

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas de Laboratorio
Working Group on Good Laboratory Practices
Grupo de Trabalho em Boas Práticas de Laboratório

Organización Mundial de la Salud
OMS Serie de Informes Técnicos, No. 902, 2002
Informe 36, Anexo 3
Buenas prácticas para Laboratorios Nacionales de
Control Farmacéutico

World Health Organization
WHO Technical Report Series, No. 902, 2002
Inform 36, Annex 3
Good practices for National Pharmaceutical
Control Laboratories

Organização Mundial da Saúde
OMS Série de Relatórios Técnicos, nº 902, 2002
Relatório 36, Anexo 3
Boas práticas para Laboratórios Nacionais de
Controle Farmacêutico



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud



Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas de Laboratorio

**Organización Mundial de la Salud
OMS Serie de Informes Técnicos, No. 902, 2002
Informe 36, Anexo 3
Buenas prácticas para Laboratorios Nacionales
de Control Farmacéutico**

**World Health Organization
WHO Technical Report Series, No. 902, 2002
Inform 36, Annex 3
Good practices for National Pharmaceutical
Control Laboratories**

**Organização Mundial da Saúde
OMS Série de Relatórios Técnicos, nº 902, 2002
Relatório 36, Anexo 3
Boas práticas para Laboratórios Nacionais de
Controle Farmacêutico**



**Organización
Panamericana
de la Salud**

*Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud*



Organizacion-Mundial de la Salud-OMS Serie de informes Técnicos. No.902, 2002 Informe 36-Anexo 3
Buenas prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico
Red PARF Documento Técnico No. 2
World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 902, 2002 36-Annex 3
Good Practices for National Pharmaceutical Control Laboratories
PANDRH Technical Document No. 2
Organização Mundial de Saúde OMS Série de relatórios Técnicos, N-º .902, 2002 Relatório 36-Anexo 3
Boas práticas para Laboratórios Nacionais de Controle Farmacêutico

Rede PARF Documento Técnico No. 2
ISBN 978-92-75-33109-5

Discutido y aprobado por la V Conferencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Noviembre de 2008, en Buenos Aires - Argentina.

Organizacion-Mundial de la Salud-OMS Serie de informes Técnicos. No.902, 2002 Informe 36-Anexo 3 - Buenas prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico

© Organización Panamericana de la Salud 2010

Se reservan todos los derechos. Esta publicación puede solicitarse al Área de Sistemas de Salud basados en Atención Primaria en Salud / Medicamentos y Tecnologías Sanitarias, Pan American Health Organization, 525 23rd Street, NW, Washington, DC, USA (tel.: +202-974-3496; fax: +202-974-3641; e-mail: parisijo@paho.org). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OPS —ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales— deben dirigirse a: Knowledge Management and Communication, a la dirección precitada (fax: +202-974-3652; e-mail: pubrights@paho.org).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 902, 2002 36-Annex 3 - Good Practices for National Pharmaceutical Control Laboratories

© Pan American Health Organization 2010

All rights reserved. This publication can be obtained from Area of Health Systems based on Primary Health Care/Medicines and Health Technologies, Pan American Health Organization, 525 23rd Street, NW, Washington, DC, USA (tel.: +202-974-3496; fax: +202-974-3641; e-mail: parisijo@paho.org). Requests for permission to reproduce or translate PAHO publications—whether for sale or for noncommercial distribution—should be addressed to: Knowledge Management and Communication, at the above address (fax: +202-974-3652; e-mail: pubrights@paho.org).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Pan American Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the Pan American Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by Pan American Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the Pan American Organization be liable for damages arising from its use.

Organização Mundial de Saúde OMS Série de relatórios Técnicos, N-º .902, 2002 Relatório 36-Anexo 3 - Boas práticas para Laboratórios Nacionais de Controle Farmacêutico

© Organização Pan-Americana da Saúde 2010

Todos os direitos reservados. Esta publicação pode ser obtida em Area of Health Systems based on Primary Health Care/Medicines and Health Technologies, Pan American Health Organization, 525 23rd Street, NW, Washington, DC, USA (tel.: +202-974-3496; fax: +202-974-3641; e-mail: parisijo@paho.org). Pedidos para permissão de reprodução ou tradução das publicações da OPAS – tanto para venda como para distribuição não-comercial – devem ser dirigidos à Knowledge Management and Communication, na morada acima (fax: +202-974-3652; e-mail: pubrights@paho.org).

As designações empregues e a apresentação do material nesta publicação não implicam a expressão de qualquer opinião por parte da Organização Pan-Americana da Saúde no que se refere ao estatuto legal de qualquer país, território, cidade ou área ou as suas autoridades, nem relativamente às suas fronteiras ou limites. A referência a empresas ou a fabricantes de determinados produtos, não implica que estes sejam apoiados ou recomendados pela Organização Pan-Americana da Saúde em detrimento de outros de natureza similar que não sejam mencionados. Exceptuando erros e omissões, os nomes dos produtos com marca registada são distinguidos com letras iniciais maiúsculas.

Todas as precauções sensatas foram tomadas pela Organização Pan-Americana da Saúde para verificar a informação contida nesta publicação. No entanto, o material publicado está a ser distribuído sem qualquer tipo de garantia, quer expressa quer implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em quaisquer circunstâncias, a Organização Pan-Americana da Saúde não será responsável por danos causados pelo seu uso.

INTRODUCCIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Esta publicación comprende en tres idiomas el Anexo 3 del Informe 36 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 902. El documento original está en inglés. La versión en español fue realizada con la colaboración del grupo profesional del Sub-Departamento Químico Analítico del Instituto de Salud Pública de Chile (Av. Maratón 1000 – Nunoa, Santiago de Chile) dirigido por María Gloria Olate, Coordinadora del Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas de Laboratorio (GT/BPL) dentro del marco de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). La corrección estuvo a cargo del Grupo de Trabajo GT/BPL de la Red PARF durante la Segunda Reunión realizada en Lima, Perú, del 29 de noviembre al 2 de diciembre de 2005. La edición fue realizada por José M. Parisi (Secretariado de OPS/OMS). La versión en portugués fue realizada en Brasil por el grupo profesional de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária, coordinado por Silvânia Vaz de Melo Mattos, especialista en Regulación y Vigilancia Sanitária de Gerencia General de Laboratorios de Salud Pública - GGLAS–ANVISA.

INTRODUCTION AND ACKNOWLEDGMENTS

This document includes Annex 3 Report 36 of the WHO Technical Report Series No. 902 in three languages. The original version is in English. The version in Spanish was made with the collaboration of the professional group of the Analytical Chemical subdepartment of the Institute of Public Health of Chile (Av. Marathon 1000–Nunoa, Santiago, Chile) directed by María Gloria Olate, Coordinator of the Working Group in Good Laboratory Practice (GLP/WG) within the framework of the Pan American Network for the Drug Regulatory Harmonization (PARF Network). The revision was under the responsibility of the GLP/WG Working Group of the PARF Network during the Second Meeting held in Lima, Peru, from 29 November to 2 December 2005. The edition was made by José M. Parisi (Secretariat of PAHO/WHO). The Portuguese version was done in Brazil by the professional group of the National Agency of Sanitary Surveillance, coordinated by Silvânia Vaz de Melo Mattos, specialist in Regulation and Sanitary Surveillance of the Health Public Laboratories - GGLAS–ANVISA.

INTRODUÇÃO E AGRADECIMENTO

Este documento compreende o Anexo 3 do Relatório 36 da Série de Informes Técnicos da OMS No. 902 em três idiomas. A versão original é em inglês. A versão em espanhol foi realizado com a colaboração do grupo profissional do Centro Nacional de Controle de Qualidade–INS de Lima, Peru dirigidos por Rosário Vega Huanca da Direção Executiva dos Laboratórios. A correção esteve a cargo do Grupo de Trabalho em Boas Práticas de Laboratório (GT/BPL) no âmbito da Rede Pan-Americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF) durante a Terceira Reunião realizada em Santo Domingo, República Dominicana, de 6 a 10 de março de 2006. A edição foi realizado por José M. Parisi (Secretaria da OPAS/OMS). A versão em português foi realizada no Brasil pelo grupo profissional da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e coordenado por Silvânia Vaz de Melo Mattos, especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública - GGLAS–ANVISA.

INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO EN BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (GT/BPL):
MEMBERS OF WORKING GROUP ON GOOD LABORATORY PRACTICES (GLP/WG):
MEMBROS DO GRUPO DE TRABALHO EM BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO (GT/BPL):

Brasil/Brazil/Brasil:

Reginelena Ferreira da Silva, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)

Chile/Chile/Chile:

María Gloria Olate, Instituto de Salud Pública (ISP), Coordinadora

Estados Unidos/United States of America/Os Estados Unidos da América:

Edwin Toledo, the United States Pharmacopeia (USP)

Jamaica/Jamaica/Jamaica:

Lucette Cargill, the Caribbean Regional Drug Testing Laboratory (CRDTL)

Panamá/Panama/Panamá:

Nilka Guerrero, Instituto Especializado de Análisis (IEA)

Perú/Peru/Peru:

Rosario Vega Huanca, Instituto Nacional de Salud (INS)

SECRETARIADO/SECRETARIAT/SECRETARIA

José M. Parisi, Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud (OPS-OMS), Washington, D.C.

