amplamente empregue devido à sua eficácia. Este material é constituído, em média, por 22% de Na_2O , 6% de CaO e 72% de SiO_2 , formando uma rede tridimensional de grupos SiO_4^{4-} (65,66). Nos interstícios dessa rede encontram-se catiões compensadores da carga negativa dos silicatos, como sódio e lítio, cuja mobilidade assegura a condução eléctrica no interior da membrana (64). A seletividade da membrana é predominantemente dirigida para os iões hidrogénio até cerca de pH 9 (63).

Para que a membrana de vidro funcione adequadamente como eléctrodo de pH, é essencial que esteja previamente hidratada. Este processo envolve uma troca iónica entre os catiões monovalentes da rede vítrea e os protões da solução, originando um potencial eléctrico proporcional à concentração de H^+ . A determinação do pH é então realizada por um medidor de pH, que compara a diferença de potencial entre o eléctrodo indicador, composto por uma membrana de vidro, e o eléctrodo de referência de potencial fixo. Este sinal é convertido em unidades de pH segundo a equação de Nernst (63):

$$\Delta E = k + \frac{RT}{F} \ln a_{\text{H}^+}$$

Previamente à utilização do instrumento é necessário verificar se este está calibrado. Além das calibrações periódicas feitas por identidades externas, também são feitas calibrações no laboratório a cada 48 horas para assegurar o bom funcionamento do instrumento e resultados fidedignos. Segundo o manual de instruções do potenciómetro, para proceder à calibração, mergulha-se o eléctrodo combinado numa solução tampão de pH 4 e faz-se a

medição. Quando o valor estabilizar, guarda-se o valor. De seguida, enxagua-se bem com água desionizada e mergulha-se de novo o elétrodo numa solução tampão de pH 7 e da mesma forma, guarda-se o valor. Por fim, enxagua-se de novo com água desionizada, seca-se e coloca-se a tampa de proteção que contém uma solução padrão de cloreto de potássio. O registo da data e hora da calibração é feito num impresso destinado a esse efeito. As amostras de solução tampão utilizadas para calibração são trocadas a cada 30 dias e identificadas com número de lote, data de validade da solução e data em que foi trocada.

4.2.2 Determinação da Massa Volúmica

A massa volúmica (g/ml) é um parâmetro crítico nas formulações cosméticas, como cremes, géis, emulsões e soluções, uma vez que alterações significativas neste parâmetro podem indicar instabilidade física da formulação devido a separação de fases, sedimentações, perda de compostos voláteis ou incorporação excessiva de ar, por exemplo (67,68). Existem vários instrumentos para a determinação da massa volúmica, tais como, densímetro digital ou um hidrómetro, mais útil para soluções líquidas. Além disso, é possível, através de métodos indiretos, como o cálculo a partir de massa e volume medidos com balança analítica e proveta graduada (69). Este é o método utilizado no laboratório da Mesosystem S.A. Para líquidos ou produtos pouco viscosos, procede-se da seguinte forma: numa balança analítica pesa-se uma proveta graduada e regista-se o valor, de seguida, na mesma proveta é vertida a solução em estudo até encher a proveta até aos 20ml e regista-se a massa (g) obtida. Para obter a massa (g) do produto, é necessário subtrair a este valor, a massa (g) da proveta. Este procedimento é repetido, ao encher a proveta até aos 30ml e de seguida até aos 50ml, e em ambos os casos, calcula-se o valor da massa (g) da solução. Por fim, aplica-se a seguinte fórmula e a massa volúmica (g/ml) é obtida pela média das 3 medições.

$$\eta \text{ (g/mL)} = \frac{m \text{ produto (g)}}{volume \text{ (mL)}}$$

Para cremes ou produtos de elevada viscosidade, em vez de uma proveta graduada, é utilizado um gobelé e uma seringa graduada. Após colocar o gobelé na balança analítica, a massa do mesmo é registada, e de seguida, enche-se a seringa graduada com 5 ml do produto em análise, com o cuidado de retirar todas as bolhas de ar que possam ficar presas e, conseqüentemente, alterar os resultados. Vertem-se 3ml da seringa graduada para o gobelé e regista-se a massa (g). O mesmo procedimento é feito, mas vertendo o produto

da seringa até aos 4ml e de seguida até aos 5ml, e registam-se os valores obtidos. Para determinar a massa (g) do produto, é necessário subtrair a estes valores, a massa (g) do gobelé. A massa volúmica é, por fim, obtida através da fórmula acima e considerando a média das 3 medições. O valor obtido é registado no impresso de análise do produto(3).

4.2.3 Determinação da Osmolalidade

A osmolalidade corresponde à concentração total de partículas osmoticamente ativas numa solução, expressa em osmoles por quilograma (Osm/kg) (70). É um parâmetro fundamental em produtos aplicados em contacto com mucosas, pele sensível ou tecidos biológicos, uma vez que soluções hipo ou hipertónicas podem provocar desconforto, irritação ou danos celulares (71). Um osmómetro é um instrumento muito utilizado em laboratório para medir a osmolalidade. Existem osmómetros crioscópicos, de pressão de vapor e de membrana. No laboratório da Mesosystem, S.A., é utilizado um osmómetro crioscópico. Este determina a osmolalidade de uma solução através do princípio da depressão crioscópica, isto é, através da diminuição do ponto de congelação da solução. A depressão crioscópica é uma das propriedades coligativas de soluções e define-se pela diminuição da temperatura de fusão de uma solução relativamente ao solvente puro (72). A diferença entre as temperaturas de fusão de uma solução e do correspondente solvente puro (ΔT), isto é, a depressão crioscópica, é proporcional à osmolalidade da solução, e é obtida pelo instrumento, de acordo com a seguinte equação (73,74):

$$\Delta T = K_c . m . i$$

O osmómetro é um instrumento de alta precisão e repetibilidade que permite analisar amostras de pequenas quantidades, uma vez que os resultados não são afetados pelo volume. Além disso, é rápido e simples, funciona bem com quase todas as soluções e comparativamente a outros métodos, por exemplo, ao osmómetro de pressão de vapor, o crioscópico não é tão suscetível a interferências gasosas e à temperatura do ambiente (75,76) (**Figura 11**).

Tal como descrito no manual de instruções do instrumento, antes de cada utilização do instrumento, é necessário proceder à calibração interna do mesmo, que é efetuada com soluções padrão de 0, 300 e/ou 900 mosm/kg, para amostras de baixa osmolalidade e alta, respetivamente.

Para realizar a calibração, é colocada a solução padrão no tubo de amostra, e de seguida o tubo é inserido na cabeça medidora do osmómetro. Após ocorrer o congelamento, a agulha é inserida automaticamente na solução e retorna à posição inicial. No momento que se atinge o ponto de fusão, o osmómetro sinaliza no ecrã o valor da medição em mosm/kg. A solução padrão escolhida é selecionada no instrumento e define-se a calibração. Após a calibração ter sido executada, procede-se de igual forma para a amostra de produto. Esta é colocada no tubo, e por sua vez, o tubo é inserido na cabeça medidora, onde a amostra congela. A agulha de congelamento mergulha na amostra e após a saída, é emitido o resultado, em mosm/kg.

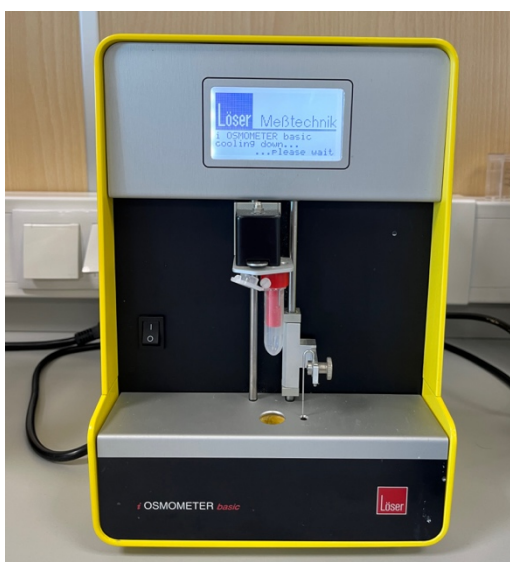


Figura 10. *Osmómetro Löser type 7*

4.2.4 Determinação da Viscosidade

A reologia é a área da ciência que se dedica ao estudo da deformação e do escoamento dos materiais em diferentes estados, desde líquidos, semissólidos, a sólidos e suspensões. A reologia engloba um conjunto vasto de propriedades que caracterizam como um material reage a forças externas (77). De entre as várias propriedades está a viscosidade, elasticidade, viscoelasticidade, plasticidade e tixotropia (77).

A reologia é particularmente relevante na indústria cosmética para garantir a estabilidade das formulações e assegurar uma boa experiência ao consumidor, uma vez que a reologia

influencia o desempenho sensorial e consequentemente a aceitabilidade dos produtos. Além disso, é um parâmetro fundamental a analisar, uma vez que variações anormais podem influenciar a estabilidade da formulação e a libertação dos ingredientes ativos (78). De entre várias, a viscosidade é a propriedade determinada no laboratório da Mesosystem,S.A., como indicador da consistência entre lotes e da uniformidade do produto.

A viscosidade é a medida da resistência ao fluxo e pode ser descrita como a fricção interna entre camadas adjacentes, sendo o resultado de colisões moleculares (79). Os fluidos podem seguir a Lei de Newton e ter um comportamento newtoniano, isto é, a sua viscosidade é constante, independentemente da tensão de corte ou da razão de corte. A tensão de corte é definida pela força por unidade de área necessária para produzir o escoamento; a razão de corte é definida pela velocidade com que as camadas adjacentes se movem umas em relação as outras (80). A maior parte dos líquidos, água, glicerol, solventes orgânicos, seguem este sistema. Em contraste, existe o comportamento não newtoniano, mais comum nos produtos cosméticos, no qual não se observa uma razão direta entre tensão de corte e razão de corte, ou seja, a viscosidade varia (81). Normalmente estes comportamentos podem ainda ser distinguidos em reoespessante e reofluidificante, que se definem por um aumento e diminuição da viscosidade ao longo do tempo, respetivamente. Podem ainda apresentar um comportamento viscoelástico, isto é, o produto pode passar de um comportamento viscoso para elástico e de volta para viscoso (82,83). A viscosidade pode ser determinada principalmente por 3 métodos. O método do viscosímetro de tubo capilar e o do viscosímetro de queda da esfera, que apenas podem ser utilizados para líquidos newtonianos. O método do viscosímetro rotativo, é o utilizado pelo laboratório da Mesosystem S.A, uma vez que permite a determinação da viscosidade de líquidos newtonianos e não newtonianos (81,84,85). O método baseia-se na determinação da força exercida sobre um corpo em rotação num líquido ou semissólido, mantido a uma velocidade de rotação constante. Estes viscosímetros podem ainda dividir-se em dois tipos, os viscosímetros absolutos e os relativos. Nos viscosímetros absolutos, o escoamento é bem definido, logo, os resultados são os valores absolutos da viscosidade, possibilitando a comparação a outros valores absolutos. Nesta gama estão incluídos os viscosímetros concêntricos, que têm a desvantagem de ser necessário usar grandes quantidades de amostra e os viscosímetros de cone-prato que são mais sensíveis e gastam menos amostra, no entanto são mais caros (86,87). Nos viscosímetros relativos, o escoamento não é bem definido, portanto, os resultados são valores relativos, não sendo possível comparar com os valores absolutos, nem com outros valores relativos que não tenham sido determinados pelo mesmo método. Nesta gama insere-se o viscosímetro de agulha, utilizado na Mesosystem S.A., que é um equipamento simples e económico, muito

utilizado em contexto laboratorial para análise de formulações. Ainda que não permita muitas comparações, é ideal para assegurar a consistência e garantir que o produto está dentro das especificações (84,87).

Segundo o manual de instruções, antes de iniciar a determinação, é necessário assegurar que o equipamento está nivelado; de seguida, procede-se à seleção da agulha que depende da viscosidade expectável. Para todos os produtos, está previamente definida uma agulha e velocidade de rotação (rpm), que são determinadas através de leituras sucessivas até se obter a otimização da metodologia. A agulha selecionada é introduzida no viscosímetro e de seguida, mergulhada na amostra até à marca indicativa de profundidade existente na parte inferior da haste e após selecionar a velocidade (rpm), inicia-se o ensaio. A leitura é feita durante 5min e o valor da viscosidade é obtido em mPa.s



Figura 11. Viscosímetro Rotativo de Agulha, IKA Rotavisc lo-vi

4.3 Análise Sensorial

A análise sensorial define-se pelo conjunto de técnicas que permitem medir, analisar e interpretar reações às características dos produtos, tal como são percecionadas pelos sentidos humanos e constitui uma etapa essencial no controlo da qualidade de produtos cosméticos. Para além de assegurarem a conformidade com as especificações técnicas definidas durante a produção, estas análises permitem verificar atributos diretamente percecionados pelo consumidor, como a cor, o odor, a textura ou a uniformidade do produto (88).

