



Daniel René Tasé Velázquez

***Quality by Design Fuzzy* multi-paramétrico no
desenvolvimento de sistema de medição para uso clínico**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Metrologia (Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação) da PUC-Rio.

Orientadora: Prof. Elisabeth Costa Monteiro
Co-Orientador: Prof. Daniel Ramos Louzada

Rio de Janeiro
Agosto de 2017



Daniel René Tasé Velázquez

***Quality by Design Fuzzy* multi-paramétrico no desenvolvimento de sistema de medição para uso clínico**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Metrologia da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof^a. Elisabeth Costa Monteiro

Orientadora

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof. Daniel Ramos Louzada

Co-orientador

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof. Carlos Roberto Hall Barbosa

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof^a. Roberta Dutra de Oliveira Pinto

Programa de Pós-Graduação em Metrologia - PUC-Rio

Prof. Eduardo Costa da Silva

Departamento de engenharia elétrica - PUC-Rio

Prof. Márcio da Silveira Carvalho

Coordenador Setorial de Pós-Graduação do Centro Técnico Científico - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 10 de agosto de 2017

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Daniel René Tasé Velázquez

Formado em Engenharia Industrial em 2012, pela Universidad de Holguín “Oscar Lucero Moya”, Holguín, Cuba.

Ficha Catalográfica

Tasé Velázquez, Daniel René

Quality by Design Fuzzy multi-paramétrico no desenvolvimento de sistema de medição para uso clínico / Daniel René Tasé Velázquez ; orientadora: Elisabeth Costa Monteiro ; co-orientador: Daniel Ramos Louzada. – 2017.

93 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Centro Técnico Científico, Programa de Pós-Graduação em Metrologia para a Qualidade e Inovação, 2017.

Inclui bibliografia

1. Metrologia – Teses. 2. Metrologia. 3. Quality by Design. 4. Transdutor magnético. 5. Dispositivo biomédico. I. Monteiro, Elisabeth Costa. II. Louzada, Daniel Ramos. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Centro Técnico Científico. Programa de Pós-Graduação em Metrologia para a Qualidade e Inovação. IV. Título.

CDD: 389.1

A minha mãe.

Agradecimentos

A Deus pela sua proteção.

À CAPES, à PUC-Rio, e ao PósMQI pela bolsa de estudos concedida, sem a qual este trabalho não teria sido concluído.

A minha orientadora, professora Elisabeth Costa Monteiro pela ajuda e confiança, por todos os conhecimentos transmitidos, os ensinamentos e a orientação durante o decorrer desta pesquisa.

Ao meu co-orientador, professor Daniel Ramos Louzada, pela parceria e amizade, sempre contribuindo com o desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Mauricio Frota, ao professor Carlos Hall e à equipe do PósMQI, pelo apoio oferecido e por toda a ajuda.

A minha mãe, que sempre apoiou este sonho desde o início.

A minha esposa, minha melhor amiga, parceira, colega de estudos, pela força e o amor oferecido.

A todos os meus colegas de estudos que durante estes dois anos também contribuíram com o desenvolvimento deste trabalho.

Resumo

Velázquez, Daniel René Tasé; Monteiro, Elisabeth Costa; Louzada, Daniel Ramos. *Quality by Design Fuzzy multi-paramétrico no desenvolvimento de sistema de medição para uso clínico*. Rio de Janeiro, 2017. 93p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Metrologia (Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação), Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Este trabalho apresenta a adaptação da abordagem *Quality by Design* (QbD) visando aplicá-la na garantia da qualidade de um sistema de medição para uso clínico destinado à localização de objetos estranhos metálicos não-ferromagnéticos inseridos no corpo humano. O *Target Product Profile* (TPP) foi identificado em associação às funcionalidades do sistema, atendendo a preceitos biometrológicos como: desempenho metrológico, baixo custo de fabricação e operação, baixa complexidade, portabilidade e segurança/inocuidade. Determinaram-se os *Critical Quality Attributes* (CQAs) do sistema, que devem ser controlados ao longo do seu desenvolvimento para garantir sua qualidade. Identificaram-se os *Critical Process Parameters* (CPPs) e suas faixas de variação aceitáveis. Foi realizada uma análise de risco prévia entre CQAs e CPPs, determinando aqueles com maior relação de dependência, a fim de estabelecer as combinações adequadas para construir o *Design Space* (DS). Devido às características dos dados obtidos nas primeiras etapas da implementação do QbD, empregou-se a inferência *fuzzy* entre os CPPs e CQAs com elevada dependência. Os resultados obtidos com a configuração do DS possibilitaram a determinação das faixas de operação aceitáveis dos CPPs, as quais garantem a adequação dos aspectos metrológicos do equipamento biomédico em desenvolvimento, contribuindo, para a confiabilidade da sua aplicação diagnóstica e terapêutica.

Palavras-chave

Metrologia; *Quality by Design*; Transdutor magnético; Dispositivo biomédico

Abstract

Velázquez, Daniel René Tasé; Monteiro, Elisabeth Costa (Advisor); Louzada, Daniel Ramos (Co-Advisor). **Multiparameter Quality by Design Fuzzy in the development of a measuring system for clinical use.** Rio de Janeiro, 2017. 93p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Metrologia (Área de concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação), Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

This work presents the adaptation of the Quality by Design (QbD) approach aiming to apply it to the quality assurance of a measurement system for clinical use for locating non-ferromagnetic metallic foreign objects inserted in the human body. The Target Product Profile (TPP) was identified in association with the functionalities of the system, complying with biometrological precepts such as: metrological performance, low manufacturing and operating costs, low complexity, portability and safety. The Critical Quality Attributes (CQAs) of the system were determined, which must be controlled throughout its development to guarantee its quality. Critical Process Parameters (CPPs) and their acceptable ranges of variation were identified. A risk analysis was previously performed between CQAs and CPPs, determining those with a higher dependency ratio, in order to establish the appropriate combinations to construct the Design Space (DS). Due to the characteristics of the data obtained in the first stages of the implementation of QbD, fuzzy inference was used between CPPs and CQAs with high dependence. The results obtained with the DS configuration enabled the determination of the acceptable operating ranges of the CPPs, which ensure the adequacy of the metrological aspects of the biomedical equipment under development, contributing to the reliability of its diagnostic and therapeutic application.

Keywords

Metrology; Quality by Design; Magnetic transducer; Biomedical device

Sumário

1	Introdução	15
1.1.	Objetivo geral	19
1.2.	Objetivos específicos	19
1.3.	Estrutura da dissertação	20
2	<i>Quality by Design (QbD)</i>	22
2.1.	Introdução aos conceitos de QbD	22
2.2.	Etapas para a implementação de <i>Quality by Design</i>	24
2.2.1.	Definição do <i>Target Product Profile</i>	25
2.2.2.	Especificação dos <i>Critical Quality Attributes</i>	27
2.2.3.	Determinação dos <i>Critical Process Parameters</i>	28
2.2.4.	Configuração do <i>Design Space</i>	29
2.2.4.1.	<i>Design of Experiments (DoE)</i>	30
2.2.4.2.	Análise multivariada de dados	31
2.2.5.	Estabelecimento da Estratégia de Controle	32
2.2.6.	Melhoria contínua	33
3	Confiabilidade metrológica do sistema de medição para uso clínico	35
3.1.	Organizações internacionais	35
3.1.1.	BIPM - <i>Bureau International des Poids et Mesures</i>	35
3.1.2.	OIML - Organização Internacional de Metrologia Legal	36
3.1.3.	OMS - Organização Mundial da Saúde	37
3.1.4.	ICNIRP - <i>International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection</i>	38
3.1.5.	ISO - <i>International Organization for Standardization</i>	39
3.1.6.	IEC - <i>International Electrotechnical Commission</i>	40
3.2.	Organizações nacionais	42
3.2.1.	INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia	42
3.2.2.	ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária	43

3.2.3. ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas	43
4 Materiais e métodos	46
4.1. Sistema de medição em desenvolvimento	46
4.2. Definição dos <i>Target Product Profile</i> (TPP), <i>Critical Quality Attributes</i> (CQA) e <i>Critical Process Parameters</i> (CPP)	48
4.3. Configuração do <i>Design Space</i>	48
4.3.1. Lógica <i>Fuzzy</i>	49
4.3.2. Aplicação da Inferência <i>Fuzzy</i>	52
4.3.3. Configuração do DS sob a interação de múltiplos parâmetros	53
4.4. Estratégia de Controle	53
5 Implementação da abordagem <i>Quality by Design</i>	54
5.1. Definição dos <i>Target Product Profile</i> (TPP), <i>Critical Quality Attributes</i> (CQA) e <i>Critical Process Parameters</i> (CPP)	54
5.2. Configuração multi-paramétrica do <i>Design Space</i>	57
5.2.1. Análise de risco	57
5.2.2. Sistema de inferência <i>fuzzy</i> (SIF) para a configuração do <i>Design Space</i>	59
6 Conclusões	78
7 Referências bibliográficas	82
Anexos	92

Lista de figuras

Figura 1: Etapas para implementação da abordagem <i>Quality by Design</i> (QbD).	25
Figura 2: Representação do solenoide com dois sensores GMI em configuração gradiométrica e o corpo estranho (X). N: número de voltas; I: amplitude da corrente aplicada; h: distância entre o fundo do solenoide e o objeto estranho "X"; as: raio do solenoide; ls: comprimento do solenoide.	47
Figura 3: Representação de uma variável de entrada (idade) em seus grupos <i>fuzzy</i> (Jovem, Meia idade e Idoso).	51
Figura 4: Fases de um Sistema de Inferência <i>fuzzy</i>	51
Figura 5: Funções de pertinência do CPP ₁ , (a) conjunto de entrada em relação ao CQA ₃ , CQA ₄ e CQA ₆ , (b) conjunto de entrada em relação ao CQA ₅	66
Figura 6: Funções de pertinência do CPP ₂ , (a) conjunto de entrada em relação ao CQA ₃ e CQA ₄ , (b) conjunto de entrada em relação ao CQA ₅	66
Figura 7: Funções de pertinência do CPP ₃ , (a) conjunto de entrada em relação ao CQA ₃ , (b) conjunto de entrada em relação ao CQA ₄	67
Figura 8: Funções de pertinência do CPP ₆ , (a) conjunto de entrada em relação ao CQA ₃ , (b) conjunto de entrada em relação ao CQA ₄ e CQA ₅	67
Figura 9: Funções de pertinência do CPP ₁₄ , conjunto de entrada em relação ao CQA ₁ , CQA ₃ e CQA ₄	68
Figura 10: Funções de pertinência do CPP ₁₇ , conjunto de entrada em relação ao CQA ₂ , CQA ₃ , CQA ₄ e CQA ₆	68
Figura 11: Funções de pertinência do CPP ₁₈ , conjunto de entrada em relação ao CQA ₁ , CQA ₃ e CQA ₄	69
Figura 12: (a) Mapa do Design Space obtido para o CPP ₁ , (b) faixa de valores desejáveis do CPP ₁ para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.	70

Figura 13: (a) Mapa do Design Space obtido para o CPP ₂ , (b) faixa de valores desejáveis do CPP ₂ para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.....	71
Figura 14: (a) Mapa do Design Space obtido para o CPP ₃ , (b) faixa de valores desejáveis do CPP ₃ para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.....	72
Figura 15: (a) Mapa do Design Space obtido para o CPP ₆ , (b) faixa de valores desejáveis do CPP ₆ para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.....	73
Figura 16: Índice de adequação do CPP ₁₄ segundo a faixa de valores desejáveis do para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.....	73
Figura 17: Índice de adequação do CPP ₁₇ segundo a faixa de valores desejáveis do para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.....	74
Figura 18: Índice de adequação do CPP ₁₈ segundo a faixa de valores desejáveis do para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.....	75

Lista de tabelas

Tabela 1: Conjuntos <i>fuzzy</i> das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP ₁) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).....	60
Tabela 2: Conjuntos <i>fuzzy</i> das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP ₂) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).....	60
Tabela 3: Conjuntos <i>fuzzy</i> das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP ₃) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).....	60
Tabela 4: Conjuntos <i>fuzzy</i> das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP ₆) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).....	61
Tabela 5: Conjuntos <i>fuzzy</i> das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP ₁₄) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).....	61
Tabela 6: Conjuntos <i>fuzzy</i> das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP ₁₇) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).....	61
Tabela 7: Conjuntos <i>fuzzy</i> das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP ₁₈) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).....	62
Tabela 8: Faixas de operação adequadas dos CPP que garantem o melhor desempenho do dispositivo.....	76

Lista de quadros

Quadro 1: <i>Target Product Profile</i> (TPP) associados ao sistema de medição para aplicação biomédica, em desenvolvimento.	55
Quadro 2: <i>Critical Quality Attributes</i> (CQA) associados ao sistema de medição para aplicação biomédica, em desenvolvimento.	55
Quadro 3: <i>Critical Process Parameters</i> (CPP) associados ao sistema de medição para aplicação biomédica, em desenvolvimento.	56
Quadro 4: <i>Critical Process Parameters</i> (CPP) associados ao sistema de medição para aplicação biomédica utilizados no processo de inferência <i>fuzzy</i>	56
Quadro 5: Análise de risco entre parâmetros CQA e CPP.	58
Quadro 6: Regras de inferência <i>fuzzy</i> delineadas para o CPP ₁	62
Quadro 7: Regras de inferência <i>fuzzy</i> delineadas para o CPP ₂	63
Quadro 8: Regras de inferência <i>fuzzy</i> delineadas para o CPP ₃	63
Quadro 9: Regras de inferência <i>fuzzy</i> delineadas para o CPP ₆	63
Quadro 10: Regras de inferência <i>fuzzy</i> delineadas para o CPP ₁₄	64
Quadro 11: Regras de inferência <i>fuzzy</i> delineadas para o CPP ₁₇	64
Quadro 12: Regras de inferência <i>fuzzy</i> delineadas para o CPP ₁₈	65

Lista de abreviaturas

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIPM	<i>Bureau International des Poids et Mesures</i>
CGMPs	<i>Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices</i>
CIPM	<i>Comité International des Poids et Mesures</i>
CONMETRO	Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
CPP	<i>Critical Process Parameters</i>
CQA	<i>Critical Quality Attributes</i>
DoE	<i>Design of Experiments</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
ICNIRP	<i>International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection</i>
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IS	<i>International Standard</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
OIML	<i>Organisation Internationale de Métrologie Légale</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
QbD	<i>Quality by Design</i>
SI	Sistema Internacional de Unidades
SIF	Sistema de inferência <i>fuzzy</i>
SINMETRO	Sistema Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
TPP	<i>Target Product Profile</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 Introdução

A produção da indústria farmacêutica é reconhecida como uma das mais exigidas em termos de avaliação da conformidade a requisitos de qualidade, quando comparada a outros produtos para a saúde [1]. Muitos esforços no intuito de aprimorar o controle sobre as drogas desenvolvidas, garantindo um alto padrão de qualidade, têm sido foco de muitos trabalhos. Nos últimos anos, foram criadas estratégias baseadas na gestão do conhecimento e de riscos para a garantia da qualidade, que se consolidaram no desenvolvimento do conceito de *Quality by Design* (QbD) [2].

Ainda hoje, os processos convencionais de produção se baseiam em uma abordagem de controle de qualidade empírico, que exige ensaios/inspeções contínuos do produto final para determinar/garantir a qualidade do mesmo. Nesse contexto, os processos de fabricação são vistos como fixos e se concentram apenas na reprodutibilidade do processo. Esta abordagem ignora a variabilidade relacionada aos materiais e controles dos processos [3-5].

Com o QbD se obtém uma abordagem proativa para o desenvolvimento de produtos, uma vez que altera-se o paradigma, de inspeções para a otimização dos processos de produção. Dessa forma, é provável entender como cada etapa do processo contribui para a qualidade final do produto em desenvolvimento, gerando dados científicos que auxiliam no contorno de qualquer desvio durante a sua produção [6-7].

Na indústria farmacêutica, a metodologia QbD vem sendo aplicada desde 2004, em conformidade com as recomendações do *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use* (ICH), objetivando garantir maior qualidade dos produtos desenvolvidos [8]. De forma simplificada, sua implementação pode ser descrita por meio da definição de uma série de parâmetros e atributos interdependentes, que, ao serem analisados, geram conhecimento para a otimização da qualidade do produto.

Segundo os conceitos desenvolvidos na abordagem QbD, os primeiros parâmetros a serem definidos devem ser os chamados *Target Product Profile* (TPP). Os TPPs descrevem os aspectos associados ao uso, segurança, eficácia, e funcionalidade do produto a ser desenvolvido. A partir desses parâmetros, determinam-se os *Critical Quality Attributes* (CQAs), que consistem em atributos críticos de qualidade para a garantia da qualidade desejada do produto. Por fim, são estabelecidos os *Critical Process Parameters* (CPPs), os quais podem ser caracterizados por faixas de operação, estabelecendo-se limites para suas variações ao longo do processo, que possam afetar a qualidade do produto final. Uma vez definidos os TPPs, CQAs e CPPs, pode-se configurar o *Design Space* (DS). O DS expressa como os diferentes parâmetros e processos se relacionam para otimizar as faixas de operação dos CPPs. Finalmente, define-se uma Estratégia de Controle (*Control Strategy*) para assegurar que o produto, cuja qualidade é pré-definida, seja desenvolvido e aprimorado dentro dos parâmetros estabelecidos [9-21]. Nessa etapa do processo, resultados obtidos com a experiência na fabricação dos produtos podem ser reintroduzidos na metodologia do QbD, aprimorando a sua qualidade.

Uma das etapas mais importantes na implementação de QbD é a configuração do *Design Space* (DS). Como mencionado anteriormente, esse processo é desenvolvido com base na interação entre as variáveis e fatores que afetam o desempenho do produto, antes mesmo deste ser produzido e comercializado [9-11]. O projeto de um DS envolve a construção de uma superfície que representa a qualidade de um determinado parâmetro crítico do processo (CPP), em função dos possíveis valores que este pode apresentar (faixa de operação possível), quando analisado considerando a garantia de um atributo crítico de qualidade (CQA) específico. Como a maioria dos parâmetros CPPs guardam uma relação, de forma distinta, com múltiplos CQAs, as interseções entre diferentes superfícies (um mesmo CPP analisado em relação a diferentes CQAs) geram um mapa que representa a qualidade do produto para cada ponto da faixa de operação possível deste CPP. A análise desses mapas permite determinar as faixas ótimas de operação de cada CPP, visando aprimorar a qualidade do processo de desenvolvimento [22-30].

Os benefícios alcançados com a implementação dos princípios do QbD na indústria farmacêutica e o seu caráter proativo indicam potencial desta ferramenta

constituir-se como uma nova alternativa para garantia da qualidade de outras modalidades da produção industrial.

Particularmente, sua adaptação para implementação no desenvolvimento de dispositivos com aplicação biomédica pode contribuir de forma significativa para a garantia de segurança e desempenho das tecnologias utilizadas no setor da saúde.

Os dispositivos biomédicos são cada vez mais importantes no setor da saúde, e o controle da qualidade junto aos processos, características e parâmetros relacionados a seu desenvolvimento são um tema de grande interesse na atualidade, já que a indústria de dispositivos médicos se apresenta em crescimento acelerado e seu mercado é muito amplo. Dessa forma, torna-se imprescindível o uso de ferramentas e metodologias que visem à garantia da qualidade e segurança desde as primeiras etapas de projeto destes dispositivos [31-34]. A fim de garantir diagnósticos e condutas terapêuticas seguras, eficazes, sem riscos de eventos adversos e com amplo acesso no desenvolvimento das novas tecnologias para aplicação biomédica, devem-se considerar características que atendam aos chamados preceitos Biometrológicos, como baixo custo de fabricação e operação; baixa complexidade; portabilidade; não-invasividade e inocuidade [35-36].

Com o intuito de contribuir para o aprimoramento da garantia da qualidade de tecnologias biomédicas, iniciativas preliminares foram realizadas com o objetivo de aplicar a abordagem QbD ao desenvolvimento de dispositivos para uso na área da saúde, como as tecnologias assistivas [14] e transdutores magnéticos [15-16].

Na pesquisa desenvolvida por Rivero et al., 2015 [14], o *Design Space* foi configurado por meio de adaptação da lógica *Fuzzy*, estabelecendo os CPPs associados ao desempenho ótimo de um dispositivo assistivo robótico, para apoio a pacientes com mobilidade reduzida. Para reduzir a complexidade, um modelo *fuzzy* hierárquico foi aplicado. Apesar dos avanços preliminares, o trabalho avaliou apenas uma configuração simplificada do DS com somente 2 pares de CPPs associados a 2 CQAs, cada par de forma independente. Entretanto foi identificado um número total de 33 CPPs e de 12 CQAs. Embora esses resultados não tenham mostrado uma análise completa, o estudo possibilitou evidenciar a maior complexidade do cenário do QbD quando aplicado a tecnologias biomédicas em relação ao encontrado em sua aplicação na indústria farmacêutica. Nesta nova área de aplicação de QbD, há um número muito maior de parâmetros (CQAs e CPPs) a

serem analisados do que a quantidade utilizada na indústria farmacêutica que, em geral, utiliza entre 6 e 10 parâmetros [19, 22-23, 25-26, 28-30].

Por sua vez, a literatura, ainda não apresenta uma solução para a configuração de um DS sob a interação de múltiplos CPPs e CQAs, persistindo o desafio da determinação do procedimento a seguir quando mais de 2 CPPs apresentam uma relação de dependência com um ou vários CQAs.

Em estreito alinhamento com os preceitos Biometrológicos [35-36], o Laboratório de Biometrologia da PUC-Rio (*LaBioMet*) realiza pesquisas que visam ao desenvolvimento de sensores e transdutores biomédicos de alta sensibilidade e baixo custo, para realização de medições inócuas e não invasivas a serem incorporadas no ambiente clínico. Nesta linha de pesquisa, encontra-se em desenvolvimento um sistema de medição para uso clínico, especificamente destinado à localização de objetos metálicos não-ferromagnéticos inseridos no corpo humano, utilizando magnetômetros baseados no efeito da Magnetoimpedância Gigante (*GMI*). Este dispositivo se baseia em uma técnica de localização desenvolvida anteriormente [37], que permite a determinação da posição do corpo estranho de forma não-invasiva, inócua e precisa, possibilitando definir a conduta cirúrgica, de forma a acelerar e garantir o sucesso da remoção cirúrgica destes corpos estranhos [37-42]. Ademais, tal equipamento representa uma evolução com relação à maioria das alternativas atualmente disponíveis (radiografia, tomografia computadorizada e radioscopia), que por usarem radiação ionizante, não são inócuas e apresentam elevado índice de insucesso na determinação da localização dos corpos estranhos [37-44].

O princípio de operação do sistema em desenvolvimento consiste na utilização de um solenoide para geração de campo magnético primário (variável no tempo), o qual induz *eddy currents* em corpos metálicos. Por sua vez, essas correntes induzidas produzem uma densidade de fluxo magnético secundário, também variável no tempo, que pode ser medida por sensores GMI, de alta sensibilidade, dispostos em uma configuração gradiométrica [42].

A aplicação dos conceitos de QbD no processo de desenvolvimento do sistema para localização de corpos estranhos não-ferromagnéticos contribuirá para a garantia da segurança e do desempenho desta tecnologia destinada a aplicação biomédica.

