



Partículas em Injetáveis

Qualificação de Processos de inspeção e
Controlo de Contaminação

Rosa Bispo

Hikma Farmacêutica, Portugal



1. Requisitos Regulamentares
2. Qualificação da Inspeção de Partículas
 - 2.1. O que são partículas visíveis?
 - 2.2. *Test Sets*
 - 2.3. Qualificação de Inspetores
 - 2.4. Qualificação de Máquinas Automáticas
 - 2.5. Inspeção a 100% - Manual versus Automático
3. CCS – *Contamination Control Strategy*
 - 3.1. Caracterização e Classificação de Partículas
 - 3.2. Trends e definição de limites
4. Conclusão

1. REQUISITOS REGULAMENTARES

1. REQUISITOS REGULAMENTARES

- “Todos os produtos para administração parental têm de ser visualmente inspecionados para a presença de partículas” - **USP<790>**
- “Partículas em injetáveis e infusões parentais consiste em partículas estranhas, móveis e insolúveis, que não bolhas de gás, presentes, de forma não intencional na solução” - **USP <788>, EP, JP**
- “O processo de inspeção deve ser desenhado e qualificado de forma a assegurar que cada lote é essencialmente livre de partículas visíveis” - **USP<1>**
- “Onde a natureza do conteúdo ou do contentor limite a capacidade de inspeção, a inspeção a 100% dos lotes deve ser complementada com testes destrutivos a amostras do lote” - **USP<760>**
- Devem ser implementadas estratégias (CCS - *Contamination Control Strategies*) com vista a implementar pontos de monitorização dos processos com o objetivo de reduzir o risco de contaminação do produto.

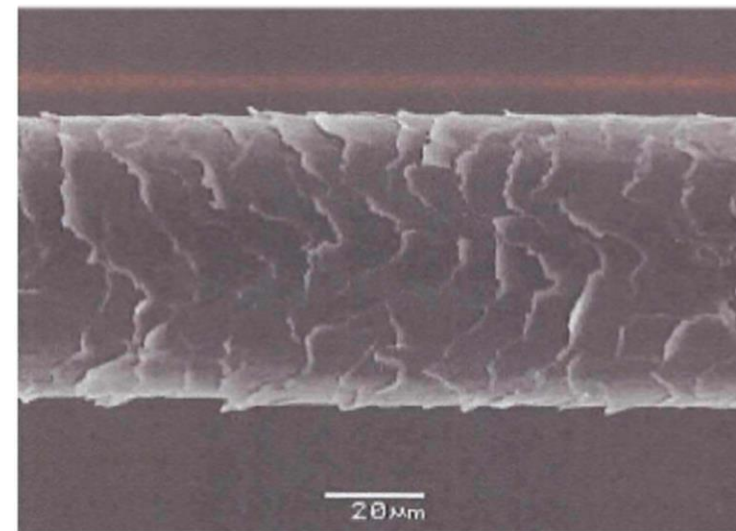
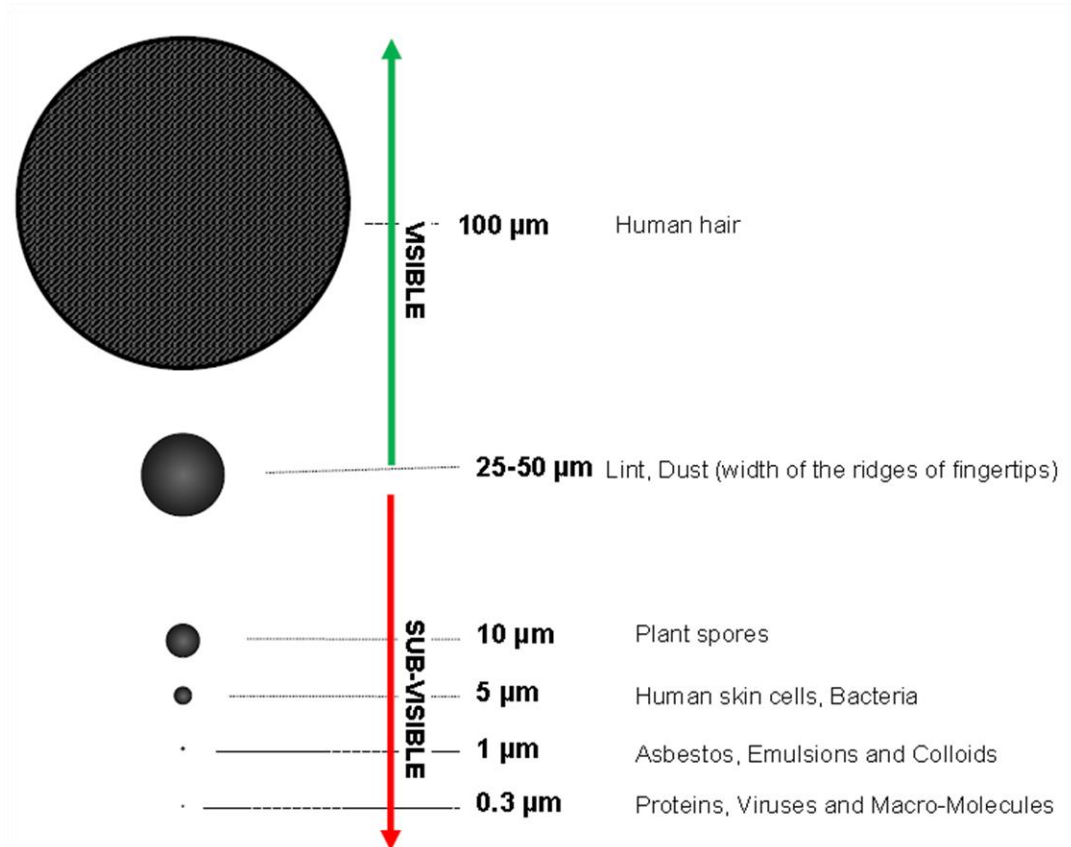
2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.1 o que são partículas visíveis?