A determinação da cor pode ser realizada por métodos instrumentais, recorrendo a equipamentos como colorímetros ou espectrofotómetros ou então como se procede no

laboratório da Mesosystem S.A., através de avaliação visual objetiva. O produto é observado sob condições de luz normais e por comparação com um padrão ou lote de referência. A uniformidade do produto é avaliada da mesma forma, isto é, é feita uma avaliação visual para verificar se a cor está homogênea em toda a amostra e que não existem alterações como manchas, gradientes, pontos mais escuros ou claros. As alterações são indicativas da instabilidade do produto, da má dispersão dos pigmentos ou oxidação. Também se analisa a presença de partículas sólidas não dispersas ou aglomerados, que são sinal de má mistura ou incompatibilidade entre ingredientes (87). Em cremes, é necessário verificar se ocorre separação de fases e nos géis ou sérums se ocorre formação de bolhas de ar persistentes. Os produtos líquidos não devem apresentar depósito, nem sobrenadante e é importante também analisar visualmente a turvação. Nos produtos liofilizados também se analisa visualmente se este apresenta a forma de um sólido compacto, sem fraturas ou partículas soltas. Além disso, é também verificado o aspeto geral do produto, isto é, se estes têm uma aparência de creme fino ou espesso, loção, gel, sérum, pó, líquido ou líquido viscoso, oleoso, etc (89)

A análise do odor é feita por avaliação direta através do olfato, em ambiente neutro sem odores interferentes. É verificada a presença e intensidade do odor característico da formulação, muito comum em cremes e *peellings* e a ausência de odores estranhos. Ou então, a ausência de cheiro, como é comum nas soluções (90). A análise da textura é feita pelo sentido do tato, na qual é verificada a consistência, espalhabilidade, aderência, suavidade, absorção e outras sensações específicas como frescor ou efeito termoativo, por exemplo, em cremes de massagem (91).

O produto quando chega à sua fase final, na respetiva embalagem primária e secundária, também deve passar por uma análise visual. A inspeção visual à embalagem primária é feita durante o processo de enchimento e da embalagem secundária na fase final. Esta análise é importante, uma vez que podem existir várias não conformidades ao nível das embalagens, como por exemplo, serigrafia mal impressa ou com informação incorreta, embalagem danificada por queda ou transporte, sujidade, deformações, fecho inadequado e possíveis erros no lote. Este controlo é crucial, para minimizar os riscos físicos para o consumidor e evitar reclamações ou recolhas de produto no mercado (43,92).

4.4 Controlo Microbiológico

4.4.1 Monitorização Microbiológica do Produto a Granel

O controlo da carga microbiana, isto é, a determinação do *bioburden*, é particularmente importante em produtos com elevado teor de água, ou destinados a aplicação em áreas sensíveis da pele ou mucosas. Esta determinação permite igualmente avaliar a eficácia dos conservantes e garantir que os produtos cumprem os limites microbiológicos estabelecidos por normas internacionais. A determinação do *bioburden* define-se pela avaliação da quantidade de microrganismos viáveis presentes numa superfície ou numa amostra (93).

Para o controlo da qualidade dos produtos cosméticos, o técnico do controlo da qualidade determina as UFC/ml de microrganismos mesófilos aeróbios, ou seja, bactérias, leveduras e bolores que se desenvolvem em condições de crescimento aeróbio e a temperaturas moderadas (aproximadamente 20–45 °C). Mais especificamente, a temperatura ótima para crescimento de bactérias mesófilas é normalmente entre 30°C a 40°C e para leveduras e bolores é entre 20°C e 35°C. Esta determinação é feita uma vez por lote, em produtos não sujeitos a esterilização, numa amostra de 5-10ml, após a preparação da solução a granel, em camara de fluxo laminar com classificação ISO 5. Além da determinação por lote, a análise pode ser executada nos casos em que é detetada uma carga microbiana acima do limite de aceitação na sala de operação ou nos operadores, se ocorrerem anomalias no sistema de filtragem do ar ou se houver suspeitas de contaminação do produto, devido a problemas no processo produtivo (4,94,95).

O meio de cultura utilizado para determinar o *biodurden* de bactérias mesófilas aeróbias é o TSA (Tryptic Soy Agar). Este é um meio de cultura sólido em placa de Petri, é nutritivo e não seletivo, isto é, fornece nutrientes essenciais e não restringe grupos específicos de microrganismos, permitindo a avaliação global da carga bacteriana. É considerado um meio padrão para a contagem de microrganismos viáveis (94,96). Da sua constituição fazem parte peptona pancreática de caseína (15,0 g), peptona papaínica de soja (5,0 g), cloreto de sódio (5,0 g) e gelose (15,0 g) (97). O meio TSA pode ser preparado em laboratório, através da adição dos vários constituintes, e de seguida, o meio é colocado na autoclave a 121°C durante 15 min. Por fim, verte-se o meio preparado em placas de Petri esterilizadas e espera-se que solidifique (94,96). Na mesosystem, S.A., as placas de Petri com meio TSA são adquiridas já preparadas para utilização, a um fornecedor externo. O meio utilizado para determinar a quantidade de leveduras e bolores mesófilos é o Sabouraud Dextrose Agar. Este é um meio seletivo desenvolvido para promover o crescimento de fungos e inibir parcialmente o crescimento bacteriano. Este é composto por

enzima digestiva da caseína (0,5 g), enzima digestiva de tecido animal (5,0 g), glucose (40,0 g), cloranfenicol (0,5 g) e agar (15,0g). O meio fornece azoto e carbono para estimular o desenvolvimento fúngico, bem como o antibiótico cloranfenicol para impedir a proliferação bacteriana (97). Além disso, o pH do meio é ácido, o que também dificulta o crescimento das bactérias mesófilas e favorece o crescimento das leveduras e bolores. A preparação do meio pode ser executada da mesma forma que o TSA, no entanto, é igualmente adquirido a um fornecedor externo (95). Sempre que os meios de cultura são produzidos internamente, são necessários controlos negativos e positivos, para garantir resultados fiáveis e confirmar a boa preparação dos meios. Utilizando os meios sólidos em placa de Petri, os métodos de sementeira em profundidade, sementeira à superfície e filtração por membrana permitem a determinação da carga microbiana. No método de sementeira em profundidade (ou de incorporação), 1 mL da amostra é incorporado em 15–20 mL de ágar fundido a cerca de 45 °C, de seguida é arrefecido, incubado e depois do tempo de incubação pré-estabelecido é possível obter o nº de unidades formadoras de colónias nesse volume (UFC/ml). Na metodologia sementeira à superfície ou por espalhamento, aplica-se 1 ml ou 1 g da amostra, na superfície da placa de Petri com o meio de cultura sólido. A amostra deve ser espalhada pela placa com um semeador esterilizado, de forma a dispersar a totalidade do volume, pela superfície do meio (**Figura 13**). Para produtos com elevado *bioburden* deve-se proceder a diluições sucessivas da amostra (98,99).

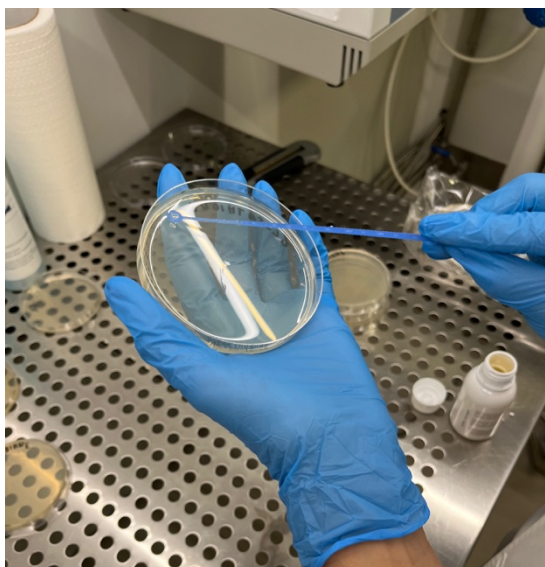


Figura 12. Metodologia por espalhamento para inoculação de meio de cultura em placa de Petri.

As placas de Petri com o meio TSA, destinadas a determinar as bactérias, depois da inoculação são incubadas numa estufa entre 30°C e 35°C durante 5 dias e as placas com o meio de cultura destinado a fungos e leveduras são incubadas na estufa à temperatura de 20°C-25°C, durante 7 dias. Após o período de incubação estipulado, as placas são retiradas da estufa, sendo efetuada a contagem das colónias presentes. Os resultados microbiológicos são indicados em unidades formadoras de colónias por mL ou g de produto, UFC/ml ou UFC/g. Assegurar que o número de microrganismos permanece estável ou diminui ao longo da vida útil do produto é indispensável para garantir a sua qualidade e a segurança do consumidor (62). Microrganismos não específicos, como bactérias mesófilas aeróbias e fungos, podem estar presentes desde que se encontrem dentro dos limites aceitáveis, uma vez que estes microrganismos não deverão ter a capacidade de proliferar no produto devido aos conservantes e processos de esterilização. No entanto, microrganismos específicos são definidos por microrganismos indesejados nos produtos cosméticos, uma vez que a sua presença pode causar infeções da pele e membranas mucosas, e são um indiciador de falta de higiene. Exemplos destes são: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* (96). Os limites microbiológicos para produtos cosméticos estão definidos na norma internacional ISO 17516:2014, e são os listados na **Tabela 3** (96).

Tabela 3. Limites microbiológicos para produtos cosméticos (96).

Produto	Limite de aceitação
Produtos específicos para crianças com menos de 3 anos; Produtos para áreas perto da zona ocular e membranas mucosas	Microrganismos mesófilos aeróbios totais: ≤ 100 UFC/mL ou UFC/g Fungos e leveduras: ≤ 10 UFC/mL ou UFC/g Microrganismos específicos: Ausentes em 1ml ou 1g
Outros Cosméticos	Microrganismos mesófilos aeróbios totais: ≤ 1000 UFC/mL ou UFC/g Fungos e leveduras: ≤ 100 UFC/mL ou UFC/g Microrganismos específicos: Ausentes em 1ml ou 1g

Se os limites de aceitação forem atingidos deve-se fazer novamente a análise da carga microbiológica para determinar se houve algum erro no procedimento do método. Se os resultados se manterem, é necessário fazer uma pesquisa sobre os motivos que levaram à contaminação. Um aumento da carga microbiana do produto poderá estar relacionado com a contaminação ambiental e dos operadores (mãos, fardas, ar e superfícies), contaminação da água ou matérias-primas e contaminação dos equipamentos. Dada esta situação, devem ser realizadas ações corretivas e preventivas para minimizar a ocorrência deste erro. O produto contaminado pode ser retrabalhado, esterilizado ou rejeitado (3).

4.4.2 Monitorização Microbiológica ao Sistema de água

A água é a principal matéria-prima utilizada nos produtos cosméticos, tanto diretamente nas formulações, como nos processos de limpeza dos equipamentos e superfícies, e devido à sua elevada suscetibilidade à contaminação microbiana, constitui um dos principais pontos críticos no controlo da qualidade, desta forma, o controlo microbiológico interno à água é feito semanalmente, para garantir que os resultados estão dentro dos limites de aceitação (8,13). A colheita da água é feita em três pontos diferentes e inclui amostras de água purificada (PW) e ultrapura (WFI) (3). Para a recolha das amostras, deve-se retirar qualquer adaptação à torneira e procede-se à desinfecção da torneira com álcool, tanto no interior como no exterior. Em seguida, a água é deixada a correr durante aproximadamente 1 minuto, garantindo a eliminação de eventuais contaminantes residuais. Após o intervalo definido, recolhem-se, num frasco de vidro estéril com capacidade de 500 mL, no mínimo 300 mL de água. O frasco da colheita deve ser aberto apenas o tempo necessário para recolher a água e a tampa deve segurar-se sempre com a parte inferior voltada para baixo. As amostras são devidamente identificadas quanto ao local de colheita e data de recolha. Todo o material utilizado no ensaio é previamente esterilizado em autoclave a 121 °C por um período de 15 minutos (100). O método de análise utilizado é a filtração por membrana, e é realizado após a colheita, numa sala com fluxo de ar laminar vertical com classificação ISO 5. A filtração por membrana é um método amplamente aplicado para a quantificação e deteção de microrganismos em amostras líquidas (101). Consiste na passagem de um volume definido da amostra, 100 ml, através de um filtro de membrana com porosidade controlada (normalmente 0,45 µm), capaz de reter bactérias, leveduras e bolores presentes. A filtração é feita através de um sistema apropriado, que inclui um funil estéril onde se coloca a amostra, filtro de membrana e um sistema de vácuo que permite a passagem da amostra. Após a filtração, a membrana é cuidadosamente transferida com uma pinça esterilizada de extremidades planas para a

superfície de um meio de cultura (102,103) (**Figura 14**). Na transferência da membrana é necessário garantir que o lado certo fica em contacto com a cultura, e deve-se verificar que não existem bolhas de ar entre a membrana e o meio, de modo a assegurar a correta adesão. O sistema é de tal forma apropriado para que seja possível desmontar facilmente e esterilizar o material, e para que seja rápida a substituição das membranas entre amostras (15). O R2 Agar é utilizado como meio de cultura não seletivo, sendo adequado para identificar microrganismos heterotróficos em amostras de água. Este meio é composto por peptona protease (0,5 g), extrato de levedura (0,5 g), caseína hidrolisada (0,5 g), glucose (0,5 g), amido (0,5 g), fosfato dipotássico (0,3 g), sulfato de magnésio anidro (0,024 g), piruvato de sódio (0,3 g) e agar (15,0 g) (97,104). A incubação do filtro de membrana, colocado na placa de Petri, realiza-se em estufa a 30–35 °C por 5 dias. O resultado é expresso em UCF/ml ou UCF/100ml de água, sendo que a especificação dependendo do tipo de água (104). Os limites de aceitação para água potável, água purificada e ultrapura, estão definidos pela Farmacopeia Europeia, Diretiva (UE) 2020/2184 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2020, e ainda, normas internacionais como a ISO 6222:1999 e estão apresentados na **Tabela 4** (15,104,105).