OBSERVADORES/OBSERVERS/OBSERVADORES

Argentina/Argentina/Argentina:

Rubén Szyszkowsky, Universidad de Buenos Aires
Catalina Massa, Universidad de Córdoba

Colombia/Colombia/Colombia:

Rosalba Alzate, Universidad de Antioquia
Carlos Saldarriaga Alzate, Universidad de Antioquia

Estados Unidos/United States of America/ Os Estados Unidos da América:

Antonio Hernández-Cardoso, the United States Pharmacopeia (USP)

Perú/Peru/Peru:

Milagros Real Pérez, Instituto Nacional de Salud (INS)

EDICIÓN/EDITION /EDIÇÃO

Organización Panamericana de la Salud: Oristela Canto, María Luz Pombo, Rocio Ramos, Bola Oyeleye

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas de Laboratorio

Organización Mundial de la Salud
OMS Serie de Informes Técnicos, No. 902, 2002
Informe 36, Anexo 3
Buenas prácticas para Laboratorios
Nacionales de Control Farmacéutico

CONTENIDO

CONSIDERACIONES GENERALES	1
PARTE UNO: GESTIÓN E INFRAESTRUCTURA	3
1. Organización y Gestión	3
2. Sistema de Calidad	3
3. Control de Documentación	5
4. Registros	5
5. Equipos Con Procesadores De Datos	6
6. Personal	6
7. Instalaciones	8
Bodega Central	8
8. Equipos, Instrumentos y Otros Dispositivos	9
PARTE DOS: MATERIALES Y ACONDICIONAMIENTO DE EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y OTROS DISPOSITIVOS	11
9. Archivo de Especificaciones	11
Contenido	11
10. Reactivos	11
Inspección	12
Agua Destilada y Agua Des-Ionizada	12
Almacenamiento	12
11. Materiales de Referencia	13
Registro y Rotulado	13
Registro Central	13
Archivo de Información	13
Inspección	14
12. Calibración, Validación y Verificación de Equipos, Instrumentos y Otros Dispositivos	14
13. Trazabilidad	16
PARTE TRES: PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO	19
14. Ingreso de Muestras	19
Solicitud de Análisis	19
Registro y Rotulado	20
Registro Central	20
Revisión de La Muestra Ingresada	20
Almacenamiento	20
Reenvío para Análisis	20

15. Hoja de Trabajo Analítico	21
Propósito	21
Uso	21
Contenido	21
Selección de las Especificaciones a ser Empleadas	22
Archivo	22
16. Análisis	22
Guías para Efectuar los Métodos de Ensayo	22
17. Evaluación de los Resultados de Ensayos	23
Informe de Análisis	23
Contenido del Informe de Análisis	23
18. Muestras Retenidas	24
 PARTE CUATRO: SEGURIDAD	 25
19. Reglas Generales	25
 APÉNDICE 1 MODELO DE INFORME DE ANÁLISIS PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS, EXCIPIENTES PRODUCTOS FARMACÉUTICOS	 29
APÉNDICE 2 EQUIPAMIENTO PARA LABORATORIOS DE CONTROL FARMACÉUTICO DE PRIMERA ETAPA Y DE TAMAÑO MEDIANO.	31
GLOSARIO	35
REFERENCIAS	39
ENGLISH	
PORTUGUESE	

CONSIDERACIONES GENERALES

El gobierno, normalmente a través de la autoridad reguladora de medicamentos, establece y mantiene un laboratorio de control farmacéutico para efectuar los análisis y ensayos requeridos para asegurar que los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos farmacéuticos cumplan con sus especificaciones de calidad.

A través del proceso de autorización de comercialización, el laboratorio trabaja estrechamente relacionado con la autoridad nacional reguladora de medicamentos. La revisión de los métodos de ensayo para medicamentos recientemente registrados juega un importante rol para asegurar su adecuación al control de calidad y seguridad y requiere de un esfuerzo mayor, ya que también deben ser efectuados los análisis rutinarios de productos farmacéuticos. Algunos países mantienen grandes establecimientos llamados “centros de control de medicamentos” o “institutos de control de medicamentos”.

La importancia de un laboratorio de control farmacéutico para un sistema nacional de control de productos farmacéuticos, ya ha sido delineado en tres guías sobre evaluación de calidad (1-3).

En la mayoría de los países, el laboratorio solamente es responsable por los servicios analíticos y no por la inspección de los productos farmacéuticos. Sin embargo algunos aspectos de inspección son incluidos en esta guía.

Un laboratorio de control farmacéutico gubernamental proporciona soporte efectivo a la autoridad reguladora de medicamentos actuando junto con su servicio de inspección. Los resultados analíticos obtenidos deberían describir exactamente las propiedades de las muestras evaluadas, permitiendo obtener conclusiones correctas acerca de la calidad de cada producto, sirviendo además como una base adecuada para cualquier regulación administrativa y acción legal subsiguiente.

Para garantizar la seguridad al paciente, el rol del laboratorio de control debe estar definido en la legislación general del país, de tal manera que los resultados proporcionados por éste puedan, si es necesario, hacer cumplir la ley y la acción legal.

Para que la calidad de una muestra de producto farmacéutico sea correctamente evaluada: la presentación de la muestra al laboratorio, elegida en conformidad con exigencias nacionales, debe ser acompañada por una declaración de la razón por la cual ha sido solicitado el análisis; el análisis debe ser correctamente planificado y meticulosamente ejecutado; los resultados deben ser evaluados competentemente para determinar si la muestra cumple con las especificaciones de calidad u otros criterios pertinentes.

Se requiere de documentación precisa para hacer cada operación lo más simple y lo menos ambigua posible (ver también Parte Uno, sección 2.1).

Esta guía entrega recomendaciones sobre el análisis de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos farmacéuticos. Se tienen consideraciones particulares para países con recursos limitados que desean establecer un laboratorio gubernamental de control farmacéutico, habiéndolo modernizado recientemente o planeando hacerlo.

Muchas de las recomendaciones son también pertinentes para los ensayos de control de calidad de los fabricantes, los cuales comúnmente realizan análisis repetitivos de muestras de ingredientes farmacéuticos activos o de un número limitado de productos farmacéuticos, mientras que teóricamente, los laboratorios de control gubernamental tienen que tratar con todos los productos del mercado y por lo tanto tienen que usar una amplia variedad de métodos de ensayo.

Se debe poner especial atención para asegurar el correcto y eficiente funcionamiento del laboratorio. La planificación y los presupuestos deben asegurar la disponibilidad de los recursos necesarios para el mantenimiento del laboratorio, la adecuada infraestructura y el suministro de energía. Los medios y procedimientos deben estar implementados (en caso de problemas imprevistos de suministros) para asegurar que el laboratorio pueda continuar sus actividades.

El laboratorio debería estar apropiadamente equipado para responder a todas las demandas razonables.

PARTE UNO: GESTIÓN E INFRAESTRUCTURA

1. ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN

1.1. El laboratorio o la organización de la cual forma parte, debe ser una entidad legalmente autorizada para funcionar y legalmente responsable.

1.2. El laboratorio debe estar organizado y operar de manera de cumplir con los requerimientos señalados en esta Guía.

1.3.- El laboratorio debe:

(a) tener personal directivo y técnico con la autoridad y recursos necesarios para desempeñar sus obligaciones e identificar la ocurrencia de desviaciones respecto del sistema de calidad o de los procedimientos para efectuar los ensayos y /o calibraciones, validación y verificación, e iniciar acciones para prevenir o minimizar tales desviaciones;

(b) contar con las medidas para asegurar que su gerencia y personal no están sujetos a presiones comerciales, políticas, financieras u otras, o conflictos de interés, que puedan afectar adversamente la calidad de su trabajo;

(c) definir con la ayuda de organigramas, la organización y estructura de gestión del laboratorio, su lugar en cualquier organización matriz, tal como el ministerio o la autoridad reguladora de medicamentos y las relaciones entre la gestión, las operaciones técnicas, los servicios de apoyo y el sistema de calidad;

(d) especificar la responsabilidad, autoridad e interrelaciones de todo el personal que gestiona, ejecuta o verifica el trabajo, lo cual afecte la calidad de los ensayos y /o calibraciones, validaciones y verificaciones;

(e) proporcionar supervisión adecuada al grupo de trabajo, incluyendo personas en entrenamiento, por personas familiarizadas con los ensayos y /o calibraciones, validación y verificación de métodos y procedimientos, así como con sus objetivos y evaluación de resultados;

(f) tener un jefe técnico que tenga la responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio;

(g) tener procedimientos apropiados de seguridad (ver Parte Cuatro).

1.4.- El laboratorio, ya sea pequeño (sin sub-unidades) o grande (y posiblemente dividido en sub-unidades) debe tener un registro central con las siguientes funciones:

recibir, distribuir y supervisar el envío de las muestras a las unidades específicas;

guardar los registros de todas las muestras entrantes y documentos acompañantes;

asegurar la asignación precisa de responsabilidades, particularmente en la designación de unidades específicas para tipos particulares de productos farmacéuticos;

mantener un archivo de especificaciones (ver Parte Dos, sección 9) conteniendo una colección de datos actualizados de todas las especificaciones de calidad y documentos relacionados;

1.5.- En un laboratorio grande, se debe garantizar la comunicación y coordinación del personal implicado en los ensayos de la misma muestra en las diferentes unidades.