No entanto, para a adequada implementação desta ferramenta de qualidade no processo de desenvolvimento de dispositivos com aplicação biomédica, persiste o desafio de estabelecer um procedimento que permita a configuração do *Design Space* em problemas envolvendo um número significativo de parâmetros (CQAs e CPPs), que possuem diversas unidades e intervalos de operação [15,16].

1.1. Objetivo geral

Buscando contribuir para a adaptação da metodologia QbD de forma a possibilitar sua aplicação na garantia da confiabilidade metrológica de tecnologias biomédicas, esta pesquisa tem por objetivo adaptar a ferramenta da qualidade QbD para aplicação de seus conceitos na fase de desenvolvimento de um equipamento destinado à localização de objetos estranhos metálicos não-magnéticos em pacientes, por meio de medições magnéticas utilizando sensores GMI de alta sensibilidade e baixo custo. Considerando-se a complexidade dessa aplicação em comparação às aplicações convencionais da metodologia QbD na indústria farmacêutica, pretende-se realizar a interação de múltiplos CPPs e CQAs em um ambiente multi-paramétrico, utilizando Inferência *Fuzzy* para configurar o DS que atende aos CQAs, respeitando simultaneamente as especificações dos conjuntos de condições operacionais.

1.2. Objetivos específicos

São objetivos específicos desta pesquisa:

1. Investigar os fundamentos conceituais referentes à abordagem QbD e as diretrizes normativas e regulatórias no âmbito nacional e internacional relacionadas à segurança e ao desempenho de sensores/transdutores para aplicações biomédicas.
2. Realizar análise de risco e selecionar os parâmetros metrológicos críticos (TPP-CQA-CPP) que garantem a segurança e o desempenho na operação do transdutor magnético em desenvolvimento.
3. Determinar as faixas adequadas para operação dos parâmetros críticos identificados, de forma a configurar e otimizar o Design Space.

4. Determinar os parâmetros de medição e suas respectivas faixas de operação aceitáveis, visando a delimitação de um conjunto de requisitos que possam ser utilizados na elaboração de uma futura norma técnica internacional, específica para o dispositivo médico em desenvolvimento, destinado à localização de objetos estranhos metálicos em pacientes.

1.3. Estrutura da dissertação

A presente dissertação encontra-se estruturada em sete capítulos descritos a seguir:

- Capítulo 1- Introdução. Neste capítulo se faz uma breve introdução ao QbD, apresentando-se a justificativa que deu origem à pesquisa e a novidade do trabalho, assim como a definição do objetivo geral e específicos.
- Capítulo 2- *Quality by Design* (QbD). Neste capítulo é feita uma revisão dos princípios fundamentais da abordagem QbD, delimitando sua estrutura e conceituando cada uma das etapas necessárias para sua implementação.
- Capítulo 3- Confiabilidade metrológica do sistema de medição para uso clínico. Neste capítulo destacam-se as organizações internacionais e nacionais e suas diretrizes de apoio à confiabilidade de transdutores magnéticos.
- Capítulo 4- Materiais e métodos. São descritos neste capítulo os elementos necessários utilizados para a adaptação e implementação da abordagem *Quality by Design* ao desenvolvimento de um sistema de medição para localização de corpos estranhos metálicos não magnéticos inseridos em pacientes.
- Capítulo 5- Implementação da abordagem *Quality by Design*. São expostos neste capítulo os resultados obtidos na adaptação e aplicação da abordagem QbD no desenvolvimento do sistema para localização de corpos estranhos metálicos não-magnéticos em pacientes, utilizando sensores GMI de alta sensibilidade e baixo custo.

- Capítulo 6- Conclusões. Apresentadas como resultado de aspectos evidenciados ao longo do desenvolvimento da pesquisa.

2 **Quality by Design (QbD)**

Neste capítulo são apresentados os principais elementos da abordagem *Quality by Design* (QbD), descrevendo e conceituando cada uma de suas etapas. Na seção 2.1 apresenta-se uma introdução à metodologia, enquanto na 2.2, detalham-se as fases para sua implementação, conforme a prática adotada no setor farmacêutico.

2.1. **Introdução aos conceitos de QbD**

Quality by Design (QbD) é uma abordagem amplamente usada na indústria farmacêutica destinada a garantir a qualidade dos medicamentos e os processos envolvidos na fabricação destes produtos [45]. Na adoção dos princípios de QbD "a qualidade não pode ser verificada nos produtos; porém ela deve ser medida neles, durante a fase de projeto" [10]. Esta abordagem foi desenvolvida com a finalidade de projetar, avaliar e controlar a produção por meio da realização de ensaios para avaliar a qualidade e o desempenho de elementos críticos em materiais e processos, de forma a garantir a segurança do produto final [3, 46-48].

O QbD integra sistemas de qualidade e abordagens de gestão de riscos para o desenvolvimento de produtos, com o objetivo de fornecer a estrutura necessária para garantir a qualidade, melhoria continuada e gestão dos processos de produção de medicamentos, além de permitir mudanças no processo de desenvolvimento e a sua posterior otimização [47-48].

Muito antes de sua utilização nas indústrias farmacêutica e de biotecnologia, o conceito de QbD já estava relativamente bem estabelecido em indústrias cujos produtos têm obrigatoriedade de obedecer a requisitos de qualidade, segurança e desempenho e/ou eficácia. A noção de qualidade como ciência *Quality as Manufacturing-Science*, como requisito intrínseco na manufatura de qualquer produto, surgiu com os trabalhos de Joseph Juran e Edward Deming nos anos 1980 e 1990, sendo aplicada a processos produtivos criados por duas grandes companhias

globais: o *Six Sigma*, da Motorola, e o *Lean Manufacturing*, da Toyota [4, 49-50]. A concepção de um processo capaz de produzir, de forma robusta e confiável, produtos conformes e sem qualquer tipo de rejeição ao longo do seu ciclo de vida é a base e objetivo fundamental do QbD.

Em 2002, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos publicou o *Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century* onde introduziu emendas para aperfeiçoar e modernizar as regras que regulamentavam a produção e qualidade dos medicamentos [45, 51].

A abordagem QbD foi introduzida na indústria farmacêutica em 2005, com a publicação do guia Q8 “*Pharmaceutical Development*” da *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), o qual harmoniza os requerimentos técnicos para os produtos farmacêuticos na Europa, Estados Unidos e Japão [45, 52]. Tanto na ICH Q8 de 2005 [9], quanto na versão de 2009, ICH Q8 (R2) [10], apresenta-se uma definição de QbD de maneira objetiva e detalhada como “uma abordagem sistemática do desenvolvimento, que começa com objetivos predefinidos e enfatiza a compreensão de produtos e processos e o controle de processos, com uma base científica robusta e na gestão de riscos da qualidade”, além de fornecerem exemplos de implementação simples. Como complemento, foram publicados o ICH Q9, “*Quality Risk Management*” [53] e o ICH Q10, “*Pharmaceutical Quality System*” [54]. O guia Q9 apresenta princípios de gestão de riscos de qualidade que podem ser aplicados para determinar aspectos da qualidade de um medicamento. Já o Q10 mais abrangente, estabelece um efetivo sistema de qualidade farmacêutica baseado nos conceitos da ISO (*International Organization for Standardization*) e inclui os regulamentos da CGMPs, assim como os componentes do ICH Q8 e ICH Q9 [18-20, 55-57].

Nas diretrizes da ICH são apresentadas recomendações associadas à implementação de *Quality by Design*, caracterizando o QbD como uma abordagem que propicia uma melhor compreensão científica dos processos críticos e a qualidade dos produtos. Desta forma, podem-se definir estratégias de controle com base em limites estabelecidos durante a fase de desenvolvimento, a fim de garantir os objetivos da qualidade pré-definidos para os produtos. Isso resulta em um processo de fabricação flexível que permite a sua adaptação e melhoria contínua. O pressuposto fundamental subjacente ao QbD é que a qualidade do produto só pode

ser assegurada se as fontes críticas de variabilidade forem compreendidas e adequadamente atenuadas e/ou controladas [14, 56-58].

A aplicação dos princípios de QbD na cadeia de desenvolvimento de produtos fornece oportunidades que facilitam a inovação e a melhoria contínua durante todo o ciclo de vida do produto quando comparado com as ferramentas da qualidade tradicionais. Além disso, o QbD permite que se adquira um conhecimento sólido sobre os processos envolvidos na fabricação de qualquer produto, e conseqüentemente uma melhor compreensão do produto projetado. Dessa forma contribui-se para o incremento da eficiência destes processos e à redução de não conformidades nos produtos, resultando em economia de custos para as empresas não apenas farmacêuticas.

Ao reduzir a incerteza e o risco, o QbD permite que Indústrias e Agências Reguladoras concentrem seus recursos na observação e avaliação das partes críticas dos processos. QbD contribui para o uso de tecnologias inovadoras e promove a adoção de novas abordagens para a execução dos processos, focando na verificação contínua da qualidade. Esta abordagem pode contribuir também para a otimização de processos e produtos já desenvolvidos e/ou em produção e até mesmo no fornecimento de soluções para problemas operacionais de difícil caracterização, permitindo assim a implementação de ações corretivas e preventivas definitivas [4, 59].

Independentemente do setor específico para o qual esta nova abordagem para desenvolvimento de produtos seja aplicada, observa-se que a mesma é capaz de incrementar a eficiência, fornecer flexibilidade aos processos, assim como oferecer importantes benefícios durante todo o ciclo de vida do produto [60].

2.2. Etapas para a implementação de *Quality by Design*

A adoção de QbD na indústria farmacêutica, como abordagem para a garantia da qualidade de produtos e processos, inclui a definição do *Target Product Profile* (TPP), a identificação dos *Critical Quality Attributes* (CQAs), a delimitação das faixas de variabilidade dos *Critical Process Parameters* (CPPs), a configuração do *Design Space*, a etapa de *Control Strategy* e finalmente, o processo de *Continual improvement*. As etapas para a implementação do QbD são apresentadas na figura

1. As principais características de tais etapas são descritas nas próximas subseções 2.2.1. a 2.2.6.

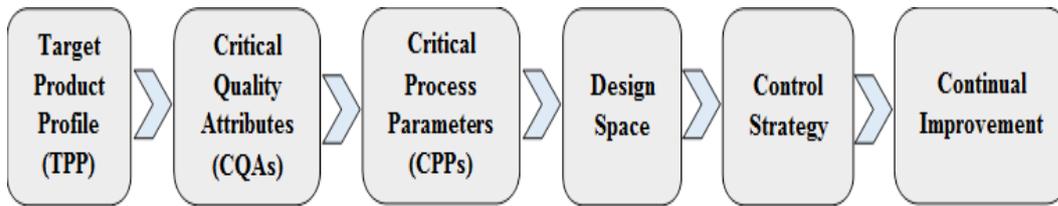


Figura 1: Etapas para implementação da abordagem *Quality by Design* (QbD).

2.2.1. Definição do *Target Product Profile*

Amasya et al. [52] afirma que, o primeiro passo no desenvolvimento do estudo e implementação do QbD é estabelecer as características desejadas do produto final, ou seja, definir o TPP. O *target product profile* (TPP) é geralmente compreendido como um instrumento para definir a base estratégica para o desenvolvimento de fármacos. O uso expandido do TPP no planejamento do desenvolvimento, na tomada de decisões clínicas e comerciais, nas interações com as agências reguladoras e na gestão de riscos tem evoluído até constituir um resumo *dinâmico*, que muda à medida que o conhecimento sobre um medicamento aumenta [10-12, 15-18, 61-62]. O TPP tem sido definido como um “resumo prospectivo e dinâmico das características da qualidade de um medicamento que idealmente serão alcançadas a fim de assegurar que a qualidade desejada e, portanto, a segurança e eficácia de um medicamento sejam obtidas” [63-64]. O TPP pode ser expresso em termos clínicos como: farmacologia clínica, indicações e o modo de uso, contraindicações, advertências, precauções, reações adversas, sobredosagem, etc. [65].

O TPP desempenha um papel central em toda a concepção do fármaco e no desenvolvimento de processos como otimização, planejamento, tomada de decisão e projeção de estratégias de investigação clínica [47]. O TPP enuncia qualitativamente o propósito principal para o qual é desenvolvido um medicamento, fornecendo informações sobre o próprio medicamento e o processo de desenvolvimento, em momentos determinados. A definição do TPP pode permitir que se avalie também o método de utilização e prática de um produto [66-67].

QbD requer que o TPP defina as expectativas com relação ao produto final. A definição do TPP pode incluir informações detalhadas no rótulo do medicamento

sobre as características do produto, incluindo: Indicações de Uso, Dosagem e Administração, Contraindicações, Avisos e Precauções, Reações adversas; Uso em Populações Específicas, Abuso e Dependência, Sobredosagem, Descrição, Farmacologia Clínica, Toxicologia Não Clínica, etc. Também é provável fazer referência a propriedades químicas, como solubilidade e estabilidade [15, 28-30, 47, 66-67].

É recomendável que o TPP “seja atualizado regularmente, para refletir novas informações sobre o medicamento e mudanças no programa de desenvolvimento clínico”. Assim, o TPP é organizado de acordo com as principais seções do rótulo do produto. O TPP conecta, portanto, as atividades de desenvolvimento de fármacos com as declarações específicas incluídas no rótulo do medicamento [65-66].

O *Target Product Quality Profile* (TPQP) é um termo que é uma extensão natural do TPP focado nas características de qualidade que o produto farmacêutico deve possuir para reproduzir o benefício terapêutico prometido no rótulo. O TPQP pode ser usado para definir as especificações do produto em certa medida, mesmo antes do seu desenvolvimento, constituindo a base para concepção e desenvolvimento do produto, sendo relacionado a sua qualidade, segurança e eficácia. Neste sentido, ele resume quais atributos e características de um produto impactam mais diretamente em sua qualidade, incluindo aspectos e requisitos específicos do medicamento ou produto, visando garantir a segurança do paciente. O TPQP consiste em apoio quantitativo para a segurança do paciente e a eficiência clínica do medicamento, sendo usado para projetar e aperfeiçoar uma formulação ou processo produtivo [10, 19-21, 61-68].

Uma definição adequada do conjunto de especificações tornam o projeto e desenvolvimento do produto mais objetivos e eficientes [69].

Na presente pesquisa, não é feita uma distinção entre TPP e TPQP, pois se considera que ambos os conceitos englobam de forma geral a caracterização da primeira etapa de QbD, associada à definição das principais funcionalidades do dispositivo em desenvolvimento.

2.2.2. Especificação dos *Critical Quality Attributes*

A aplicação de QbD no desenvolvimento de produtos farmacêuticos inclui “identificar os potenciais atributos críticos de qualidade (CQAs) do medicamento, de modo que as características e atributos que tenham um impacto na qualidade do produto final possam ser estudadas e controladas” [10]. O QbD requer um conhecimento detalhado dos CQAs do produto farmacêutico. Esse conhecimento pode ser usado para descrever em detalhe aspectos de desempenho do produto, o que contribui para o controle da qualidade geral do mesmo [60, 70-72]

Os CQAs são propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas que devem estar situadas dentro de limites ou faixas apropriadas para assegurar a qualidade desejada do produto. Algumas dessas características podem incluir [10, 69, 73-75]:

- Pureza do produto,
- Estabilidade,
- Propriedades aerodinâmicas para produtos inalados,
- Tamanho da partícula, e
- Densidade aparente.

Segundo Lionberger et al. (2008) [61], Tripathy (2014) [71] e Marto et al., (2016) [72], CQAs podem ser usados para descrever aspectos diretamente relacionados ao desempenho do produto (derivados do TPQP), como “dissolução”, bem como aqueles indiretamente relacionados, como “tamanho da partícula” e “dureza”.

A identificação dos CQAs pode ser realizada com base no conhecimento prévio sobre o fármaco e/ou na gestão de riscos de qualidade (QRM – *Quality risk management*). Segundo o ICH Q9 [53], QRM é “um processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos relacionados à qualidade do medicamento durante todo o ciclo de vida do produto”. O conhecimento prévio sobre os CQAs pode ser obtido por meio de revisão de literatura, experiências de fabricação, transferência de tecnologia, relatórios de estabilidade, dados de testes de matérias-primas, relatórios de eventos adversos e de experiências clínicas e não clínicas anteriores [56, 68, 75]. A QRM, por outro lado, pode ser feita seguindo o fluxo do processo de avaliação de riscos da qualidade recomendado pelo guia ICH

Q9, e aplicando as ferramentas fornecidas nele, para identificar e priorizar os CQAs potenciais, se necessário [56]. A quantidade de CQAs potenciais pode ser modificada à medida que o conhecimento sobre o produto e a compreensão do processo de produção aumenta [14].

A identificação dos CQAs mais relevantes, mediante um processo iterativo de análise e avaliação de riscos de qualidade, contribui para determinar em que medida a variação desses CQAs impactam significativamente na qualidade do medicamento [10].

2.2.3.

Determinação dos *Critical Process Parameters*

Um parâmetro do processo é considerado crítico quando suas variações têm impacto em um CQA e, portanto, deve ser monitorado ou controlado ao longo do processo de desenvolvimento do produto de modo a se assegurar que a qualidade desejada seja alcançada. Ou seja, uma alteração ou mudança nesse parâmetro crítico pode impedir que o produto atenda ao TPP pré-estabelecido. A natureza crítica de um parâmetro não depende de quão grande seja a mudança do parâmetro, mas sim, do impacto dessa mudança na qualidade do produto em desenvolvimento [10, 14-20, 75].

A primeira etapa para a definição dos CPPs consiste na seleção do intervalo de interesse de todos os parâmetros, sendo esse intervalo conhecido como espaço de operação potencial (POS - *potential operating space*). O POS é a região entre o valor máximo e mínimo de interesse de cada parâmetro do processo segundo o fabricante. O POS também pode ser considerado uma medida de tolerância do sistema da qualidade do fabricante em relação à variação desses parâmetros. Os parâmetros do processo podem ser subdivididos em “não classificados”, “críticos” e “não críticos”. A sensibilidade/criticidade de parâmetros do processo “não classificados” é não estabelecida ou desconhecida, respectivamente. Já um parâmetro é “crítico” quando há uma observação de falha ou uma tendência à falha prevista no POS. Se a interação entre dois parâmetros é significativa para prever uma potencial falha no POS, então ambos os parâmetros devem ser considerados críticos. Por outro lado, um parâmetro é “não crítico” quando não há tendência de falha no POS [11]. A identificação dos parâmetros “críticos” do processo depende

principalmente da sensibilidade das características do produto a mudanças dos parâmetros do processo [29-31, 73].

A QRM pode ser utilizada para identificar tais parâmetros e estabelecer faixas de operação preliminares. Operar fora destes limites pode impactar potencialmente na qualidade do produto. Tal análise pode ser realizada com base no conhecimento prévio e em dados experimentais iniciais.

2.2.4. Configuração do *Design Space*

O conceito de *Design Space* (DS) tem um papel de destaque na indústria farmacêutica [11], sendo definido como “uma combinação multidimensional e interação entre variáveis de entrada (atributos materiais) e parâmetros do processo que têm demonstrado fornecer garantia de qualidade” [9-14]. O *Design Space* também pode ser interpretado como o resultado do vínculo entre CQAs e CPPs [10; 20-24] e sua robustez é definida por sua capacidade em apresentar uma faixa de variabilidade associada aos parâmetros do processo, adequada a um nível aceitável de qualidade [14-19, 21-23]. A configuração do *Design Space* é uma maneira de representar a compreensão do processo de desenvolvimento que foi estabelecida e de alcançar o controle global de um sistema [76]. A configuração do DS em si pode constituir-se como uma opção de estratégia de controle dos processos e produtos [77]. Exemplos de construção do DS podem ser encontrados no ICH Q8 (R2).

A configuração e aplicação de um *Design Space* oferece vantagens, tais como:

- A garantia de que operar (o produto) dentro do *Design Space* faz com que a qualidade seja alcançada em termos de CQAs, ou seja, que os critérios de aceitação dos CQAs serão alcançados;
- A possibilidade de estabelecer um processo de fabricação flexível e ajustável, ou seja, um processo onde seus parâmetros inerentes, descritos pelo *Design Space*, podem variar dentro de limites pré-estabelecidos sem afetar a qualidade do produto final [77-79].

O *Design Space* está vinculado à criticidade através dos resultados da avaliação de riscos, os quais determinam os CQAs e CPPs associados. O DS descreve as relações funcionais entre CQAs e CPPs que o impactam. Tais relações

são alcançadas pela aplicação iterativa da avaliação de riscos e desenho de experimentos (*DoE*), modelagem, literatura e experiências prévias. O ponto de partida para o desenvolvimento do *Design Space* é uma avaliação de risco conduzida para contribuir a que se alcance o TPP, que é aceito como uma expressão dos critérios de aceitação dos CQA e CPP. As avaliações de risco são usadas para determinar áreas nas quais os riscos envolvidos no processo são aceitáveis. Esta avaliação também permite identificar áreas que requerem esforços detalhados para diminuir ou controlar riscos. Finalmente, a avaliação de risco permite obter uma maior compreensão dos processos. Usualmente a *Failure mode and effects analysis (FMEA)* é usada para avaliar o grau potencial de risco associado a cada parâmetro operacional, de forma sistemática, e priorizar as atividades necessárias para entender o impacto desses parâmetros no desempenho geral do processo [10-12, 15-20, 25-27, 53, 77-79].

2.2.4.1. Design of Experiments (DoE)

Design of Experiments (DoE) é um método usado para determinar a relação entre os fatores que influenciam os resultados de um processo [63, 79]. Para implementar o *DoE* podem ser utilizadas abordagens estatísticas [22, 28, 76], modelos matemáticos [28, 45, 47] ou técnicas de inteligência computacional aplicada [18, 45], como a Lógica *fuzzy* [14-15], entre outras.

Sua aplicação envolve três etapas fundamentais:

- Uma análise de riscos [47, 53] é realizada a fim de identificar parâmetros para caracterização dos processos;
- Os estudos são projetados usando o *DoE*, de modo que os dados possam ser usados para entender e definir o *design space*;
- Os ensaios são executados usualmente em escala laboratorial [67] e os resultados analisados para determinar a importância dos parâmetros, bem como o seu papel na criação do *design space* [26, 56-57, 63-64].

A utilização do *DoE* é muito prática e eficiente, já que estuda a variação de mais de uma variável de entrada simultaneamente e de dois ou mais fatores envolvidos. Por meio do *DoE* é possível obter grande quantidade de informação

com um pequeno número de experimentos executados, os quais evidenciam a interação entre várias variáveis, permitindo determinar intervalos aceitáveis de parâmetros críticos do processo que contribuem para a identificação do *Design Space* [23-26, 80-82].

Com o uso do *DoE* é possível entender quais são os parâmetros do processo mais críticos (CPPs), que permitirão mapear o DS de modo robusto. Com uma demonstrada compreensão científica do DS, os processos podem ser continuamente melhorados sem revisão regulamentar adicional. Processos robustos e cientificamente compreendidos, são tolerantes à variação de parâmetros sem comprometimento da qualidade, gerando melhorias operacionais que se traduzem em benefícios ao negócio, incluindo: fornecimento confiável, menos lotes perdidos, menos desvios de fabricação, redução de “resultados fora da especificação”, capacidade de fazer alterações no processo sem re-arquivamento, etc. Esses sucessos operacionais também ajudam a reforçar uma cultura de “*right-first-time*”, onde a qualidade significa criar continuamente mais valor, não simplesmente corrigir problemas [26-29, 61-64, 80-82].