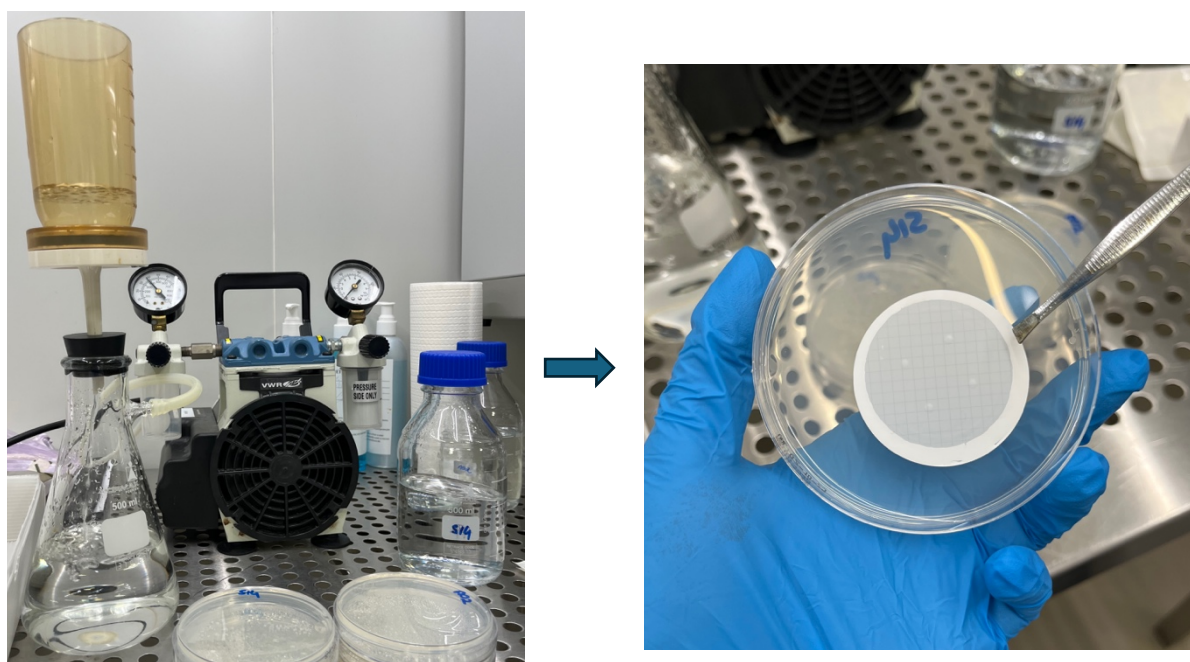


Figura 13. Análise microbiológica a amostras de água, através do método de filtração por membrana.

Tabela 4. Limites de aceitação microbiológicos estabelecidos para o controlo microbiológico da água potável, água purificada (PW) e ultrapura (WFI) (15,105).

Água	Limite de aceitação
Água Potável	Total de microrganismos heterotróficos: A 22°C: ≤ 100 UFC/mL A 37°C: ≤ 20 UFC/mL <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, entre outros microrganismos patogénicos: 0 UFC/100 mL
Água Purificada (PW)	Total de microrganismos aeróbios viáveis: ≤ 100 UFC/ mL <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, entre outros microrganismos patogénicos: 0 UFC/100 mL
Água Ultrapura (WFI)	Total de microrganismos aeróbios viáveis: ≤ 10 UFC/100 mL <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, entre outros microrganismos patogénicos: 0 UFC/100 mL

4.4.3 Monitorização Microbiológica Ambiental (Ar e Superfícies)

O controlo microbiológico também é realizado ao ambiente de fabrico dos produtos, nomeadamente ao ar das salas classificadas e às superfícies, isto é, à face dos equipamentos e mesas de trabalho (5). Os locais de amostragem foram definidos tendo em conta o fluxo de produção e uma análise de risco, da qual se obteve os locais com maior risco de contaminação (106). A área da sala também é importante para definir o número de pontos de colheita, uma vez que, quanto maior a área, maior a área de amostragem (4). A análise é feita preferencialmente em produção, uma vez que é nesse momento que situações de maior risco de contaminação ao produto acontecem. Se as

áreas estiverem sem qualquer tipo de fabrico pelo período de 1 semana, não se procede à monitorização. No entanto se esta situação se manter, pelo menos uma vez por mês é necessário efetuar a monitorização.

A análise microbiológica é feita nas salas classificadas e não classificadas que façam parte do fluxo do produto. A frequência da análise é semanal para todos os locais, exceto nas antecâmaras, nas quais é executada monitorização quinzenal (5). A monitorização biológica do ar pode ser realizada através de placas de sedimentação ou através de um amostrador de ar de caudal regulável. As placas de sedimentação são utilizadas para análise ao ar nas câmaras de fluxo laminar, durante as preparações realizadas nesse local e procede-se da seguinte forma: as placas de Petri, são expostas ao ar, contendo o meio de cultura selecionado, durante aproximadamente 4 horas, em pontos previamente definidos no plano de amostragem. Cada placa é devidamente identificada com o ponto de recolha e a respetiva data. Para a pesquisa de bactérias, as placas contendo os meios TSA são mantidas em incubação a 30–35 °C durante um máximo de 5 dias e nunca inferior a 3 dias (com registo do número de dias sempre que inferior a 5). As placas contendo Sabouraud Dextrose Agar, utilizadas para identificar fungos e leveduras, são incubadas a 20–25 °C durante um máximo de sete dias, com um mínimo de quatro dias de incubação (registra-se igualmente a duração sempre que inferior ao período máximo estabelecido) (15,107).

A análise através do amostrador de ar de caudal regulável é feita nas restantes áreas. Este instrumento é muito vantajoso devido à sua praticidade e facilidade de utilização, uma vez que tem uma estrutura portátil e de fácil higienização. O seu funcionamento baseia-se na passagem de ar, aspirado por uma bomba com caudal controlável, contra uma superfície, concretamente uma placa de Petri preparada com o meio de cultura escolhido. As partículas em suspensão, incluindo os microrganismos viáveis presentes no ar, impactam no meio de cultura e ficam retidas, permitindo a posterior deteção através da incubação das placas. O ensaio é efetuado com um caudal de 100L/min de forma a permitir uma amostragem de 1000 L, num equipamento calibrado anualmente por uma entidade externa acreditada para o efeito(106,108). No momento da análise, o amostrador é colocado sobre uma superfície estável e devidamente nivelada, e de seguida a placa de Petri com os meios selecionados (TSA e Sabouraud Dextrose Agar) é introduzida no suporte. Após a remoção da tampa da placa, esta é coberta pela tampa perfurada do amostrador, ajustando-se de seguida o ângulo do equipamento na direção pretendida para a recolha. O caudal pretendido é selecionado e dá-se início à análise, sendo considerada concluída após a emissão do sinal sonoro característico de finalização do processo. No final, a tampa do amostrador é novamente aberta e a placa de Petri, previamente identificada com o ponto

de amostragem e a data, é tapada e retirada para incubação, nas condições mencionadas anteriormente (106,109) (**Figura 15**).

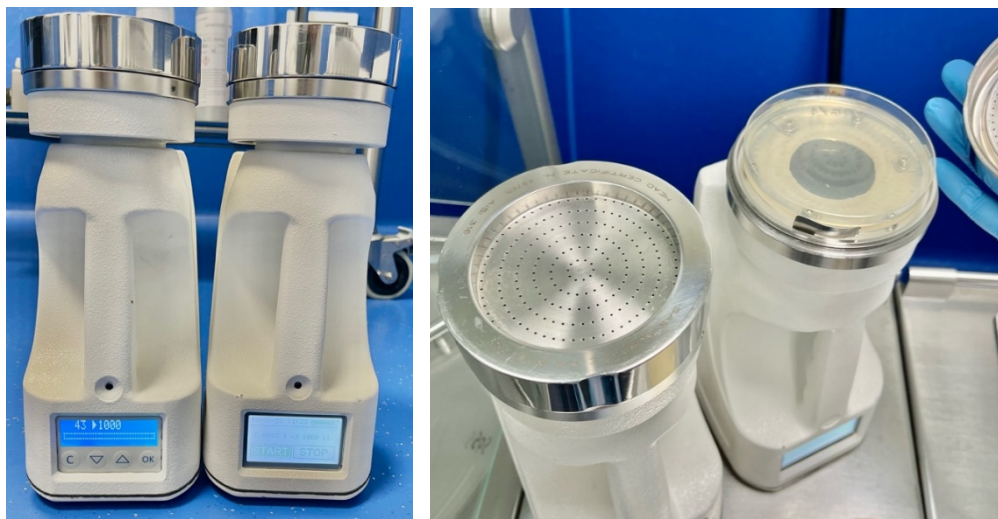


Figura 14. Amostrador de ar de caudal regulável para monitorização microbiológica do ar.

No método por placas de sedimentação, os resultados são expressos em UFC por placa (4h) e no método pelo amostrador de ar, os resultados são obtidos em UFC/ m³. Uma nova amostragem e análise microbiológica é realizada em situações específicas, nomeadamente quando ocorre uma paragem prolongada da produção, quando são introduzidas alterações nos procedimentos de limpeza e desinfeção ou se pretende avaliar a eficácia dos produtos utilizados para esse fim. E ainda, após intervenções de manutenção na unidade de tratamento de ar, sempre que se verifiquem modificações no processo de fabrico suscetíveis de interferir com a qualidade ambiental, ou ainda quando os níveis de alerta são atingidos de forma recorrente. A frequência de amostragem pode, no entanto, ser ajustada com base na análise de tendências obtida a partir do histórico de resultados da monitorização (3,15,106).

Os limites de aceitação estão definidos pelas BPF, e os níveis de alerta e ação são definidos internamente pela empresa com base na classificação das salas, histórico de resultados de monitorização ambiental e tratamento estatístico de dados (**Tabela 5**). O nível de alerta corresponde a um valor que serve como um aviso precoce de um desvio em relação às condições normais e que, quando ultrapassado, deve conduzir a uma maior vigilância e atenção aos processos operacionais. O valor é estabelecido normalmente em torno de 50–75% do limite de aceitação. O nível de ação corresponde a um valor que, quando ultrapassado, requer intervenção imediata, incluindo a investigação das causas do desvio e a implementação de medidas corretivas. Este valor está muito próximo do limite

de aceitação regulamentar. O limite de aceitação, se ultrapassado, configura uma não conformidade, obrigando a ações corretivas formais, investigação de causa e, em alguns casos, suspensão de processos ou produtos afetados (5). Algumas causas possíveis do aumento dos níveis microbiológicos são a temperatura e humidade elevadas, alterações na pressão das salas, por exemplo, devido a contaminação pelo ar exterior devido à diminuição do diferencial de pressão, excesso de colaboradores na mesma sala, incumprimento de regras, fugas nos filtros de ar, etc. O departamento do controlo da qualidade é responsável não apenas pela monitorização, mas também pela determinação das causas e tomada de decisões relativamente às ações possíveis (110).

Tabela 5. Nível de alerta, nível de ação e limites de aceitação estabelecidos para o controlo microbiológico do ar (5).

Classe	Nível de Alerta	Nível de Ação	Limite de Aceitação
ISO 8 (Classe D)	150UFC/m ³ (A) 75UFC 4h (PS)	180UFC/m ³ (A) 90UFC 4h (PS)	200UFC/m ³ (A) 100UFC 4h (PS)
ISO 7 (Classe C)	50UFC/m ³ (A) 25UFC 4h (PS)	80UFC/m ³ (A) 40UFC 4h (PS)	100UFC/m ³ (A) 50UFC 4h (PS)
ISO 5 (Classe B)	...	5UFC/m ³ (A) 2UFC 4h (PS)	10UFC/m ³ (A) 5UFC 4h (PS)

Nota: Limites estabelecidos pela utilização de amostrador de ar de caudal regulável ou por Placa de Sedimentação, representado na tabela acima com os símbolos A e PS respetivamente, e de acordo com os requisitos do anexo 1 da EU GMP para produtos estéreis.