2. Qualificação da Inspeção de Partículas

2.1 O que são partículas visíveis?

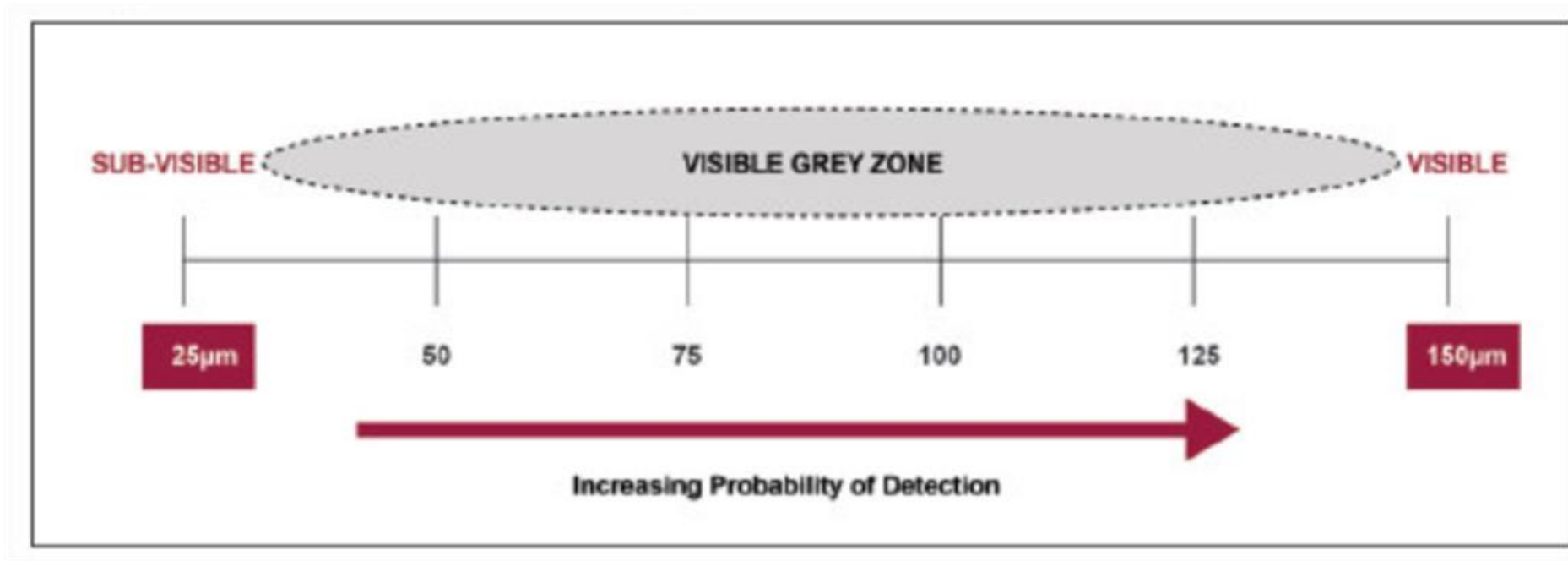
As que são reconhecidas pela vista humana sem ampliação...