2.2.4.2. Análise multivariada de dados

Para a configuração do *Design Space*, além do *DoE*, são usualmente utilizadas técnicas de Análise multivariada de dados. A Estatística Multivariada consiste em um conjunto de métodos aplicados em situações onde várias variáveis são medidas simultaneamente em cada elemento amostral [28, 83].

A análise de dados multivariados pode ser efetuada por meio de diversas técnicas. Dentre as mais utilizadas para construção do Design Space destacam-se a Análise fatorial, Análise discriminante múltipla e Análise conjunta.

- a) **Análise fatorial:** inclui a análise de componentes principais e análise de fatores comuns. Esta técnica é aplicada quando existe um número grande de variáveis que estão correlacionadas entre si. O objetivo é identificar um número menor de novas variáveis alternativas, que não estejam correlacionadas e que, de algum modo, resumam as principais informações das variáveis originais, encontrando os fatores ou variáveis latentes [83];

- b) **Análise discriminante múltipla:** este tipo de análise é utilizado quando os grupos são conhecidos a priori. A análise discriminante é composta por um conjunto de métodos e ferramentas utilizados para distinguir grupos de populações e classificar novas observações nos grupos determinados [84];
- c) **Análise conjunta:** segundo Hair *et al.* (2005) [85], esta é uma técnica de dependência que vem sendo utilizada na avaliação de objetos, tais como novos produtos, serviços ou ideias. A aplicação mais direta é no desenvolvimento de novos produtos e serviços, permitindo a avaliação de produtos complexos e mantendo um contexto realista de decisão para o respondente.

Algumas técnicas multivariadas são extensões das técnicas univariadas e bivariadas. Hair *et al.*, (2009) [86] diz que, para que a análise seja considerada verdadeiramente multivariada, todas as variáveis devem ser aleatórias e inter-relacionadas, de tal forma que seus diferentes efeitos não possam ser adequadamente interpretados em separado.

2.2.5. Estabelecimento da Estratégia de Controle

Uma estratégia de controle (*CS – Control Strategy*) é projetada para assegurar que um produto com qualidade já especificada seja efetivamente produzido de forma consistente. A estratégia inclui controles que devem basear-se na compreensão do produto, da formulação dele e do processo e devem incluir, no mínimo, o controle dos parâmetros críticos do processo e dos atributos dos materiais [8-10]. O ICH Q8 (R2) [10] define *CS* como “um conjunto planejado de controles, derivado da compreensão atual do produto e do processo, que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto”.

Os controles podem ser feitos na verificação de parâmetros e atributos relacionados ao fármaco, materiais e componentes do fármaco, condições de operação de instalações e equipamentos, especificações de produtos acabados e os métodos associados ao monitoramento de produtos e à frequência de inspeção [25-26].

Uma abordagem abrangente de desenvolvimento farmacêutico gera uma compreensão do processo e do produto e identificará fontes de variabilidade. As

fontes de variabilidade que podem afetar a qualidade do produto devem ser identificadas, adequadamente compreendidas e subsequentemente controladas.

Uma estratégia de controle pode incluir:

- Controle dos atributos da matéria-prima, com base na compreensão do seu impacto na capacidade do processo ou na qualidade do produto;
- Especificações do produto;
- Controles para operações unitárias que tenham impacto no processamento interno ou na qualidade do produto final;
- Um programa de monitoramento (*p.ex.* ensaio completo do desempenho do produto em intervalos regulares) para verificar modelos de previsão multivariados;
- Controles processuais; e
- Controles de instalações em relação a serviços públicos, sistemas ambientais e condições operacionais [10-13, 27-29, 64-67].

Pode-se, também, definir uma estratégia de controle usando a gestão de riscos da qualidade com base em: minimização dos riscos para o paciente; expectativas regulatórias; estratégias comerciais, produtivas ou financeiras da empresa; eficácia do sistema da qualidade farmacêutica; custos (operacionais, produtivos, de vendas, comerciais, de RH), etc.

A etapa de CS também pode ser considerada como uma sub-etapa do DS, já que controles dos parâmetros e atributos críticos são feitos para verificar se seus limites estão dentro das especificações requeridas. Isto se traduz em controles rotineiros durante a produção e na determinação da capacidade do processo com o fim de conhecer sua robustez e reprodutibilidade.

A Estratégia de Controle deve estabelecer os controles necessários com base nas exigências do paciente, a serem aplicadas ao longo de todo o ciclo de vida, desde a concepção do produto e do processo até o produto final [7-10, 32].

2.2.6. Melhoria contínua

QbD tem por foco a construção da qualidade durante a concepção do produto e dos processos de fabricação, bem como a melhoria contínua de processos e a

redução da variabilidade destes. A gestão de riscos da qualidade pode ser útil para identificar e priorizar áreas que precisam melhorar [11-13, 26-28].

A melhoria contínua (*continuous improvement*) é “um elemento essencial de um sistema de qualidade moderno que visa melhorar a eficiência através da otimização de um processo e da eliminação de atividades desnecessárias na produção” [78]. Outra definição associada ao processo de melhoria contínua é a fornecida pela norma internacional ISO 9000:2005 [87], como “atividade recorrente para aumentar a capacidade de cumprir os requisitos”.

A qualidade de um produto pode ser melhorada ao longo do ciclo de vida dele; cabe às empresas optarem por abordagens inovadoras para melhorar a qualidade dos produtos que desenvolvem. O desempenho dos processos de desenvolvimento também deve ser monitorado para garantir consistência na qualidade do produto final [45-47, 82].

Para realizar atividades de melhoria contínua, os produtos já devem estar em conformidade com as suas especificações e as etapas de melhoria do processo devem estar dentro dos limites estabelecidos [11, 47, 87].

Atividades para a Melhoria Contínua de um processo ou produto incluem:

- O ajuste de parâmetros (variáveis, materiais, etc.) de um processo;
- Aplicação das técnicas avançadas de controle;
- Utilização de novos equipamentos no mesmo projeto;
- *Re-design* de uma etapa do processo;
- Mudança de um processo de trabalho;
- Iniciativas *LEAN*;
- Simplificação de documentos;
- Modificação do design space; e
- Atualização da Estratégia de Controle [17-19, 88].

3

Confiabilidade metrológica do sistema de medição para uso clínico

Nas seções 3.1 e 3.2 deste capítulo, são caracterizadas respectivamente, as principais organizações internacionais e nacionais vinculadas à preservação de aspectos metrológicos, de segurança e desempenho, para assegurar a confiabilidade de dispositivos para uso no setor da saúde, dentre os quais insere-se o sistema de localização em desenvolvimento, baseado em transdutores magnéticos.

3.1. Organizações internacionais

3.1.1. BIPM - *Bureau International des Poids et Mesures*

O Bureau Internacional de Pesos e Medidas (BIPM - *Bureau International des Poids et Mesures*) foi criado pela Convenção do Metro em Paris, em 20 de maio de 1875, sendo uma organização intergovernamental por meio da qual os estados membros atuam em conjunto sobre questões relacionadas com a ciência e padrões de medida. A missão do BIPM é garantir e promover a comparabilidade mundial das medições, incluindo o fornecimento de um sistema internacional de unidades coerente para:

- Descoberta científica e a inovação;
- Produção industrial e comércio internacional; e
- Manutenção da qualidade de vida e do ambiente em geral.

Para atingir sua missão, o BIPM atua no intuito de promover e fomentar o desenvolvimento da infraestrutura técnica e organizacional do Sistema Internacional de Unidades (SI), como base para estabelecer a uniformidade, por meio da rastreabilidade metrológica dos resultados de medição às unidades do SI.

Baseado em seu caráter internacional e imparcial, o BIPM é responsável por coordenar a realização e o aperfeiçoamento do sistema de medidas no mundo para garantir resultados de medição precisos e comparáveis e por promover a

importância da metrologia para a ciência, a indústria e da sociedade, por meio da colaboração com outras organizações intergovernamentais, organismos internacionais e em eventos internacionais.

O BIPM tem como objetivos fundamentais:

- Estabelecer e manter padrões de referência adequados para uso internacional;
- Coordenar as comparações internacionais de padrões nacionais de medição através dos Comitês Consultivos do CIPM (*Comité International des Poids et Mesures*), assumindo a coordenação de comparações selecionadas da mais alta prioridade e realizando o trabalho científico necessário para que isso possa ser feito;
- Fornecer calibrações para os Estados Membros;
- Coordenar as atividades entre os institutos nacionais de metrologia (NMIs- *National Metrology Institutes*) dos Estados Membros;
- Organizar reuniões científicas para atender às necessidades existentes e futuras na indústria, ciência e sociedade em relação ao sistema de medidas em uso; e
- Informar à comunidade científica, por meio de publicações e reuniões, sobre questões relacionadas com a Metrologia e seus benefícios [89].

Sob o direcionamento do BIPM, atualmente no Brasil, o INMETRO fornece padrões de densidade de fluxo magnético de 1,1 μT - 700 μT para as frequências de 50 Hz e 60 Hz (*Calibration and Measurement Capabilities - Magnetic fields below 50 kHz: AC magnetic flux density*), aprovado em 27 de março de 2017. A incerteza expandida deste padrão é de 2 a 5,2 %, para um nível de confiança de 95 % [90].

3.1.2.

OIML - Organização Internacional de Metrologia Legal

A Organização Internacional de Metrologia Legal (OIML) é uma organização mundial intergovernamental com o principal objetivo de harmonizar os regulamentos e os controles metrológicos aplicados pelos serviços metrológicos nacionais ou organizações conexas dos seus Estados-Membros.

As publicações da OIML são classificadas nas seguintes categorias:

- **Recomendações Internacionais (OIML R):** são regulamentos que estabelecem as características metrológicas exigidas para certos instrumentos de medição e especificam métodos e equipamentos para verificação de sua conformidade;
- **Documentos Internacionais (OIML D):** possuem natureza informativa e se destinam a harmonizar e melhorar os trabalhos no domínio da metrologia legal;
- **Guias Internacionais (OIML G):** também de natureza informativa, porém se destinam a orientar a aplicação de determinados requisitos à metrologia legal; e
- **Publicações Básicas Internacionais (OIML B):** definem as regras de funcionamento das diferentes estruturas e sistemas da OIML.

Além disso, a OIML publica ou participa da publicação de Vocabulários (OIML V) e comissiona periodicamente peritos em metrologia jurídica para redigir Relatórios de Peritos (OIML E) [91].

Dos 18 Comitês Técnicos (*Technical Committees*) da OIML, o TC 18 - *Medical measuring instruments* e o TC 12 - *Instruments for measuring electrical quantities* são os que mais se relacionam com o transdutor magnético em desenvolvimento [92]. No entanto, esses TCs não dispõem de Recomendação Metrológica publicada para transdutores destinados à medição de grandezas magnéticas.

3.1.3. OMS - Organização Mundial da Saúde

A Organização Mundial da Saúde (OMS) foi criada em 7 de abril de 1948 com a participação de 55 países. Posteriormente, dada a importância desta data, esse dia foi oficializado como o Dia Mundial da Saúde.

A Organização Mundial da Saúde é a autoridade responsável pela direção e coordenação de temas associados à área da saúde. Também, é responsável por prover liderança em temas pertinentes à saúde, determinar a agenda de pesquisa em saúde, estabelecer normas e promover suas aplicações, articular posições políticas baseadas em evidências, prestar apoio técnico a países e monitorar e avaliar novas tendências na área da saúde.

Na atualidade, a OMS conta com 193 estados-membros e mais dois membros associados. Estes se reúnem anualmente em uma Assembleia Geral realizada em Genebra, na Suíça, onde a OMS possui sua sede, para definirem a política organizacional e aprovarem o orçamento anual, sendo que, a cada cinco anos, também se nomeia o Diretor Geral. A OMS possui 6 escritórios regionais nas cidades de Washington, nos Estados Unidos; Copenhague, na Dinamarca; Cairo, no Egito; Nova Deli, na Índia; Manila, nas Filipinas e Brazaville, na República do Congo; além de escritórios locais em 147 países.

Em relação a dispositivos médicos, a OMS organiza o *WHO Global Forum on Medical Devices*. O primeiro Fórum Global foi realizado em Bangkok em 2010 e o segundo em Genebra em 2013, que contou com cerca de 700 participantes de 110 Estados-Membros. O 3º Fórum Global sobre Dispositivos Médicos foi organizado em Genebra, de 10 a 12 de maio de 2017, no Centro de Conferências de Genebra. Ademais, destaca-se que os Estados-Membros reconheceram na resolução WHA 60.29/2007 - *Health Technologies* e na WHA 67.20/2014 - *Regulatory system strengthening for medical products* que dispositivos médicos são indispensáveis para a prestação de cuidados de saúde [93].

3.1.4. ICNIRP - *International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection*

A ICNIRP [94] é uma organização científica fundada em 1992, com caráter não lucrativo e não governamental, com sede em Munique, Alemanha. A radiação não ionizante é caracterizada por não possuir energia suficiente para ionizar átomos e moléculas, apresentando tipicamente energias abaixo de 10 eV. Também refere-se a radiações eletromagnéticas, como ultravioleta, luz, infravermelho e ondas de rádio; além de ondas mecânicas, como infra- e ultrassom. A ICNIRP realiza pesquisas científicas e publica diretrizes, revisões e declarações sobre os efeitos adversos das radiações não ionizantes na saúde humana e no meio ambiente.

Ressalta-se que as faixas de frequência utilizadas pelo dispositivo em desenvolvimento é considerada não ionizante. O material publicado pela ICNIRP considerado mais relevante para tal dispositivo é:

- *ICNIRP Review Exposure to Static and Low Frequency Electromagnetic Fields, Biological Effects and Health Consequences*

(0-100 kHz) - Review of the Scientific Evidence and Health Consequences – 2003;

- *ICNIRP Guidelines for Limiting Exposure to Time-Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields (up to 300 GHz) – 1998;*
- *ICNIRP Guidelines on Limits of Exposure to Static Magnetic Fields – 2009*
- *ICNIRP Guidelines for Limiting Exposure to Time-Varying Electric and Magnetic Fields (1 Hz – 100 kHz) – 2010; e*
- *ICNIRP Statement On Diagnostic Devices Using Non-Ionizing Radiation: Existing Regulations and Potential Health Risks – 2017.*

3.1.5.

ISO - International Organization for Standardization

A Organização Internacional de Normalização (ISO - *International Organization for Standardization*) [95] está presente na área da saúde, e sua principal função nessa área é para garantir o acesso a serviços de saúde; cuidados com qualidade; práticas e equipamentos médicos seguros e desenvolvimento de soluções com custo operacional baixo, para garantir que indivíduos e comunidades recebam os cuidados de qualidade que merecem. As normas ISO neste campo buscam harmonizar o setor de saúde para reduzir custos, facilitando assim o acesso aos cuidados e aumentando a eficiência nessa área.

Um dos campos de aplicação das normas ISO concebidas para a área da saúde é o relacionado ao de dispositivos médicos (*medical devices*). Dentro desse escopo, os Comitês técnicos (*Technical Committees*) relevantes para este trabalho são:

- *ISO/TC 194 - Biological and clinical evaluation of medical devices;*
- *ISO/TC 210 - Quality management and corresponding general aspects for medical devices.*
 - *ISO/TC 210/JWG 01: Joint ISO/TC 210-IEC/SC 62A WG - Application of risk management to medical devices;*
 - *ISO/TC 210/JWG 03: Joint ISO/TC 210-IEC/SC 62A WG - Medical device usability; e*
 - *ISO/TC 210/WG 02: General aspects stemming from the application of quality principles to medical devices.*

O Comitê Técnico ISO/TC 210 e o IEC/SC 62A – *Common aspects of electrical equipment used in medical practice*, foram os responsáveis pela elaboração da IS (*International Standard*) ISO 14971:2007 *Medical devices - Application of risk management to medical devices*. O Annex H – *Guidance on risk management for in vitro diagnostic medical devices*, foi elaborado pela ISO/TC 212 – *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems*. A ISO 14971:2007 é a segunda edição, que cancela e substitui a primeira edição (ISO 14971:2000) com o mesmo nome, bem como a emenda ISO 14971: 2000 / Amd.1: 2003 – *Rationale for requirements*. Esta IS foi desenvolvida especificamente para fabricantes de dispositivos/sistemas médicos para disseminar o uso dos princípios e requisitos estabelecidos para a gestão de riscos. A norma detalha o processo de gerenciamento de riscos, assim como as técnicas e ferramentas que podem sustentar tal gestão, para preservar principalmente a integridade do paciente, mas também do operador, outras pessoas, outros equipamentos e o meio ambiente [96].

Segurança e qualidade não são negociáveis na indústria de dispositivos médicos. A ISO publicou recentemente a norma ISO 13485:2016 – *Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes*, que estabelece os requisitos para um sistema de gestão da qualidade específico para a indústria de dispositivos médicos. A norma ISO 13485 ajuda às organizações envolvidas em qualquer parte do ciclo de vida de um dispositivo médico a:

- Demonstrar conformidade com os requisitos regulamentares e legais;
- Assegurar o estabelecimento de práticas que consistentemente produzam dispositivos médicos seguros e eficazes;
- Gerenciar riscos de forma eficaz;
- Melhorar os processos e a eficiência conforme necessário; e
- Obter uma vantagem competitiva [97].

3.1.6.

IEC - International Electrotechnical Commission

A Comissão Eletrotécnica Internacional (*International Electrotechnical Commission - IEC*) [98] é a organização mundial líder em preparação e publicação de Normas Internacionais para todas as tecnologias elétricas, eletrônicas e afins. A utilização de milhões de dispositivos que contêm componentes eletrônicos e usam

ou produzem eletricidade, apoiam-se nas Normas Internacionais da IEC e em Sistemas de Avaliação de Conformidade para operar com segurança.

A IEC tem 104 Comitês Técnicos (TC – *Technical Committees*) e 99 subcomitês (SC - *Subcommittees*). O comitê técnico (TC – *Technical Committee*) 62: *Electrical equipment in medical practice* é responsável pela confecção de normas internacionais e relatórios técnicos referentes à fabricação, utilização e aplicação de equipamentos elétricos utilizados na prática médica e efeitos em pacientes, operadores e no meio-ambiente. A abrangência deste TC compreende a área cirúrgica, saúde dental, bem como todo o campo da saúde.

O TC 62 se subdivide em quatro subcomitês:

- SC 62A – *Common aspects of electrical equipment used in medical practice*;
- SC 62B – *Diagnostic imaging equipment*;
- SC 62C – *Equipment for radiotherapy, nuclear medicine and radiation dosimetry*; e
- SC 62D – *Electromedical equipment*.

A IEC publicou uma série de normas técnicas conhecidas como IEC 60601 destinadas à segurança e eficácia de equipamentos eletromédicos, publicada pela primeira vez em 1977. A norma geral *IEC 60601-1 - Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance* fornece os requisitos gerais da série de normas colaterais para equipamento médico. As principais normas colaterais relacionadas à segurança dos equipamentos eletromédicos de forma geral são:

- IEC 60601-1-1:2005 *Medical electrical equipment - Part 1-1: General requirements for safety - Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems*;
- IEC 60601-1-2:2014 *Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral Standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests (4th Ed.)*;
- IEC 60601-1-4: 2000 *Medical electrical equipment - Part 1-4: General requirements for safety - Collateral standard: Programmable electrical medical systems (Edition 1.1 2000-04)*; e

- IEC 60601-2-33:2012 *Medical electrical equipment - Part 2-33: Particular requirements for the basic safety and essential performance of magnetic resonance equipment for medical diagnosis.*

3.2.

Organizações nacionais

Na sequência, apresentam-se as principais organizações regulamentadoras e normativas nacionais, relevantes para a garantia da confiabilidade do sistema de medição em desenvolvimento.

3.2.1.

INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

O Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia - INMETRO - é um organismo federal vinculado ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, que atua como Secretaria Executiva do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (CONMETRO), colegiado interministerial, que é o órgão normativo do Sistema Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (SINMETRO).

O INMETRO é a instituição que garante a guarda dos padrões metrológicos nacionais, o desenvolvimento de programas de avaliação da conformidade compulsórios ou voluntários, nas áreas de produtos, processos e serviços por meio das áreas de Metrologia Científica e Industrial e Metrologia Legal.

Dentre as atribuições do Inmetro está a elaboração de Regulamentos Técnicos Metrológicos (RTM), os quais definem as exigências que os equipamentos devem atender. Estes RTM são de caráter compulsório e são normalmente baseados nas Recomendações Internacionais da OIML. Em casos onde não exista recomendações da OIML, os requisitos do RTM devem ser baseados em outro documento de aceitação internacional como, por exemplo, os publicados pela ISO ou pelo IEC.

Dentre as Divisões de Metrologia Científica do Inmetro, a Divisão de Metrologia Elétrica possui o Laboratório de Magnetismo e Campo Elétrico e Magnético (Lamce), que assegura rastreabilidade nacional às grandezas Intensidade de Campo Elétrico e Densidade de Fluxo Magnético por meio da manutenção de padrões para essas grandezas. O Laboratório tem a meta da plena rastreabilidade

para a grandeza Densidade de Fluxo Magnético que poderá ser reproduzida, sem necessidade de padrões materiais, pelo fenômeno da Ressonância Magnética Nuclear. Na atualidade, a rastreabilidade dos padrões de medida nacionais para Campo Magnético é garantida por meio do *NMI – National Measurement Institute* da Austrália [99-101].

3.2.2.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada em 1999 com o objetivo de exercer atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária. A ANVISA tem como missão promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira. A Agência regulamenta o uso das normas emitidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para a área da saúde. Com esse fim foi emitida a Resolução RDC nº 185:2001, na qual instituiu-se um Regulamento Técnico para a realização do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária [102].

Os equipamentos eletromédicos no Brasil, antes de serem lançados ao mercado, precisam estar registrados pela ANVISA. Essa exigência implica uma prévia certificação de conformidade a normas técnicas específicas, emitida por Organismos de certificação de produtos (OCP), acreditados pelo INMETRO [35].

3.2.3.

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

A ABNT é o Foro Nacional de Normalização por reconhecimento da sociedade brasileira desde a sua fundação, em 28 de setembro de 1940, confirmado pelo governo federal por meio de diversos instrumentos legais. É uma entidade privada e sem fins lucrativos, tendo sido membro fundador da ISO, da *Comisión Panamericana de Normas Técnicas* (Comissão Pan-Americana de Normas Técnicas - Copant) e da *Asociación Mercosur de Normalización* (Associação

Mercosul de Normalização - AMN). Ademais desde sua fundação é também membro da IEC.

A ABNT é responsável pela elaboração das Normas Brasileiras (ABNT NBR), elaboradas por seus Comitês Brasileiros (ABNT/CB), Organismos de Normalização Setorial (ABNT/ONS) e Comissões de Estudo Especiais (ABNT/CEE) [103].

Normas adaptadas pela ABNT destinadas a dispositivos médicos relacionadas com a tecnologia em desenvolvimento são:

- ABNT NBR IEC 60601-1-1:2004 - Equipamento eletromédico - Parte 1-1: Prescrições gerais para segurança - Norma colateral: Prescrições de segurança para sistemas eletromédicos;
- ABNT NBR IEC 60601-1-2:2006 - Equipamento eletromédico - Parte 1-2: Prescrições gerais para segurança - Norma colateral: Compatibilidade eletromagnética - Prescrições e ensaios;
- ABNT NBR IEC 60601-1-4:2004 - Equipamento eletromédico - Parte 1-4: Prescrições gerais para segurança - Norma colateral: Sistemas eletromédicos programáveis;
- ABNT NBR ISO 14971:2009: Produtos para a saúde – Aplicação de gerenciamento de risco a produtos para a saúde; e
- ABNT NBR IEC 60601-1:2010 Equipamento eletromédico - Parte 1: Requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial.