A amostragem para a monitorização microbiológica das superfícies, nomeadamente dos equipamentos e mesas de trabalho, é definida da mesma forma, tendo em conta os locais com maior risco de contaminação, e, portanto, são os locais onde é de mais difícil acesso o fluxo de ar, locais onde há um elevado contacto com o operador e ainda locais onde é colocado o material. A amostra dos equipamentos é recolhida na parte interior, que entra em contacto direto com o produto. A frequência da monitorização depende do uso das salas, isto é, se a sala estiver em repouso uma semana, não é necessário proceder à análise, no entanto, todas as salas têm de ser monitorizadas uma vez por mês. Em condições normais de operações em curso, a verificação é feita semanalmente, exceto nas salas de lavagem e salas de embalamento secundário, uma vez que são áreas de baixo risco de contaminação (5,106). À medida que sejam adquiridos novos equipamentos, o número de pontos de amostragem deverá ser ajustado. Existem 2 métodos possíveis de análise, através da utilização de uma zaragatoa ou através de placas de contacto rodac. Em ensaios efetuados com zaragatoa procede-se da seguinte forma: a zaragatoa estéril é aberta em condições assépticas, mergulhada em solução de Ringer ou em tampão fosfato e posteriormente utilizada para a colheita na superfície em avaliação, garantindo que a área amostrada não é inferior a 10 cm². Em seguida, o material recolhido é semeado na superfície do meio sólido de uma placa de Petri uma placa de Petri preparada com os meios de cultura previamente definidos (TSA e Sabouraud Dextrose Agar) e por fim estes são incubados nas condições já mencionadas (111). O ensaio com a utilização das placas de contacto é efetuado preferencialmente e procede-se da seguinte forma: as placas são retiradas do invólucro estéril em condições assépticas, junto da área a analisar. Após a remoção da tampa, o meio de cultura é colocado em contacto direto com a superfície em avaliação durante, pelo menos, 10 segundos, aplicando-se uma pressão uniforme em toda a extensão da placa. De seguida, a tampa é recolocada e a placa devidamente identificada com o ponto de amostragem. E por fim, as placas são incubadas nas condições adequadas (15,112). Os resultados são expressos em número de unidades formadoras de colónias (UFC) por placa (somatório de bactérias mais fungos e leveduras). Da mesma forma que na monitorização do ambiente, sempre que um valor excede os níveis de alerta, ação ou limite de aceitação devem ser tomadas ações. Em situações em que o valor de UFC/placa persiste superior ao limite de aceitação, mesmo depois das ações corretivas serem executadas, deve-se proceder à identificação das bactérias ou fungos, recorrendo a um laboratório externo (5,106). Este procedimento é útil, uma vez que a deteção do tipo de microrganismo responsável pela contaminação, pode ajudar a tomar medidas mais

específicas e adequadas (113). Os níveis de alerta e ação são definidos internamente e os limites de aceitação estão regulamentados pelas BPF (anexo 1) (**Tabela 6**) (5).

Tabela 6.Nível de alerta, nível de ação e limites de aceitação estabelecidos para o controlo microbiológico das superfícies, expressos em UFC, por placa (5).

Classe	Nível de Alerta	Nível de Ação	Limite de Aceitação
ISO 8 (Classe D)	30UFC	40UFC	50UFC
ISO 7 (Classe C)	15UFC	20UFC	25UFC
ISO 5 (Classe B)	...	...	5UFC

4.4.4 Monitorização Microbiológica aos Operadores (Mãos e Fardamento)

A avaliação da contaminação das mãos e fardamento dos operadores é também uma parte crítica da monitorização microbiológica ambiental, uma vez que os operadores são uma das maiores fontes de contaminação. Assim, a higiene pessoal, é um fator crucial para manter a segurança dos produtos, uma vez que os operadores são uma fonte direta de microrganismos viáveis para os produtos cosméticos (62). A utilização de fardamento e luvas é feita de forma a minimizar as contaminações, como tal, existem metodologias de fardamento para acesso à área de produção e regras de higiene a seguir. As regras gerais para lavar as mãos inclui a lavagem e desinfeção sempre que se inicia um trabalho ou muda de tarefa, sempre que se apresentarem sujas, nomeadamente sempre que o operador tossir ou espirrar e depois de utilizar as instalações sanitárias. E ainda, sempre depois de comer, manipular e/ou transportar lixo, materiais contaminados ou produtos químicos. O procedimento para lavagem de mãos está disponível para visualização nos vários pontos para o efeito (5,114).

Para evitar contaminações é também crucial que portadores de doenças infetocontagiosas não se apresentem ao serviço ou não entrem em contacto com as áreas de produção. Devem ser reportados quaisquer sintomas gripais, tais como febre, dor de garganta, espirros constantes, tosse e/ou vômitos. Operadores com lesões graves não devem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos em processamento e produto final, até ser evidente, ou prescrito por um médico, que a qualidade do produto não será comprometida (115).

Relativamente ao fardamento, este deverá sempre apresentar-se lavado e em boas condições. O operador deve obrigatoriamente usar a farda respetiva à área em que irá trabalhar, uma vez que, salas de classificação superior (classe A ou B), têm regras de fardamento mais rigorosas, como já descrito anteriormente. O fardamento, conforme estabelecido deve ser colocado sempre que se entra na área de produção e deve ser obrigatoriamente retirado, sempre que se sai para as instalações sanitárias, sala de refeições ou outras áreas externas à zona de fabrico (5,116). O procedimento de fardamento inicia-se com a colocação da touca, assegurando que todo o cabelo se encontra devidamente coberto, dado ser este o primeiro elemento de proteção individual a ser aplicado. Em seguida, procede-se ao vestir da farda, garantindo o ajuste adequado. Posteriormente, realiza-se a troca do calçado, colocando sapatos de uso exclusivo da área limpa, recorrendo ao banco de transição disponível para esse fim, de modo a evitar o contacto do calçado com o piso da zona considerada suja. Após o fardamento, o operador deve realizar uma autoavaliação através do espelho localizado na antecâmara, de forma a confirmar a correta colocação de todos os elementos. Antes de aceder à área de produção, é efetuada a higienização das mãos com uma solução de álcool, assegurando a redução da carga microbiana e o cumprimento das práticas de assepsia estabelecidas. A lavagem e substituição das fardas é feita internamente duas vezes por semana, segundo um processo controlado e validado (5,106).

Apesar de todos os cuidados mencionados, existe sempre um risco elevado de falhas, desde falhas dos operadores, ineficácia dos processos de higienização, problemas com o fardamento, questões ambientais, estruturais e organizacionais (117). Assim, a monitorização microbiológica dos operadores, nomeadamente às mãos e fardas, assegura a eficácia dos procedimentos estabelecidas, garantindo a manutenção do estado de higiene pessoal e a conformidade com as boas práticas de fabrico (BPF). Os resultados obtidos servem de base para ações corretivas e preventivas, contribuindo para a redução do risco de contaminação do produto e para a fiabilidade e segurança global do processo produtivo (5).

O ensaio microbiológico é efetuado com zaragota, segundo o procedimento já descrito anteriormente. A colheita é feita nos locais de amostragem em que existe um maior risco de contaminação, nomeadamente, na touca, zona frontal e axilas. A amostragem das mãos, é feita nas pontas dos dedos e unhas, zona interdigital e da aliança. A frequência da amostragem é semanal, nos operadores que se encontrem em função (5,62). Os níveis de alerta e ação são definidos internamente e os limites de aceitação estão regulamentados pelas BPF (anexo 1) (**Tabela 7**) (5).

Tabela 7. *Nível de alerta, nível de ação e limites de aceitação estabelecidos para o controlo microbiológico das superfícies, expressos em UFC, por placa de sedimentação (5)*

Amostra	Nível de Alerta	Nível de Ação	Limite de Aceitação
Fardas e Mãos Salas ISO 8 (classe D) e salas ISO 7 (classe C)	50 UFC	80 UFC	100 UFC
Fardas e Mãos Sala ISO 5 (classe B)	...	...	5 UFC

4.5. Controlo da Qualidade aos Pré-embalados, Embalados e Produto final

O controlo da qualidade aos produtos pré-embalados, isto é, aos produtos que estão ainda na fase de enchimento, na respetiva embalagem primária, é feito ao nível do volume e ainda, é feito um controlo da estanquicidade, aos produtos embalados após o processo de fecho. O produto final é verificado antes da saída para armazém, na área de embalamento final.

4.5.1 Controlo do Volume

O controlo do volume do produto pré-embalado é feito de forma a garantir que o volume de produto contido na embalagem corresponda o valor previamente definido, para efeitos do regulamento do controlo metrológico legal da quantidade nominal de produtos pré-embalados, em vigor pela Portaria n.º 374/2023, de 15 de novembro (44). A determinação

é feita no início e ao longo do processo de enchimento, e de acordo com o tamanho de lote previsto é feita uma amostragem definida internamente. O número de amostras totais a controlar é selecionado de acordo com a **Tabela 8**, e o número de amostras em cada amostragem deverá ser de 5 unidades.

Assim, por exemplo, se o tamanho do lote for superior a 500, devem ser feitas 4 amostragens de 5 unidades (20 amostras no total)(118,119).

Tabela 8. Número de amostragens a executar de acordo com o tamanho de lote produzido.

Tamanho Lote	Amostragens
< 500	4 (20 amostras)
500 - 1000	6 (30 amostras)
1000 - 3000	8 (40 amostras)
> 3000	10 (50 amostras)

Após a definição do número de amostras, inicia-se a recolha e pesagem das mesmas, numa balança analítica. Previamente, as embalagens vazias são da mesma forma pesadas, sendo a massa média destas utilizada para posterior correção dos resultados. Com os resultados obtidos das pesagens e com o valor da massa volúmica do respetivo produto, determinada anteriormente na etapa de controlo da qualidade do produto, é possível obter o valor do volume, recorrendo à seguinte fórmula (120):

$$volume \ (mL) = \frac{m \ produto \ (g)}{\eta \ (g/mL)}$$

O cálculo é feito automaticamente, através de uma folha de Excel, na qual é registado o valor da massa das amostras, e na qual está previamente registada toda a informação

relativa ao produto em análise, nomeadamente, código, designação, lote, tipo de embalagem, quantidade nominal, tamanho previsto do lote, identificação da linha de enchimento, massa volúmica e valor médio da embalagem vazia (5). Para a aprovação do lote, é necessário que a média do volume calculado das amostras seja igual ou superior à quantidade nominal (Q_n) definida. Adicionalmente, admite-se que, no máximo 2,5% das amostras apresentem um volume com o erro máximo admissível (EMA). Contudo, não é permitido que qualquer amostra apresente um volume inferior a Q_n menos o dobro do EMA (44). O EMA corresponde ao valor definido, que indica a margem de tolerância aceitável em situações em que o produto pré-embalado apresenta um volume ligeiramente inferior à Q_n declarada, e está definido de acordo com o controlo metrológico legal da quantidade nominal de produtos pré-embalados que obedece ao disposto pelo Decreto-Lei nº29/2022, de 7 de abril, bem como às disposições estabelecidas no Regulamento Geral do Controlo Metrológico, aprovado pela Portaria n.º 374/2023, de 15 de novembro (**Tabela 9**) (44,121).

Tabela 9. Erros máximos admissíveis (EMA), de acordo com a quantidade nominal do pré-embalado analisado (44).

Quantidade nominal (Q_n) (g ou ml)	EMA (% Q_n)	EMA (% Q_n)
5 - 50	9	...
50 - 100	...	4.5
100 - 200	4.5	...
200 - 300	...	9
300 - 500	3	...
500 - 1000	...	15
1000 - 10000	1.5	...

4.5.2 Controlo da Estanquicidade

O ensaio de estanquicidade é realizado a *vials*, seringas e ampolas e tem como objetivo verificar se a embalagem está devidamente fechada, isto é, se não permite fugas de produto, nem entrada de ar ou contaminantes do meio ambiente, apresentando uma barreira estanque. Assim, este controlo garante o fecho correto do produto para que este se mantenha protegido e preservado durante o prazo de validade estabelecido (15). O método executado no laboratório de controlo da qualidade da Mesosystem, S.A, é o da imersão em água com corante azul de metileno sob aplicação de vácuo. O vácuo aplicado permite reduzir a pressão externa em relação ao interior da embalagem, o que evidencia mais facilmente eventuais fugas, uma vez que é forçada a saída de ar ou líquido do interior da embalagem, detetada pela formação de bolhas. A presença de corante no interior das embalagens, também é um sinal de falha na barreira estéril (122). Para realizar o ensaio são utilizados controlos positivos e negativos, sendo o controlo positivo uma embalagem com defeito induzido, de forma a garantir que o ensaio funciona quando existem fugas, e o controlo negativo deve ser uma embalagem completamente estanque. Sempre que ocorre fabrico de produtos cosméticos apresentados em *vial*, ampola ou seringa, uma amostra por lote deve ser recolhida. Normalmente é realizada uma amostragem reduzida, isto é, de apenas 8 amostras independentemente do tamanho do lote, uma vez que o ensaio é destrutivo. Se houver resultados não conformes, a inspeção é alargada para um número de amostras superior (123). A realização do teste consiste em preparar uma solução composta por água purificada, corante azul de metileno na concentração de 0,01% (0,1 g/L) e surfactante a 0,1% (1 g/L), com o objetivo de reduzir a tensão superficial do líquido, de modo a favorecer a sua penetração na embalagem. Esta solução é colocada num recipiente de vidro, no qual são totalmente submersas as amostras em estudo, bem como o controlo positivo e negativo. De seguida, o recipiente é introduzido na câmara de vácuo, assegurando-se previamente a correta ligação desta à bomba de vácuo. Posteriormente, procede-se à redução gradual da pressão da câmara até -50 kPa, condição que se mantém durante 10 minutos. Posteriormente, é restabelecida a pressão atmosférica, mantendo-se as amostras imersas na solução por mais 30 minutos(122,124). Por fim, as embalagens são retiradas da solução e a superfície externa é cuidadosamente lavada com água purificada. Para efetuar a análise, as embalagens são abertas e o conteúdo vertido, de forma a confirmar a presença de corante (15).