2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

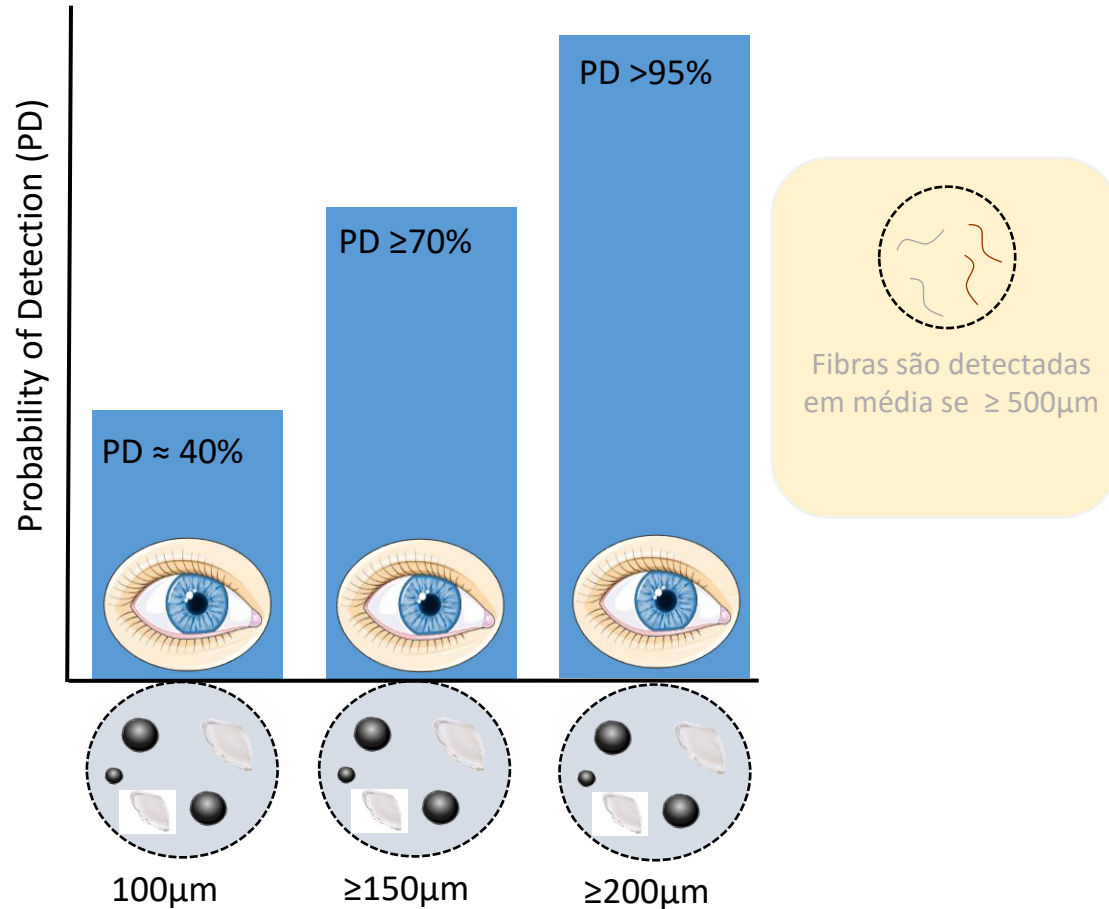
2.1 O QUE SÃO PARTÍCULAS VISÍVEIS?

Mas não vemos todos da mesma forma...



2. Qualificação da Inspeção de Partículas

2.1 O que são partículas visíveis?



Teoria de Knapp

- A deteção de partículas é um processo probabilístico

$$PoD = \frac{n^{\circ} \text{ de deteções da partícula}}{n^{\circ} \text{ de inspeções}}$$

- A PoD depende de:
 - Atributos da partícula (forma, cor, brilho, tamanho, densidade, etc)
 - Inspetor (acuidade e treino)
 - Condições de inspeção
 - Características do produto/contentor

2. Qualificação da Inspeção de Partículas

2.1 O que são partículas visíveis?

Teoria de Knapp

- Sendo a deteção probabilística, baseia-se na premissa de que a probabilidade de rejeição é determinada por múltiplas inspeções

Reject Zone

PoD > 70%

Grey Zone

$30% < \text{PoD} < 70%$

Accept Zone

PoD < 30%

2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.2. *Test Set* - Coleções

2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.2 Test Sets

São requeridos para:

- Qualificar inspetores
- Qualificar máquinas

Devem:

- Cobrir o range de tamanhos considerado visível (ex: 100 – 2000 micron)
- Incluir os vários tipos de partículas prováveis (vidro, metal, fibras, rolha, etc)
- Incluir preferencialmente unidades recolhidas do processo
- Serem qualificados por inspetores treinados
- Se criadas manualmente, não conter + do que 1 partícula

Para qualificação de inspetores

- Ter no máximo 10-20% de unidades contaminadas

Para qualificação de máquinas

- Qualificadas com preferencialmente >30 inspeções manuais
- Incluir unidades nas 3 zonas (Reject, Accept & Grey)

Exemplo:

μm	Vidro	Metal	Fibra	Borracha	Silicone
50-100	X	X			
100-200	X	X		X	X
200-500	X	X	X	X	X
500-1000	X	X	X	X	X
>1000	X		X	X	

2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

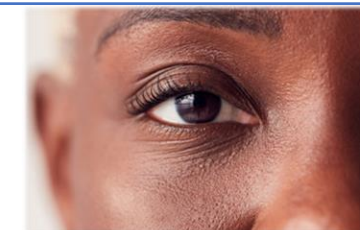
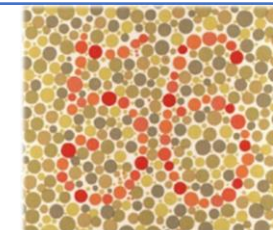
2.3. Qualificação de Inspetores