O Comitê técnico ABNT/CB-026 - Comitê Brasileiro Odonto-Médico-Hospitalar [104] é o responsável pela normalização nesse campo, compreendendo produtos correlatos de saúde, tais como: materiais, artigos, aparelhos, dispositivos, instrumentos e acessórios cujo uso ou aplicação na prática médica, hospitalar, odontológica e laboratorial estejam associados às ações e serviços de saúde, no que concerne à terminologia, requisitos, métodos de ensaio e generalidades.

O CB 26 ainda trabalha junto a Comissões de Estudo (CE) responsáveis pela qualidade do acervo de Normas desenvolvidas e que têm como dever a revisão periódica dessas Normas, mantendo-as atualizadas e harmonizadas com as normas similares internacionais ou mesmo trabalhando na adaptação técnica para a realidade brasileira.

Dentre as 27 CE, as que mais se relacionam com dispositivos médicos são:

- 26:020.01 – Comissão de Estudo de Aspectos Comuns de Segurança de Equipamento Eletromédico;
- 26:020.02 – Comissão de Estudo de Equipamento Eletromédico; e
- 26:150.01 – Comissão de Estudo de Gestão da Qualidade e Aspectos Gerais Correspondentes de Produtos para a Saúde.

4 Materiais e métodos

Neste capítulo são apresentados os materiais e métodos utilizados para a implementação da abordagem *Quality by Design* associada ao desenvolvimento de um transdutor magnético para a localização de corpos estranhos não metálicos no organismo humano. Primeiramente são apresentadas as principais características do dispositivo. Em seguida, é detalhado o método desenvolvido para implementar os conceitos do QbD ao sistema de interesse, objetivando contribuir mais amplamente para a adaptação da ferramenta para aplicação no desenvolvimento de tecnologias para uso biomédico.

4.1. Sistema de medição em desenvolvimento

Algumas características do sistema em desenvolvimento utilizando transdutores magnéticos são apresentadas a seguir, de forma a contextualizar a metodologia QbD desenvolvida [16, 40-42].

Dado que o corpo estranho (ao organismo humano) é um objeto metálico não ferromagnético, este não irradia um campo magnético espontaneamente. Dessa forma, para que haja uma emissão magnética desta fonte, torna-se necessária a indução de *eddy currents* no objeto, por meio da aplicação do campo magnético primário. Essas correntes induzidas no objeto geram um campo magnético secundário que pode ser medido por sensores magnéticos de alta sensibilidade [39, 105]

Conforme representado na figura 2, o sistema de medição, destinado à localização de corpos estranhos metálicos não-ferromagnéticos, é composto por um solenoide, responsável pela geração de um campo magnético primário que, conforme descrito no capítulo 1, é responsável por gerar *eddy currents* nos objetos metálicos. Este solenoide envolve 2 sensores baseados no efeito GMI, posicionados no interior dele, de forma a possibilitar a leitura diferencial do campo gerado pelas correntes induzidas no corpo estranho (campo magnético secundário), por meio de

uma configuração gradiométrica. A medição diferencial realizada tem a principal função de melhorar a relação sinal-ruído do dispositivo por atenuar a influência de interferência magnética advinda de fontes distantes. Idealmente, em um gradiômetro, o sensor mais próximo à fonte do sinal (campo secundário) está sujeito tanto ao sinal de interesse quanto à interferência magnética, enquanto que o sensor mais afastado está submetido aproximadamente apenas a interferência magnética ambiental [40, 42], a qual pode ser considerada uniformemente distribuída. Dessa forma, a leitura diferencial tende a cancelar a interferência e prevalece o sinal de interesse.

A fim de determinar a distribuição temporal e espacial do campo magnético e, a partir dessa informação, determinar a localização de suas fontes, que estão diretamente associadas à posição do corpo metálico cuja posição pretende-se identificar.

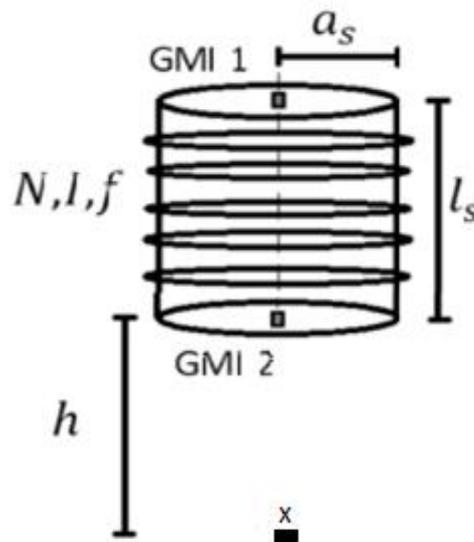


Figura 2: Representação do solenoide com dois sensores GMI em configuração gradiométrica e o corpo estranho (X). N: número de voltas; I: amplitude da corrente aplicada; h: distância entre o fundo do solenoide e o objeto estranho "X"; a_s: raio do solenoide; l_s: comprimento do solenoide.

O desenvolvimento deste sistema de localização de corpos estranhos metálicos não ferromagnéticos no organismo humano, visa à criação de um dispositivo que permita, mediante uma localização rápida e precisa, reduzir o tempo cirúrgico e garantir o sucesso do procedimento de remoção do objeto inserido no paciente.

4.2.

Definição dos *Target Product Profile (TPP)*, *Critical Quality Attributes (CQA)* e *Critical Process Parameters (CPP)*

Para definir as principais características e funcionalidades do transdutor em desenvolvimento (TPPs), realizaram-se reuniões (*brainstorming*) com a participação dos pesquisadores envolvidos com a tecnologia em desenvolvimento no Laboratório de Biometrologia da PUC-Rio (LaBioMet). Os TPPs foram definidos em alinhamento a preceitos biometrológicos [35-36], visando à garantia da segurança e confiabilidade metrológica do transdutor.

Com base nas características descritas na etapa de determinação do TPP, em informações provenientes da literatura científica, e na expertise dos pesquisadores envolvidos, foram especificados os atributos críticos de qualidade (CQAs). Os CQAs identificados correspondem aos atributos do sistema, os quais devem ser controlados durante o seu desenvolvimento para garantir a qualidade do dispositivo. Os métodos e ferramentas de análise de riscos recomendadas para a realização deste processo estão descritas no guia *Quality Risk Management* publicado pelo *International Committee for Harmonisation* [53].

Os CPPs são os parâmetros do processo com influência significativa sobre os CQAs. O grau de influência é determinado pela variação de um CPP em relação a outro. Os CPP foram determinados com base nas duas primeiras etapas da metodologia QbD. Para um parâmetro ser classificado como “crítico”, observou-se a relação de dependência de cada um dos CPPs com cada CQA. Essa relação foi classificada em alta (*high*), média (*medium*) e baixa (*low*). Técnicas como *brainstorming* e análise de riscos serviram de apoio para a conclusão desta fase.

4.3.

Configuração do *Design Space*

No processo de configuração do *Design Space* utilizou-se um método alternativo, devido ao caráter qualitativo dos dados obtidos como parte da implementação das três primeiras etapas da abordagem QbD.

Considerando a tecnologia em desenvolvimento, a novidade da implementação da abordagem QbD para o desenvolvimento de equipamentos biomédicos, a inexistência de dados totalmente quantitativos e de modelos

paramétricos capazes de combinar os dados resultantes das análises feitas nas etapas anteriores, fez-se necessária a adaptação da ferramenta QbD nesta etapa.

Assim, para a construção do *Design Space* foi utilizada a Inferência *Fuzzy*, o que facilita a análise de sistemas complexos sem a necessidade de modelos estatísticos sofisticados. Tal inferência é baseada na interação de variáveis linguísticas e funções de pertinência, as quais serão brevemente explicadas na subseção 4.3.1

4.3.1. Lógica *Fuzzy*

A lógica *fuzzy*, conhecida também como lógica nebulosa ou difusa, se tornou popular a partir de 1965 com a publicação de Zadeh (1965) no jornal *Information and Control* [106]. Zadeh observou que a automatização de sistemas relacionados às atividades de natureza industrial, biológica ou química, as quais compreendem situações ambíguas (não passíveis de processamento através da lógica booleana), eram impossíveis de serem realizados. Dessa forma, procurou fornecer um ferramental matemático para o tratamento de informações imprecisas ou incertas, dando origem à Lógica *Fuzzy* e aos sistemas que usam esta nova forma de lógica, os Sistemas *Fuzzy* [107].

Os Sistemas *Fuzzy* têm se mostrado mais adequados para tratar deficiências da informação do que aqueles baseados na teoria das probabilidades. De forma mais objetiva e preliminar, tais sistemas podem ser definidos como capazes de capturar informações vagas, em geral descritas em uma linguagem natural, e convertê-las para um formato numérico, de fácil manipulação pelos computadores atuais [108-109].

Segundo Lee [110], a modelagem e o controle *fuzzy* são técnicas para manipular informações de caráter inteiramente qualitativo de uma maneira rigorosa. Essas técnicas consideram o modo como a falta de exatidão da informação é descrita e, portanto, tornam-se suficientemente poderosas para manejar de forma conveniente o conhecimento. A sua utilização em sistemas de controle de processos de projeto e desenvolvimento, em computadores ou micro controladores, é das mais convenientes, dado que é fácil processar a informação de uma maneira computacional simples. A teoria de modelagem e controle *fuzzy* trata do

relacionamento entre entradas e saídas, agregando vários parâmetros de processo e de controle (regras). Isso permite o tratamento de problemas associados a processos complexos, de modo que os sistemas de controle resultantes forneçam um resultado bem mais preciso, além de um desempenho estável e robusto. A grande simplicidade de implementação de sistemas de inferência *fuzzy* pode reduzir a complexidade de um projeto a um ponto tal que problemas anteriormente intratáveis passam agora a ser solúveis [111].

Diferente da Lógica Booleana, que admite apenas valores extremos, ou seja, verdadeiro ou falso, a lógica difusa, pode representar valores que variam entre 0 e 1, admitindo valores intermediários [108].

Na lógica *fuzzy*, cada variável é transformada em uma variável linguística. Uma determinada variável possui diferentes grupos (grupos *fuzzy*), que a classificam de acordo com o grau de pertinência desta variável com determinado grupo. Tipicamente, essa classificação é representada pelas funções de pertinência, que definem a forma dos grupos *fuzzy*. Essas funções podem ter valores entre 0 e 1, sendo 0 quando o grau de pertinência é nulo e 1 quando o grau de pertinência é máximo, e podem ser de diferentes tipos, como triangulares, gaussianas e trapezoidais [108].

Desta forma, um sistema *fuzzy* que por exemplo, objetivasse avaliar o custo de um plano de saúde dada a idade de uma pessoa, teria como variável de entrada a idade e de saída o valor do plano de saúde. A idade poderia ser representada por 3 grupos *fuzzy*, tais como, ‘Jovem’, ‘Meia Idade’ e ‘Idoso’. Cada um desses grupos teria uma função de pertinência associada, e descreveria o quanto cada valor de idade (número inteiro) estaria representado por cada grupo. Na figura 3, estão representados possíveis grupos *fuzzy* para o exemplo mencionado.

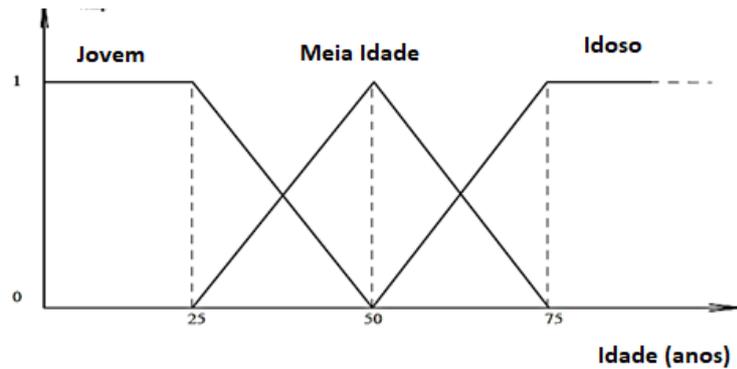


Figura 3: Representação de uma variável de entrada (idade) em seus grupos *fuzzy* (Jovem, Meia idade e Idoso).

Para determinar a inferência entre as variáveis de entrada e saída, estabelecem-se as chamadas regras *fuzzy*. Nelas, cada valor de entrada ativa um grupo *fuzzy* com determinada função de pertinência (antecedente de uma regra). Por sua vez, regras determinadas convencionalmente por especialistas fazem a lógica entre o antecedente e o conseqüente (saída). Assim, poder-se-ia definir uma regra do tipo *Se/Então*, como se segue:

Se a idade é 'Jovem' **então** o custo é 'Baixo'

Dessa forma, a aplicação da lógica *fuzzy* ou inferência *fuzzy* transforma uma variável numérica (*crisp*) em um conceito linguístico. Esse processo é chamado de *fuzzyficação*.

As fases de um sistema *fuzzy* estão representadas na figura 4, que foi adaptada de Gomide, Gudwin e Tanscheit (1995) [112] e Tanscheit (2004) [107].

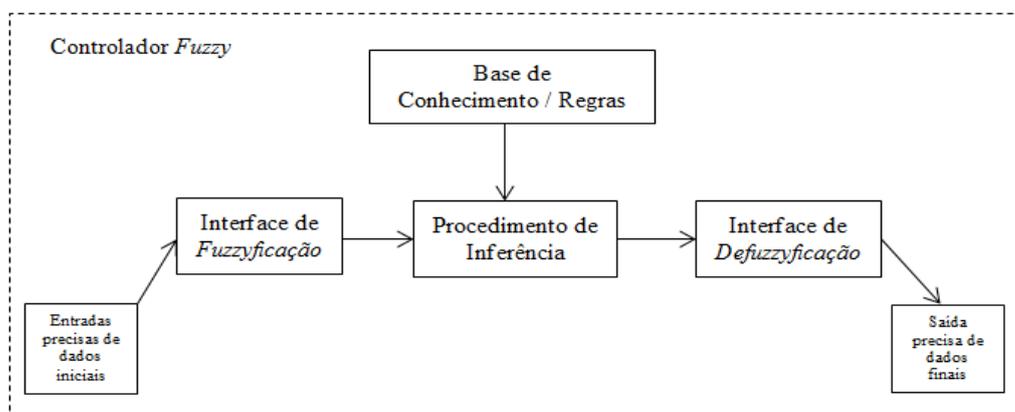


Figura 4: Fases de um Sistema de Inferência *fuzzy*.

A base de conhecimento de um sistema *fuzzy* consiste no conjunto de regras, que caracterizam a estratégia de controle e/ou suas metas. O *procedimento de inferência* processa os dados *fuzzy* de entrada, junto com as regras, de modo a inferir as ações de controle *fuzzy*, aplicando o operador de implicação *fuzzy* e as regras de inferência da lógica *fuzzy*. Por fim, a *interface de defuzzyficação* transforma a informação que está associada à variável linguística de saída em um valor numérico que pode ser avaliado [112-114].

Existem diferentes formas de se realizar o processo de defuzzyficação, dentre os quais, os mais comuns são a média dos máximos de cada grupo que é ativado, centroide, mínimo dos máximos e máximo dos máximos. Neste trabalho, foi utilizado este último método de defuzzyficação na configuração do DS de cada um dos 21 CPPs, com o intuito de alcançar o maior índice de adequação das faixas de operação de cada parâmetro crítico.

4.3.2. Aplicação da Inferência *Fuzzy*

Neste trabalho, os parâmetros críticos do processo (CPPs) com elevado impacto nos atributos críticos de qualidade (CQAs) (Quadro 3 e Quadro 4 do Cap. 5) foram considerados como as **variáveis linguísticas fuzzy**. Por sua vez, os valores dos parâmetros de entrada foram estabelecidos segundo os limites mínimos e máximos das faixas de operação de cada CPP, denominados **conjuntos fuzzy**, de acordo com seu comportamento em relação aos CQAs aos quais influencia. As **funções de pertinência** utilizadas foram de tipo triangular e trapezoidal e foram classificadas em três grupos de saída, a saber, “Ótimo” (nível ótimo de desempenho da variável), “Bom” (nível bom de desempenho da variável) e “Ruim” (nível ruim de desempenho da variável). A adequação das faixas de operação dos valores dos CPPs em correspondência a cada CQA associado foram identificadas e são apresentadas mais adiante nas Tabelas 1 a 7 do Capítulo 5. A configuração das **funções de pertinência** de cada **variável linguística** (CPPs) foi feita no *Toolbox “Membership Function”* do *software* MatLab R2011b.

As regras *fuzzy* foram definidas de acordo com a relação de cada conjunto *fuzzy* correspondente a cada variável e sua interação com os CQAs pertinentes.

4.3.3. Configuração do DS sob a interação de múltiplos parâmetros

A implementação da metodologia QbD demandou uma série de discussões conduzidas pelos pesquisadores envolvidos, para identificar todos os atributos CQAs e CPPs diretamente associados aos TPPs do sistema em desenvolvimento para a localização de corpos estranhos metálicos em pacientes. Como resultado obtiveram-se 6 CQAs e 19 CPPs, que representam elementos críticos de garantia da qualidade do sistema de medição. Uma análise de risco entre CQAs e CPPs foi realizada como etapa preliminar à configuração do *Design Space* (DS), para determinar a relação de dependência entre esses parâmetros atendendo ao perfil do produto. Essa relação foi estabelecida mediante o grau de influência de cada CPP nos diversos CQAs identificados, sendo esse grau classificado em alto (H - *high*), médio (M - *medium*) ou baixo (L - *low*). Apenas os parâmetros classificados com impacto elevado (H - *high*) foram selecionados para a configuração do *Design Space*.

Dessa maneira, foram identificados todos os casos possíveis de CPPs relacionados a um ou vários CQAs. Cada interação entre um determinado CPP e os CQAs aos quais impacta são representados por um modelo de inferência fuzzy, onde cada faixa de operação do CPP varia em relação ao CQA associado. Dessa forma, é possível obter um espaço de operação adequado desse parâmetro crítico (CPP) em relação a um CQA influenciado por ele. Os mapas fuzzy gerados pela interação desse CPP com os CQAs representa o DS do CPP, o qual informa sua melhor faixa de operação.

4.4. Estratégia de Controle

Uma vez configurado o *design space* mediante a simulação do comportamento dos parâmetros críticos (CPPs) associados a cada CQA, procedeu-se ao estabelecimento de uma estratégia de controle para garantir o sucesso na implementação de QbD. O foco dessa estratégia foi a realização de um controle qualitativo baseado na verificação do alinhamento do TPP aos CPPs e CQAs resultantes da análise de risco efetuada para definir a relação de dependência entre eles, que, como resultado, possibilitou a configuração do DS.

5 Implementação da abordagem *Quality by Design*

Neste capítulo são apresentados os principais resultados obtidos na implementação da abordagem QbD no desenvolvimento do sistema de medição para a localização de corpos estranhos metálicos não ferromagnéticos inseridos no organismo humano, conforme metodologia descrita no Capítulo 4. Inicialmente, para a implementação do QbD foram executadas as seguintes etapas: definição dos parâmetros TPP, elementos associados às funcionalidades do sistema; dos atributos críticos CQAs, que garantem a qualidade do dispositivo se controlados e observados; e os parâmetros críticos CPPs, com alta relevância para o desenvolvimento da tecnologia, os quais devem operar dentro de limites apropriados. Na etapa seguinte, foi realizada a configuração do *Design Space*, por meio da inferência *fuzzy*, de forma a otimizar as faixas de operação dos CPPs para a garantia da melhor qualidade do transdutor.

5.1. **Definição dos *Target Product Profile (TPP)*, *Critical Quality Attributes (CQA)* e *Critical Process Parameters (CPP)***

A definição do TPP foi realizada com a participação dos pesquisadores envolvidos na implementação de QbD. A definição destes parâmetros, de forma alinhada a preceitos biometrológicos, responde às características que garantem a segurança e o desempenho adequado do sistema de medição, a fim de promover eficácia ao tratamento de pacientes e evitar eventos adversos. A etapa de determinação do TPP (Quadro 1) concluiu-se com a identificação das funcionalidades prioritárias que devem caracterizar o sistema de medição para a localização de corpos estranhos metálicos não magnéticos no organismo humano.

Como resultado das reuniões entre os pesquisadores envolvidos foram especificados também os CQAs da tecnologia em desenvolvimento, os quais são apresentados no Quadro 2.

No Quadro 3, são listados os CPPs definidos para o sistema de localização, utilizando transdutor magnético GMI. No Quadro 4 são indicados os CPPs selecionados para utilização no processo de inferência *fuzzy*, sendo que os restantes 12 CPPs (Quadro 3) são considerados parâmetros críticos com valores únicos fixos para sua implementação no sistema, para os quais não há uma faixa, mas apenas um valor ou especificação aceitável. A dependência direta entre CPPs e CQAs foi definida por meio de uma análise de risco (Quadro 5), para a qual considerou-se o impacto de cada parâmetro CPP nos atributos CQAs. Por sua vez, esse impacto também se reflete nos TPPs.

Quadro 1: Target Product Profile (TPP) associados ao sistema de medição para aplicação biomédica, em desenvolvimento.

Código	Target Product Profile (TPP)
TPP ₁	Alta precisão
TPP ₂	Baixa incerteza de medição
TPP ₃	Segurança
TPP ₄	Baixa complexidade na fabricação
TPP ₅	Baixo custo de fabricação
TPP ₆	Baixo custo de operação
TPP ₇	Baixa complexidade da operação
TPP ₈	Portabilidade
TPP ₉	Baixa complexidade de manutenção (calibração incluída)
TPP ₁₀	Baixo custo de manutenção (calibração incluída)

Quadro 2: Critical Quality Attributes (CQA) associados ao sistema de medição para aplicação biomédica, em desenvolvimento.

Código	Critical Quality Attributes (CQA)
CQA ₁	Resolução espacial (mm)
CQA ₂	Operação à temperatura ambiente (sim/não)
CQA ₃	Sensibilidade do transdutor (mV/ μ T)
CQA ₄	Relação sinal-ruído (dB)
CQA ₅	Intensidade do campo magnético secundário (nT)
CQA ₆	Resolução temporal (μ s)

Quadro 3: *Critical Process Parameters* (CPP) associados ao sistema de medição para aplicação biomédica, em desenvolvimento.

Código	<i>Critical Process Parameters</i> (CPP)
CPP ₁	Frequência do campo primário (kHz)
CPP ₂	Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)
CPP ₃	Intensidade da corrente (circuito) (mA)
CPP ₄	Tensão de alimentação do circuito (V)
CPP ₅	Sensibilidade do sensor (mV/nT)
CPP ₆	Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras/m)
CPP ₇	Tensão de alimentação do GMI (V)
CPP ₈	Tensão de alimentação do oscilador (V)
CPP ₉	Características do sensor (ruído intrínseco) (fT /√Hz)
CPP ₁₀	AC no sensor GMI (intensidade) (mA)
CPP ₁₁	Frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) (MHz)
CPP ₁₂	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)
CPP ₁₃	Heterogeneidade dos sensores (diferença na sensibilidade) (%)
CPP ₁₄	Linha de base do gradiômetro (cm)
CPP ₁₅	Estabilidade da tensão (fonte de tensão) (%)
CPP ₁₇	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide) (cm)
CPP ₁₈	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)
CPP ₁₉	Filtro (ordem)

Quadro 4: *Critical Process Parameters* (CPP) associados ao sistema de medição para aplicação biomédica utilizados no processo de inferência *fuzzy*.