4.5.3 Controlo ao Produto Final

O produto final corresponde ao produto cosmético contido nas respetivas embalagens e loteado, pronto para seguir para o armazém de distribuição e posteriormente enviado para o cliente. No entanto, durante a fase de embalamento secundário e antes do armazenamento, o produto final também é verificado pelo técnico do controlo da qualidade. Este controlo consiste numa inspeção visual para a confirmação de que o produto cosmético está contido na embalagem secundária pré-definida e que a sua rotulagem está correta, nomeadamente ao nível do lote, nome do produto, integridade da serigrafia ou etiqueta e quantidade nominal declarada. Além disso, também é verificada a quantidade por caixa e a quantidade de caixas que no total são produzidas por lote. A integridade da embalagem também é um fator crucial, havendo uma inspeção ao estado da embalagem, relativamente a rasgos, deformações, defeitos que possam comprometer a integridade do acondicionamento e sujidade (3,20,24).

O controlo é feito sobre uma amostragem aleatória, mas com um número de amostras pré-definido, de acordo com o tamanho do lote. Se houver alguma não conformidade, o tamanho da amostragem é alargado e em último caso, o lote é verificado na totalidade (123).

Por fim, toda a documentação associada é analisada, nomeadamente a ordem de fabrico e guia do produto, de modo a garantir que todos os campos estão preenchidos e que todas as contagens estão conformes (3).

4.6 Amostroteca

A amostroteca corresponde ao espaço destinado ao armazenamento de amostras, no qual o técnico do controlo da qualidade guarda uma unidade representativa de cada lote de produção. Esta prática é de carácter obrigatório pelas BPF, uma vez que permite rastrear o produto e serve de suporte a eventuais investigações em caso de reclamações pelo cliente, auditorias ou necessidade de reavaliação da qualidade do produto. Para preservar as características originais, as amostras devem ser armazenadas em ambiente com temperatura, humidade e proteção contra luz rigorosamente controladas e manter as condições de utilização previstas (3). A presença de uma amostra para cada lote distribuído permite manter um registo físico e visual do produto. Para avaliar a estabilidade da formulação ao longo do tempo, as amostras são utilizadas para ensaios de tempo real, de modo a garantir que o produto permanece estável e seguro durante o período de validade

definido. Desta forma, são executadas análises aos parâmetros físico-químicos e microbiológicos de forma periódica para avaliar se o produto mantém as propriedades. Uma vez ultrapassado o prazo de validade, os ensaios são executados uma última vez, para se obterem dados adicionais acerca da durabilidade e robustez da formulação cosmética (40). O espaço deve estar sempre devidamente organizado por prateleiras e mantém-se um registo em folha de excel relativo a todas as amostras presentes, com toda a sua informação e a localização exata. O acesso é restrito e controlado pelo departamento de controlo da qualidade, permitindo assim que a amostroteca funcione como uma ferramenta de melhoria contínua de processos e de apoio à toma de decisões (3).

5. Implementação de um Processo de Controlo à Receção de Embalagens

5.1 Oportunidade de Melhoria e Importância da sua Integração

A identificação de oportunidades de melhoria é fundamental para uma otimização contínua dos processos internos e para garantir o cumprimento dos requisitos legais. No âmbito do sistema de gestão da qualidade, promovem-se reuniões de departamento com vista à revisão e avaliação das práticas implementadas, no sentido de verificar a conformidade dos processos e a necessidade de alterações dos mesmos. Além disso, anualmente são executadas auditorias internas, cujo objetivo é detetar oportunidades de melhoria e antecipar não conformidades antes da auditoria externa. As não conformidades, indicam uma falha no sistema, no entanto, a empresa tem a oportunidade de implementar uma ação corretiva eficaz e apresentar provas dentro de um prazo determinado, que evidenciem a sua implementação (17).

Desta forma, na Mesosystem S.A., através de uma auditoria externa ao sistema de gestão da qualidade, implementado conforme a norma ISO 9001:2015, foi identificada a ausência de um procedimento documentado de controlo à receção de embalagens, sendo que a norma especifica que a organização deve assegurar que todas as matérias-primas fornecidas externamente, incluindo embalagens primárias e secundárias, estejam conformes às especificações definidas, antes da sua utilização. Além disso, este procedimento é de carácter obrigatório pelas Boas Práticas de Fabrico, definidas pela norma ISO 22716:2007, que estabelece que todos os materiais de embalagem devem ser recebidos, verificados e aprovados antes da sua aplicação, mediante critérios de aceitação definidos e devidamente aprovados, ainda que não esteja definido um formato exato do processo. As BPF são de carácter obrigatório pelo Decreto-Lei n.º 23/2025, de 19 de março, que assegura a execução, no ordenamento jurídico nacional, do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 (3,17,121).

A não conformidade registada foi considerada um ponto crítico de análise, uma vez que as embalagens primárias e secundárias, estão em contacto direto ou indireto com o produto e podem influenciar a qualidade do produto final.

A falta de um controlo bem definido e documentado aumenta o risco de falhas no processo produtivo, tais como, falta de integridade das embalagens, sujidade que possa entrar em contacto com o produto, falhas de rotulagem que levam a uma incorreta identificação do produto, variações dimensionais e de material. Além disso, a falta de controlo leva à impossibilidade de proceder a reclamações formais aos fornecedores e dificulta a rastreabilidade, uma vez que não ficam documentados registos detalhados de cada lote, fornecedor, data de receção e quantidades obtidas. A falta de registos de receção leva à dificuldade em associar cada lote de produto final às embalagens utilizadas (17).

Assim, a não conformidade levou a empresa a definir e implementar uma ação corretiva, ou seja, a criação e implementação de um novo processo de controlo à receção de embalagens (17).

5.2 Etapas da Implementação do Processo de Controlo à Receção de Embalagens

A implementação deste processo foi feita de forma ponderada e organizada, tendo como fase inicial uma recolha intensiva de dados para identificar todos os materiais de embalagem utilizados atualmente. A pesquisa foi feita com auxílio da plataforma digital da empresa, designada NAV, que inclui a identificação completa de todos os produtos finais vendidos pela Mesosystem, S.A, e componentes associados. Após completar a recolha de informação, foi criada uma folha de excel com todos os materiais de embalagem existentes, juntamente com a informação detalhada dos mesmos, nomeadamente, códigos internos, descrição, categoria, fornecedor e localização. A etapa seguinte consistiu em contactar os vários fornecedores, via e-mail, com o intuito de obter fichas técnicas, fichas de dados de segurança e certificações associadas ao material de embalagem comprado. Os fornecedores foram colaborativos, e em duas semanas, foi possível obter vários documentos solicitados. A ficha técnica do material inclui a identificação completa do fornecedor, nomeadamente nome, endereço e contacto. Possui uma descrição detalhada, que inclui um desenho técnico com as dimensões e tolerâncias. As propriedades físicas e químicas associadas também estão apresentadas, assim como instruções de armazenamento e transporte. A ficha de dados de segurança informa acerca de potenciais riscos de utilização e as medidas especiais necessárias de manuseamento, devido a substâncias químicas na sua composição, por exemplo. As certificações associadas,

nomeadamente, de normas implementadas, servem como garantia de que o fornecedor cumpre determinados padrões de qualidade e conformidade regulamentar, assegurando uma maior fiabilidade. Alguns dos certificados relevantes incluem, ISO 22716:2007, ISO 9001:2015 e ISO 14001:2015.

Todos os documentos foram devidamente guardados de forma organizada, para posterior auxílio na determinação das especificações e critérios de aceitação, assim como fatores a verificar no material, uma vez que essa foi a etapa seguinte neste processo de implementação. Além disso, também foi imprescindível a colaboração dos operadores da produção e armazém devido aos conhecimentos mais aprofundados relativamente aos possíveis erros e fatores a analisar. Tendo em conta a informação recolhida, e através de uma análise visual direta aos materiais foi feito um estudo extenso aos vários pontos de inspeção possíveis para cada categoria. Desta forma, foi estabelecido um conjunto de ensaios de inspeção visual, que inclui a verificação da qualidade da impressão da serigrafia, integridade física, limpeza, presença de lote e conformidade da cor. É igualmente efetuada uma inspeção ao artwork, conteúdo da serigrafia e dimensões da embalagem (diâmetro externo, interno, altura, gramagem e outras dimensões), uma vez que este conteúdo é produzido pelo departamento de marketing e previamente enviado ao fornecedor no momento da encomenda, sendo de elevada importância verificar que estes dados estão conforme as especificações solicitadas. Para algumas categorias é ainda feita uma inspeção dimensional, na qual é verificada a gramagem e o peso do material. Como mencionado anteriormente, os vários pontos de inspeção aplicados são dependentes da categoria da embalagem e após uma análise rigorosa, foi criada uma folha de excel com a inspeção definida para cada material (**Figura 16**).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														

	Categorias	Qualidade da impressão	Integridade	Limpeza	Presença de lote	Cor	Artwork	Diâmetro externo	Diâmetro interno	Altura	Gramagem	Peso	Dimensões
	Ampola	...	x	x	...	x	...	x	...	x	...	x	...
	Ampola serigrafada	x	x	x	x	x	...	x	...	x	...	x	...
	Aranha cartão	...	x	x	...	...	...	...	...	...	x	x	...
	Aranha p/ cx livro	...	x	x	...	...	...	...	...	...	...	x	...
	Blister p/ampola 2ml	...	x	x	...	x	...	...	...	...	...	x	...
	Blister p/ ampola 5ml	...	x	x	...	x	...	...	...	...	...	x	...
	Blister p/ vial 5ml	...	x	x	...	x	...	...	...	...	...	x	...
	Bomba spray	...	x	x	...	x	...	...	...	...	...	...	...
	Bomba doseadora	...	x	x	...	x	...	...	...	...	...	...	...
	Bulas	x	x	x	...	...	x	...	...	...	...	...	...
	Caixa básica	x	x	x	...	...	x	...	...	...	x	x	x
	Caixa livro básica	x	x	x	...	...	x	...	...	...	x	x	x
	Camisa	x	x	x	...	...	x	...	...	...	x	x	x
	Cápsulas de metal	...	x	x	...	...	...	x	x	x	...	x	...

Legenda:	x - ensaio a realizar	... - não aplicável
-----------------	-----------------------	---------------------

Figura 15. Excerto da folha de excel criada para os pontos de inspeção definidos por categoria.

Após este parâmetro definido foi possível proceder à realização de uma ficha de especificações para todos os materiais de embalagem utilizados na empresa. A ficha de especificação é um documento interno que descreve de forma detalhada os requisitos que um material deve cumprir, e como tal, define os critérios de aceitação e as características obrigatórias que a embalagem deve apresentar para estar conforme. Esta ficha foi criada com o intuito de servir como referência após a obtenção dos resultados e padronizar os critérios de controlo. A ficha de especificação para cada embalagem inclui a identificação do material (designação, código interno, fornecedor, categoria, características gerais, uso), e inclui outras características associadas, tendo em conta a categoria e os pontos de inspeção a executar para esse material, por exemplo, as características visuais, dimensões e tolerâncias. Um exemplo de uma ficha de especificação realizada está no **Anexo A**.

Finalmente, através da informação recolhida até ao momento, e através da observação de algumas práticas em vigor, foi possível organizar e estabelecer um fluxo para o processo, no qual participam os colaboradores do armazém de embalagens, do controlo da qualidade, gestão da qualidade e marketing. Foi estabelecido o seguinte: após a receção dos materiais de embalagem no armazém, o técnico do controlo da qualidade é informado e procede à inspeção visual e à determinação da gramagem, sempre que aplicável. Na receção de materiais de embalagens em que é necessário verificar o artwork e dimensões específicas, o departamento de marketing é informado e recebe uma amostra do material. Assim, os colaboradores de marketing podem anexar a amostra aos documentos relativos a esta, que incluem o artwork com as dimensões solicitadas ao fornecedor no momento da encomenda, e assim, o técnico do controlo da qualidade compara a informação e verifica se as dimensões estão dentro das tolerâncias estabelecidas. Se todos os parâmetros estiverem em conformidade, os colaboradores da garantia da qualidade verificam, se aplicável, a listagem do ingredientes, quantidades nominais e informações adicionais contidas no artwork, e emitem a decisão de aprovação ou rejeição. Por fim, todos os departamentos envolvidos são notificados da decisão, e no caso de aprovação, o armazém emite uma etiqueta de identificação que deve ser colocada nos materiais. Após a verificação da etiqueta pelo técnico do controlo de qualidade, que deve incluir informação correta do nome da embalagem e respetivo código interno, lote, fornecedor, responsável pela aprovação e data, o produto é armazenado.

Para delinear o processo e para efeitos de registo documental, foi executado um fluxograma do processo. Este fluxograma, no **Anexo B**, identifica a sequência das

atividades necessárias e os responsáveis em cada fase, assim como os documentos e registros associados. Antes de ser integrado no sistema da qualidade, o fluxograma foi revisto e aprovado pelos responsáveis das áreas envolvidas, garantindo que o processo definido foi entendido por todos e pode começar a ser integrado no funcionamento atual da empresa.