2. SISTEMA DE CALIDAD

2.1. La gerencia del laboratorio establece, implementa y mantiene un sistema de calidad apropiado al alcance de sus actividades, incluyendo el tipo, rango y volumen de los ensayos y /o calibraciones, y actividades de validación y verificación acometidas. La gerencia del laboratorio debe describir sus políticas, sistemas, programas, procedimientos e instrucciones en la extensión necesaria que permita al laboratorio asegurar la

calidad de los resultados que genera. La documentación usada en este sistema de calidad debe ser comunicada a, estar disponible para y ser entendida e implementada por, el personal apropiado. Los elementos de este sistema deben estar documentados en un manual de calidad, disponible al personal del laboratorio, el cual debe ser mantenido y actualizado por un miembro responsable nominado del personal del laboratorio. El manual de calidad debe contener como mínimo:

- (a) la estructura del laboratorio (organigrama);
- (b) las actividades operacionales y funcionales pertenecientes a la calidad, de manera que cada persona involucrada conozca la extensión y los límites de sus responsabilidades;
- (c) los procedimientos generales de aseguramiento de calidad interna;
- (d) las referencias de procedimientos específicos de aseguramiento de calidad para cada ensayo;
- (e) información sobre participación en programas apropiados de pruebas de mejoramiento, uso de material de referencia, etc.;
- (f) pormenores de medidas satisfactorias para la retroalimentación y acciones correctivas cuando se detecten discrepancias en los ensayos;
- (g) procedimiento para tratar reclamos;
- (h) diagrama de flujo para las muestras;
- (i) pormenores de auditorías y revisión del sistema de calidad;
- (j) información sobre las calificaciones apropiadas que debe poseer el personal;
- (k) información sobre el entrenamiento inicial y en servicio del personal;
- (l) una declaración de la política de calidad, incluyendo al menos lo siguiente:
 - (i) una declaración de las intenciones de la gerencia del laboratorio respecto al estándar de servicio que proporcionará;
 - (ii) el propósito del sistema de calidad;
 - (iii) el compromiso de la gerencia con una buena práctica profesional y calidad de los ensayos, calibración, validación y verificación, como servicio a sus clientes;
 - (iv) el compromiso de la gerencia con el cumplimiento del contenido de esta guía;
 - (v) el requisito de que todo el personal relacionado con los ensayos y actividades de calibración dentro del laboratorio esté familiarizado con la documentación de calidad y la implementación de las políticas y procedimientos en su trabajo.

2.2. El sistema de calidad debe ser revisado sistemática y periódicamente (auditorías internas y externas) por, o a nombre de, la gerencia para asegurar la efectividad continua de las mejoras y aplicar cualquier medida correctiva necesaria. Tales revisiones deben ser registradas, junto con los pormenores de cualquier acción correctiva tomada.

2.3.-La gerencia debe nombrar un miembro del personal como Gerente de Calidad, quien independientemente de otras obligaciones y responsabilidades, debería tener responsabilidades y autoridad definidas para asegurar que el sistema de calidad sea implementado y ejecutado todo el tiempo. El gerente de calidad debe tener acceso directo al nivel más alto de la gerencia donde se toman las decisiones sobre las políticas o los recursos del laboratorio.

3. CONTROL DE DOCUMENTACIÓN

3.1. La documentación es una parte esencial del sistema de calidad. El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para controlar y revisar todos los documentos (generados internamente como provenientes de fuentes externas) que forman parte de la documentación de calidad.

4. REGISTROS

4.1.- El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para la identificación, colección, indexación, recuperación, almacenamiento, mantenimiento y disposición de y acceso a, toda la documentación de calidad y registros técnicos.

4.2.- Todas las observaciones originales, cálculos y datos derivados, calibraciones, registros de validación y verificación, etc. y resultados finales deben ser conservados como registros, por un período apropiado de tiempo en conformidad con las regulaciones nacionales. Idealmente ellos debieran ser mantenidos por todo el periodo de tiempo que el producto farmacéutico respectivo está en el mercado. Los registros de cada ensayo deben contener la información suficiente que permita repetir el ensayo. Los registros deben incluir la identidad del personal involucrado en el muestreo, preparación y análisis de las muestras. Los registros de las muestras a ser usados en procedimientos legales, deberían ser conservados de acuerdo a los requerimientos legales aplicables a ellos.

4.3.- Todos los registros deben ser legibles, rápidamente recuperables, almacenados y retenidos, usando dependencias que proporcionen un medio ambiente adecuado que prevenga modificaciones, daño o deterioro y/o pérdida. Las condiciones bajo las cuales todos los registros originales son almacenados deben ser tales que aseguren su seguridad y confidencialidad. Los registros de calidad deben incluir informes de auditorías internas (y externas si son realizadas) y revisiones de gerencia, incluyendo registros de posibles acciones correctivas y preventivas.

4.4.- Se requieren procedimientos operativos estandarizados escritos y autorizados (POEs), incluyendo, pero no limitado a, instrucciones para operaciones administrativas y técnicas, tales como.

- (a) la compra y recepción de los envíos de materiales (ej. muestras, materiales de referencia, reactivos);
- (b) la rotulación interna, cuarentena y almacenamiento de materiales;
- (c) la instalación adecuada de cada instrumento y parte de los equipos;
- (d) muestreo e inspección;
- (e) el análisis de materiales, con las descripciones de los métodos y equipos usados;
- (f) la calificación de equipos;
- (g) la calibración de aparatos analíticos;
- (h) mantenimiento, limpieza y sanitización;
- (i) medidas de seguridad;
- (j) acciones relativas a materias personales, incluyendo calificaciones, entrenamiento, vestuario e higiene;
- (k) monitoreo ambiental;
- (l) la preparación y control de materiales de referencia.

5. EQUIPOS CON PROCESADORES DE DATOS

5.1.-Para computadores, equipos automatizados o equipos de calibración, y para la recolección, proceso, registro, informe, almacenamiento o recuperación de datos de ensayo y /o calibración, el laboratorio debe asegurar que:

- (a) los cálculos y la transferencia de datos están sistemáticamente sujetos a verificaciones apropiadas;
- (b) el programa computacional desarrollado por el usuario está documentado con el suficiente detalle y apropiadamente validado o verificado, como sea adecuado para el uso;
- (c) se han establecido e implementado procedimientos para proteger la integridad de los datos. Tales procedimientos deben incluir, pero no estar limitados a, medidas para asegurar la integridad y confidencialidad de los datos de entrada o recolección y el almacenamiento, transmisión y procesamiento de los datos;
- (d) los computadores y equipos automatizados son mantenidos para que funcionen correctamente y están provistos con las condiciones ambientales y operativas necesarias para asegurar la integridad de los datos de ensayo y calibración;
- (e) se han establecido e implementado procedimientos para hacer, documentar y controlar los cambios a la información mantenida en sistemas computarizados y
- f) existen procedimientos para proteger y mantener los respaldos de los datos de computadores u otros medios (ej. cintas magnéticas, diskettes y CD-roms) todo el tiempo, y para prevenir el acceso no autorizado o las enmiendas de los datos.

6. PERSONAL

6.1.-El laboratorio debe tener personal suficiente con la educación, entrenamiento, conocimiento técnico y experiencia necesarias para las funciones asignadas. Ellos deberían estar libres de cualquier conflicto de interés y no sujetos a presiones, que pudieran interferir con la calidad de los resultados.

6.2.- La gerencia del laboratorio debe asegurar la competencia de todas las personas que operan equipos específicos, instrumentos u otros dispositivos, y que realizan ensayos y /o calibraciones, validaciones o verificaciones. Sus obligaciones también incluyen la evaluación de resultados como también la firma de los informes (ver Apéndice 1) y certificados de calibración.

6.3.- El personal en entrenamiento debe ser supervisado apropiadamente, recomendándose una evaluación formal después del entrenamiento. El personal que realiza tareas específicas debe ser calificado apropiadamente en términos de su educación, entrenamiento, experiencia y /o habilidades demostradas, como se requiera.

6.4.- El personal del laboratorio debe estar empleado en forma permanente o estar bajo contrato. El laboratorio debe asegurar que el personal técnico adicional y de apoyo clave bajo contrato, sea supervisado, sea suficientemente competente y esté motivado, y que su trabajo esté en concordancia con las buenas prácticas del laboratorio.

6.5.- El laboratorio debe mantener descripciones de cargo vigentes para directivos, técnicos y personal clave involucrado en los ensayos, y/o calibraciones, validaciones y verificaciones. También debe mantener registros de todo el personal técnico, incluyendo aquellos bajo contrato, describiendo sus áreas de competencia, calificaciones educacionales y profesionales, entrenamiento, habilidades y experiencia. Esta información debe estar rápidamente disponible y debe incluir la fecha en la cual la autorización y /o competencia fue confirmada. También se debe señalar el criterio sobre el cual se basó la autorización, junto con el nombre de la autoridad que la confirmó

6.6. El laboratorio debe tener el siguiente personal directivo y técnico:

(a) un jefe de laboratorio (supervisor), quien debe tener un alto nivel profesional con extensa experiencia en el análisis de productos farmacéuticos y gestión de laboratorio, en laboratorios de control farmacéutico del sector regulador o de la industria. El jefe de laboratorio también tiene la responsabilidad final de recomendar cualquier acción reguladora en el caso de no cumplimiento de una muestra analizada.