Código	<i>Critical Process Parameters</i> (CPP)
CPP ₁	Frequência do campo primário (kHz)
CPP ₂	Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)
CPP ₃	Intensidade da corrente (circuito) (mA)
CPP ₆	Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras por metro)
CPP ₁₄	Linha de base do gradiômetro (cm)

CPP ₁₇	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide)
CPP ₁₈	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)

* N/L = Número de espiras por unidade de comprimento do solenoide

$N = 36$ voltas, $L = 0,07$ m

Como resultado da implementação das três primeiras etapas de QbD no desenvolvimento do sistema de medição magnético para uso clínico, foram definidos os parâmetros do dispositivo que atendem aos principais requisitos para a detecção e localização de objetos estranhos metálicos inseridos no corpo humano. Foi identificado um total de 42 parâmetros, sendo 10 TPPs, 6 CQAS e 19 CPPs, como evidenciado nos Quadros 1, 2 e 3, respectivamente.

5.2. Configuração multi-paramétrica do Design Space

No QbD, o *Design Space* representa a região que apresenta valores ótimos para a qualidade do produto, serviço ou processo. No presente caso, tem-se uma abordagem multi-paramétrica, o que leva a uma maior complexidade. Neste capítulo, são descritos os resultados obtidos em cada uma das etapas percorridas para a aplicação desta ferramenta da qualidade.

5.2.1. Análise de risco

A análise de risco efetuada entre os 7 parâmetros CPPs que serão utilizados no processo de inferência *fuzzy* e os CQAs permitiu representar o nível de impacto que um determinado CPP exerce sobre cada CQA. Os níveis de dependência apresentados no Quadro 5 foram classificados como *high* (H), *medium* (M) e *low* (L).

Quadro 5: Análise de risco entre parâmetros CQA e CPP.

Código	Código						
	CPP ₁	CPP ₂	CPP ₃	CPP ₆	CPP ₁₄	CPP ₁₇	CPP ₁₈
CQA ₁	L	L	L	L	H	L	H
CQA ₂	L	L	L	L	L	H	L
CQA ₃	H	H	H	H	H	H	H
CQA ₄	H	H	H	H	H	H	H
CQA ₅	H	H	L	H	L	L	L
CQA ₆	H	L	L	L	M	H	L

Para a inferência *fuzzy*, somente os pares de parâmetros CPP e CQA com forte relação de dependência (H - *high*) foram considerados. Nas discussões realizadas para o desenvolvimento da análise de risco, percebeu-se que os CPPs não seriam susceptíveis, um à variação de outro CPP. Assim, evidenciou-se que a única grandeza que impacta diretamente nas faixas de operação de determinado CPP são os CQAs que possuem classificação H com este CPP, o que reduziu bastante a complexidade para a adaptação da configuração do DS.

As faixas de operação de cada parâmetro CPP foram identificadas para cada atributo CQA, já que, para a tecnologia em desenvolvimento, um dado CPP pode ter faixas de podem ser variáveis gerando um comportamento diferente do parâmetro quando analisado em relação a outros CQAs.

A interação entre um determinado CPP e os CQAs influenciados por ele foi representada por um modelo de inferência *fuzzy*, gerando um mapa bidimensional. Para um determinado CPP, cada eixo do mapa bidimensional representa sua dependência com um CQA ou grupo de CQAs para os quais o CPP tem as mesmas faixas ideais ou não-ideais de operação, representadas no mapa por um padrão de cores. Foi possível agrupar as faixas de operação definidas para cada CPP com relação a no máximo 2 grupos diferentes de CQAs.

Analisando-se os parâmetros CPPs e CQAs no Quadro 5 associados à tecnologia, observou-se em relação aos CPPs que, no máximo 4 e no mínimo 2 diferentes CQAs apresentaram equivalência entre as classificações de suas faixas de operação. Os CQA₃ e CQA₄ foram os que apresentaram maior dependência com os CPPs. Já para os atributos CQA₁, CQA₂, CQA₅ e CQA₆, um grupo menor de

parâmetros CPP foram considerados de maior relevância. Este procedimento foi considerado para construir o DS dos 7 CPPs analisados.

Como já foi dito anteriormente, para a configuração do *Design Space* foi empregada a Lógica *fuzzy*, tendo em vista o caráter dos dados predominantemente qualitativos obtidos como parte da execução das três primeiras etapas da implementação de QbD. Assim, cada critério associado ao emprego da Lógica *fuzzy* vinculou-se com as principais etapas de QbD.

A partir da subseção 5.2.2 é detalhado o procedimento para a construção do *Design Space* para os 7 CPPs e os 6 CQAs (Quadro 5) associados ao sistema de localização.

5.2.2. Sistema de inferência *fuzzy* (SIF) para a configuração do *Design Space*

Para realizar a *fuzzyficação* foram definidas as variáveis linguísticas de entrada (CPP), as regras *fuzzy* e as funções de pertinência que representam o comportamento de cada variável. As variáveis linguísticas selecionadas correspondem aos 7 parâmetros críticos indicados no Quadro 4.

Funções de pertinência do tipo triangular e trapezoidal foram utilizadas para representar o comportamento das variáveis linguísticas. Os conjuntos *fuzzy* de entrada de cada CPP em relação aos CQAs com alto nível de dependência (H) (Quadro 5), foram classificados de acordo ao comportamento de cada CPP quando analisados em relação a cada CQAs com os que interage.

As Tabelas 1 a 7 detalham os conjuntos *fuzzy* associados às funções de pertinência (trapezoidal ou triangular) correspondentes às variáveis CPP₁, CPP₂, CPP₃, CPP₆, CPP₁₄, CPP₁₇ e CPP₁₈ segundo os CQAs com os quais apresentam relação de dependência H (Quadro 5). Destes sete (7) CPPs, só quatro (4) deles, a saber, CPP₁, CPP₂, CPP₃ e CPP₆ apresentaram pelo menos dois (2) conjuntos *fuzzy* de entrada diferentes em relação aos CQAs com dependência H como evidenciado nas Tabelas 1 a 4. Os conjuntos *fuzzy* (apenas um) das restantes 3 variáveis, a saber, CPP₁₄, CPP₁₇ e CPP₁₈ são detalhados nas Tabelas 5 a 7. Para as funções de pertinência triangulares 3 valores representando os limites inferior à esquerda, central e inferior à direita foram definidos, já para as funções de pertinência

trapezoidais, 4 pontos foram necessários para defini-las: inferior à esquerda, superior à esquerda, superior à direita e inferior à direita.

Tabela 1: Conjuntos *fuzzy* das funções de pertinência para a variável linguística de entrada (CPP₁) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).

CPP ₁ - Frequência do campo primário (kHz)	
Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 1	Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 2
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 - Relação sinal-ruído CQA 6 - Resolução temporal	CQA 5 - Campo magnético secundário
MB = [0 0,1 5 7] kHz M = [6,5 7 10 11] kHz A = [10,5 12 15 15] kHz	B = [0 0,1 5 7] kHz M = [6,5 7 10 15] kHz

MB: muito baixa, B: baixa, M: média, A: alta.

Tabela 2: Conjuntos *fuzzy* das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP₂) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).

CPP ₂ - Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)	
Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 1	Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 2
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 - Relação sinal-ruído	CQA 5 - Campo magnético secundário
MB = [0 0 1,5 1,6] mA M = [1,5 1,8 2,09 2,11] mA A = [2,105 2,11 2,5 2,5] mA	MB = [0 0 1,5 1,6] mA M = [1,5 1,8 2,5 2,5] mA

MB: muito baixa, M: média, A: alta.

Tabela 3: Conjuntos *fuzzy* das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP₃) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).

CPP ₃ - Intensidade da corrente (circuito) (mA)	
Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 1	Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 2
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor	CQA 4 - Relação sinal-ruído
M = [0 0 60 150] mA A = [100 200 300 400] mA MA = [350 700 800 800] mA	M = [0 0 100 200] mA A = [100 200 600 700] mA MA = [600 700 800 800] mA

M: média, A: alta, MA: Muito alta.

Tabela 4: Conjuntos fuzzy das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP₆) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).

CPP ₆ - Dimensões do solenoide (razão N/L*) (espiras por metro)	
Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 1	Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 2
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor	CQA 4 - Relação sinal-ruído CQA 5 - Campo magnético secundário
I = [0 0 480 500] N/L A = [480 510 1000 1010] N/L	I = [0 0 490 510] N/L A = [490 514 1000 1010] N/L

I: inadequada, A: adequada.

Tabela 5: Conjuntos fuzzy das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP₁₄) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).

Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 1	CQA 1 - Resolução espacial CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 - Relação sinal-ruído
CPP ₁₄ - Linha de base do gradiômetro (cm)	C = [0 0 3 4] cm A = [3,8 4 5 5,7] cm O = [5,2 5,65 7 7,3] cm

C: curta, A: adequada, O: ótima.

Tabela 6: Conjuntos fuzzy das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP₁₇) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).

Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 1	CQA 2- Operação à temperatura ambiente CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 - Relação sinal-ruído CQA 6 - Resolução temporal
CPP ₁₇ - Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide) (cm)	O = [0 0 5 6,7] cm PA = [6,5 6,7 7 7,4] cm I = [7,3 7,7 8 8] cm

O: ótima, PA: pouco adequada, I: inadequada.

Tabela 7: Conjuntos *fuzzy* das funções de pertinência para a variável de entrada (CPP₁₈) associada aos CQAs com alto nível de dependência (H).

Conjunto <i>fuzzy</i> de entrada 1	CQA 1 - Resolução espacial CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 - Relação sinal-ruído
CPP ₁₈ - Ruído do circuito (ruído intrínseco) (pT)	SR = [0 0 25 37,5] pT CR = [35 40 42 44] pT MR = [42 44 50 50] pT

SR: sem ruído, CR: com ruído, MR: muito ruído.

Foram definidos 29 conjuntos *fuzzy* para os 7 CPPs apresentados nas Tabelas 1 a 7. Observa-se que o CPP₁, CPP₂, CPP₃ e CPP₆ mantêm diferentes conjuntos *fuzzy* para cada grupo de CQAs associados. Já o CPP₁₄, CPP₁₇ e CPP₁₈ apresentam apenas um conjunto *fuzzy* de entrada.

No Quadro 6 até o Quadro 12 detalham-se as regras de inferência *fuzzy* definidas para as variáveis CPP₁, CPP₂, CPP₃, CPP₆, CPP₁₄, CPP₁₇ e CPP₁₈, respectivamente.

No caso do CPP₁, os conjuntos *fuzzy* que classificam o comportamento do parâmetro crítico associado aos CQA₃, CQA₄ e CQA₆ classificaram-se em MB: muito baixa, M: média, e A: alta; e em relação ao CQA₅ apenas dois grupos foram formados e classificados, a saber, B: baixa e M: média (Quadro 6).

Quadro 6: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para o CPP₁

CPP 1 - Frequência do campo primário (kHz)		CQA 5 - Campo magnético secundário	
		B	M
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 - Relação sinal-ruído CQA 6 - Resolução temporal	MB	Ruim	Bom
	M	Bom	Ótimo
	A	Ruim	Bom

Observa-se no Quadro 6 que, foram definidas 6 regras de inferência *fuzzy* que permitem avaliar o comportamento da variável CPP₁ com um nível de dependência alto para os CQAs em questão: CQA₃, CQA₄, CQA₅ e CQA₆.

Para o CPP₂ (Quadro 7), as regras apresentam uma configuração similar agora só para 3 CQAs.

Quadro 7: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para o CPP₂

CPP 2 - Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)		CQA 5 - Campo magnético secundário	
		MB	M
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor	MB	Ruim	Bom
	M	Ruim	Ótimo
CQA 4 -Relação sinal-ruído		A	Ruim

Como resultado foram definidas 6 regras de inferência *fuzzy* para relacionar o CPP₂ com o CQA₃, CQA₄, e CQA₅.

Para o CPP₃ (Quadro 8), configuraram-se 9 regras de inferência *fuzzy*, relacionando apenas dois CQAs (CQA₃ e CQA₄).

Quadro 8: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para o CPP₃

CPP 3 - Intensidade da corrente (circuito) (mA)		CQA 4 -Relação sinal-ruído		
		M	A	MA
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor	M	Ótimo	Ruim	Bom
	A	Bom	Ruim	Ruim
	MA	Ruim	Ruim	Ruim

Para o CPP₆, conforme mostrado no Quadro 9 configuraram-se 4 regras de inferência *fuzzy*.

Quadro 9: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para o CPP₆

CPP 6 - Dimensões do solenoide (espiras por metro)		CQA 4 - Relação sinal-ruído CQA 5 - Campo magnético secundário	
		I	A
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor	I	Ruim	Ruim
	A	Ruim	Ótimo

Para o CPP₁₄, conforme mostrado no Quadro 10 configuraram-se 9 regras de inferência *fuzzy*.

Quadro 10: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para o CPP₁₄

CPP 14 – Linha de base do gradiômetro (cm)		CQA 1 - Resolução espacial CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 -Relação sinal-ruído		
		C	A	O
CQA 1 - Resolução espacial	C	Ruim	Ruim	Ruim
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor	A	Ruim	Ruim	Ruim
CQA 4 -Relação sinal-ruído	O	Ruim	Ruim	Ótima

Para o CPP₁₇, conforme mostrado no Quadro 11 configuraram-se 9 regras de inferência *fuzzy*.

Quadro 11: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para o CPP₁₇

CPP 17 – Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide) (cm)		CQA 2 - Operação à temperatura ambiente CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 -Relação sinal-ruído CQA 6 - Resolução temporal		
		O	PA	I
CQA 2 - Operação à temperatura ambiente	O	Ótimo	Ruim	Ruim
CQA 3 - Sensibilidade do transdutor	PA	Ruim	Ruim	Ruim
CQA 4 -Relação sinal-ruído CQA 6 - Resolução temporal	I	Ruim	Ruim	Ruim

Para o CPP₁₈, conforme mostrado no Quadro 12 configuraram-se 9 regras de inferência *fuzzy*.

Quadro 12: Regras de inferência *fuzzy* delineadas para o CPP₁₈

CPP 18 – Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)		CQA 1 - Resolução espacial CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 -Relação sinal-ruído		
		SR	CR	MR
CQA 1 - Resolução espacial CQA 3 - Sensibilidade do transdutor CQA 4 -Relação sinal-ruído	SR	Ótimo	Ruim	Ruim
	CR	Ruim	Ruim	Ruim
	MR	Ruim	Ruim	Ruim

Foram definidas um total de 52 regras *fuzzy* para os 7 CPPs que apresentam conjuntos *fuzzy* variáveis. As regras para avaliar cada sistema *fuzzy* foram definidas por meio da combinação de cada conjunto de entrada do CPP em relação aos CQAs associados definindo-se qual seria o conjunto de saída mais apropriado, ou seja, aquele que indicasse o melhor desempenho do parâmetro avaliado.

As representações gráficas das funções de pertinência dos CPP₁, CPP₂, CPP₃, CPP₆, CPP₁₄, CPP₁₇ e CPP₁₈, considerando os CQAs relevantes para cada um desses CPPs, são apresentadas nas figuras 5 a 11. A combinação entre cada um desses 7 parâmetros críticos, com os CQAs associados a eles, com elevada dependência (H) (Quadro 5) resultou na definição de: (i) dois conjuntos diferentes de funções de pertinência como representado na figura 5a e 5b até figura 8a e 8b, para os CPP₁, CPP₂, CPP₃ e CPP₆, respectivamente; (ii) apenas um conjunto de funções de pertinência como representado na figura 9 até figura 11, para os CPP₁₄, CPP₁₇ e CPP₁₈, respectivamente.

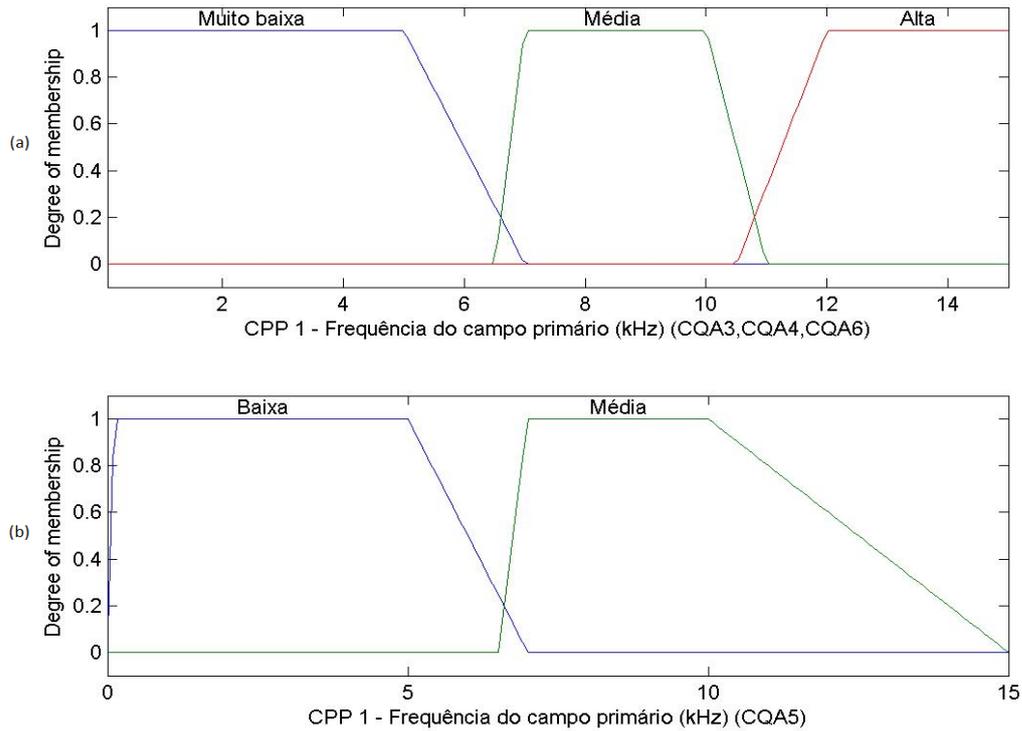


Figura 5: Funções de pertinência do CPP₁, (a) conjunto de entrada em relação ao CQA₃, CQA₄ e CQA₆, (b) conjunto de entrada em relação ao CQA₅.

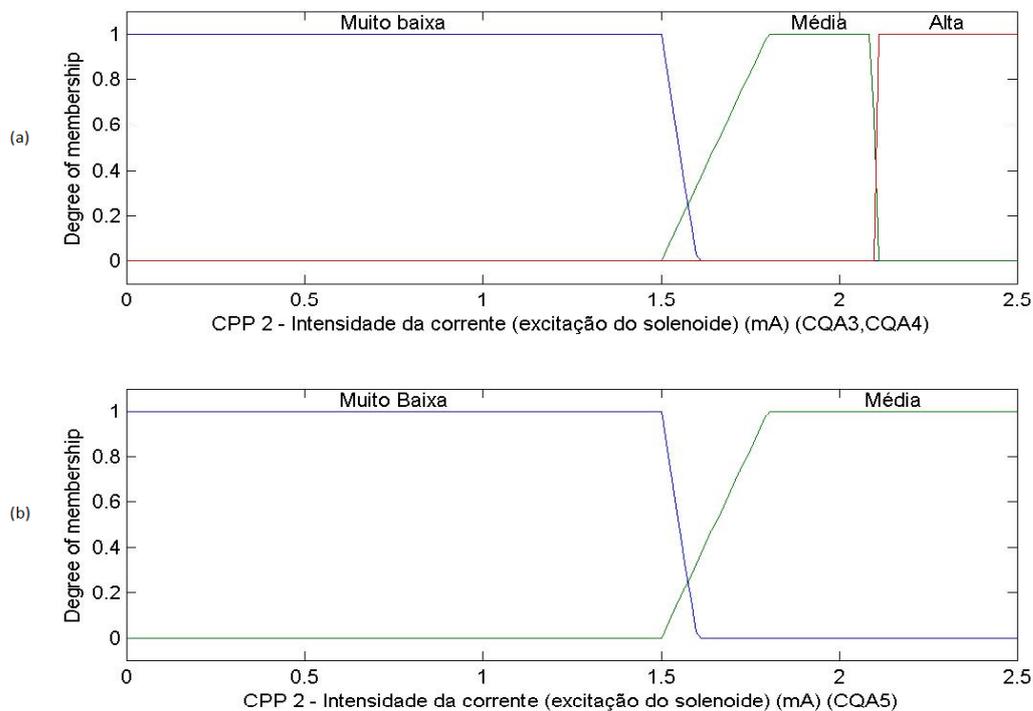


Figura 6: Funções de pertinência do CPP₂, (a) conjunto de entrada em relação ao CQA₃ e CQA₄, (b) conjunto de entrada em relação ao CQA₅.

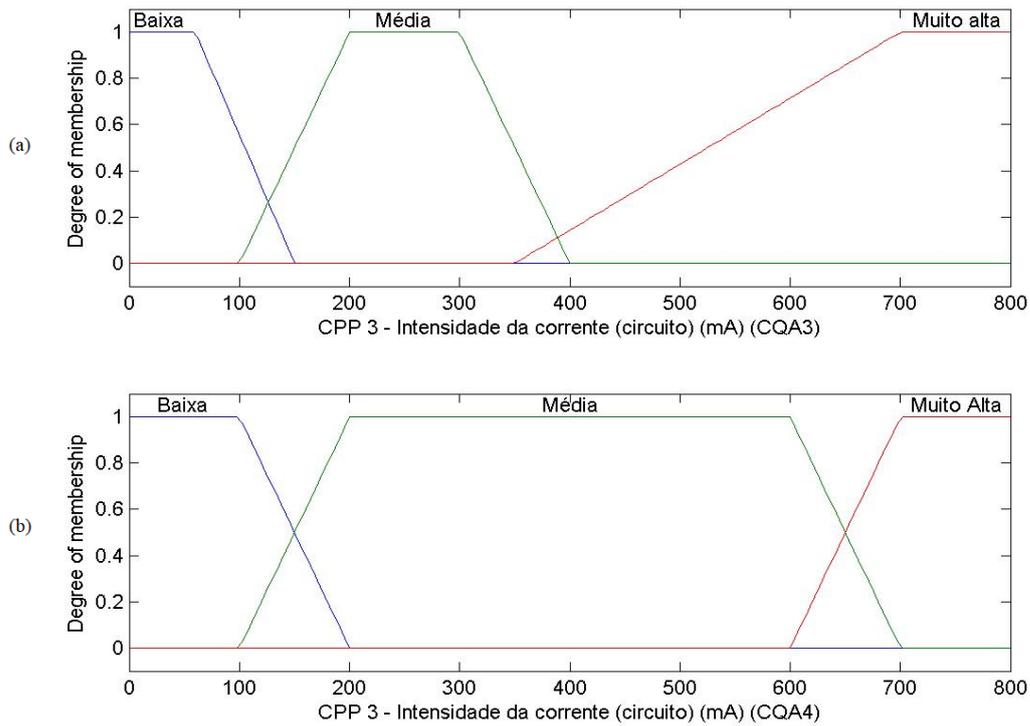


Figura 7: Funções de pertinência do CPP₃, (a) conjunto de entrada em relação ao CQA₃, (b) conjunto de entrada em relação ao CQA₄.