Para facilitar o controlo da qualidade, o técnico no momento dos ensaios tem acesso a uma folha de registo adaptada (**Anexo C**), que lhe permite anotar todos os resultados obtidos ao longo do processo e manter de forma organizada as informações relativas ao material de embalagem em análise.

Durante este processo também foi crucial desenvolver documentos formais para auxiliar a execução do processo e para garantir que as atividades estão padronizadas e são realizadas de forma consistente e controlada, independentemente de quem as realiza. A documentação permite reduzir variabilidades e erros operacionais. Assim, foram criadas instruções de trabalho para o método de aprovação de embalagens e para os métodos de controlo dimensional. As instruções de trabalho (IT) são protocolos que descrevem, de forma detalhada e prática, como uma atividade deve ser executada, servindo de apoio aos colaboradores. Além disso, as normas ISO 22716:2007 e ISO 9001:2015 exigem que as atividades sejam documentadas e controladas, o que inclui a existência de instruções de trabalho sempre que a ausência de orientação possa afetar a qualidade do produto. Assim, foi estabelecido que seria necessária uma IT para descrever o procedimento geral para a inspeção e aprovação de embalagens (3,17). Esta IT contém essencialmente o fluxograma do processo (**Anexo B**). Além disso, foi criada uma IT para o método de controlo dimensional, que inclui os parâmetros de peso, gramagem e dimensão. Para a medição do peso das embalagens, ficou registado na IT que seria da seguinte forma:

- Deve ser utilizada 1 unidade por lote, que é pesada numa balança analítica, e o valor em grama é anotado;
- Os resultados são comparados com a ficha de especificações para a embalagem em análise e decide-se a aprovação. As embalagens não conformes são segregadas em qualquer etapa do processo.

A gramagem das embalagens, é definida pela massa de uma unidade de superfície de cartão. Assim, determina-se a área de uma amostra, determina-se a sua massa e calcula-se a gramagem, sendo expressa em g/m^2 . Este parâmetro é essencial para as embalagens secundárias, como as caixas (125). O seguinte protocolo foi descrito na IT:

- Para calcular a gramagem, foram definidos previamente dois moldes padrão (Padrão - 5x5cm² e Padrão - 2x2cm²) em cartão com dimensões específicas, considerando o tamanho das embalagens: um com 5x5 cm² e outro com 2x2 cm². É necessário verificar se as dimensões das amostras de ensaio estão dentro das seguintes tolerâncias: 50 ± 0,5 mm ou 20 ± 0,2 mm. Desde que esta precisão seja atingida, a área nominal deve ser utilizada para o cálculo da gramagem;
- É ensaiada 1 unidade por lote, na qual é selecionado 1 ponto aleatório para desenhar o molde e recortar a amostra. Verifica-se com um paquímetro ou régua que as medidas estão dentro das tolerâncias acima definidas. De seguida, a amostra é pesada numa balança analítica, e os valores são anotados;
- Por fim, os valores recolhidos são inseridos na folha de Excel criada para o efeito, na qual é calculada a gramagem (g/m²), com a seguinte formula (125):

$$Gramagem = \frac{massa(g)}{Area (cm^2) \times 100000}$$

- Os resultados são comparados com a Ficha de especificações para a embalagem em análise e decide-se a aprovação. As embalagens não conformes são segregadas em qualquer etapa do processo.

O controlo da dimensão das embalagens foi explicado da seguinte forma na IT:

- Para a determinação das dimensões, são utilizadas 3 unidades por lote, nas quais são medidos com uma régua graduada os pontos definidos no desenho técnico proveniente do departamento de marketing;
- De seguida, os valores são anotados e transcritos para a folha de Excel, na qual é determinada a média dos valores.
- No desenho técnico estão definidas as medidas esperadas, sobre as quais se pode fazer uma comparação, e concluir sobre a aprovação da embalagem. A tolerância a usar deverá ser de +/- 2,0mm sobre o valor nominal;
- Os resultados são comparados com a Ficha de especificações para a embalagem em análise e decide-se a aprovação. As embalagens não conformes são segregadas em qualquer etapa do processo.

Além das instruções de trabalho, foi atualizado o documento de planos de controlo, no qual consta o modo de atuação e responsabilidades para a receção de produtos que afetem direta ou indiretamente a qualidade do produto final. Neste documento já constava o plano

de controlo para a receção de matérias-primas e foi adicionado o novo plano para receção de material de embalagem. Neste documento, a informação é expressa de forma sucinta e direta, e deve ficar disponível nas áreas onde ocorre a receção e nos locais onde se procede à verificação. Este plano de controlo inclui informação relativa aos ensaios que se devem executar, número da IT para esses ensaios, qual o momento para recolha das amostras, onde se efetuam os ensaios, qual o responsável pela tarefa, o número da ficha de especificação para se verem os critérios de aceitação, e por fim, como proceder em caso de ser detetada uma não conformidade.

Da mesma forma, o plano de amostragem também foi atualizado. Um plano de amostragem consiste num procedimento que define a metodologia para a recolha e subsequente análise para averiguação da conformidade de um material, de acordo com as suas exigências e especificações. O plano de amostragem deve ser adequado ao objetivo com que é realizado, deve assegurar homogeneidade e providenciar uma amostragem representativa do lote a ser analisado. A existência de um plano de amostragem sólido permite atribuir a confiança necessária para a decisão de aprovação ou rejeição de um determinado lote. O controlo por amostragem permite realizar uma inspeção de um número limitado de unidades, amostradas de forma aleatória de um lote, com o objetivo de analisar a qualidade desse mesmo lote. A inspeção por atributos classifica a unidade inspecionada em defeituosa ou não defeituosa, isto é, verifica a conformidade da unidade com as especificações definidas (123). Para a inspeção por atributos, o tamanho da amostragem e os critérios de aceitação são determinados conforme os planos de amostragem da ISSO 2859:1:1999 que compreende tabelas e planos de amostragem para realizar a inspeção por atributos. Para a inspeção do material de embalagem foi adotado um plano de amostragem simples e um nível de inspeção normal, sempre que se procede à inspeção visual. No caso de inspeção dimensional, o número de amostras está definido no plano de controlo de material de embalagem e nas IT. Este nível de inspeção poderá ser alterado consoante for necessário e aplicável. De forma a garantir uma maior representatividade possível da amostra, todas as unidades que a constituem deverão ser retiradas de várias partes do lote. O número de embalagens a amostrar, e os valores de aceitação e rejeição de lote, obedecem ao descrito na **Tabela 10** (123).

Tabela 10. Amostragem para um nível de inspeção normal (II) (123).

Tamanho do lote	Quantidade de amostras para teste – Ac/Re			
	Inspeção normal (II)		Ac	Re
2 a 8	A	todo o lote	0	1
9 a 15	B	todo o lote	0	1
16 a 25	C	20	0	1
26 a 50	D	20	0	1
51 a 90	E	20	0	1
91 a 150	F	20	0	1
151 a 280	G	20	0	1
281 a 500	H	80	1	2
501 a 1200	J	80	1	2
1201 a 3200	K	125	2	3
3201 a 10000	L	200	3	4
10001 a 35000	M	315	5	6
35001 a 150000	N	500	7	8
150001 a 500000	P	800	10	11
mais de 500001	Q	1250	14	15

Nota: Ac = Número de aceitação; Re = Número de rejeição

5.3 Aplicação Prática e Integração no Fluxo de Produção

Após a implementação teórica e documental do novo processo, foi crucial iniciar a sua aplicação prática, que tem vindo a permitir uma melhoria contínua do método (17). No momento da receção das embalagens no armazém, o técnico do controlo da qualidade é informado e inicia-se a inspeção, assim que possível, pelo processo definido. Os lotes de embalagens que cumprem os critérios são identificados e armazenados e ficam disponíveis para levantamento. Por outro lado, os lotes não conformes ficam a aguardar decisão, que normalmente passa por notificar o fornecedor. Esta dinâmica permite assegurar rastreabilidade do processo, uma vez que cada lote rececionado fica associado a um registo documental e à respetiva decisão de aprovação. O novo processo constitui agora uma etapa obrigatória no fluxo de produção, sendo que as embalagens permanecem em

quarentena e apenas seguem para os processos de enchimento, fecho, e acondicionamento após ser verificada a sua conformidade. Além disso, os operadores responsáveis por essas tarefas, devem sempre registrar os lotes das embalagens utilizadas na ordem de fabrico e guia do produto, permitindo sempre associar o produto final às embalagens utilizadas. A correta identificação das embalagens permite também facilitar a sua seleção, minimizando os possíveis erros no levantamento da embalagem errada.

A integração do novo método tem vindo a demonstrar-se efetiva, uma vez que permite interromper o fluxo de materiais não conformes antes de entrarem no fluxo produtivo, evitando desperdícios e potenciais não conformidades no produto final. Até ao momento, já foram detetadas embalagens não conformes devido a erros na serigrafia, falhas na limpeza e integridade.

De forma geral, a integração do processo no sistema produtivo traduziu-se numa melhoria significativa da eficiência operacional e do controlo da qualidade. A consolidação deste controlo evidencia a maturidade crescente do sistema de gestão da qualidade da empresa, demonstrando a capacidade de resposta a auditorias, requisitos regulamentares e oportunidades de melhoria identificadas internamente (126).

6. Conclusão

O estágio curricular desenvolvido na empresa Mesosystem, S.A. constituiu uma oportunidade ímpar de integração num ambiente empresarial, permitindo consolidar e aplicar conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do percurso académico. Através do acompanhamento e participação direta nas atividades do controlo da qualidade, foi possível compreender a importância deste departamento na garantia da conformidade e segurança dos produtos cosméticos, desde as matérias-primas ao produto final. O estágio proporcionou uma compreensão aprofundada dos processos produtivos, das metodologias analíticas de controlo físico-químico e microbiológico, e da importância da rastreabilidade e do cumprimento das normas e boas práticas de fabrico (GMP). A participação em atividades como a monitorização do sistema de água, do ambiente e dos produtos, proporcionou a compreensão da relevância da monitorização contínua e da adoção de medidas preventivas com vista à manutenção da qualidade e estabilidade dos produtos. A implementação do processo de controlo à receção de embalagens representou uma das minhas principais contribuições deste estágio, resultando numa melhoria significativa da fiabilidade do fluxo produtivo. Além de salientar a relevância do registo documental e da definição rigorosa dos procedimentos, este processo favoreceu uma maior integração entre os departamentos de qualidade e produção.

De forma global, o estágio permitiu o desenvolvimento de competências técnicas, analíticas e organizacionais, essenciais para o exercício profissional na área do controlo da qualidade. Para além disso, proporcionou um crescimento pessoal e profissional relevante, promovendo competências em trabalho colaborativo, de resolução de problemas e de adaptação. Conclui-se, assim, que o estágio na Mesosystem, S.A. foi uma experiência de elevada importância formativa, contribuindo não apenas para a consolidação de conhecimentos científicos e técnicos, mas também para uma visão integrada dos desafios e exigências associados à qualidade na produção de cosméticos. Os resultados obtidos e as aprendizagens adquiridas constituem uma base sólida para o futuro do meu percurso profissional.

7. Referências Bibliográficas

1. Mesosystem - We are on top of medical cosmetics. Disponível em: <https://www.mesosystem.com> [acedido em 25/07/2025]
2. Gupta AK, Polla Ravi S, Wang T, Talukder M, Starace M, Piraccini BM. Systematic review of mesotherapy: a novel avenue for the treatment of hair loss. *Journal of Dermatological Treatment*. 2023 Aug;34(1):2245084.
3. ISO 22716:2007, Cosmetics — Good Manufacturing Practices (GMP) — Guidelines on Good Manufacturing Practices.
4. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration.
5. European Commission. EudraLex - Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Disponível em: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/20220825_gmp-an1_en_0.pdf [acedido em 8/07/2025]
6. Nellessen C, Klein T, Rapp HJ, Rögener F. Membrane distillation for the production of pharmaceutical-grade water—investigation into the application of agmd and vmd. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun;18(11):6058.
7. ISO 22519:2023 (EN) : Membrane-based generation of water for injection (WFI).
8. European Medicines Agency. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf [acedido a 15/07/2025]
9. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 69/2023, de 21 de agosto. *Diário da República*. 1ª Série, nº161, 10-73
10. Wu YH, Chen Z, Li X, Wang YH, Liu B, Chen GQ, et al. Effect of ultraviolet disinfection on the fouling of reverse osmosis membranes for municipal wastewater reclamation. *Water Res*. 2021 May;195:116995.
11. Rho H, Pu P, Zhao Z, Lee CS. Inhibition of biofouling on reverse osmosis membrane surfaces by germicidal ultraviolet light side-emitting optical fibers. *Water Res*. 2022 Oct;224:119094.