La función de esta persona es asegurar que:

(i) todos los miembros claves del laboratorio tengan la competencia y grados de acuerdo a sus responsabilidades;

(ii) se analizan periódicamente muestras estándares;

(iii) se revisan periódicamente la adecuación del personal existente, y los procedimientos de gestión y entrenamiento;

(iv) se desarrollan procedimientos de auto-chequeo para operarios de instrumentos;

(v) se preparan programas regulares de entrenamiento en servicio, para actualizar y mejorar las habilidades tanto del personal profesional como técnico;

(vi) el resguardo seguro de cualquier narcótico (ver Parte Uno, sección 7.10- 7.12) mantenido en el lugar de trabajo, está bajo la supervisión de una persona autorizada;

b) un jefe de registro central, quien debe tener amplia experiencia en el análisis de productos farmacéuticos y ser responsable de:

(i) recibir y mantener los registros de todas las muestras entrantes y los documentos acompañantes;

(ii) supervisar el envío de las muestras a las unidades específicas relacionadas;

(iii) monitorear el progreso de los análisis y el despacho de los informes terminados (ver Parte Uno, sección 1.4);

(iv) si es necesario, cotejar y evaluar los resultados de los ensayos para cada análisis.

(c) analistas, quienes deben estar graduados en farmacia, química analítica, microbiología u otras materias pertinentes con el requisito de conocimiento, destreza y habilidad para ejecutar adecuadamente las tareas asignadas por los directivos y para supervisar al personal técnico;

(d) personal técnico, quienes debieran tener diplomas en sus materias, otorgados por escuelas técnicas o vocacionales;

(e) un bodeguero (ver Parte Dos, sección 10.13) responsable de mantener la bodega central, quien debe tener la competencia apropiada y estar entrenado para manejar reactivos y materiales con el cuidado y seguridad necesarios;

(f) un gerente de calidad (ver Parte Uno, sección 2.3).

6.7.- En grandes laboratorios con sub-unidades, es necesario el siguiente personal adicional:

(a) jefes de las diferentes sub-unidades;

(b) un coordinador del material de referencia (ver Parte Dos, sección 11.8)

6.8.-A mayor rutina de análisis efectuados mayor es la proporción de técnicos requeridos. El trabajo no rutinario y particularmente la revisión de métodos de ensayo para drogas recientemente registradas, requiere de una alta proporción de especialistas altamente calificados. En general, la relación técnico/analista en un ambiente rutinario de análisis es de 3:1 en una unidad química o fisicoquímica y de 5:2 en un laboratorio biológico o microbiológico.

7. INSTALACIONES

7.1.- El laboratorio debería ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados. En el diseño deberían ser considerados requerimientos de seguridad (ver Parte Cuatro).

7.2.- El diseño del laboratorio debiera ser tal que proporcione un adecuado grado de separación de cualquier actividad que pudiera interferir con la conducta propia de cada estudio.

7.3.- El laboratorio debería tener un número suficiente de salas o áreas para asegurar que los sistemas de ensayos están aislados unos de otros.

7.4.- Las instalaciones deben tener revisiones adecuadas y equipamiento de seguridad. Se debería disponer de las Fuentes e energía necesarias; si la línea de voltaje es variable deberían instalarse estabilizadores de voltaje adecuados.

7.5.- Se debería disponer de áreas o salas de almacenamiento, como sea necesario, convenientemente ubicadas para suministros y materiales. Estas salas deberían estar separadas de aquellas áreas que alojan los sistemas de ensayos y provistas de adecuada protección contra infestación, contaminación y/o deterioro.

7.6.- Para prevenir la contaminación y/o confusiones, se debería disponer de áreas o salas separadas para la recepción y almacenamiento de los ítems de ensayo y de referencia, como también para la mezcla de los ítems de ensayo con un excipiente.

7.7.- Las salas o áreas de almacenamiento para los ítems de ensayo deberían estar separadas de aquellas que contienen los sistemas de ensayo. Ellas deberían estar construidas en forma tal que preserve la identidad, concentración, pureza y estabilidad del ítem de ensayo, y asegurar el almacenamiento seguro de sustancias peligrosas. Todas las áreas de almacenamiento deben estar ubicadas y equipadas en conformidad con las regulaciones de incendios. Por razones de seguridad y para reducir la contaminación del ambiente del laboratorio, los reactivos inflamables, fumantes y ácidos y bases concentrados, aminos volátiles, etc., nunca deben ser mantenidos en el laboratorio sin una buena razón.

BODEGA CENTRAL

7.8.- Se debe mantener un almacenamiento central con dependencias separadas para el almacenamiento seguro de muestras, muestras retenidas (ver Parte Tres, sección 18) reactivos, accesorios de laboratorio (ver Parte Dos, sección 10.12-10.14) y materiales de referencia (ver parte Dos, sección 11). Las dependencias de almacenamiento deben estar equipadas para almacenar material, si es necesario, bajo refrigeración y aseguradas con llave. El acceso debe estar restringido al personal autorizado.

7.9.- La bodega central debería estar organizada de tal forma que permita acomodar muestras entrantes y salientes, reactivos, equipos, instrumentos y otros dispositivos.

7.10.- Se deben redactar e implementar rigurosamente regulaciones de seguridad apropiadas dondequiera que se almacenen o usen reactivos tóxicos o inflamables.

7.11.- Los reactivos sujetos a regulaciones de venenos o sustancias controladas narcóticas y psicotrópicas deben ser marcadas claramente como "Veneno". Ellas deben ser mantenidas separadamente de otros reactivos en gabinetes con llave.

7.12.- El miembro del personal designado como responsable, debe mantener un registro de estas sustancias. Los jefes de cada unidad deben aceptar la responsabilidad personal por la tenencia segura de estos reactivos mantenidos en el lugar de trabajo (ver Parte Uno, sección 6.6.)

7.13.- Se deberían proporcionar dependencias para archivos, para asegurar el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos (generados internamente o de fuentes externas), muestras de los ítems de ensayo y especímenes. El diseño y condiciones de las dependencias de archivos deberían ser tales que protejan el contenido de un deterioro prematuro. El acceso a los archivos debe estar restringido al personal autorizado.

7.14.- El manejo y disposición de los desechos debería ser efectuado de tal forma que no exponga la integridad de los estudios ni el medio ambiente. Se debería disponer de dependencias apropiadas para la recolección, almacenamiento y disposición de los desechos, como también de los medios de descontaminación, donde sea aplicable y el transporte.

7.15.- El medio ambiente en el cual se realizan los ensayos debe ser tal que no invalide los resultados de los ensayos o afecte en forma adversa la exactitud requerida para las mediciones. Esto se aplica particularmente en los lugares que no son instalaciones permanentes del laboratorio. Las instalaciones de ensayos deben estar protegidas, como se requiera, de condiciones tales como calor, frío, polvo, humedad, vapor, ruido, vibración, y disturbios electromagnéticos o interferencias. Se deben instalar monitores ambientales, si es requerido por la naturaleza del ensayo. El acceso a, y el uso de todas las áreas de ensayo deben estar controladas y limitadas al mínimo necesario para el propósito asignado. Las personas externas al laboratorio deben cumplir con las condiciones de control de entrada. Se deben tomar medidas adecuadas para asegurar el buen comportamiento habitual en los laboratorios de ensayo.

8. EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y OTROS DISPOSITIVOS

8.1.- Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados y mantenidos de acuerdo a lo requerido por las operaciones realizadas en el medio ambiente local. El usuario debería comprar los equipos a un representante capaz de proporcionar soporte técnico completo y mantenimiento cuando sea necesario. La documentación debería estar escrita en el idioma empleado en el laboratorio.

8.2.- Para asegurar muestreos y mediciones apropiadas, el laboratorio debe tener los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones (incluyendo la preparación de los ítems de ensayo y/o calibración y el proceso y análisis de los datos de ensayo y/o calibración). En Apéndice 2 se señala como guía, un listado de equipamiento básico, instrumentos y otros dispositivos.

8.3.- Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados en el muestreo, deben cumplir con los requerimientos del laboratorio y las especificaciones estándares pertinentes, como también estar verificados y /o calibrados (ver Parte Dos, sección 12).

PARTE DOS: MATERIALES Y ACONDICIONAMIENTO DE EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y OTROS DISPOSITIVOS

9. ARCHIVO DE ESPECIFICACIONES

9.1.-Se recomienda que todo laboratorio de control farmacéutico tenga un archivo de especificaciones. Conforme con la legislación nacional, se deberían mantener versiones actualizadas de todas las especificaciones necesarias, según se describe en las farmacopeas o en los documentos de registro de los fabricantes. Todas las actualizaciones y correcciones deben ser anotadas en los volúmenes principales de las farmacopeas para prevenir el uso de secciones obsoletas. Páginas adicionales o de reemplazo en publicaciones de hojas removibles deben ser insertadas inmediatamente una vez recibidas, y eliminadas las páginas que ya no son válidas. Se debe disponer del número adecuado de suplementos y apéndices.