2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.3. Qualificação de Inspetores



Acuidade visual verificada periodicamente



Treino

Usando sets de treino

Acompanhamento por inspetor qualificado



Qualificação/requalificação periódica:

No processo de inspeção correspondente (Inspeção manual ou semi-automática)

Cobrindo períodos máximos de inspeção e mínimos de descanso

Cobrindo fadiga

Em *test sets* que cubram os produtos/formatos necessários (ex: de acordo com uma matriz previamente definida)

2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.4. Qualificação de Máquinas Automáticas

2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.4. Qualificação de Máquinas Automáticas

Princípio

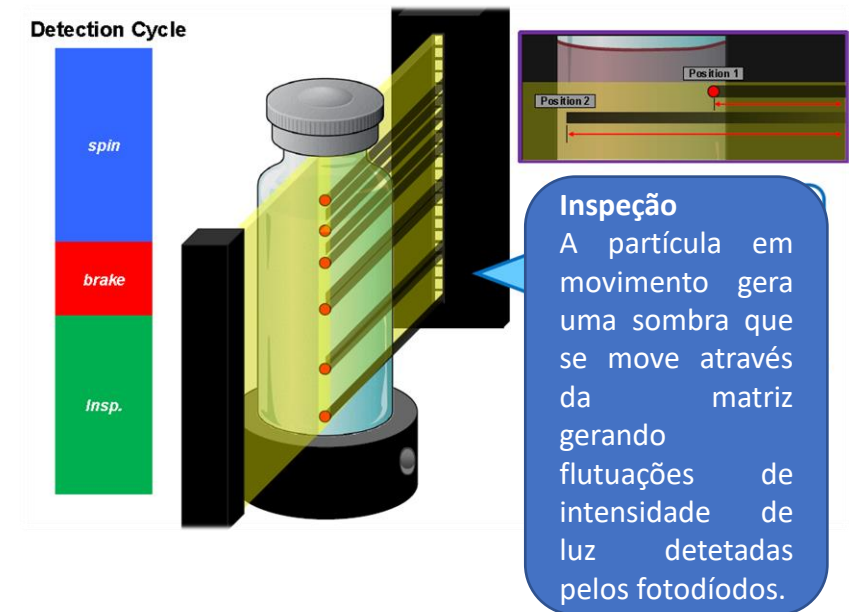
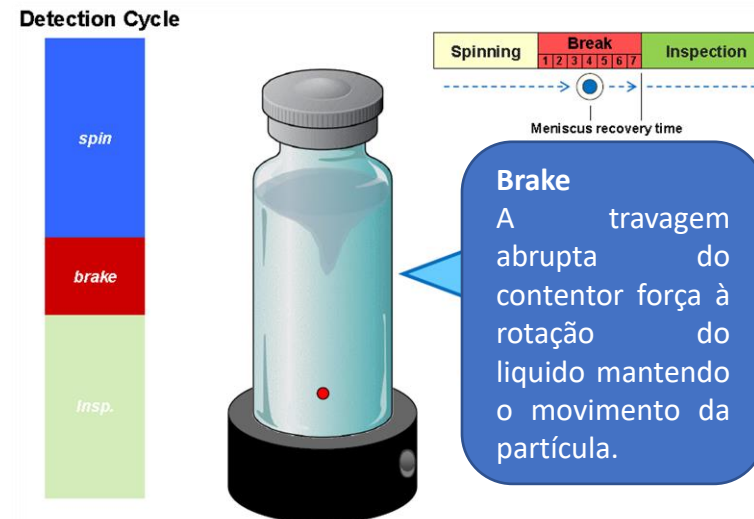
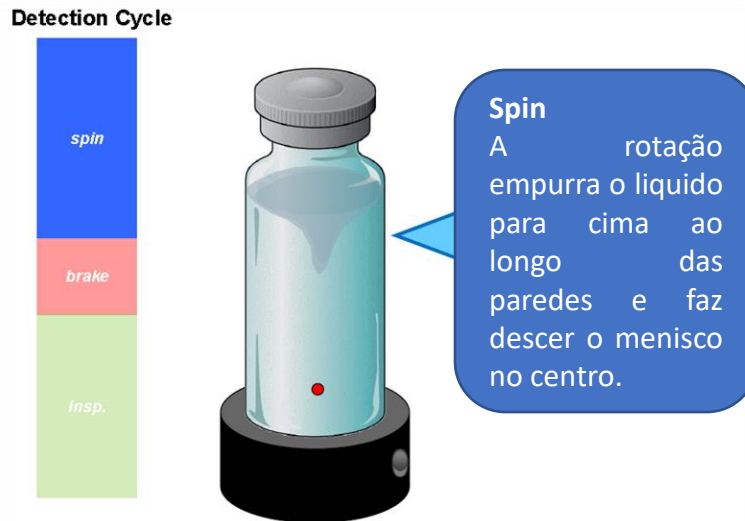
- Eficiência da inspeção melhor ou igual à da inspeção manual
- *Test sets* qualificados para a qualificação da máquina.
- Produtos agrupados por «famílias»
- Receitas (conjunto de parâmetros) - qualificadas por produto ou por grupo de produtos semelhantes