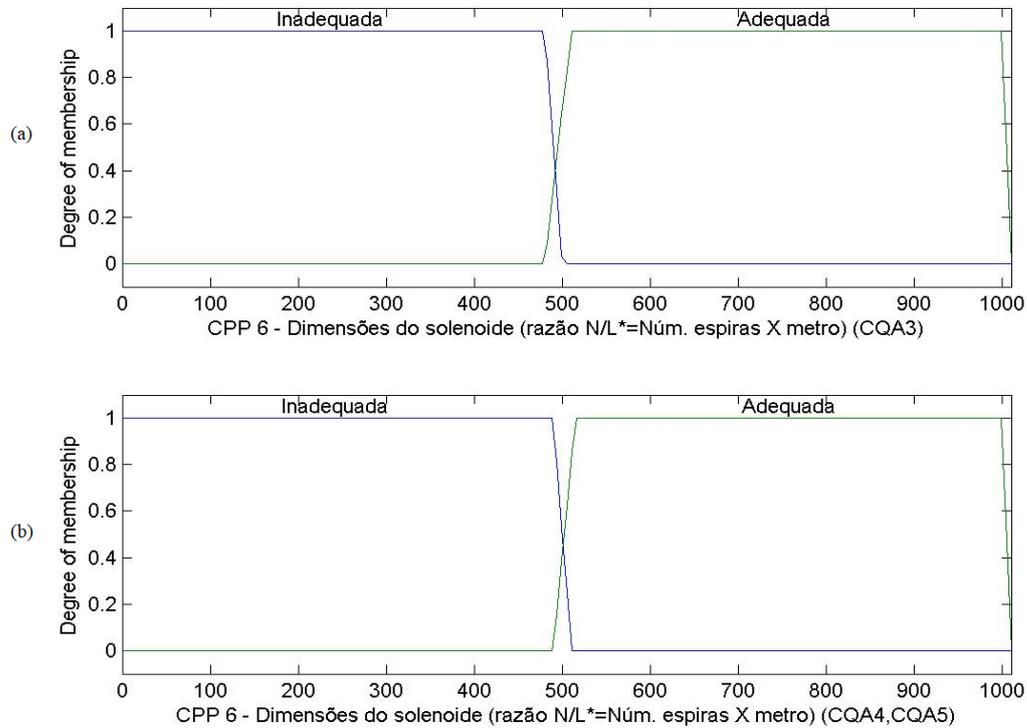


Figura 8: Funções de pertinência do CPP₆, (a) conjunto de entrada em relação ao CQA₃, (b) conjunto de entrada em relação ao CQA₄ e CQA₅.

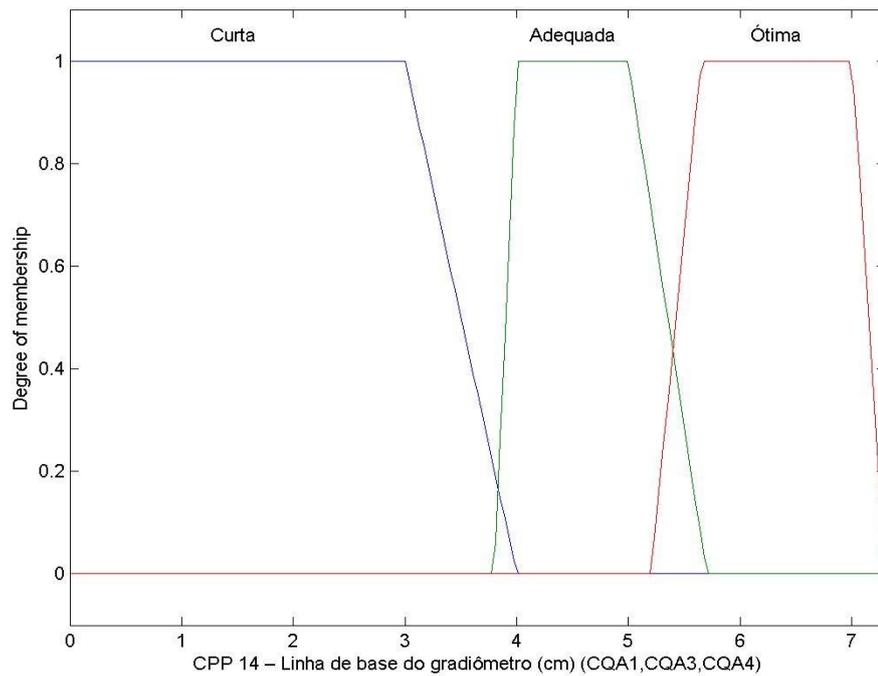


Figura 9: Funções de pertinência do CPP₁₄, conjunto de entrada em relação ao CQA₁, CQA₃ e CQA₄.

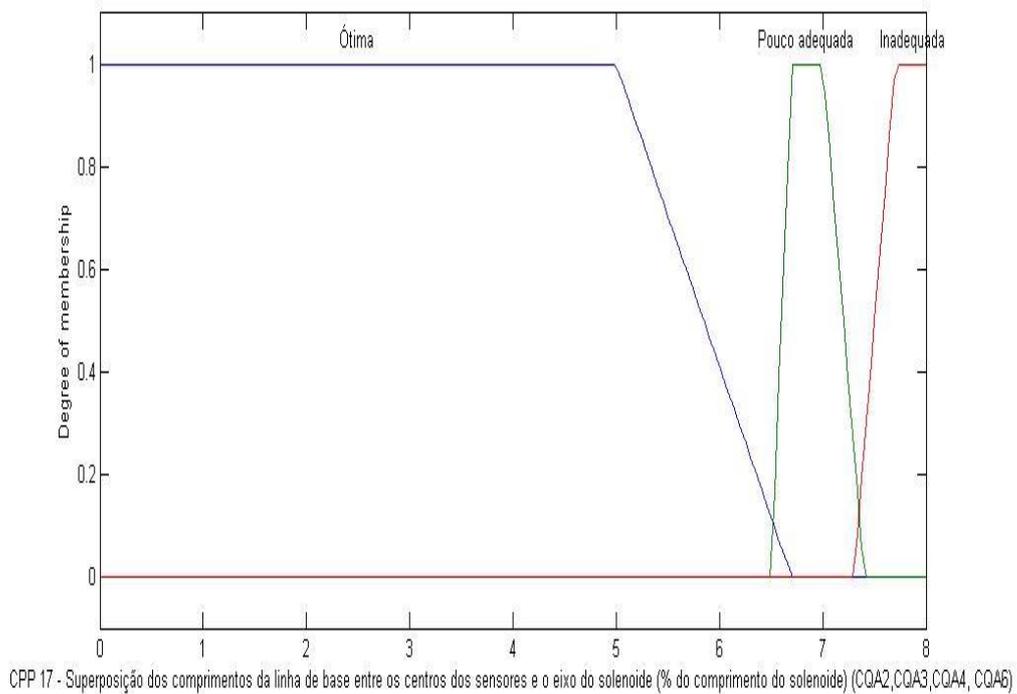


Figura 10: Funções de pertinência do CPP₁₇, conjunto de entrada em relação ao CQA₂, CQA₃, CQA₄ e CQA₆.

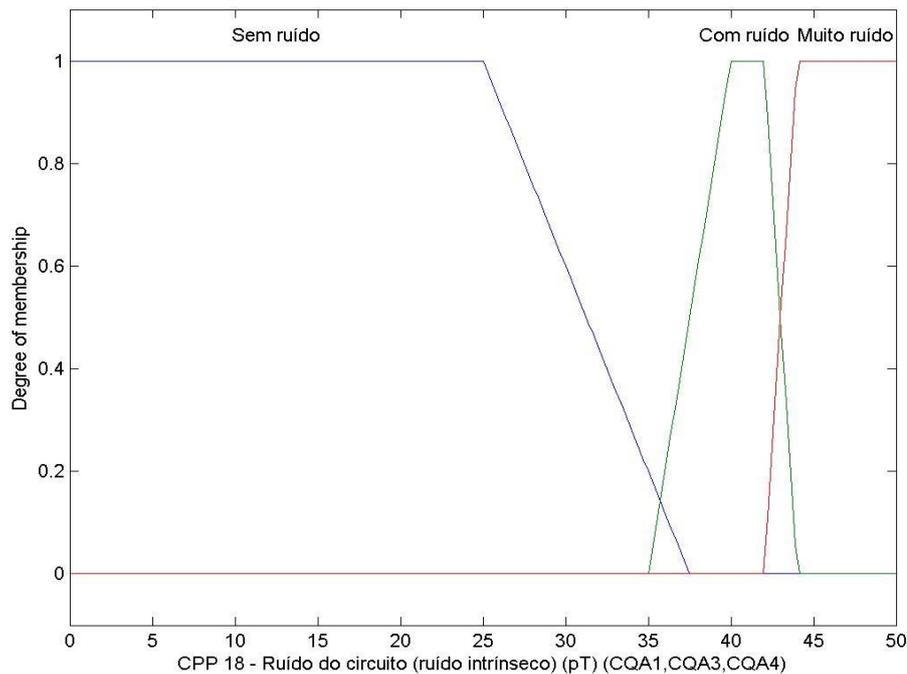


Figura 11: Funções de pertinência do CPP₁₈, conjunto de entrada em relação ao CQA₁, CQA₃ e CQA₄.

No total, 7 modelos *fuzzy* foram constituídos envolvendo 6 atributos críticos: CQA₁ - Resolução espacial (mm), CQA₂ - Operação à temperatura ambiente (sim/não), CQA₃ - Sensibilidade do transdutor (mV/ μ T), CQA₄ - Relação sinal-ruído (dB), CQA₅ - Intensidade do campo magnético secundário (nT), CQA₆ - Resolução temporal (μ s). Por sua vez, como variáveis de entrada, utilizaram-se os 7 parâmetros críticos do processo (CPPs) não fixos, dos quais 4 deles apresentaram variações nos conjuntos de funções de pertinência (duas entradas) em relação aos CQAs com elevado nível de dependência (Tabela 1 a Tabela 4), e os três (3) restantes não sofreram variações nos conjuntos de funções de pertinência (apenas uma entrada) como evidenciado na Tabela 5 a Tabela 7.

O resultado do processamento da inter-relação entre as faixas de operação de cada CPP e os CQAs representa o sistema de inferência *fuzzy* que simula o comportamento desses CPPs, indicando o espaço de operação aceitável do CPP para o qual o dispositivo atinge sua eficácia máxima (figuras 12 a 18). O procedimento descrito na subseção 4.3 do Capítulo 4 foi realizado para cada um dos 7 CPPs utilizados na inferência *fuzzy* e os CQAs relacionados a eles.

No que diz respeito ao CPP₁, “frequência do campo magnético primário” gerado para induzir *eddy currents* no corpo estranho metálico, considerou-se que quatro atributos CQAs apresentaram um alto nível de dependência (Quadro 5). Como a combinação entre o CPP₁ e esses 4 CQAs resultou em apenas dois conjuntos diferentes de funções de pertinência (figuras 12a e 12b), essas foram as duas únicas entradas para a elaboração do sistema de inferência *fuzzy* associado ao CPP₁.

A saída do sistema de inferência *fuzzy* para o CPP₁ é apresentada em um mapa bidimensional que corresponde ao *Design Space* para este parâmetro crítico do processo (figura 12a), cujo eixo X apresenta sua relação com o conjunto de atributos críticos CQA₃, CQA₄ e CQA₆, enquanto o eixo Y, explicita a relação com o CQA₅.

A adequação dos valores do parâmetro CPP₁ à operação desejável do dispositivo em desenvolvimento é indicada por meio de uma escala de cores (figura 12a), que indicam a correspondência do valor do parâmetro crítico em relação a uma escala numérica de 0 a 100 de forma ascendente. A interseção entre os valores máximos obtidos ao longo de cada eixo da figura 12a, permite que se obtenha um índice de adequação de desempenho para cada valor de CPP₁ (figura 12b).

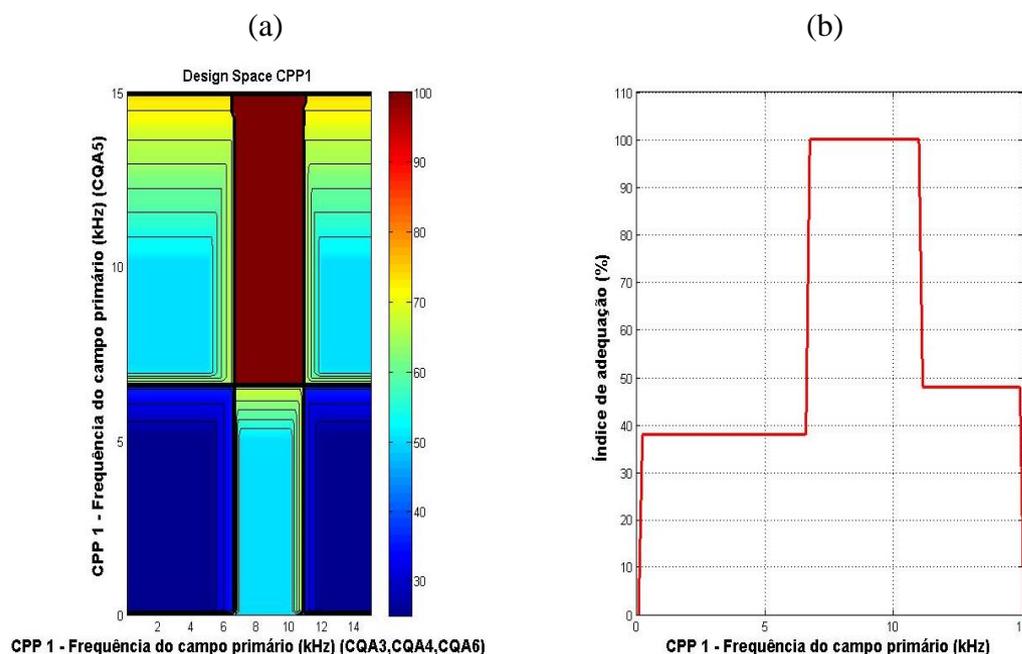


Figura 12: (a) Mapa do Design Space obtido para o CPP₁, (b) faixa de valores desejáveis do CPP₁ para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.

A análise da figura 12b indica que a frequência do campo magnético primário (CPP₁) deve estar dentro da faixa de 6,7 a 10,9 kHz para que se garanta o desempenho ideal do dispositivo, isto é um índice de adequação de 100%.

As saídas dos sistemas de inferência *fuzzy* que representam os mapas bidimensionais dos *Design Spaces* correspondentes aos CPP₂ - Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA), CPP₃ - Intensidade da corrente (circuito) (mA) e CPP₆ - Dimensões do solenoide (razão N/L) (espiras por metro), são apresentadas nas figuras 13a, 14a, 15a, respectivamente. Por sua vez, as figuras 13b até 15b, apresentam os respectivos índices de adequação de desempenho, para cada valor dos CPP₂, CPP₃ e CPP₆. Já na figura 16 até figura 18 são representadas as faixas de valores aceitáveis dos CPP₁₄ - Linha de base do gradiômetro (cm), CPP₁₇ - Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide) (cm) e CPP₁₈ - Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT), respectivamente, para as que o sistema de medição em desenvolvimento atinge o 100 % de adequação no desempenho.

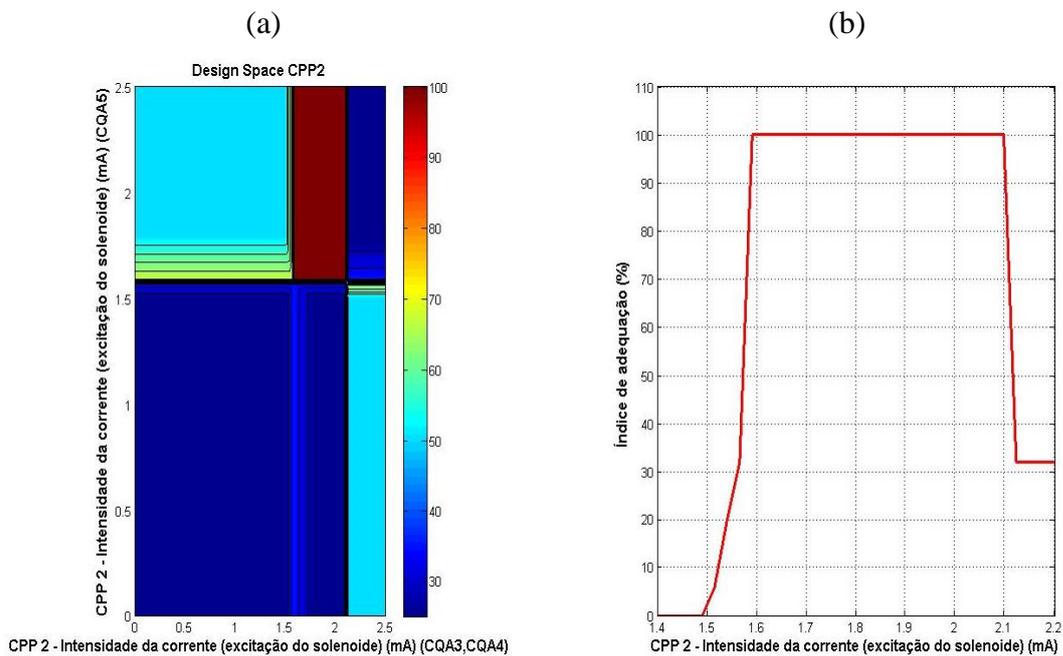


Figura 13: (a) Mapa do Design Space obtido para o CPP₂, (b) faixa de valores desejáveis do CPP₂ para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.

A figura 13a corresponde ao DS do CPP₂ em relação aos CQA₃ e CQA₄ (eixo X) e CQA₅ (eixo Y). A análise da figura 13b indica que a intensidade da corrente (excitação do solenoide) (CPP₂) deve estar dentro da faixa de 1,6 a 2,09 mA para que se garanta o desempenho ideal do dispositivo (índice de adequação de 100%).

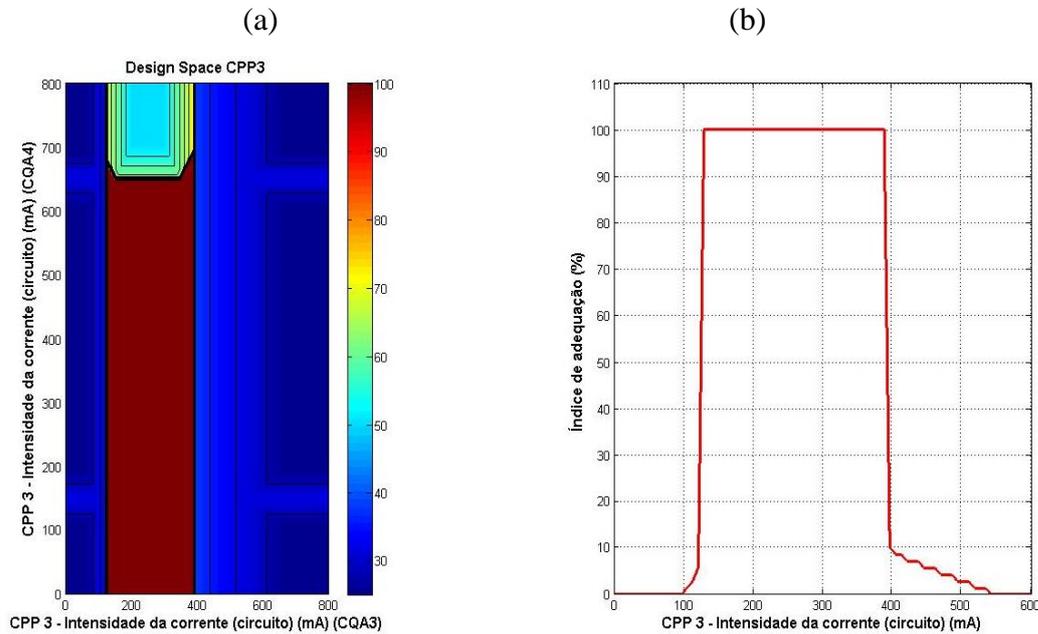


Figura 14: (a) Mapa do Design Space obtido para o CPP₃, (b) faixa de valores desejáveis do CPP₃ para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.

A figura 14a corresponde ao DS do CPP₃ em relação aos CQA₃ (eixo X) e CQA₄ (eixo Y). A análise da figura 14b indica que a intensidade da corrente (circuito) (CPP₃) pode estar dentro da faixa de 129,3 a 387,9 mA. Isso indica que pode ser utilizada no funcionamento do sistema uma faixa superior a 100 mA, onde o sistema operará ainda de forma adequada (índice de adequação de 100%).

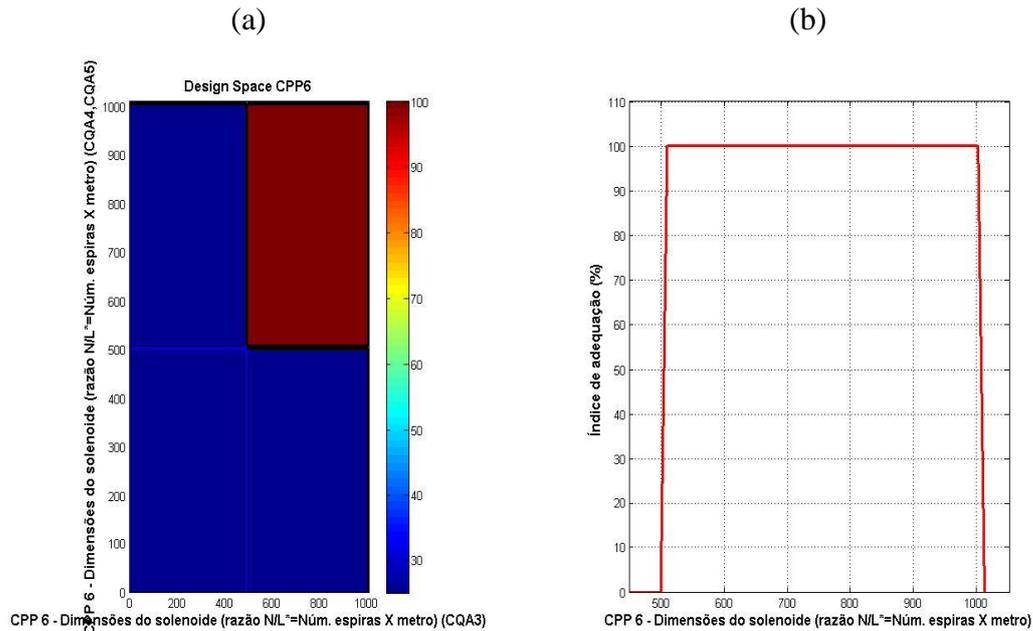


Figura 15: (a) Mapa do Design Space obtido para o CPP₆, (b) faixa de valores desejáveis do CPP₆ para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.

A figura 15a corresponde ao DS do CPP₆ em relação aos CQA₃ (eixo X) e CQA₄ e CQA₅ (eixo Y). A análise da figura 15b indica que a dimensão do solenoide (CPP₆) deve respeitar a razão de 505 a 1000 N/L para que se garanta o desempenho ideal do dispositivo (índice de adequação de 100%).