CONTENIDO

9.2.- El archivo de especificaciones debe contener:

(a) una lista de todas las farmacopeas del laboratorio;

(b) un archivo de especificaciones de calidad no farmacopeicas para medicamentos analizados de acuerdo a especificaciones establecidas ya sea por el fabricante o por el mismo laboratorio y aprobadas por la autoridad responsable del control de productos farmacéuticos. En este archivo cada entrada debe estar numerada y fechada de manera tal que la última versión pueda ser fácilmente reconocida. Además, la versión en el archivo (copia maestra) debe tener la fecha de aprobación por la autoridad de registro nacional o la unidad específica y contener cualquier otra información pertinente a la condición de especificación de calidad. Todas las correcciones posteriores o cambios deben ser registrados en la copia maestra y endosada con el nombre y firma de la persona responsable y la fecha. Se debería generar un documento corregido tan pronto como sea posible.

9.3.-Las copias maestras de los documentos no deberían ser retiradas del archivo. Las fotocopias deben ser controladas para el uso del laboratorio.

9.4.-Las especificaciones del fabricante son de propiedad de la compañía respectiva. Ellas a menudo están disponibles a los gobiernos, estrictamente para propósitos de evaluación para la autorización de comercialización. El laboratorio de control farmacéutico puede negociar su entrega por los fabricantes o aun, en algunos casos, desarrollar especificaciones independientes. Los laboratorios nacionales pueden ser consultados rutinariamente para dar su opinión sobre las especificaciones de cada producto farmacéutico recientemente introducido, antes de ser autorizado para su mercadeo por la autoridad reguladora.

9.5.- En un laboratorio grande, el supervisor del archivo de especificaciones proporcionará servicio de documentación y será responsable de:

(a) actualizar todas las farmacopeas, incluyendo la inserción de suplementos, apéndices y descripciones de medidas correctivas usadas en el laboratorio;

(b) mantener un archivo de especificaciones para todos los medicamentos autorizados para la comercialización dentro del país respectivo.

10. REACTIVOS

10.1.- Todos los reactivos y químicos, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y análisis, deben ser de calidad apropiada.

10.2.- Los reactivos deben comprarse a fabricantes o vendedores de prestigio y deben estar acompañados por el certificado de análisis. En algunos casos, tendrá que establecerse un listado de proveedores pre-calificados.

10.3. Para la preparación de reactivos en el laboratorio:

-
- (a) la responsabilidad de esta tarea debe estar claramente especificada en la descripción de cargo de la persona designada para realizarla;
 - (b) cuando estén disponibles, los procedimientos a seguir deben estar en conformidad con lo publicado en farmacopeas u otros estándares. Se deberían conservar los registros de la preparación y estandarización de las soluciones volumétricas.

10.4.- Los rótulos de todos los reactivos deben especificar claramente:

- (a) los contenidos, el fabricante, la fecha de recepción y, cuando sea apropiado, la concentración, factor de estandarización, expiración y condiciones de almacenamiento. Los rótulos de reactivos preparados en el laboratorio deben establecer la fecha de preparación y el nombre e iniciales del técnico responsable.
- (b) Las soluciones volumétricas preparadas por dilución, deben llevar el nombre del fabricante del reactivo original, la fecha de preparación, la fecha de estandarización, el factor de dilución, y el nombre del técnico responsable.

10.5.-En el transporte y fraccionamiento de reactivos:

- (a) ellos no se deben mover innecesariamente desde una unidad a otra.
- (b) siempre que sea posible, ellos deben transportarse en los envases originales.
- (c) cuando sea necesario el fraccionamiento, se deben usar envases escrupulosamente limpios y completamente rotulados.

INSPECCIÓN

10.6.- Todos los envases de reactivos deben ser inspeccionados para asegurar que los sellos se encuentran intactos cuando ellos son liberados desde la bodega central y distribuidos a las unidades.

10.7.- Estas inspecciones deben ser registradas sobre el rótulo, junto con la fecha y el nombre e iniciales de la persona responsable.

10.8.- Se deberían rechazar los reactivos que parezcan haber sido adulterados. Sin embargo, este requisito puede ser excepcionalmente omitido si la identidad y la pureza del reactivo respectivo puede ser confirmada por ensayo.

AGUA DESTILADA Y AGUA DES-IONIZADA

10.9.- El agua debería ser considerada como un reactivo

10.10.- Se deben tomar precauciones para evitar contaminación durante su suministro, almacenamiento y distribución.

10.11.-Las existencias deben ser verificadas regularmente para asegurar el cumplimiento con los requisitos de farmacopeas u otros requerimientos oficiales de calidad.

ALMACENAMIENTO

10.12.- Las existencias de reactivos deben ser mantenidas en un almacén central bajo condiciones de almacenamiento apropiadas. El almacén debe mantener un suministro de botellas limpias, viales, cucharas, embudos y rótulos, como sea requerido, para dispensar reactivos desde envases grandes a pequeños. Puede necesitarse de equipo especial para la transferencia de grandes volúmenes de líquidos corrosivos.

10.13.- El responsable debe vigilar el almacén y su inventario y anotar la fecha de expiración de los químicos y reactivos. Podría ser necesario entrenamiento en el manejo de químicos con el cuidado y seguridad requeridos.

10.14.-El laboratorio debe proveer salas o áreas separadas para el almacenamiento de sustancias inflamables, fumantes y ácidos y bases concentradas, aminas volátiles y otros reactivos tales como ácido clorhídrico, ácido

nítrico, amoníaco y bromuro. Materiales auto inflamables tales como sodio y potasio metálicos, deben ser almacenados separadamente.

11. MATERIALES DE REFERENCIA

11.1.-Materiales de referencia (8, 9) (ej. sustancias de referencia oficiales y preparaciones de referencia, materiales de referencia secundarios y materiales no oficiales preparados en el laboratorio como estándares de trabajo) son necesarios para el ensayo y/o calibración, validación o verificación de una muestra o de equipos, instrumentos u otros dispositivos.

REGISTRO Y ROTULADO

11.2.- Se debe asignar un número de identificación a todo material de referencia, ya sea recientemente recibido o preparado en el laboratorio.

11.3.- Para cada lote nuevo se debe asignar un nuevo número de identificación.

11.4.- Este número debe ser marcado sobre cada vial del material.

11.5.- El número de identificación debe ser citado en la hoja de trabajo analítico, cada vez que el material sea usado (ver Parte Tres, sección 15.5)

REGISTRO CENTRAL

11.6.- Los pormenores concernientes a todos los materiales de referencia requeridos son recopilados en un registro central, el cual puede ser un cuaderno de registro, un cardes o un equipo procesador de datos.

11.7.-El registro central debe proporcionar la siguiente información:

(a) el número de identificación del material;

(b) una descripción precisa del material;

(c) el origen;

(d) la fecha de recepción;

(e) la designación del lote u otro código de identificación;

(f) el uso previsto del material (ej. como un material de referencia infrarrojo, como un material de referencia de impurezas para cromatografía en capa delgada, etc.);

(g) el lugar de almacenamiento en el laboratorio y cualquier condición de almacenamiento especial;

(h) cualquier información adicional necesaria (ej. resultados de inspecciones).

11.8.- Se deben especificar las funciones de la persona que actúe como coordinador del material de referencia en un laboratorio grande (ver Parte Uno, sección 6.7) Esta persona es responsable de mantener los materiales de referencia en el registro central.

11.9.- Se puede necesitar de una unidad separada para materiales de referencia, la cual realizaría todas las obligaciones del coordinador, si se requiere que el laboratorio nacional de medicamentos establezca los materiales de referencia a ser usados por otras instituciones o por los fabricantes de productos farmacéuticos.

ARCHIVO DE INFORMACIÓN

11.10.-Además del registro central, se debe mantener un archivo con toda la información sobre las propiedades de cada material de referencia.

11.11.-Para estándares de trabajo preparados en el laboratorio, el archivo debe incluir los resultados de todos los ensayos y verificaciones empleadas para establecer el estándar. Estos deben llevar las iniciales del analista responsable.

INSPECCIÓN

11.12.-Todos los materiales de referencia deben ser inspeccionados a intervalos regulares para asegurar que no ha ocurrido deterioro y que las condiciones de almacenamiento son apropiadas para los materiales respectivos.

11.13.- Los resultados de estas inspecciones deben ser registradas en el registro central y /o en el archivo de información y llevar las iniciales del analista responsable.

11.14.- Pormenores adicionales sobre el manejo y almacenamiento de materiales de referencia se señalan en las guías generales para el establecimiento, mantenimiento y distribución de materiales de referencia (8). En el secretariado de la OMS está disponible una recopilación actualizada de sustancias de referencia, nacionales, regionales e internacionales.

12. CALIBRACIÓN, VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN DE EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y OTROS DISPOSITIVOS

12.1.- Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos usados para medir las propiedades físicas de las sustancias deben ser regularmente calibrados, validados y verificados.

12.2.-Se deben establecer procedimientos específicos para cada tipo de equipo, instrumento u otro dispositivo, considerando la extensión de uso de cada uno, para ser verificados y calibrados a intervalos regulares de acuerdo al POE.

Por ejemplo:

(a) los pHmetros son verificados con soluciones tampón estándares certificados al menos una vez al día.

(b) los espectrofotómetros infrarrojos requieren de verificación al menos una vez al día y de calibración a intervalos regulares.