12. Freitas B, Fava N, Luiz Tonetti A, Byrne JA, Melo-Neto M, Fernandez-Ibanez P, et al. Efficacy of UVC-LED radiation in bacterial, viral, and protozoan inactivation: an assessment of the influence of exposure doses and water quality. *Water Res.* 2024 Nov;266:122322.
13. World Health Organization. GMP Water for Pharmaceutical Use, Annex 2, WHO Good Manufacturing Practices: water for pharmaceutical use. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs970-annex2-gmp-water-pharmaceutical-use.pdf?sfvrsn=39eb16b8_0 [acedido a 2025 Jul 15]
14. Shintani H. Validation Study and Quality Assurance of Pharmaceutical Water, Waterborne Microorganisms and Endotoxins. *Biocontrol Sci.* 2016 Jan;21(4):203–14.
15. Farmacopeia Europeia (11^a edição).
16. Thari L, Pathi S. ISO Certification and its Implications: A Theoretical Perspective. *Int J Humanit Soc Sci.* 2022 Jun 30;9(3):56–62.
17. ISO 9001:2015 Quality management systems — Requirements.
18. Jadhav NM, Shendge RS. ISO 13485:2016-The Gateway of Global or Regional Harmonization for Medical Device Regulations. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance.* 2024 Jan 1;15(1):502–11.
19. ISO 13485:2016 Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes.
20. Ferreira M, Matos A, Couras A, Marto J, Ribeiro H. Overview of Cosmetic Regulatory Frameworks around the World. *Cosmetics.* 2022 Aug;9(4):72.
21. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto Lei nº 23/2025 de 19 de Março. *Diário da República.* 1^a Série, nº 55.
22. Infarmed; Cosmetics. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/cosmetics> [acedido em 29/04/2025]
23. Infarmed - National Authority of Medicines and Health Products, I.P. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/about-infarmed#:~:text=Infarmed%20is%20a%20Government%20agency,the%20protection%20of%20Public%20Health.> [acedido em 29/04/2025]
24. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32009R1223> [acedido em 29/04/2025]

25. Baki G, Alexander KS. Introduction to Cosmetic Formulation and Technology. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2023.
26. Mayba JN, Gooderham MJ. A guide to topical vehicle formulations. *J Cutan Med Surg*. 2018 Mar;22(2):207–12.
27. Colucci G, Santamaria-Echart A, Silva SC, Fernandes IPM, Sipoli CC, Barreiro MF. Development of water-in-oil emulsions as delivery vehicles and testing with a natural antimicrobial extract. *Molecules*. 2020 May;25(9):2105.
28. Sousa AM, Pereira MJ, Matos HA. Oil-in-water and water-in-oil emulsions formation and demulsification. *J Pet Sci Eng*. 2022 Mar;210:110041.
29. Niknam SM, Escudero I, Benito JM. Formulation and preparation of water-in-oil-in-water emulsions loaded with a phenolic-rich inner aqueous phase by application of high energy emulsification methods. *Foods*. 2020 Oct;9(10):1411.
30. Arzhavitina A, Steckel H. Foams for pharmaceutical and cosmetic application. *Int J Pharm*. 2010 Jul;394(1–2):1–17.
31. Singh S, Agrawal S, Dash AK. *Pharmaceutics: Basic Principles and Application to Pharmacy Practice*. 2nd ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2023.
32. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: Review and comparison. *Pharmaceutics*. 2021 Dec;13(12):2012.
33. The International Pharmacopoeia - Twelfth Edition 2024. Topical-semi-solid-dosage-forms. 2024;
34. Rabindranathnambi A, Abid M. Topical treatments in dermatology. *Br J Hosp Med*. 2021 Aug;82(8):1–9.
35. Izutsu KI. Applications of Freezing and Freeze-Drying in Pharmaceutical Formulations. *Adv Exp Med Biol*. 2018 Jan;1081:371–83.
36. Joshi S, Jindal P, Gautam S, Singh C, Patel P, Gupta GD, et al. Mini Review on the Lyophilization: A Basic Requirement for Formulation Development and Stability Modifier. *Assay Drug Dev Technol*. 2025 Feb;23(4):180–94.
37. Commission implementing decision of 25 November 2013 on Guidelines on Annex I to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32013D0674> [acedido em 29/04/2025]

38. SCCS Notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 12th revision, 22 December 2023. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/publications/sccs-notes-guidance-testing-cosmetic-ingredients-and-their-safety-evaluation-12th-revision_en [acedido em 29/04/2025]
39. ISO/TR 18811:2018 Cosmetics — Guidelines on the stability testing of cosmetic products.
40. Kirkbride L, Humphries L, Kozielska P, Curtis H. Designing a suitable stability protocol in the face of a changing retail landscape. *Cosmetics*. 2021 Sep;8(3):64.
41. Barthe M, Bavoux C, Finot F, Mouche I, Cuceu-Petrenci C, Forreryd A, et al. Safety testing of cosmetic products: Overview of established methods and new approach methodologies (nams). *Cosmetics*. 2021 Jun ;8(2):50.
42. Rakuša ŽT, Roškar R. Quality control of vitamins a and e and coenzyme q10 in commercial anti-ageing cosmetic products. *Cosmetics*. 2021 Sep;8(3):61.
43. ISO 22715:2006 Cosmetics — Packaging and labelling.
44. Ministério da Economia e Mar. Portaria n.º 374/2023, de 15 de novembro. *Diário da República*. 1ª Série, nº221,71-73.
45. Zaborniak M, Kluczyński J, Stańko J, Ślęzak T. The Influence of the Steam Sterilization Process on Selected Properties of Polymer Samples Produced in MEX and JMT Processes. *Materials*. 2024 Dec ;17(23):5763.
46. Sadowski MJ, E Langille SE. Parametric Release of Moist Heat Sterilized Products: History and Current State. *DA journal of pharmaceutical science and technology*. 2022 Jul;76(6):527–36.
47. Sastri VR. Material Requirements for Plastics Used in Medical Devices. In: Sastri VR, editor. *Plastics in Medical Devices: Properties, Requirements, and Applications*. Winovia LLC, Chicago, IL, United States; p. 65–112.
48. ISO 17665:2024 Sterilization of health care products — Moist heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
49. Kasper JC, Friess W. The freezing step in lyophilization: Physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011 Jun;78(2):248–63.
50. Mehanna MM, Abla KK. Recent advances in freeze-drying: variables, cycle optimization, and innovative techniques. *Pharm Dev Technol*. 2022 Oct;27(8):904–23.

51. Bjelošević M, Zvonar Pobirk A, Planinšek O, Ahlin Grabnar P. Excipients in freeze-dried biopharmaceuticals: Contributions toward formulation stability and lyophilisation cycle optimisation. *Int J Pharm.* 2020 Feb;576:119029.
52. Thakral S, Sonje J, Munjal B, Bhatnagar B, Suryanarayanan R. Mannitol as an Excipient for Lyophilized Injectable Formulations. *J Pharm Sci.* 2023 Jan;1112(1):19–35.
53. Traub-Hoffmann K, Furtmann B, Laber L, Helm S, Geiger C, Bussemer T. Standardization of the Reconstitution Procedure of Protein Lyophilizates as a Key Parameter to Control Product Stability. *J Pharm Sci.* 2019 Oct;109(1):211–5.
54. Commission Implementing Decision (EU) 2022/677 of 31 March 2022 laying down rules for the application of Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council as regards the glossary of common ingredient names for use in the labelling of cosmetic products. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32022D0677> [acedido em 27/07/2025]
55. European Medicines Verification System (EMVS). European Pack Coding Guidelines. Disponível em: https://www.medicinesforeurope.com/docs/European%20Pack%20Coding%20Guideline%20V4_0.pdf [acedido em 28/07/2025]
56. The International Pharmaceutical Excipients Council. Certificate of Analysis Guide. Disponível em: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2024-coa-guide-f-1720781885.pdf?utm_source=chatgpt.com [acedido em 6/09/2025]
57. European Chemicals Agency- Guidance on the compilation of safety data sheets. Disponível em: https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/sds_en.pdf/01c29e23-2cbe-49c0-aca7-72f22e101e20?t=1608126237610 [acedido em 6/09/2025]
58. Regulation (ec) no 1223/2009 of the european parliament and of the council. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32009R1223> [acedido em 20/05/2025]
59. Morganti P, Coltelli MB. An Evaluation of the Physicochemical Properties of Stabilized Oil-In-Water Emulsions Using Different Cationic Surfactant Blends for Potential Use in the Cosmetic Industry. *Cosmetics.* 2019 Mar 1;6(1):12.
60. Juncan AM, Rus LL, Morgovan C, Loghin F. Evaluation of the Safety of Cosmetic Ingredients and Their Skin Compatibility through In Silico and In Vivo Assessments of a Newly Developed Eye Serum. *Toxics.* 2024 Jul 1;12(7):451.

61. Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, et al. Cosmetics preservation: A review on present strategies. *Molecules*. 2018 Jun;23(7):1571.
62. da Silva JD, Silva FAM, Rodrigues CF. Microbial Contamination in Cosmetic Products. *Cosmetics*. 2025 Sep 10;12(5):198.
63. Vilasó-Cadre JE, Hidalgo J, Arada-Pérez MA, Reyes-Domínguez IA, Turdean GL, Cruz R, et al. Electrodes for pH Sensing Based on Stainless Steel: Mechanism, Surface Modification, Potentiometric Performance, and Prospects. *Chemosensors*. 2025 May;13(5):160.
64. Malhotra P. *Analytical Chemistry: Basic Techniques and Methods*. 1st ed. Springer, editor. Cham, Switzerland; 2023.
65. Zhao X, Chen Y, Xu C, Wei G, Yuan A. Calibration-free pH long-time measurement method based on electrode potential drift dynamic compensation-applying self-adaptive dynamic optimization exponential smoothing method. *Meas Sci Technol*. 2022 Nov;34:025103.
66. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. *Principles of Instrumental Analysis*. 7th ed. Boston, MA, USA: Cengage Learning; 2017.
67. Krzeczek O, Trummler T, Trautner E, Klein M. Effect of the Density Ratio on Emulsions and Their Segregation: A Direct Numerical Simulation Study. *Energies (Basel)*. 2023 Apr;16(7):3160.
68. Badruddoza AZM, Yeoh T, Shah JC, Walsh T. Assessing and Predicting Physical Stability of Emulsion-Based Topical Semisolid Products: A Review. *J Pharm Sci*. 2023 Jul;112(7):1772–93.
69. Plugatar Y, Johnson JB, Timofeev R, Korzin V, Kazak A, Nekhaychuk D, et al. Prediction of Ethanol Content and Total Extract Using Densimetry and Refractometry. *Beverages*. 2023 Jun;9(2):31.
70. Rasouli M. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. *Clin Biochem*. 2016 Jun;49(12):936–41.
71. Maldonado KA, Mohiuddin SS. Biochemistry, Hypertonicity. *StatPearls*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082139/> [acedido em 12/10/2025]
72. Silva MH, P. Hudson S, Tajber L, Dong W, Tatsiana K, Holm R. Osmolality of Excipients for Parenteral Formulation Measured by Freezing Point Depression and Vapor Pressure – A Comparative Analysis. *Pharm Res*. 2023 Apr;40:1709–22.
73. Lima LS. Depressão crioscópica. *Revista de Ciência Elementar*. 2014 Mar;2:0055.

74. Büyükkaragöz B, Bakkaloğlu SA. Serum osmolality and hyperosmolar states. *Pediatric nephrology* . 2023 Apr;38(4):1013–25.
75. Pena-Verdeal H, García-Resúa C, Vazquez-Sanchez C, Garcia-Queiruga J, Yebra-Pimentel E, Giráldez MJ. Reproducibility in measuring tear samples using a freezing point depression osmometer. *Clin Exp Optom*. 2019 Nov;102(6):571–5.
76. Madden MJ, Ellis SN, Riabtseva A, Wilson AD, Cunningham MF, Jessop PG. Comparison of Vapour Pressure Osmometry, Freezing Point Osmometry and Direct Membrane Osmometry for Determining the Osmotic Pressure of Concentrated Solutions 3. *Desalination*. 2022 Oct;539:115946.
77. Huang N. Rheological Characterization of Pharmaceutical and Cosmetic Formulations for Cutaneous Applications. *Curr Pharm Des*. 2019 Jan;25(21):2349–63.
78. Moravkova T, Filip P. Relation between sensory analysis and rheology of body lotions. *Int J Cosmet Sci*. 2016 Dec ;38(6):558–66.
79. Deng XG, Fang DQ, Ma YG. Shear viscosity of nucleonic matter. *Prog Part Nucl Phys*. 2024 Mar;136:104095.
80. Rapp BE. Fluids. In: *Microfluidics: Modelling, Mechanics and Mathematics*. 2017. p. 243–63.
81. Vilimi Z, Pápay ZE, Basa B, Orekhova X, Kállai-Szabó N, Antal I. Microfluidic Rheology: An Innovative Method for Viscosity Measurement of Gels and Various Pharmaceuticals. *Gels*. 2024 Jul ;10(7):464.
82. Calienni MN, Martínez LM, Izquierdo MC, Alonso S del V, Montanari J. Rheological and Viscoelastic Analysis of Hybrid Formulations for Topical Application. *Pharmaceutics*. 2023 Oct ;15(10):2392.
83. Pal R. Non-Newtonian behaviour of suspensions and emulsions: Review of different mechanisms. . *Adv Colloid Interface Sci*. 2024 Nov;333:103299.
84. Thomas Mezger. *The Rheology Handbook*. 5th ed. Hannover: Vincentz Network; 2020.
85. Sequeira MCM, Caetano FJP, Fareleira JMNA. Capillary Viscometry for Routine Measurements of Newtonian Liquids. *Int J Thermophys*. 2024 Aug ;45(8):118.
86. Calixto LS, Maia Campos PMBG. Physical–Mechanical characterization of cosmetic formulations and correlation between instrumental measurements and sensorial properties. *Int J Cosmet Sci*. 2017 Oct ;39(5):527–34.