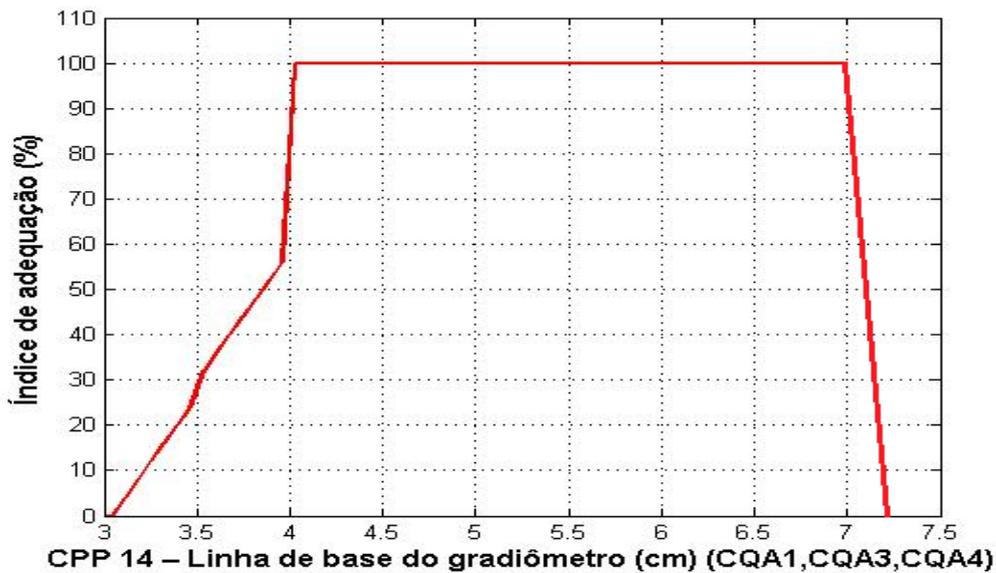
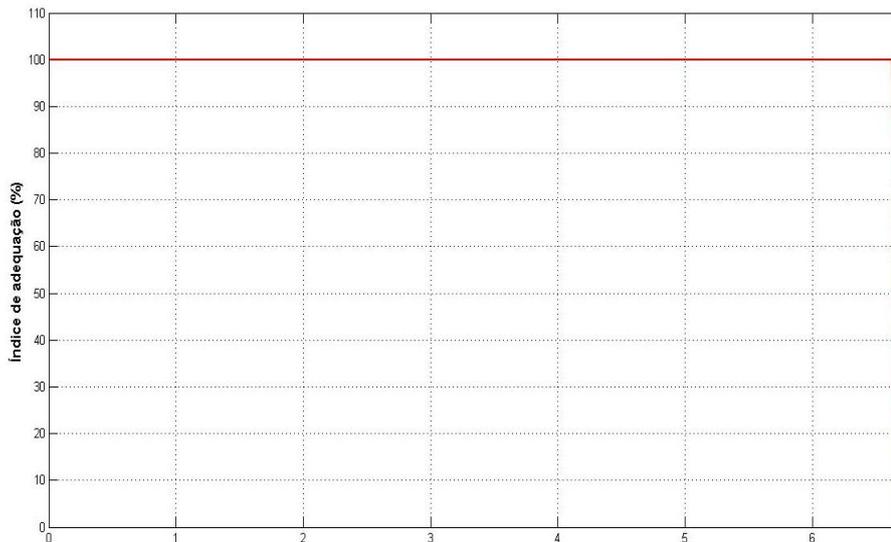


Figura 16: Índice de adequação do CPP₁₄ segundo a faixa de valores desejáveis do para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.

A figura 16 corresponde à faixa de operação aceitável (eixo X) do CPP₁₄ em relação aos CQA₁, CQA₃ e CQA₄ para a qual o índice de adequação (eixo Y) é de 100 %. A análise da figura 16 indica que a linha de base do gradiômetro (CPP₁₄) deve ser de 4,05 a 7 cm, para que se garanta o desempenho ideal do dispositivo (índice de adequação de 100%).



CPP 17 - Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide) (CQA₂, CQA₃, CQA₄, CQA₆)

Figura 17: Índice de adequação do CPP₁₇ segundo a faixa de valores desejáveis do para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.

A figura 17 corresponde à faixa de operação aceitável (eixo X) do CPP₁₇ em relação aos CQA₂, CQA₃, CQA₄ e CQA₆, para a qual o índice de adequação (eixo Y) é de 100 %. A análise da figura 17 indica que a superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (CPP₁₇) deve ir até 6,6 % do comprimento do solenoide, para que se garanta o desempenho ideal do dispositivo (índice de adequação de 100%).

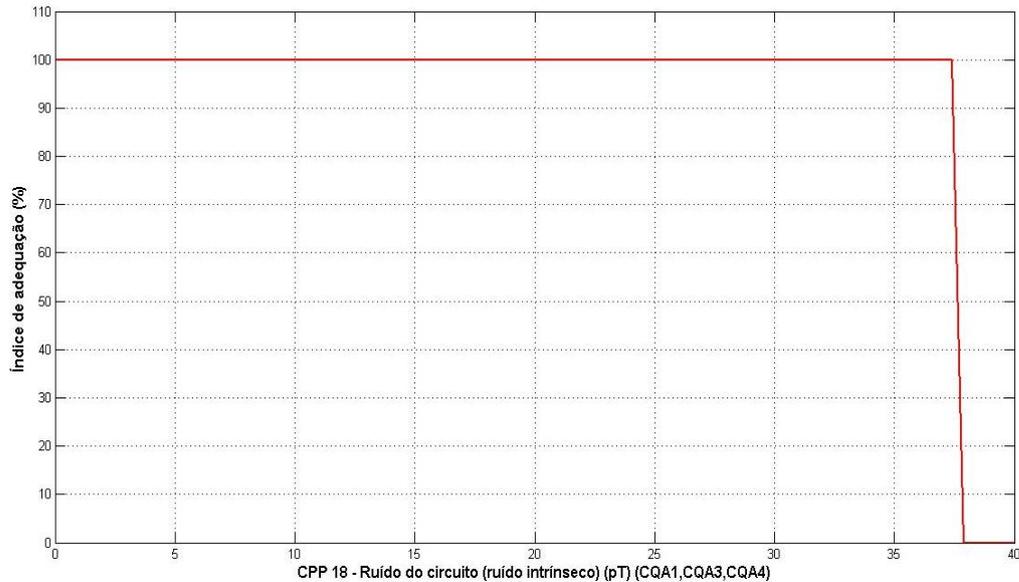


Figura 18: Índice de adequação do CPP₁₈ segundo a faixa de valores desejáveis do para operação adequada do sistema de medição em desenvolvimento.

A figura 18 corresponde à faixa de operação aceitável (eixo X) do CPP₁₈ em relação aos CQA₁, CQA₃ e CQA₄, para a qual o índice de adequação (eixo Y) é de 100 %. A análise da figura 18 indica que o ruído de circuito (ruído intrínseco) (CPP₁₈) deve estar na faixa de até 37,4 pT para que se garanta o desempenho ideal do dispositivo (índice de adequação de 100%).

Observou-se que os CPPs representados nas figuras 16 a 18 mantiveram apenas um conjunto de funções de pertinência (uma entrada) como resultado da combinação entre esses CPP com os CQA associados com elevado nível de dependência, ou seja, esses conjuntos não variaram independentemente do CQA. Isso resulta na representação gráfica desses CPP para os mesmos CQA no eixo (X) (figura 16 a figura 18).

Na Tabela 8 se apresentam os CPPs e suas respectivas faixas operacionais mais adequadas, para as quais o dispositivo de localização de objetos estranhos no corpo humano opera de forma eficiente.

A Tabela 8 lista os 19 parâmetros críticos (CPPs) associados à tecnologia em desenvolvimento e suas faixas de operação aceitáveis. Desses 19 parâmetros, só 7 deles (CPP₁, CPP₂, CPP₃, CPP₆, CPP₁₄, CPP₁₇ e CPP₁₈) foram empregados no processo de inferência *fuzzy* para simular o comportamento do sistema de medição em desenvolvimento através dos parâmetros críticos do sistema. Os restantes 12 CPPs consideraram-se parâmetros fixos cujos valores de operação aceitáveis foram

definidos por meio de *brainstorming* entre os pesquisadores (Tabela 8). Dos 7 CPPs empregados na inferência *fuzzy*, só quatro (4) deles (CPP₁, CPP₂, CPP₃ e CPP₆) apresentaram variabilidade nos conjuntos das funções de pertinência (duas entradas) em relação aos CQA com elevado nível de dependência (H). Os 3 CPPs restantes (CPP₁₄, CPP₁₇ e CPP₁₈) só apresentaram um conjunto de funções de pertinência (apenas uma entrada). Verifica-se que os valores de operação do protótipo encontram-se dentro das faixas operacionais obtidas garantindo a adequação dos aspectos metrológicos do equipamento para uso clínico em desenvolvimento.

Tabela 8: Faixas de operação adequadas dos CPP que garantem o melhor desempenho do dispositivo.

Cód.	Critical Process Parameters (CPP)	Faixas de valores adequadas	Protótipo
CPP ₁	Frequência do campo primário (kHz)	6,7 a 10,9 kHz	7,7 kHz
CPP ₂	Intensidade da corrente (excitação do solenoide) (mA)	1,6 a 2,09 mA	1,8 a 2,0 mA
CPP ₃	Intensidade da corrente (circuito) (mA)	129,3 a 387,9 mA	~ 100 mA
CPP ₄	Tensão de alimentação do circuito (V)	-	+/- 15 V
CPP ₅	Sensibilidade do sensor (mV/nT)	-	5 mV/nT
CPP ₆	Dimensões do solenoide (razão N/L = 36 espiras/0,07 m)	505 a 1000 N/L	~ 514,3 N/L
CPP ₇	Tensão de alimentação GMI (V)	-	15 V
CPP ₈	Tensão de alimentação do oscilador (V)	-	~ 5 V
CPP ₉	Características do sensor (ruído intrínseco) (fT /√Hz)	-	10 fT /√Hz
CPP ₁₀	AC no sensor GMI (intensidade) (mA)	-	~ 15 mA
CPP ₁₁	Frequência AC da corrente no sensor (frequência do oscilador) (MHz)	-	1 MHz
CPP ₁₂	Tamanho do sensor (comprimento) (cm)	-	1,35 cm
CPP ₁₃	Heterogeneidade do sensor (diferença na sensibilidade) (%)	-	< 1 %
CPP ₁₄	Linha de base do gradiômetro (cm)	4,05 a 7 cm	~ 5,65 cm
CPP ₁₅	Instabilidade da tensão (fonte de tensão) (%)	-	0,01 a 0,05 %

CPP ₁₆	Amplificação do sinal (circuito) (V/V)	-	~ 989 V/V
CPP ₁₇	Superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide (% do comprimento do solenoide) (cm)	Até 6,6 %	Até 2 % do comprimento do solenoide
CPP ₁₈	Ruído de circuito (ruído intrínseco) (pT)	Até 37,4 pT	25 pT
CPP ₁₉	Filtro (ordem)	-	Quarta ordem

6 Conclusões

O presente trabalho dá continuidade e completa as recentes iniciativas [14-16] que envolvem a adaptação de QbD para gerenciar a qualidade de equipamentos para uso clínico. Neste trabalho foram adaptados os conceitos de QbD para aplicá-los no desenvolvimento de uma tecnologia destinada a aplicações biomédicas, especificamente um sistema de medição magnética para localização de corpos estranhos metálicos não-ferromagnéticos em pacientes, com finalidade de orientação da conduta médica para remoção cirúrgica.

Na definição do *Target Product Profile* do dispositivo foram identificados 10 TPPs com base nas funcionalidades da tecnologia que possam garantir sua aplicação de forma adequada, respondendo aos preceitos biometrológicos alinhados com o desenvolvimento do sistema de medição proposto que utiliza um transdutor magnético de baixo custo baseado nas propriedades da magnetoimpedância gigante (GMI).

Alguns dos preceitos biometrológicos de relevância para a pesquisa são [35-36]:

- **Inocuidade** - No meio clínico, a localização de corpos estranhos metálicos se baseia em técnicas que se caracterizam pela exposição de paciente e equipe a elevados níveis de radiação ionizante. O sistema de medição em desenvolvimento realiza a localização por meio da medição da densidade de fluxo magnético gerado por correntes induzidas no corpo estranho, atendendo aos níveis aceitáveis de exposição às radiações não ionizantes, segundo as diretrizes da ICNIRP [16].
- **Não invasividade** – A localização de objetos estranhos metálicos não magnéticos, por meio da medição da densidade de fluxo magnético é intrinsecamente um procedimento não-invasivo.
- **Baixa complexidade e baixo custo** – A utilização de sensores baseados na propriedade de magnetoimpedância gigante (GMI),

capazes de medir, à temperatura ambiente, baixos níveis de densidade de fluxo magnético (nanotesla), possuem baixos custos de fabricação e operação quando comparados a outros sistemas de alta sensibilidade como o SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*), os quais requerem temperaturas criogênicas para operação.

- **Segurança** – Os requisitos gerais para a segurança e desempenho do equipamento eletro-médico são fornecidos internacionalmente pelas normas IEC e ISO, sendo incorporados no Brasil pela ABNT, INMETRO e ANVISA. Com relação a requisitos específicos de segurança e desempenho para equipamentos médicos dedicados a medições de campo magnético, ainda não existem normas específicas publicadas pelos organismos de normalização. De qualquer forma, o sistema de medição utilizando transdutor GMI em desenvolvimento utiliza níveis baixos de corrente e tensão elétrica, o que simplifica o atendimento aos requisitos de segurança elétrica.
- **Portabilidade** – Além de operar à temperatura ambiente, o sistema de localização em desenvolvimento é um dispositivo portátil, podendo ser facilmente transportado para diferentes ambientes. O tamanho total do sistema GMI depende principalmente da dimensão do solenoide e dos circuitos eletrônicos.

Foram identificados 6 atributos críticos (CQAs) e 19 parâmetros críticos do processo (CPPs) mais significativos associados à qualidade da tecnologia em desenvolvimento. Por meio da análise de riscos, delimitaram-se os parâmetros com maior relação de dependência entre si, estabelecendo-se a maior quantidade de combinações críticas para a construção do *Design Space* (DS).

Embora os parâmetros CPPs não se mostrem interdependentes, observou-se que vários CQAs se apresentam suscetíveis às variações de múltiplos parâmetros CPP (7 CPPs). Além disso, um mesmo CPP pode apresentar faixas adequadas de operação com valores diferentes para cada CQA considerado. Essa diferença entre faixas de um determinado CPP para diferentes atributos CQA foi observada em 4 dos 7 CPPs empregados na inferência *fuzzy* para a tecnologia em desenvolvimento: CPP₁ (frequência do campo primário [kHz]), CPP₂ (intensidade da corrente de excitação do solenoide [mA]), CPP₃ (intensidade da corrente do circuito [mA]) e

CPP₆ (dimensões do solenoide [razão N/L – espiras/metro]). Os demais três CPPs, a saber, CPP₁₄ (linha de base do gradiômetro [cm]), CPP₁₇ (superposição dos comprimentos da linha de base entre os centros dos sensores e o eixo do solenoide [% do comprimento do solenoide]) e CPP₁₈ (ruído de circuito (ruído intrínseco) [pT]) apresentaram apenas um conjunto *fuzzy* de entrada em relação aos CQAs relacionados. Para cada combinação de CPP com CQAs relevantes, um modelo experimental foi feito para determinar o comportamento dos parâmetros críticos e as melhores faixas de desempenho deles. Assim, o DS foi configurado de forma a representar as mais adequadas faixas de operação dos parâmetros críticos (CPP) que satisfazem à funcionalidade e à garantia de qualidade do sistema de medição em desenvolvimento.

Analisando-se de forma comparativa em relação à aplicação do QbD para o setor farmacêutico, observou-se que o número de parâmetros do processo e atributos críticos são mais numerosos na aplicação da ferramenta QbD a tecnologias biomédicas [14-16] o que impede o uso de métodos estatísticos convencionalmente empregados na aplicação de QbD na indústria farmacêutica. No presente trabalho foram identificados 19 CPPs enquanto, em trabalho anterior, voltado para a qualidade de dispositivo robótico assistivo foram mencionados 33 CPPs [14]. Na indústria farmacêutica, por sua vez, observa-se para um determinado CQA, a existência de uma função ou dependência entre dois CPPs distintos. Embora no desenvolvimento do dispositivo biomédico as melhores faixas dos parâmetros CPP não apresentassem interdependência entre si, mostrou-se necessário avaliar sua adequação aos múltiplos atributos críticos (CQAs). Para a tecnologia biomédica em desenvolvimento, associou-se cada etapa de QbD com os procedimentos da lógica *fuzzy*, implementando-se sistemas de inferência *fuzzy* para a configuração do *Design Space* (DS). A abordagem proposta reduziu a complexidade do processamento dos dados na determinação das faixas aceitáveis de operação do grande número de parâmetros críticos do processo (CPPs) que otimizam os atributos críticos da qualidade para cada uma das funcionalidades do sistema de medição utilizando transdutor GMI para localização de corpo estranho não-ferromagnético em pacientes. A adaptação da ferramenta QbD para acompanhar a qualidade desde as primeiras etapas do desenvolvimento desse dispositivo responde a uma estratégia de controle de qualidade que visa as melhores práticas de desenvolvimento de equipamentos biomédicos.

Os resultados alcançados na adaptação do QbD no desenvolvimento do sistema de medição magnético para localização de corpo estranho não-ferromagnético em pacientes, contribuem não só para a garantia da qualidade dessa tecnologia propriamente dita, como também para avançar o conhecimento em direção à implementação da abordagem QbD no desenvolvimento de tecnologias biomédicas em geral, visando à garantia da confiabilidade de resultados diagnósticos e terapêuticos no ambiente clínico.

7

Referências bibliográficas

- 1 SALEME, H. R.; JULIO, J. E. C.; HUERTAS, C. E. M. **Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas Masticables.** Revista Colombiana Ciencia, Química y Farmacia, v. 42, n. 2, p. 190-214, 2013.
- 2 KELLEY, B.; CROMWELL, M.; JERKINS, J. **Integration of QbD risk assessment tools and overall risk management.** Biologicals, n. 44, p. 341-351, 2016.
- 3 NADPARA, N. P.; THUMAR, R. V.; KALOLA, V. N.; PATEL, P. B. **Quality by Design (QbD): A complete review.** International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, v. 17, n. 2, p. 20-28, 2012.
- 4 MENEZES, J. C., FLÔRES, A., GOUVEIA, F. F. **Quality by Design (QbD): ciência aplicada na manufatura e desenvolvimento de Produtos Químicos.** Conselho Regional de Química – IV Região, setembro-outubro 2014. Disponível em: http://www.crg4.org.br/default.php?p=informativo_mat.php&id=1212. Acesso em: 27 abr. 2017
- 5 ANDERSON, D.; LIU, R.; SUBRAMONY, J. A.; CAMMACK, J. **Design control considerations for biologic-device combination products.** Advanced Drug Delivery Reviews, n. 112, p. 101–105, 2017.
- 6 ARGENTINE, M.; BARNETT, K.; CHATFIELD, M.; HEWITT, E.; JACKSON, P.; KARMARKAR, S.; MAROLEWSKI, A.; PLESS, A. M.; RIGNALL, A.; SEMIN, D.; TRONE, M. D.; WANG, Q.; WILLIAMS, Z.; ZHAO, Y. **Evaluating Progress in Analytical Quality by Design.** Pharmaceutical Technology, v. 41, n. 4, 2017. Disponível em: <http://www.pharmtech.com/evaluating-progress-analytical-quality-design>. Acesso em: 4 jul. 2017
- 7 PALLAGI, E.; AMBRUS, R.; SZABÓ-RÉVÉSZ, P.; CSÓKA, I. **Adaptation of the quality by design concept in early pharmaceutical development of an intranasal nanosized formulation.** International Journal of Pharmaceuticals, v. 491, n. 1–2, p. 384-92, 2015.
- 8 RATHORE, A. S.; KAPOOR, G. **Implementation of Quality by Design for processing of food products and biotherapeutics.** Food and Bioproducts Processing, n. 99, p. 231–243, 2016 (A).

- 9 INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **ICH Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.** Pharmaceutical Development Q8 - Approval of the Guideline by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies, 2005.
- 10 _____ . **ICH Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.** Pharmaceutical Development Q8 (R2), 2009.
- 11 PATEL, H., PARMAR, S., PATEL, B. **A comprehensive review on quality by design (QbD) in pharmaceuticals.** International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, v. 21, n.1, p. 223-236, 2013.
- 12 YU, L. X.; AMIDON, G.; KHAN, M. A.; HOAG, S. W.; POLLI, J.; RAJU, G. K.; WOODCOCKET, J. **Understanding pharmaceutical quality by design.** AAPS J. n. 16, p. 771–783, 2014.
- 13 AGARABI, C.; KHAN, M. A.; SHAH, R. B. **Challenges and opportunities for biotech quality by design.** In: Jameel, F., Hershenson, S., Khan, M.A., Martin-Moe, S. (Eds.), *Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development.* AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. Springer-Verlag, New York, pp. 1–15. 2015.
- 14 RIVERO, A. M.; MONTEIRO, E. C.; LEITE, D. S.; TANNENBAUM, F. S.; PINTO, M. A. G.; LEITE, K. T. F. **Implementing First Stages of Quality by Design Approach in The Development of an Assistive Robotics Technology.** In: XXI IMEKO World Congress “Measurement in Research and Industry”, 2015, Prague. Proceedings of XXI IMEKO World Congress “Measurement in Research and Industry”, Prague, 2015, v. 1. p. 1295-1299.
- 15 LOUZADA, D. R. ; MONTEIRO, E. C.; FORTALEZA, L. G. S.; BARBOSA, C. R. H.; VELÁZQUEZ, D. R. T.; SILVA, E. C.; GUSMÃO, L. A. P. **Quality by Design approach in the development of a Magnetic transducer for biomedical measurements: Preliminary results on Design Space configuration.** IMEKO TC1-TC7-TC13 Joint Symposium 2016. University of California, Berkeley, USA. *Journal of Physics: Conference Series*, n. 772, 2016.
- 16 VELÁZQUEZ, D. R. T.; LOUZADA, D. R.; MONTEIRO, E. C.; FORTALEZA, L. G. S.; BARBOSA, C. R. H.; SILVA, E. C.; GUSMÃO, L. A. P. **Multi-parameter fuzzy design space for QbD approach applied in the development of biomedical devices.** In: XXI IMEKO WORLD CONGRESS – FULL PAPERS - IMEKO 2017. Aceito para publicação no *Journal of Physics: Conference Series*, 2018.