12.3.- Solamente el personal autorizado debería operar los equipos, instrumentos y otros dispositivos. Las instrucciones actualizadas sobre el uso, mantenimiento, verificación y calibración de los equipos, instrumentos y dispositivos (incluyendo cualquier manual pertinente del fabricante) deben estar rápidamente disponibles para el uso por el personal apropiado del laboratorio (ej. una copia de estas instrucciones debería estar puesta al lado de cada aparato, junto con un plan de las fechas de verificación y/o calibración). Los resultados de las verificaciones deben ser registrados en una carta de control, formando la base para determinar el tiempo al cual se hará la calibración.

12.4.-Cada parte del equipo, instrumento o dispositivo usado para ensayo, verificación y calibración debe, cuando sea factible, tener identificación única.

12.5.- Se deben mantener los registros de cada parte del equipo, instrumento u otro dispositivo usado para efectuar los ensayos, verificaciones y /o calibraciones.
Los registros deben incluir al menos lo siguiente:

(a) la identidad del equipo, instrumento u otro dispositivo;

(b) el nombre del fabricante, la identificación del tipo, número de serie u otra identificación única;

(c) la verificación y/o calibración requerida para cumplir con las especificaciones;

(d) la ubicación actual, cuando corresponda;

(e) las instrucciones del fabricante si están disponibles, o una referencia de su ubicación

(f) las fechas, resultados y copias de informes, verificaciones y certificados de todas las calibraciones, ajustes, criterios de aceptación y la fecha exacta de la próxima verificación y/o calibración.

(g) el mantenimiento efectuado a la fecha y el plan de mantenimiento;

(h) la historia de cualquier daño, mal funcionamiento, modificación o reparación.

También se recomienda conservar los registros y observaciones adicionales hechas al momento de haber usado los equipos, instrumentos o dispositivos.

12.6.-Para prevenir la contaminación o deterioro, el laboratorio debe efectuar verificaciones sistemáticas, especificar procedimientos y tener un plan establecido para el manejo seguro, transporte, almacenamiento, uso y mantenimiento de equipos de medición, de manera de asegurar su funcionamiento correcto.

12.7.- Se deben establecer procedimientos de mantenimiento (se debe realizar un servicio regular por un equipo de especialistas en mantenimiento interno o externo, cuando sea posible).

12.8.- Equipos, instrumentos o dispositivos que hayan sido sometidos a sobrecarga o mala manipulación, que entreguen resultados sospechosos o que hayan demostrado estar defectuosos o fuera de los límites especificados, deben ser puestos fuera de servicio y claramente rotulados o marcados. Siempre que sea posible, ellos no deben ser usados hasta que hayan sido reparados y demostrado mediante calibración o ensayo, que funcionan correctamente.

12.9.- Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos bajo el control del laboratorio y que requieran calibración, deben ser rotulados, codificados o identificados de alguna manera, que permita indicar su condición de calibración y la fecha de re calibración.

12.10.- Cuando los equipos, instrumentos u otros dispositivos están fuera del control directo del laboratorio por un cierto periodo de tiempo, el laboratorio debe asegurar que se verifique el funcionamiento y estado de calibración y se demuestre que son satisfactorios antes de que ellos sean devueltos al servicio.

12.11.-Dependiendo de los tipos de equipos analíticos, instrumentos y otros dispositivos empleados, su fragilidad, la extensión de uso, y la destreza requerida para operarlos, ellos pueden ser:

(a) agrupados juntos;

(b) dispersos entre las diferentes unidades;

(c) protegidos de estados extremos de humedad o temperatura en un área especialmente designada;

(d) adecuadamente protegidos para resistir la corrosión;

(e) protegidos contra el crecimiento de mohos y hongos

12.12. Guías adicionales

(a) en la Farmacopea Internacional (10) se señalan procedimientos para la verificación y calibración de refractómetros, termómetros usados en las determinaciones de temperaturas de fusión, y potenciómetros usados para la determinación de pH, junto con métodos para verificar la confiabilidad de las escalas de espectrofotómetros ultravioleta e infrarrojo y espectrofluorómetros.

(b) guías para la validación de procedimientos analíticos usados en el examen de los atributos químicos y fisicoquímicos de materiales farmacéuticos son proporcionadas en el Anexo 5 del informe 32 del "Comité de expertos en especificaciones para preparados farmacéuticos," de la OMS (11) .También se dispone de otras guías (12).

13. TRAZABILIDAD

13.1.- La trazabilidad pretende asegurar que los resultados de las mediciones de un laboratorio usando procedimientos de bajo orden metrológico son reproducibles y científicamente aceptables en referencia a un denominador consensuado internacionalmente por medio de un procedimiento de referencia del más alto orden metrológico y /o material de referencia primario. Se deben conocer las especificidades analíticas de cada procedimiento de medición y del material de referencia que se utiliza para asegurar la trazabilidad. Se debe preparar un protocolo de transferencia, junto con una descripción detallada de la cadena de trazabilidad, incluyendo los procedimientos de medición y materiales de referencia empleados a todos los niveles. El protocolo debe ser ejecutado meticulosamente para asegurar la reproducibilidad de los resultados.

13.2.- La trazabilidad considera el hecho de que la validez de las investigaciones del laboratorio está limitada por incertidumbres. Se aplica a procedimientos de medición como también a los materiales de referencia usados para la calibración de tales procedimientos.

13.3.- Para la mayoría de los ensayos se han desarrollado una variedad de procedimientos de medición, que permiten cumplir con los requerimientos del propósito deseado del análisis.

13.4.- Se encuentran disponibles procedimientos de medición tanto cuantitativos como cualitativos (8).

13.5.- Los procedimientos de medición cuantitativos entregan resultados numéricos que varían en términos de su precisión, exactitud y en la sensibilidad y selectividad analítica de la medición. Se puede establecer un orden jerárquico de procedimientos sobre la base de la exactitud de la medición, como sigue:

(a) Procedimientos de medición del más alto orden metrológico (procedimientos de medición de referencia primarios). Estos son usados para medir cuantitativamente una estructura fisicoquímica conocida, con un error despreciable (sesgo). El resultado obtenido por el uso de tal procedimiento, al cual algunos expertos se refieren como a un método definitivo, es el más cercano al “valor verdadero” (ejemplos incluyen pesada, cromatografía gaseosa – espectrometría de masas y técnicas de dilución isotópica)

(b) Procedimientos de medición de referencia (procedimientos de medición de referencia secundarios). La exactitud de tales procedimientos es evaluada por:

(i) comparación de los resultados de la medición con los obtenidos por un procedimiento de medición del más alto orden metrológico;

(ii) calibración con un material de referencia internacional con un valor asignado en unidades arbitrarias;

(iii) calibración con un material de referencia primario (ej. una Sustancia de Referencia Química Internacional) (ejemplos incluyen fotometría de llama, espectroscopia de absorción atómica y métodos de ensayo);

(c) Procedimiento de medición de rutina (procedimiento de medición elegido). Este mide con la suficiente confiabilidad y practicidad para el propósito deseado. Se debería conocer la extensión de cualquier desviación sistemática de los resultados respecto al valor verdadero.

13.6.- Los procedimientos de medición “semi cuantitativos” entregan resultados menos exactos y menos precisos que aquellos obtenidos en mediciones cuantitativas. Tales procedimientos miden una cantidad en intervalos discretos de concentración. En las farmacopeas estos ensayos son mencionados como “ensayos límite”. Ellos comparan la respuesta de la sustancia en ensayo con la de la sustancia referencia al nivel límite. Los intervalos son expresados como estimaciones aproximadas sobre una escala ordinal. En observaciones de laboratorio hechas después de una dilución geométrica del espécimen, los resultados son expresados en términos de títulos. Típicamente no existe relación lineal entre la señal de la observación y la concentración.

13.7.- Los procedimientos de medición cualitativos son descriptivos y pueden distinguir entre la ausencia y presencia de una cantidad en las muestras. Los resultados son expresados en términos de una escala nominal. La distinción entre la ausencia y presencia de una cantidad en la muestra, esta relacionada con la habilidad del procedimiento de medición para detectar esa cantidad a la concentración mínima. La mínima concentración de una cantidad que será indicada positivamente por el sistema de ensayo (límite de detección), o la habilidad de

cuantificar el analito en la presencia de otros componentes del espécimen (límite de cuantificación) puede variar de un sistema de ensayo a otro. Una propuesta diferente es usada por los estándares farmacopeicos y por las sustancias establecidas y distribuidas por las autoridades farmacopeicas, las cuales entregan la información estipulada en certificados de análisis junto con las fechas de vencimiento.

13.8.- Para la calibración de procedimientos de medición se usan materiales de referencia que tienen asignados valores de una cantidad. Estos valores deberían ser establecidos, cuando sea posible, por medio de un método del más alto orden metrológico. Los valores asignados también podrían ser establecidos por medio de más de un procedimiento de medición, con tal que los resultados no sean significativamente diferentes. También existe un orden jerárquico para los materiales de referencia como sigue:

Una sustancia designada como sustancia química primaria es aquella ampliamente conocida por poseer las cualidades apropiadas dentro de un contexto especificado, y cuyo valor es aceptado sin comparación con otra sustancia química (8)

Una sustancia de referencia química secundaria es una sustancia cuyas características están asignadas y/o calibradas por comparación con una sustancia de referencia química primaria. La extensión de la caracterización y análisis de una sustancia de referencia química secundaria puede ser menor que la requerida para una sustancia de referencia química primaria. Esta definición puede aplicarse, de hecho a los estándares de trabajo (ver más abajo).