2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.4. Qualificação de Máquinas Automáticas

Ciclo de Deteção

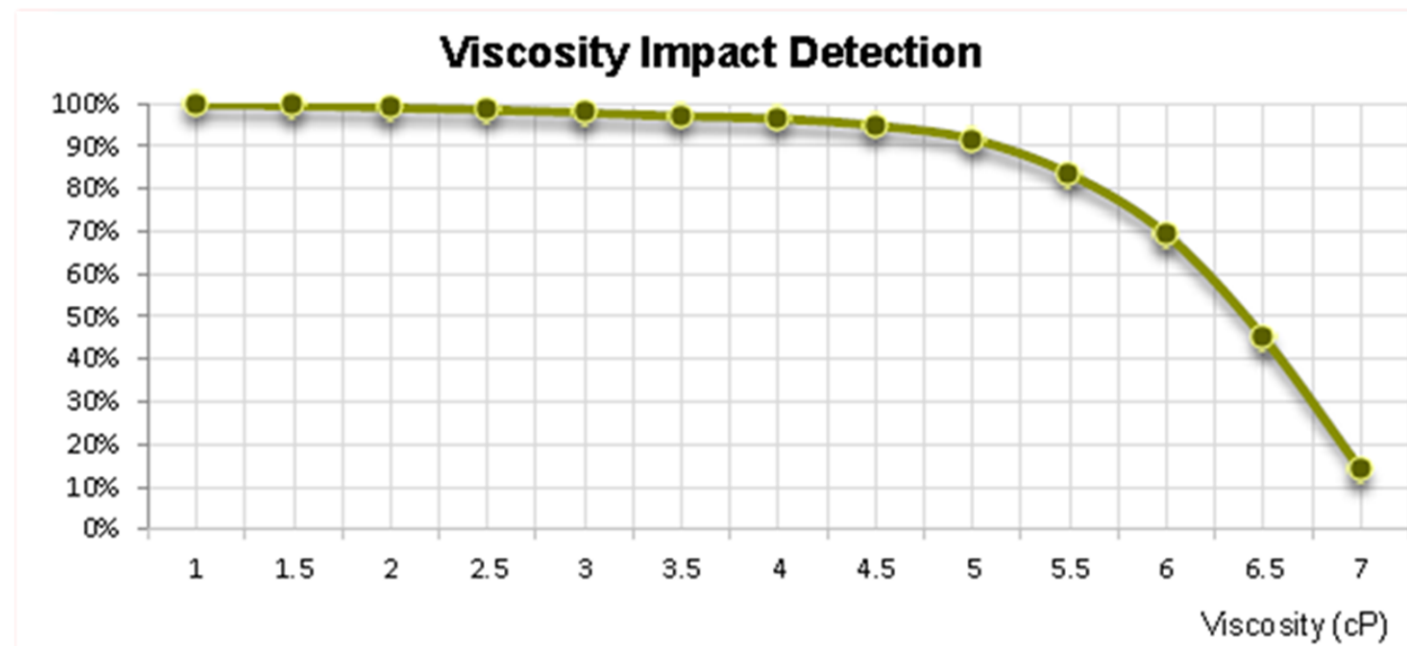
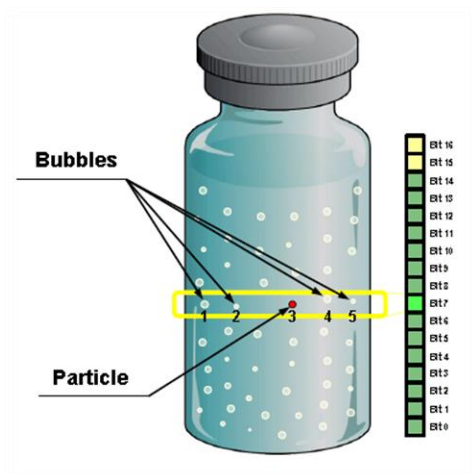


2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.4. Qualificação de Máquinas Automáticas