87. Benson HAE, Roberts MS, Leite-Silva VR, Walters KA, editors. *Cosmetic Formulation: Principles and Practice*. 1st ed. Boca Raton, FL, USA,: CRC Press; 2021.
88. ISO 13299:2016 *Sensory analysis — Methodology — General guidance for establishing a sensory profile*.
89. Ali A, Skedung L, Burleigh S, Lavant E, Ringstad L, Anderson CD, et al. Relationship between sensorial and physical characteristics of topical creams: A comparative study on effects of excipients. *Int J Pharm*. 2022 Feb ;613:121370.
90. Rico F, Mazabel A, Egurrola G, Pulido J, Barrios N, Marquez R, et al. Meta-Analysis and Analytical Methods in Cosmetics Formulation: A Review. *Cosmetics*. 2024 Feb ;11(1):1.
91. Estanqueiro M, Amaral MH, Sousa Lobo JM. Comparison between sensory and instrumental characterization of topical formulations: impact of thickening agents. *Int J Cosmet Sci*. 2016 Aug ;38(4):389–98.
92. Catovic C, Martin S, Desaint S, Borges C, Lesouhaitier H, Rouillet F, et al. Development of a standardized method to evaluate the protective efficiency of cosmetic packaging against microbial contamination. *AMB Express*. 2020 Dec ;10(1).
93. Caldwell MD. Bacteria and Antibiotics in Wound Healing. *Surgical Clinics of North America*. 2020 Aug 1;100(4):757–76.
94. ISO 21149:2017 *Cosmetics — Microbiology — Enumeration and detection of aerobic mesophilic bacteria*.
95. ISO 16212:2017 *Cosmetics — Microbiology — Enumeration of yeast and mould*.
96. ISO 17516:2014 *Cosmetics — Microbiology — Microbiological limits*.
97. ISO 11133:2014 *Microbiology of food, animal feed and water — Preparation, production, storage and performance testing of culture media*.
98. Terrones-Fernandez I, Casino P, López A, Peiró S, Ríos S, Nardi-Ricart A, et al. Improvement of the Pour Plate Method by Separate Sterilization of Agar and Other Medium Components and Reduction of the Agar Concentration. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb ;11(1).
99. ISO 18415:2017 *Cosmetics — Microbiology — Detection of specified and non-specified microorganisms*.
100. ISO 19458:2006 *Water quality — Sampling for microbiological analysis*.
101. ISO 7704:2023 *Water quality — Requirements for the performance testing of membrane filters used for direct enumeration of microorganisms by culture methods*.

102. kemper MA, Veenman C, Blaak H, Schets FM. A membrane filtration method for the enumeration of *Escherichia coli* in bathing water and other waters with high levels of background bacteria. *J Water Health*. 2023 Aug;21(8):995–1003.
103. ISO 9308-1:2014 Water quality — Enumeration of *Escherichia coli* and coliform bacteria Part 1: Membrane filtration method for waters with low bacterial background flora.
104. ISO 6222:1999 Water quality — Enumeration of culturable micro-organisms — Colony count by inoculation in a nutrient agar culture medium.
105. Diretiva (ue) 2020/2184 do parlamento europeu e do conselho de 16 de dezembro de 2020 relativa à qualidade da água destinada ao consumo humano. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=celex:32020L2184> [acedido em 28/09/2025]
106. ISO 17141:2020 Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control.
107. Whyte W, Thomas AM. Auditing the microbiological quality of the air in operating theatres. *Bone Joint J*. 2024 Sep;106-B(9):887–91.
108. Karigoudar RM, Wavare SM, Kakhandki L, Bagali S, Kumar IH. Comparison of active and passive methods of air sampling to evaluate the microbial contamination of air in operation theaters. *J Pure Appl Microbiol*. 2020 Dec ;14(4):2691–7.
109. Kauch K, Brągoszewska E, Mainka A. Microbiological Air Quality in Healthcare Environments: A Review of Selected Facilities. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2025 Aug ;15(16):8976.
110. Summers A. Sterile Basics of Compounding: Contamination Control Strategies, Part 2. *Int J Pharm Compd*. 2022 Nov;26(6):497–504.
111. Goverde M, Willrodt J, Staerk A. Evaluation of the Recovery Rate of Different Swabs for Microbial Environmental Monitoring. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2017 Jan;71(1):33–42.
112. Chen F, Li Y, Wang W, Li J, Wang D, Sun X, et al. Comparative performance of contact plate method and swab method for surface microbial contamination on medical fabrics. *BMC Infect Dis*. 2024 Dec;24(1):530.
113. Song M, Li Q, Liu C, Wang P, Qin F, Zhang L, et al. A comprehensive technology strategy for microbial identification and contamination investigation in the sterile drug manufacturing facility—a case study. *Front Microbiol*. 2024 Feb;15:1327175.
114. Imhof R, Chaberny I, Schock B. Gloves use and possible barriers - an observational study with concluding questionnaire. *GMS Hyg Infect Control*. 2021 Feb;16:08.

115. Shenvi A, Kamath K K, Subrahmanyam EVS, Shabaraya AR. Significance of Personnel Hygiene Practices in Pharmaceutical Industry. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*. 2021 Dec;9(4):1–5.
116. Romano F, Milani S, Joppolo C. Airborne particle and microbiological human emission rate investigation for cleanroom clothing combinations. *Build Environ*. 2020 Aug;180:106967.
117. Sandle T. Biggest sources of cleanroom contamination: Personnel. *RSSL Life Science Insights*. 2023 Sep;12:1–3.
118. 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. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex:32007L0045> [acedido em 4/10/2025]
119. Yen CH, Aslam M, Chang CH, Sherwani RAK, Ahmad L, Jun CH. A variable sampling plan based on the coefficient of variation for lots resubmission. *Sci Rep*. 2023 Dec;13(1):22986.
120. Ministério da Economia e Mar. Portaria nº 211/2022, de 23 de agosto. *Diário da República*. 1ª Série, nº162, 8-16.
121. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei nº 29/2022 de 7 de abril. *Diário da República*. 1ª Série, nº 69,2-12.
122. Standard Test Method for Determination of Leaks in Flexible Packaging by Bubble Emission. Disponível em: <https://store.astm.org/d3078-02r21e01.html> [acedido em 4/10/2025]
123. ISO 2859-1:1999 Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection.
124. ISO 8871-5:2025 Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use Part 5: Functional requirements and testing.
125. ISO 536:2019 Paper and board — Determination of grammage.
126. Briasco B, Capra P, Cozzi AC, Mannucci B, Perugini P. Packaging evaluation approach to improve cosmetic product safety. *Cosmetics*. 2016 Sep ;3(3):32.

8. Anexos

Anexo A: Exemplo de Ficha de Especificação para Embalagem (cápsula de metal).

mesosystem®

Material Specifications
MS ***

1. Classificação do Produto

Designação do produto:	Cápsula de vial
Código interno	****
Fornecedor – Cód. - Designação	****_*****_****
Categoria:	Cápsula de metal
Características gerais:	Cápsula de metal para fecho de vial
Uso:	Embalagem primária

2. Imagem do produto



Figura1. Cápsula de vial do fornecedor ****.



Figura 2. Cápsula de vial do fornecedor ****.

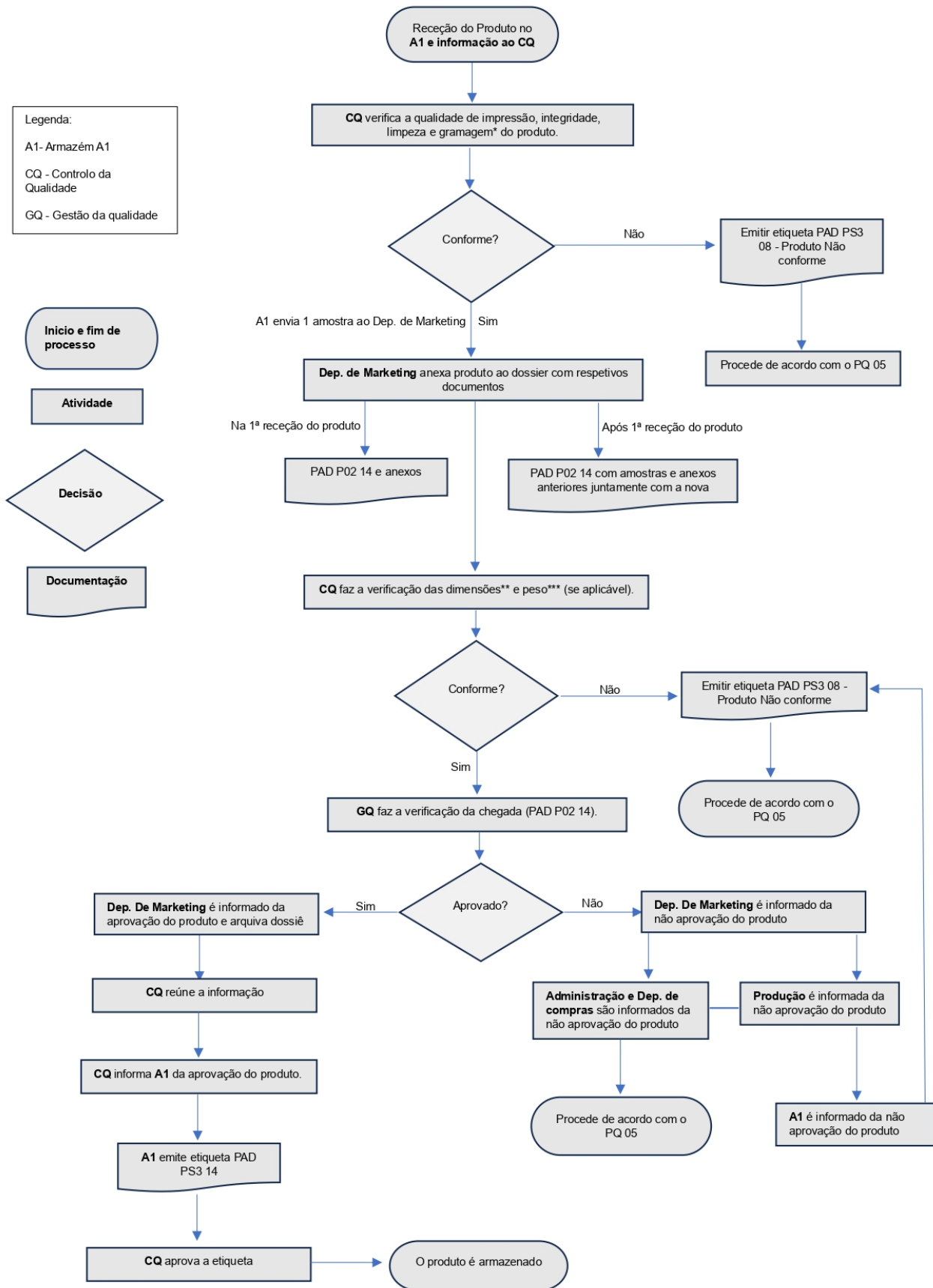
3. Especificação

Inspeção	Parâmetro	Requisito
Inspeção visual	Integridade	Cápsula inteira e não amolgada, com a parte superior completamente segura à inferior.
	Limpeza	Cápsula limpa, sem sinal de sujidade na caixa.
	Cor/aspecto do produto:	Cápsula com parte superior de plástico branco e restantes zonas metálicas.
Inspeção dimensional	Peso	$1,2 \pm 0,05$ g
	Diâmetro externo	$1,9 \pm 0,02$ cm

4. Outras especificações

- Compatibilidade com processo de esterilização - Esterilização a vapor 121°C

Anexo B: Fluxograma do Processo do Controlo à Receção de Embalagens.



Anexo C: Folha de Registo para Controlo à Receção de Embalagens.

1. Caracterização do Produto

Designação do Produto:			
Código NAV:		Nº da especificação:	
Fornecedor:			
Lote:			
Quantidade Recebida:		Quantidade a inspecionar (inspeção visual):	

2. Inspeção Visual e não destrutiva (quando aplicável)

Qualidade da Impressão:	Nº de Rejeitados _____	Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Integridade:	Nº de Rejeitados _____	Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Limpeza:	Nº de Rejeitados _____	Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Verificação do Lote:	Nº de Rejeitados _____	Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Cor:	Nº de Rejeitados _____	Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Outros:	Nº de Rejeitados _____	Aprovado ☐	Rejeitado ☐

3. Inspeção Dimensional e/ou destrutiva (quando aplicável)

Cor/aspecto/ comparação com artwork**:	Nº de Rejeitados _____			Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Diâmetro (mm)*:				Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Altura (mm)*:				Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Peso da embalagem (g):					
Peso para gramagem (g):	Molde 5x5 ☐ Molde 2x2 ☐			Aprovado ☐	Rejeitado ☐
Dimensões (mm)*:	Largura				
	Comprimento				
	Outra				
Outros:				Aprovado ☐	Rejeitado ☐

4 Verificação da chegada

Efetuada por: _____ em ____/____/20____

5. Conclusão

Lote aprovado ☐ Lote não Aprovado ☐

Técnico do Controlo da Qualidade: _____

Data: ____/____/____