(c) Los estándares biológicos internacionales son materiales de referencia biológicos que han sido exhaustivamente estudiados y cumplen con los requerimientos internacionales para exactitud, consistencia y estabilidad. Ellos son establecidos por el Comité de Expertos sobre Estandarización Biológica de la OMS. A tales estándares generalmente se les asignan valores de potencia, expresados en Unidades Internacionales (UI) de actividad biológica, sobre la base de un extenso estudio colaborativo internacional.

(d) Un estándar de trabajo (calibrador de trabajo) tiene un valor asignado de una cantidad, usando uno o más procedimientos de medición elegidos. Este calibrador es algunas veces llamado “calibrador maestro del fabricante” o “calibrador doméstico”. El estándar de trabajo debería ser compatible con el procedimiento de medición elegido por el fabricante y con el procedimiento para ser calibrado.

Un calibrador de producto del fabricante, es usado para la calibración de un procedimiento de medición rutinario de un usuario final.

Material de control es usado para chequear la precisión y exactitud de los resultados. Tal material debería tener una matriz similar a la de las muestras a ser medidas. Se deberían entregar los valores asignados junto con la incertidumbre de la medición apropiada para el uso previsto.

PARTE TRES: PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO

14. INGRESO DE MUESTRAS

14.1.- Guías sobre procedimientos de muestreo para productos farmacéuticos fabricados industrialmente, fueron adoptadas por el Comité de Expertos sobre Especificaciones de Preparados Farmacéuticos de la OMS en su reunión N° 31 (13). Un compendio de guías está también disponible (14).

14.2.- Las muestras recibidas en el laboratorio pueden corresponder a muestras de rutina de control, muestras sospechosas de no cumplir especificaciones o muestras enviadas en relación con los procesos de autorización de comercialización. Es importante una colaboración estrecha con aquellos que proporcionan las muestras. En particular los inspectores farmacéuticos, quienes frecuentemente envían muestras, deberían tener presente que la muestra debe ser suficientemente grande para permitir si es necesario realizar un número de ensayos replicados (ver Parte Tres, sección 6.3) y retener una parte de la muestra (ver parte Tres, sección 18).

14.3.- Es común tomar tres muestras estas deben ser selladas y documentadas. Cuando se sospecha no cumplimiento dos muestras son retenidas en el laboratorio y la tercera es retenida por el fabricante. La primera muestra es analizada de acuerdo con las especificaciones. Si no hay cumplimiento y el fabricante objeta los resultados, la tercera muestra es analizada en presencia del especialista del fabricante. La segunda muestra es analizada en caso de disputa.

14.4.- El laboratorio debe tener un plan de muestreo y un procedimiento interno para muestreo, disponible a todos los analistas y técnicos dentro del laboratorio.

SOLICITUD DE ANÁLISIS

14.5.- Un formulario estándar para solicitud de análisis debe ser llenado durante el muestreo y debe acompañar a cada muestra presentada al laboratorio.

14.6.- El formulario de solicitud de análisis debe proveer o dejar espacio para la siguiente información:

- (a) el nombre de la institución o inspector que proporcionó la muestra;
- (b) el origen del material;
- (c) una completa descripción del producto, incluyendo su composición, nombre de denominación común internacional (DCI) (si esta disponible), nombre (s) de marca, forma de dosificación y concentración o potencia, el fabricante, el número de lote (si está disponible) y el número de autorización de comercialización;
- (d) el tamaño de la muestra;
- (e) la razón de la solicitud de análisis;
- (f) la fecha en la cual se tomó la muestra;
- (g) cuando sea apropiado, el tamaño de la partida de la cual fue tomada;
- (h) la fecha de vencimiento (para productos farmacéuticos) o la fecha de re análisis (para materiales de partida o excipientes farmacéuticos);
- (i) las especificaciones farmacopeicas u otras especificaciones oficiales a ser empleadas en el análisis;
- (j) el registro de cualquier comentario adicional (ej. discrepancias encontradas);
- (k) las condiciones de almacenamiento requeridas.

REGISTRO Y ROTULADO

14.7.- Toda muestra recientemente ingresada y los documentos acompañantes (ej. solicitud de análisis) debe asignársele un número de registro. Se deben asignar números de registro separados a cada solicitud, diferentes dosificaciones, o diferentes lotes del mismo producto. Si corresponde (ver Parte Tres, sección 18) también se debe asignar un número de registro a cualquier muestra que esté siendo retenida.

14.8.- Cada envase de la muestra debe llevar fijado un rótulo con el número de registro. Se debe tener cuidado para evitar la destrucción de otras marcas o inscripciones.

REGISTRO CENTRAL

14.9.- Se debe conservar un registro central, el cual puede corresponder a un cuaderno de registro, un cardes, o un equipo procesador de datos, donde se registre la siguiente información:

- (a) el número de registro de la muestra;
- (b) la fecha de recepción;
- (c) la unidad específica a la cual se remitió la muestra;

REVISIÓN DE LA MUESTRA INGRESADA

14.10.- La muestra recibida debe ser inmediatamente revisada por el personal del laboratorio para asegurar que el rótulo está en conformidad con la información contenida en la solicitud de análisis. Los hallazgos deben ser registrados, fechados y llevar las iniciales del personal responsable. Si se encuentran discrepancias, o si la muestra está obviamente dañada, el hecho debe ser registrado sin demora en el formulario de solicitud de ensayo. Cualquier consulta debe ser inmediatamente hecha al proveedor de la muestra.

ALMACENAMIENTO

14.11.- La muestra previo al análisis (ver Parte Tres, sección 16.1), la muestra retenida (ver parte Tres, sección 18) y cualquier porción de la muestra remanente después de realizar todos los ensayos requeridos, debe ser almacenada en forma segura tomando en cuenta, si es necesario, las condiciones de almacenamiento especificadas para la muestra. (15, 16).

REENVÍO PARA ANÁLISIS

14.12.- El jefe de registro central es el que determina la unidad específica a la cual se envía la muestra para el análisis.

14.13.- No se debe comenzar el examen de la muestra antes que la solicitud de análisis pertinente haya sido recibida.

14.14.- La muestra debe ser almacenada apropiadamente hasta que toda la documentación pertinente haya sido recibida.

14.15.- Solamente en caso de emergencia se debe aceptar verbalmente una solicitud de análisis. Todos los detalles deben ser inmediatamente registrados, dejando pendiente la recepción de la confirmación escrita.

14.16.- Los datos deben ser registrados en la hoja de trabajo analítico (ver Parte Tres, sección 15).

14.17.- Las copias o duplicados de toda la documentación deben acompañar a cada muestra numerada cuando es enviada a la unidad específica.

14.18.- El análisis debe ser realizado según se describe en Parte Tres, sección 16.

15. HOJA DE TRABAJO ANALÍTICO

15.1.- La hoja de trabajo analítico es un documento interno en formulario impreso para registrar información sobre la muestra, los procedimientos de ensayo y los resultados del análisis. Puede ser complementada con los datos crudos obtenidos en el análisis.

PROPÓSITO

15.2.- La hoja de trabajo analítico contiene:

- (a) confirmación de que la muestra en examen está en conformidad con los requerimientos.
- (b) evidencia documental para apoyar acciones reguladoras, si es necesario.

Uso

15.3.- Se debe usar una hoja de trabajo analítico separada por cada muestra numerada.

15.4.- Si es necesario, un conjunto adicional de hojas de trabajo analítico en duplicado puede ser usado por una unidad colaboradora (después del análisis, todos los resultados deberían ser reunidos en una sola hoja de trabajo, usando los datos de todas las unidades colaboradoras).

CONTENIDO

15.5. La hoja de trabajo analítico debe proveer o dejar espacio para la siguiente información:

- (a) el número de registro de la muestra (ver Parte Tres, sección 14.7);
 - (b) número de página, incluyendo el número total de páginas (incluyendo anexos);
 - (c) la fecha de solicitud de análisis;
 - (d) la fecha en la cual el análisis fue realizado;
 - (e) el nombre y firma del analista;
 - (f) una descripción de la muestra recibida;
 - (g) referencias a las especificaciones con las cuales la muestra fue analizada, incluyendo los límites (añadiendo cualquier método especial empleado) (ver Parte Tres, sección 14.6) y el número de referencia de las especificaciones, si está disponible (ej. monografía de farmacopea);
 - (h) los resultados obtenidos en la muestra analizada (ver Parte Tres, sección 16.4);
 - (i) la interpretación de los resultados y las conclusiones finales (ya sea que la muestra haya cumplido o no con las especificaciones), firmada por cada uno de los analistas involucrados y con las iniciales del supervisor;
 - (j) la identificación de los equipos de ensayos empleados (ver Parte Dos, sección 12);
 - (k) cualquier comentario adicional, por ejemplo, para información interna (ver Parte Tres, sección 16.1)
- La información de más arriba puede ser complementada con:

notas detalladas sobre las especificaciones elegidas y los métodos de evaluación usados (ver Parte Tres, sección 15.7);

si y cuando, porciones de la muestra fueron remitidas a otras unidades para ensayos especiales (ej. espectrometría de masas, difracción de rayos X) y la fecha cuando fueron recibidos los resultados);

el número de identificación de cualquier material de referencia (ver Parte Dos, sección 11.5);

si corresponde, los resultados de verificación de un instrumento;

si corresponde, los resultados de verificación de un reactivo.