Características do produto que impactam na inspeção

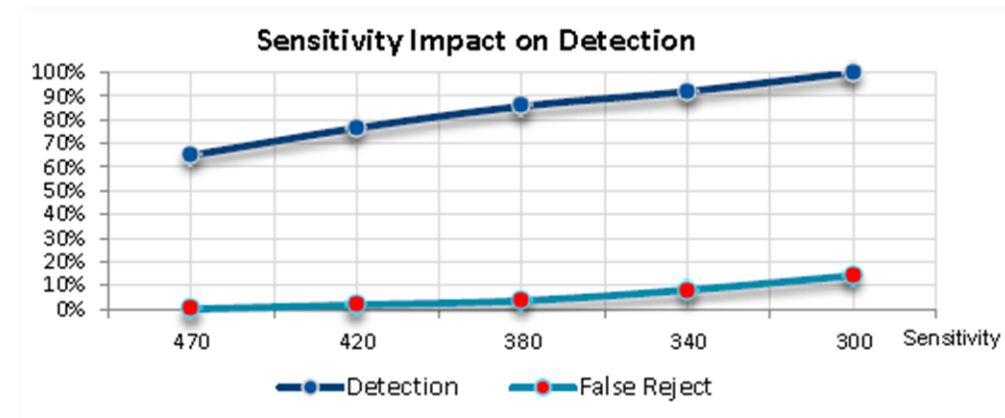
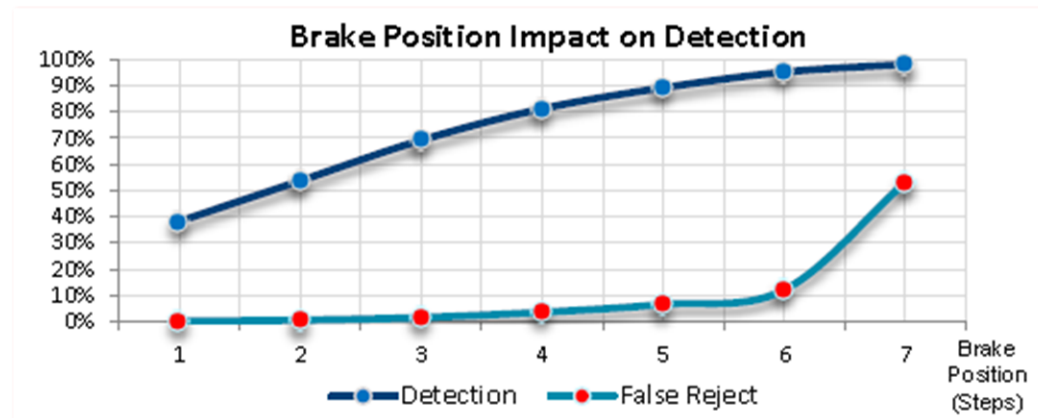
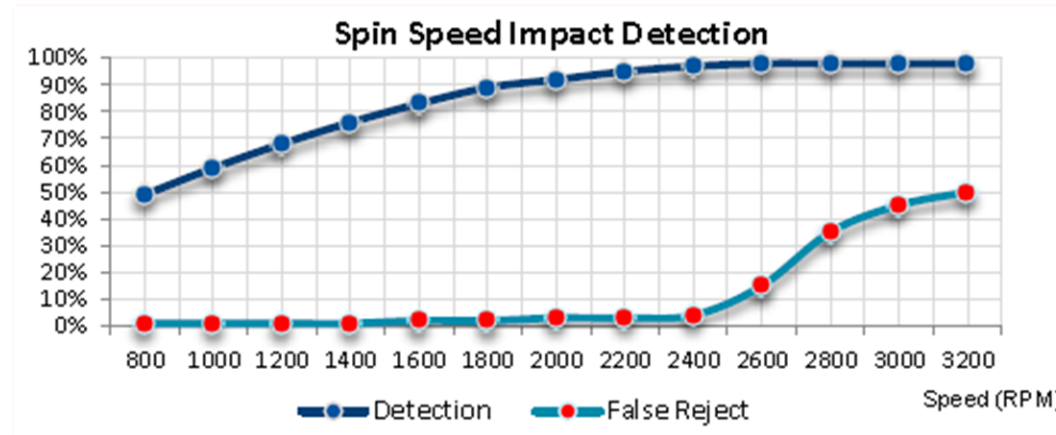
- Bolhas de ar
- Viscosidade
- Tensão superficial
- Diâmetro do contentor
- Volume do produto
- etc



2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.4. Qualificação de Máquinas Automáticas

Parâmetros Principais



2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.4. Qualificação de Máquinas Automáticas



Eficiência da zona de rejeição

Categorização dos contentores	Nomenclatura	Designação	Cálculo	
			MVI	AVI
Accept Zone	$\% FRR = \frac{\sum RP \text{ contentores da accept zone}}{N^{\circ} \text{ de contetores na accept zone}} \times 100$	% de Falsa Rejeição	-	aFRR
Gray Zone	$RAG = \frac{\sum RP \text{ contentore na accept zone}}{N^{\circ} \text{ de contentores na accept and gray zone}}$	Taxa de rejeição da Accept/ Grey zone	mRAG	aRAG
Reject Zone	$RZE = \frac{\sum RP \text{ ccontentores na reject zone}}{N^{\circ} \text{ de contentores na reject zone}}$	Taxa de eficiência da Reject Zone	mRZE	aRZE

Objectivo fundamental:

$$aRZE \geq mRZE$$

2. QUALIFICAÇÃO DA INSPEÇÃO DE PARTÍCULAS

2.5. Inspeção a 100% - Manual versus Automático

2.5. Manual versus Automático

Métodos De Inspeção

Inspeção Visual Manual em caixa/mesa de luz*

*Método de Ref^a
10s / fundo branco & fundo negro
Sem ampliação



- #### Requisitos de Qualificação
- Caixa/Mesa de luz
 - Inspetores
 - Coleções

- 😊 Menos qualificação
- 😞 Muito lento (3-6 upm/insp)
- 😊 Facilidade em classificar partículas
- 😊 Baixa/nula falsa rejeição