- 17 RATHORE, A. **Quality by Design (QbD)-Based Process Development for Purification of a Biotherapeutics.** Trends in Biotechnology, n. 5, v. 34, 2016. (B)
- 18 DEEPA, M.; REDDY, K. R.; SATYANARAYANA, S. V. **A Review on Quality by Design Approach for Analytical Method Development.** Journal of Pharmacy Research, v. 11, n. 4, p. 272-277, 2017.
- 19 ZHANG, L.; MAO, S. **Application of quality by design in the current drug development.** Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2017.
- 20 BASTOGNE, T. **Quality-by-design of nanopharmaceuticals – a state of the art.** Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 2017. In press.
- 21 YU, L. X.; KOPCHA, M. **The future of pharmaceutical quality and the path to get there.** International Journal of Pharmaceutics, n. 528, p. 354–359, 2017.
- 22 PETERSON, J. J. **A Bayesian Approach to the ICH Q8 Definition of Design Space.** Journal of Biopharmaceutical Statistics, n. 18, p. 959–975, 2008.
- 23 PETERSON, J. J.; LIEF, K. **The ICH Q8 Definition of Design Space: A Comparison of the Overlapping Means and the Bayesian Predictive Approaches.** Statistics in Biopharmaceutical Research, v. 2, n. 2, p. 249-259, 2010.
- 24 MAZUMDER, S.; PAVURALA, N.; MANDA, P.; XU, X.; CRUZ, C. N.; KRISHNAIAH, Y. S. R. **Quality by Design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating films.** International Journal of Pharmaceutics, n. 527, p. 151–160, 2017.
- 25 BHATIAA, H.; READ, E.; AGARABI, C.; BRORSON K.; LUTE, S.; YOON, S. **A design space exploration for control of Critical Quality Attributes of mAb.** International Journal of Pharmaceutics, n. 512, p. 242–252, 2016.
- 26 RAINA, H.; KAUR, S.; JINDAL, A. B. **Development of efavirenz loaded solid lipid nanoparticles: Risk assessment, quality-by-design (QbD) based optimization and physicochemical characterization.** Journal of Drug Delivery Science and Technology, n. 39, p. 180-191, 2017.
- 27 DUFRENEIX, S.; LEGRAND, C.; DI BARTOLO, C.; BREMAUD, M.; MESGOUEZ, J.; TIPLICA, T.; AUTRET, D. **Design of experiments in medical physics: Application to the AAA beam model validation.** Physica Medica, European Journal of Medical Physics, 2017. In press.
- 28 DHAT, S.; PUND, S.; KOKARE, C.; SHARMA, P.; SHRIVASTAVA, B. **Risk management and statistical multivariate analysis approach for design and optimization of satranidazole nanoparticles.**

- European Journal of Pharmaceutical Sciences, n. 96, p. 273–283, 2017.
- 29 DJURIS, J.; DJURIC, Z. **Modeling in the quality by design environment: Regulatory requirements and recommendations for design space and control strategy appointment.** International Journal of Pharmaceutics, 2017. In press.
- 30 HALES, D.; VLASE, L.; PORAV, S. A.; BODOKI, A.; BARBU-TUDORAN, L.; ACHIM, M.; TOMUȚĂ, I. **A quality by design (QbD) study on enoxaparin sodium loaded polymeric microspheres for colon-specific delivery.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, n. 100, p. 249–261, 2017.
- 31 CLARKSON, D. M. **Medical Device Guidebook: A browser information resource for medical device users.** Medical Engineering and Physics, n. 41, p. 97–102, 2017.
- 32 BAYRAKA, T.; ÇOPUR, F. Ö. **Evaluation of the unique device identification system and an approach for medical device tracking.** Health Policy and Technology, n. 6, p. 234–241, 2017.
- 33 GEREMIA, F. **Quality aspects for medical devices, quality system and certification process.** Microchemical Journal, 2107. In Press.
- 34 DEPARTMENT OF HEALTH. **Managing medical devices.** Department of Health, London, 2015.
- 35 MONTEIRO, E. C. **Biometrologia: confiabilidade nas biomedicações e repercussões éticas.** Metrologia e Instrumentação, n. 6, p. 6-12, 2007.
- 36 MONTEIRO, E. C.; LEON, L. F. **Metrological Reliability of Medical Devices.** Journal of Physics: Conference Series, n. 588, 2015.
- 37 MONTEIRO, E. C.; BARBOSA, C. R. H.; LIMA, E. A.; COSTA RIBEIRO, P.; BOECHAT, P. **Locating steel needles in the human body using a SQUID magnetometer.** Physics in Medicine & Biology, v. 45, n. 8, p. 2389-2402, 2000.
- 38 BARBOSA, C. H.; MONTEIRO, E. C.; LIMA, E. A.; SANTOS, S. F.; CAVALCANTI, E. G.; COSTA RIBEIRO, P. **Improvement of a technique for localization of steel needles in humans using a SQUID magnetometer.** Applied Superconductivity, IEEE Transactions, n. 11, p. 677-680, 2001.
- 39 BARBOSA, C. H. **Localization of firearm projectiles in the human body using a superconducting quantum interference device magnetometer: A theoretical study.** Review of Scientific Instruments, v. 75, n. 6, p. 2098-2106, 2004.
- 40 FORTALEZA, L. G. S.; BARBOSA, C. R. H.; MONTEIRO, E. C.; SILVA, E. C.; GUSMÃO, L. A. P. **Detecting Non-Magnetic Metallic Foreign Bodies by GMR Sensors through the Use of Eddy Currents.** In: 8º Congresso Brasileiro de Metrologia, p. 1-4, 2015.

- 41 FORTALEZA, L. G. S.; SILVA, E. C.; BARBOSA, C. R. H.; GUSMÃO, L. A. P.; MONTEIRO, E. C. **Electronic circuit for excitation of inductive loads with high currents.** *Electronics Letters*, v. 55, n. 21, p. 1808–1809, 2015.
- 42 FORTALEZA, L. G. S. **Non-ferromagnetic metallic foreign body detection by eddy currents.** MSc Dissertation Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, 2016.
- 43 LOUZADA, D. R.; MONTEIRO, E. C.; GUSMÃO, L. A. P.; BARBOSA, C. R. H. **Medição não-invasiva de ondas de pulso arterial utilizando transdutor de pressão MIG.** In IFMBE proceedings Springer Berlin Heidelberg, p. 436-439, 2007.
- 44 MONTEIRO, E. C.; CAVALCANTI, F. M. P.; GUSMÃO, L. A. P.; BARBOSA, C. R. H.; GONÇALVES, L. A. P.; MACHADO, F. L. A. **Ring shaped magnetic field transducer based on the GMI effect.** *Measurement Science Technology*, v. 19, n. 2, 2008.
- 45 AKSU, B., PARADKAR, A.; DE MATAS, M.; OZER, O.; GÜNERI, T.; YORK, P. **Quality by Design Approach: Application of Artificial Intelligence Techniques of Tablets Manufactured by Direct Compression.** *AAPS Pharmaceutical Science Technology*, v. 13, n. 4, 2012.
- 46 ARLINGTON, E. R.; DOWLING M. E.; FRANKEL, P. A. In: Gad SC, editor. **Process analytical technology.** *Pharmaceutical manufacturing handbook regulations and quality.* New York: Wiley, 2008.
- 47 SANGSHETTI, J. N.; DESHPANDE, M.; ZAHEER, Z.; SHINDED. B.; AROTE, R. **Quality by design approach: Regulatory need.** *Arabian Journal of Chemistry*, v. 10, Supplement 2, p. S3412-S3425, May, 2017.
- 48 LI, J.; QIAO, Y.; WUA, Z. **Nanosystem trends in drug delivery using quality-by-design concept.** *Journal of Controlled Release*, n. 256, p. 9–18, 2017.
- 49 JURAN, J. M. **Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services.** New York: The Free Press, 1992.
- 50 ORSINI, J. **The Essential Deming.** Ed. McGraw-Hill, 2012.
- 51 HA, J. M.; SEO, J. W.; KIM, S. H.; KIM, J. Y.; PARK, C. W.; RHEE, Y. S.; PARK, E. S. **Implementation of Quality by Design for Formulation of Rebamipide Gastro-retentive Tablet.** *AAPS Pharmaceutical Science Technology*, 2017.
- 52 AMASYA, G.; BADILLI, U.; AKSU, B.; TARIMCI, N. **Quality by design case study 1: Design of 5-fluorouracil loaded lipid nanoparticles by the W/O/W double emulsion — Solvent evaporation method.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, n. 84, p. 92–102, 2016.

- 53 INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **ICH Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Quality Risk Management Q9**, 2005.
- 54 _____ . **ICH of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Pharmaceutical Quality Systems Q10**, 2008.
- 55 YU, L. X.; LIONBERGER, R.; JOHNSTON, G.; OLSON, M. C.; BUEHLER, G.; WINKLE, H. **Quality by Design for Generic Drugs**. *Pharmaceutical Technology*, v. 33, n. 10, p.122-127, 2009.
- 56 SURESH, J. **Quality by design (QBD): a comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development**. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 6, n. 1, p. 29-35. 2014.
- 57 RAGHAV, G.; VIPIN, S.; SURESH, J.; ANKIT, G. **A review on Quality by Design approach: regulatory need**. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Science*. Review article, v. 3, Suppl. 3, p. 20-26, August 2014.
- 58 GARCIA, T.; COOK, G.; NOSAL, R. **PQLI Key Topics - Criticality, Design Space, and Control Strategy**. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, n. 3, p. 60–68, 2008.
- 59 PRIVITERA, M. B.; EVANS, M.; SOUTHEE, D. **Human factors in the design of medical devices - Approaches to meeting international standards in the European Union and USA**. *Applied Ergonomics*, n. 59, p. 251–263, 2017.
- 60 SUMIT, K.; SHIKHA, T.; DEEPIKA, T.; ASHISH, B. **A Quantitative Approach for Pharmaceutical Quality by Design Patterns**. Review Article. *Inventi Rapid: Pharm Analysis & Quality Assurance*, n. 4, 2012.
- 61 LIONBERGER, R. A.; LEE, S. L. ; LEE, L. M. ; RAW, A.; YU, L. X. **Quality by Design: Concepts for ANDAs**. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*. v. 10, n. 2, 2008.
- 62 GARG, N.; SHARMA, G.; SINGH, B.; NIRBHAVANE, P.; TYAGI, R. K.; SHUKLA, R.; KATARE, O.P. **Quality by Design (QbD)-enabled development of aceclofenac loaded-nano structured lipid carriers (NLCs): An improved dermatokinetic profile for inflammatory disorder(s)**. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 517, p. 413-431, 2017.
- 63 SANDIPAN, R. **Quality by design: A holistic concept of building quality in pharmaceuticals**. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*, v. 2, p. 100-108, 2012.
- 64 GAWADE, A.; CHEMATE, S.; KUCHEKAR, A. **Pharmaceutical Quality by Design: A New Approach in Product Development**. *Research and Reviews: Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 2, n. 3, July – September, 2013.

- 65 YU, L. X. **Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control**. *Pharmaceutical Research*, v. 25, n. 4, April 2008.
- 66 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA - Guidance for Industry and Review Staff Target Product Profile - A Strategic Development Process Tool**. Rockville, 2007.
- 67 AKSU, B.; MESUT, B. **Quality by design (QbD) for pharmaceutical area**. Review article. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*. v. 45, n. 2, p. 233-251, 2015.
- 68 YU, L. X. **AAPS Annual meeting and exposition 2009**. Los Angeles Convention Center, Los Angeles, CA, USA. 2009
- 69 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA - Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms**. US Department of Health and Human Service - FDA, Rockville, MD, 2012.
- 70 UHLENBROCK, L.; SIXT, M.; STRUBE, J. **Quality-by-Design (QbD) process evaluation for phytopharmaceuticals on the example of 10-deacetylbaccatin III from yew**. *Resource-Efficient Technologies*, n. 3, p. 137–143, 2017.
- 71 TRIPATHY, S. **Panoramic View on Quality by Design**. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management*, v. 2, n. 2, p. 217–231, 2014.
- 72 MARTO, J.; GOUVEIA L. F.; GONÇALVES, L. M.; GASPARGAS, D. P.; PINTO, P.; CARVALHO, F. A.; OLIVEIRA, E.; RIBEIRO, H. M.; ALMEIDA, A. J. **A Quality by design (QbD) approach on starch-based nanocapsules: A promising platform for topical drug delivery**. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, n. 143, pp. 177–185, 2016.
- 73 NOSAL, R. **Industry perspective of risk-based CMC assessment under QbD**. AAPS Annual Meeting, 2007.
- 74 TONG, C.; D'SOUZA, S. S.; PARKER, J. E.; MIRZA, T. **Commentary on AAPS workshop dissolution testing for the twenty-first century: Linking critical quality attributes and critical process parameters to clinically relevant dissolution**. *Pharmaceutical Research*, v. 24, n. 9, pp. 1603-1607, 2007.
- 75 LIU, H.; GALBRAITH, S.C.; RICART, B.; STANTON, C.; SMITH-GOETTLER, B.; VERDI, L.; O'CONNOR, T.; LEE, S.; YOON, S. **Optimization of critical quality attributes in continuous twin-screw wet granulation via design space validated with pilot scale experimental data**. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 525, p. 249–263, 2017.
- 76 STOCKDALE, G. W.; CHENG, A. **Finding Design Space and a Reliable Operating Region Using a Multivariate Bayesian**

- Approach with Experimental Design.** Quality Technology & Quantitative Management, v. 6, n. 4, p. 391-408, 2009.
- 77 ISPE PQLI Guide Series. **Overview of Product Design, Development, and Realization: A Science and Risk-Based Approach to Implementation**, 2010.
- 78 KHATRI, S.; SAINI, S.; GANGAWAT, K.; GURUBALAJI, S. **Pharmaceutical QbD: Concepts for Drug Product Development.** International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, v. 26, n. 1, p. 84-91, May – Jun 2014. Available online at www.globalresearchonline.net
- 79 DEMIR, Ö.; AKSU, B.; ÖZSOY, Y. **The Importance of Quality by Design (QbD) Approach and Artificial Neural Network Modelling in R&D Studies.** Turkiye Klinikleri Journal, v. 4, n. 1, p. 17-36, 2015.
- 80 HUANG, J.; KAUL, G.; CAI, S.; CHATLAPALLI, R.; HERNANDEZ-ABAD, P.; GHOSH, K.; NAGI, A. **Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development.** International Journal of Pharmaceutics, v. 382, n. 1-2, p. 23-32, 2009.
- 81 Pharmaceutical Technology Editors. **Statistical Considerations in Design Space Development Part II of III.** Pharmaceutical Technology, v. 34, n. 8, p. 52-60, 2010.
- 82 SHIVHARE, M.; MCCREATH, G. **Practical Considerations for DoE Implementation in Quality by Design.** BioProcess International, v. 8, n. 6, p. 22-30, 2010.
- 83 MINGOTI, S. A. **Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada.** Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005.
- 84 HÄRDLE, W.; SIMAR, L. **Applied multivariate statistical analysis.** 2nd Ed. Berlin: Springer, 2007.
- 85 HAIR, J. F.; ANDERSON, R. E.; TATHAM, R. L.; BLACK, W. C. **Análise multivariada de dados.** 5th Ed. Porto Alegre: Bookman, 2005.
- 86 HAIR, J. F.; BLACK, W.; BABIN, B.; ANDERSON, R. E.; TATHAM, R. **Análise Multivariada de Dados.** Bookman, 2009.
- 87 INTERNATIONAL STANDARIZATION ORGANIZATION – ISO. **ISO 9000:2005 - Quality management systems - Fundamentals and vocabulary**, 2005. www.iso.org
- 88 NALLY, J. D.; BUNN, G. **Good Manufacturing Practice for pharmaceuticals**, 6th Ed., 2007.
- 89 CIPM - Comité International des Poids et Mesures. **International Bureau of Weights and Measures – BIPM: Mission, Role and Objectives**, June 2013.
- 90 BIPM. International Bureau of Weights and Measures. **Calibration and Measurement Capabilities.** Electricity and Magnetism, Brazil,

- INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia). Disponível em: <http://kcdb.bipm.org/appendixC/EM/BR/EM_BR.pdf> Acesso em: 27 jul. 2017.
- 91 OIML. **OIML Strategy**. Bureau International de Métrologie Légale. Paris. 2011
- 92 OIML. Disponível em: <https://www.oiml.org/en/technical-work/tc-sc/tclist_view>. Acesso em: 2 jul. 2017.
- 93 OMS. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <http://www.who.int/medical_devices/en/>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- 94 ICNIRP. Disponível em: <<http://www.icnirp.org/>>. Acesso em: 2 jul. 2017.
- 95 ISO. Disponível em: < <https://www.iso.org/standard/59752.html>>. Acesso em: 2 jul. 2017
- 96 _____. Disponível em: <<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14971:ed-2:v2:en>> Acesso em: 27 jul. 2017
- 97 _____. **ISO and Health**. September 2016. ISBN 978-92-67-10661-8
- 98 IEC. International Electrotechnical Commission. Disponível em: <<http://www.iec.ch/>>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- 99 INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. Disponível em: <<http://www.inmetro.gov.br/>>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- 100 _____. **Metrologia Científica e Industrial**. Disponível em: <<http://www.inmetro.gov.br/metcientifica/#>>. Acesso em: 28 abr. 2017.
- 101 _____. **Metrologia Legal**. Disponível em: <<http://www.inmetro.gov.br/metlegal/index.asp#>>. Acesso em: 28 abr. 2017.
- 102 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 28 abr. 2017.
- 103 ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. Disponível em: <<http://www.abnt.org.br/>>. Acesso em: 28 abr. 2017.
- 104 _____. ABNT/CB - 26 - Comitê Brasileiro Odonto-Médico-Hospitalar. Disponível em: <<http://www.cb26.org.br/>>. Acesso em: 28 abr. 2017.
- 105 SMYTHE, W. R. **Static and dynamic electricity**. 3rd Ed., USA, Hemisphere Publ. Corp. 1989.
- 106 ZADEH, L. A. **Fuzzy Sets. Information and Control**, v. 8, p. 338-353, 1965.
- 107 TANSCHKEIT, R. **Sistemas fuzzy. Inteligência computacional: aplicada a administração, economia e engenharia em Matlab**, p. 229-264, 2004.

- 108 RIGNEL, D. G; CHENCI, G. P.; LUCAS, C. A. **Uma introdução à lógica fuzzy**. Revista Eletrônica de Sistemas de Informação e Gestão Tecnológica, v. 1, n. 1, 2011.
- 109 DOMECH, J. M. **Aplicação da Lógica Fuzzy na Avaliação da Confiabilidade Humana nos Ensaios Não Destrutivos por ultrassom**. [Rio de Janeiro] 2004. XI. 173 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ), D.Sc., Engenharia Metalúrgica e de Materiais, 2004). Tese - Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE.
- 110 LEE, C.C. **Fuzzy Logic in Control Systems: Fuzzy Logic Controller, part I and II**. IEEE Trans. On Systems, Man and Cybernetics, vol. 20, p. 404-435, 1990.
- 111 GOMIDE, F. C.; GUDWIN, R. R. **Modelagem, controle, sistemas e lógica fuzzy**. Controle & Automação, v. 4, n. 3, 1994.
- 112 GOMIDE, F.; GUDWIN, R.; TANSCHKEIT, R. **Conceitos fundamentais da teoria de conjuntos fuzzy, lógica fuzzy e aplicações**. In: Proc. 6th IFSA Congress-Tutorials, p. 1–38, 1995.
- 113 COX, E. **The fuzzy systems handbook: a practitioner's guide to building, using, and maintaining fuzzy systems**. New York: AP Professional, 1994.
- 114 CAO, B. Y. **Optimal Models and Methods with Fuzzy Quantities**. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 2010.

Anexo 1. Artigo submetido a IMEKO 2016. Publicado.

Quality by Design approach in the development of a magnetic transducer for biomedical measurements: preliminary results on Design Space configuration

D R Louzada¹, E C Monteiro¹, A M Rivero¹, L G S Fortaleza¹, C R H Barbosa¹, D R T Velazquez², E C Silva², L A P Guzmão²

¹ Postgraduate Programme in Metrology, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, PUC-Rio, Brazil.

² Department of Electrical Engineering, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, PUC-Rio, Brazil.

daniel_louzada@esp.puc-rio.br

Abstract. The concept of Quality by Design (QbD) has been widely used by the pharmaceutical industry since 2004, changing the focus on inspections to embrace greater control in the manufacturing process. This new approach contributed to lower production costs and higher quality of medicines. This work discusses the first steps towards the implementation of a QbD approach aimed at ensuring the quality of a biomedical device under development. This device will be applied as a non-magnetic metallic foreign body localization system for surgical removal guidance. It should be highlighted that a new approach was used to define the Design Space, based on fuzzy logic rather than the typical statistical techniques.

1. Introduction

Removal of foreign bodies is a common challenge in the medical practice. The widely available localization procedures are radiography, computed tomography and radioscopy [1, 2]. However, such techniques do not give sufficient information and are inefficient to localize small objects. In addition, they can cause excessive exposure of the patient and surgical staff to ionizing radiation [1]. An even greater challenge is posed by foreign bodies consisting of firearms projectiles, since they are usually made of materials that do not possess a remnant magnetic field [3]. In this case, the induction of eddy currents in the metallic object by a primary alternating magnetic field source generates a secondary magnetic field that can be measured by high sensitivity magnetic sensors [3-5].

The Laboratory of Biometry (LaBioMet) at PUC-Rio conducts research in the area of non-invasive clinical diagnosis [1-3, 5-9], and is currently developing a biomedical device aimed at locating non-magnetic metallic foreign bodies and guiding their surgical removal. This device is based on a high sensitivity magnetic transducer, since the secondary magnetic fields are extremely weak [3, 5]. The device design is being guided by some major aspects relevant for biomedical technology developments, such as: high sensitivity, low cost of fabrication and operation, low complexity, safety, portability, among others [10, 11].

Quality by Design (QbD) is a tool that has been successfully and widely used by the pharmaceutical and biotechnology industry since 2004, when the Food and Drug Administration (FDA) recommended a new method for quality assurance [12]. According to the International

Anexo 2. Artigo submetido a IMEKO 2017. Aceito para publicação no *Journal of Physics: Conference Series*, 2018.

□

Multi-parameter fuzzy design space for QbD approach applied in the development of biomedical devices

D R T Velázquez¹, D R Louzada¹, E C Monteiro¹, L G S Fortaleza¹, C R H Barbosa¹, E C Silva², L A P Gusmão²

¹c

² Department of Electrical Engineering, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, PUC-Rio, Brazil.

dtasev88@gmail.com

Abstract. Since 2004, on the recommendation of the Food and Drug Administration (FDA), the concept of Quality by Design (QbD) has been widely applied by the pharmaceutical industry in drug development. The paradigm for quality assurance has been changed from inspections tests to focusing on increasing control within manufacturing processes. Recently, the methodology of QbD has gained space in the area of development of transducers for biomedical application. In order to advance on the adoption of this approach to the characteristics and needs of this new field, a methodology of representation of a multi-parameter Design Space with fuzzy inference was developed.

1. Introduction

The development of new sensors/transducers applied to the biomedical area must follow high standards of reliability, searching for high sensitivity, accuracy and precision; low-cost of fabrication and operation; low complexity; portability; as well as safety/innocuousness; in order to present efficacy in the treatment of patients, without generating adverse effects [1-2]. Based on these precepts, PUC-Rio's Biometrology Laboratory (LaBioMet) carries out research for the development of sensors and transducers based on properties such as the Giant Magnetoimpedance (GMI) effect. In this line of research, a system for localization of non-ferromagnetic metallic objects inside the human body, using GMI magnetometers, is currently in its advanced stages of development. This device is designed to help medical staff by providing an innocuous and more accurate foreign body location technique for effective surgical removal since all the currently available alternatives (radiography, computed tomography, and radioscopy) use ionizing radiation and lead to long and often unsuccessful procedures. [3-10]. The principle of operation of the developed system consists of using a solenoid as a time-varying primary magnetic field generator, which causes the occurrence of eddy currents in metallic bodies. These currents consequently produce a time-varying secondary magnetic flux density that can be measured by high sensitivity magnetometers in gradiometric (differential) configuration.

Since 2004, a new approach to quality assurance of products and processes has been used by the pharmaceutical industry. This new approach known as Quality by Design (QbD) is formed by a series of steps aimed at ensuring the quality of products manufactured more efficiently, both in operating costs and in their final quality [12-13]. According to the International Conference on Harmonization (ICH), QbD is defined by the identification of product-related factors, such as the Target Product