Inspeção Visual Semiautomática



- Inspetores
- Máquina (luz, velocidade, rotação, etc)
- Coleções

- 😊 Mais qualificação do que manual
- 😊 Mais rápido que manual
- 😊 Facilidade em classificar partículas
- 😊 Baixa/nula falsa rejeição

Inspeção Automática (SD, Câmaras, Raio X)



- Máquina (luz, velocidade, rotação, etc)
- Coleções

- 😞 Mais qualificação
- 😊 Muito rápido (~300 upm/máquina)
- 😊 Requer processo manual para classificar partículas
- 😊 Alguma falsa rejeição

3. CCS – CONTAMINATION CONTROL STRATEGY

3. CCS – CONTAMINATION CONTROL STRATEGY

3.1. Caracterização e Classificação de Partículas

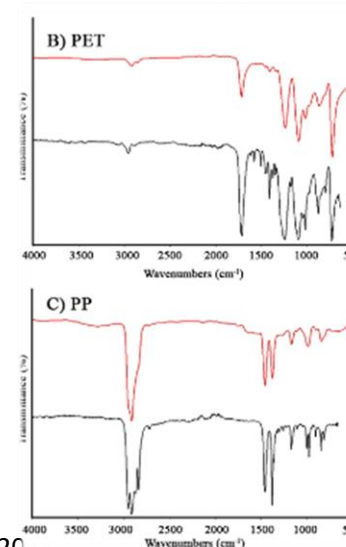
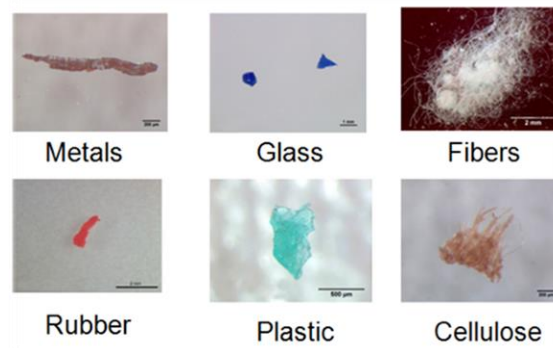
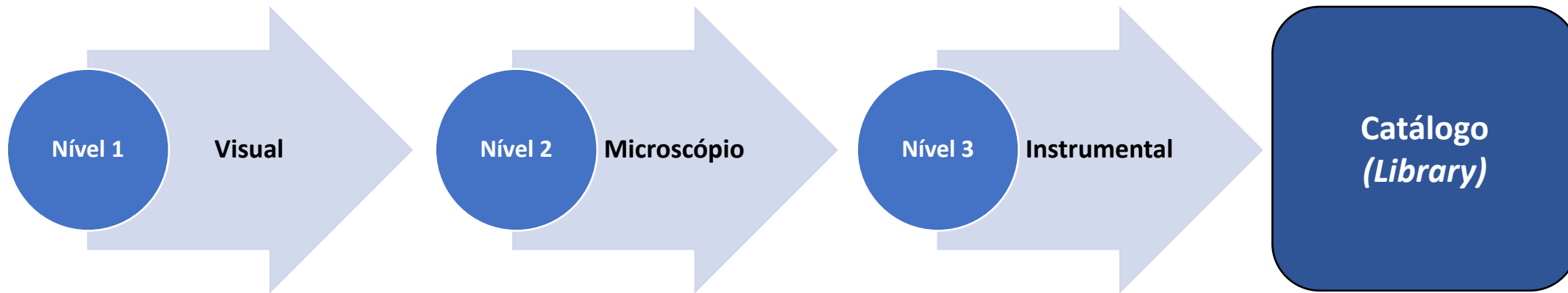


No âmbito das Estratégias de Controlo de Contaminação (CCS) dos processos de fabrico de estéreis, é requerida a classificação e caracterização das partículas visíveis detetadas e isoladas durante os vários passos de inspeção dos injetáveis.

3. CCS – CONTAMINATION CONTROL STRATEGY

3.1. Caracterização e Classificação de Partículas

Caracterização - Cada partícula é caracterizada tendo em conta a sua natureza



Deve conter exemplos de:

- ▶ materiais existentes no ambiente do processo
- ▶ Partículas detectadas no produto

Deve incluir informação sobre:

- ▶ Caracterização (descrição do aspecto, fotos, espectros, etc)
- ▶ Classificação

Deve ser mantida atualizada

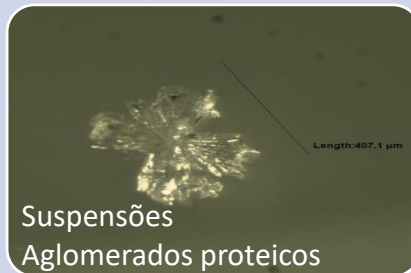
3. CCS – CONTAMINATION CONTROL STRATEGY

3.1. Caracterização e Classificação de Partículas

Classificação - Cada partícula é classificada de acordo com a origem da sua presença

Inerente

Aglomerados/
agregados do
produto ou seus
componentes



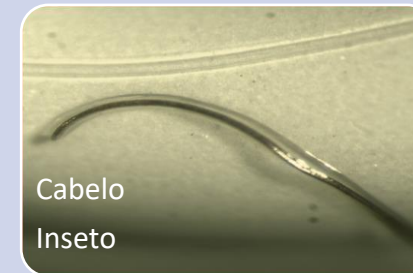
Intrínseca

Presentes/parte
do processo

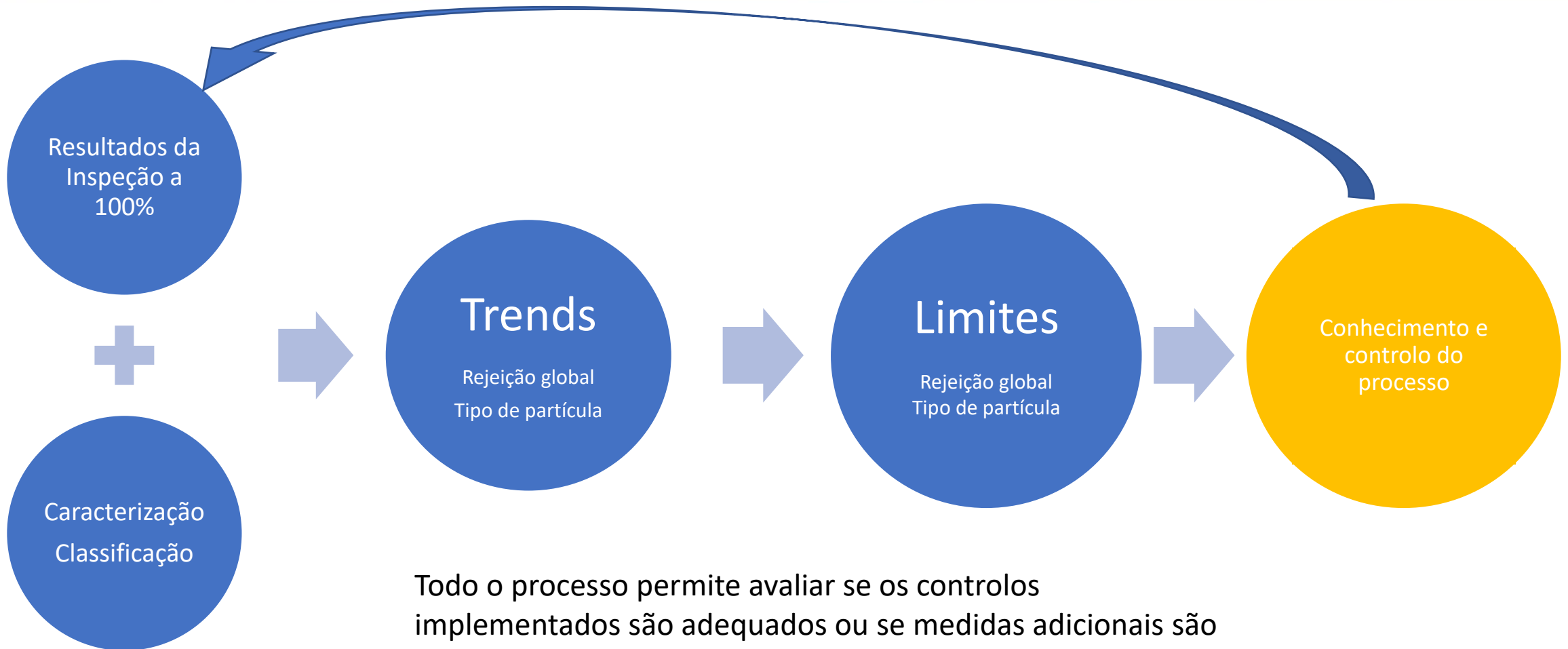


Extrínseca

Estranhas ao
processo



3.2. Trends e Limites



Todo o processo permite avaliar se os controlos implementados são adequados ou se medidas adicionais são necessárias

4. CONCLUSÃO

O controlo de partículas/contaminação é um processo contínuo.

Para isso devem:

- ser avaliados os processos no âmbito do seu *Life Cycle*
- ser analisados os rejeitados do processo para compreender a população de partículas presentes
- ser implementados ciclos de redução/mitigação de presença de partículas
- produzir-se trends periódicos definir-se limites de ação e de alerta
- avaliar periodicamente os limites
- priorizar-se planos de ação para melhoria contínua de forma exequível e faseada

Um Lifecycle Approach é fundamental para suportar que um produto seja, “essencialmente” livre de partículas.

Obrigada