15.6.- La hoja de trabajo completa debe ser firmada por los analistas responsables y llevar las iniciales del supervisor.

SELECCIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES A SER EMPLEADAS

15.7.- Las especificaciones necesarias para evaluar la muestra pueden ser aquellas entregadas en la solicitud de análisis. Usualmente estas corresponden a las de una monografía de farmacopea particular existente o a las especificaciones del fabricante. Si no se entrega una instrucción precisa, se pueden emplear las especificaciones de la farmacopea nacional oficialmente reconocida, o fallando esto, las del fabricante oficialmente aprobadas u otras especificaciones reconocidas nacionalmente. Si no se dispone de un método adecuado:

(a) se pueden solicitar al fabricante las especificaciones contenidas en la licencia del producto y validarse, si la política general del laboratorio permite esta acción (ver Parte Dos, sección 9.4); o

(b) los requerimientos son diseñados por el propio laboratorio sobre la base de información publicada y cualquier otra documentación pertinente, los cuales deberían ser validados por el laboratorio de análisis antes de que ellos sean adoptados como un procedimiento operativo estándar (1-3)

15.8.- Para especificaciones oficiales, se debe disponer de la versión vigente (ver Parte Dos, sección 9.1)

ARCHIVO

15.9.- La hoja de trabajo analítico debe ser puesta en un archivo para su conservación segura, junto con cualquier anexo, incluyendo los cálculos y trazados de análisis instrumentales.

15.10.- Si la hoja de trabajo analítico es almacenada en un archivo central, se debería retener una copia en la unidad específica respectiva para una fácil referencia.

15.11.- El informe de análisis (ver Parte Tres, secciones 17.3 y 17.4) debe ser preparado sobre la base de la hoja de trabajo (ver Apéndice 1 y anexo 10).

15.12.- Cuando se cometen errores en las hojas de trabajo analítico o cuando los datos o texto necesitan ser enmendados, la información original debe ser tachada con una sola línea (no borrar ni hacer ilegible) y la nueva información añadida a lo largo. Todas estas alteraciones deberían llevar las iniciales o la firma de la persona que hace la corrección y la fecha del cambio insertado. La razón del cambio también debería quedar registrada en la hoja de trabajo analítico.

16. ANÁLISIS

16.1.- La muestra debe ser analizada en conformidad con el plan de trabajo del laboratorio después de completar los procedimientos preliminares. Si esto no es factible, las razones deben ser anotadas, por ejemplo en la hoja de trabajo analítico (ver Parte Tres, sección 15) y la muestra debe ser almacenada en un lugar especial con llave (ver Parte Tres, sección 14.11).

16.2.- Se puede necesitar que ensayos específicos requeridos, tales como espectrometría de masas o difracción de rayos X, se realicen en otra unidad o en un laboratorio externo especializado. La persona responsable debe preparar la solicitud y hacer los arreglos para la transferencia del número requerido de unidades (botellas, viales, tabletas) de la muestra. Cada una de estas unidades debe llevar el número de registro correcto.

GUÍAS PARA EFECTUAR LOS MÉTODOS DE ENSAYO

16.3.- Guías detalladas sobre requerimientos farmacopeicos oficiales se entregan generalmente en noticias generales y monografías específicas de la farmacopea respectiva. Se debe cumplir los criterios de adecuación del sistema definidos en el método.

16.4.-Todos los valores obtenidos en cada ensayo, incluyendo resultados de los blancos, deben ser inmediatamente anotados en la hoja de trabajo analítico y todos los datos gráficos, obtenidos ya sea por registro del instrumento o dibujados a mano, deben ser anexados (ver Parte Tres, sección 15).

17. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE ENSAYOS

17.1.- Los resultados deben ser revisados y cuando sea apropiado, evaluados estadísticamente una vez realizados todos los ensayos, para determinar si ellos son mutuamente consistentes y si cumplen con las especificaciones empleadas. La evaluación debería considerar los resultados de todos los ensayos. Siempre que se obtengan resultados dudosos estos deberían ser investigados. El procedimiento completo de análisis necesita ser chequeado de acuerdo al sistema de calidad interno (ver también Parte Uno, sección 2) Los resultados dudosos pueden ser rechazados solamente si ellos se deben claramente a un error, el cual ha sido identificado.

17.2.- Todas las conclusiones deben ser registradas en la hoja de trabajo analítico (ver Parte 3, sección 15) por el analista y llevar las iniciales del supervisor.

INFORME DE ANÁLISIS

17.3.- El informe de análisis (ver Apéndice 1) es una recopilación de los resultados y establece las conclusiones del examen de una muestra.

Debe estar:

- (a) emitido por el laboratorio
- (b) basado en la hoja de trabajo analítico (ver Parte Tres, sección 15)

CONTENIDO DEL INFORME DE ANÁLISIS

17.4.-El informe de análisis debe proporcionar la siguiente información (ver Apéndice 1):

- (a) el número de registro de la muestra;
- (b) el nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra;
- (c) el nombre y dirección de quien origina la solicitud de análisis;
- (d) el nombre y descripción del número de lote de la muestra, cuando sea apropiado;
- (e) una referencia a las especificaciones usadas para analizar la muestra, incluyendo los límites;
- (f) los resultados de todos los ensayos realizados, o los resultados numéricos de todos los ensayos realizados (si es aplicable);

una conclusión de si la muestra fue encontrada o no, dentro de los límites de las especificaciones empleadas;

la fecha cuando fue realizado el análisis;

la firma del jefe del laboratorio o persona autorizada;

el nombre y dirección del reenvasador y /o distribuidor, si es aplicable;

el nombre y dirección del fabricante original;

si la muestra cumple o no con los requerimientos;

la fecha en la cual se recibió la muestra;

la fecha de vencimiento;

18. MUESTRAS RETENIDAS

18.1.- Las muestras son retenidas por al menos 6 meses si cumplen con los requerimientos, y por al menos 12 meses o hasta su fecha de vencimiento (cualesquiera sea la más larga) en el caso de no cumplimiento (para almacenamiento, ver Parte Tres, sección 14.1)

PARTE CUATRO: SEGURIDAD

19. REGLAS GENERALES

19.1.- Para cada miembro del personal deben encontrarse disponibles las instrucciones generales y específicas de seguridad, las cuales deben ser complementadas regularmente cuando sea apropiado (ej. con material escrito, carteles, material audiovisual y seminarios ocasionales).

19.2.- Las reglas generales para el trabajo seguro, en conformidad con las regulaciones nacionales y procedimientos operativos estándares, incluyen normalmente los siguientes requerimientos:

- (a) deben estar disponibles al personal las hojas con datos de seguridad antes de realizar los análisis;
- (b) debe estar prohibido fumar, comer y beber en el laboratorio;
- (c) el personal debe estar familiarizado con el uso de equipos contra incendios, incluyendo extintores, mantas de incendios y máscaras de gas;
- (d) el personal debe usar batas de laboratorio u otra ropa protectora, incluyendo protección de ojos;
- (e) cuando sea apropiado se debe tener especial cuidado con el manejo, por ejemplo, de sustancias altamente potentes, infecciosas o volátiles;
- (f) todos los envases de sustancias químicas deben estar completamente rotulados e incluir advertencias destacadas (ej “veneno”, “inflamable”, “radiación”, etc.) cuando sea apropiado;
- (g) los cables eléctricos y equipos, incluyendo refrigeradores, deben estar provistos de aislamiento adecuado y ser a prueba de chispas;
- (h) se deben observar reglas de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos, y el personal debe estar familiarizado con los códigos de identificación por color;
- (i) el personal debe estar informado de evitar trabajar solo en el laboratorio;
- (j) se deben proporcionar materiales de primeros auxilios y el personal debe estar instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados de emergencia y uso de antídotos.

19.3. Se debe disponer de ropa protectora, incluyendo protección de ojos, máscaras y guantes. Deberían estar instaladas duchas de agua. Se deben usar bulbos de succión de goma para pipetas manuales y sifones. El personal debe estar instruido en el manejo seguro de material de vidrio, reactivos corrosivos y solventes, y particularmente en el uso de envases de seguridad o canastillos para evitar el derrame de los envases. Se deben dar las advertencias, precauciones e instrucciones para el trabajo con reacciones violentas, incontrolables o peligrosas, cuando se manejen reactivos específicos (ej. mezclas de agua con ácidos, o acetona – cloroformo y amoníaco) productos inflamables, agentes oxidantes o radioactivos, y especialmente biológicos tales como agentes infecciosos. Se deberían usar solventes libres de peróxidos. El personal debe estar en conocimiento de los métodos para la eliminación segura de corrosivos no deseados o productos peligrosos por neutralización o desactivación y de la necesidad de la eliminación completa y segura del mercurio y sus sales (ver también Parte Uno, sección 7.14).

19.4.- Productos venenosos o peligrosos deben ser individualizados y rotulados apropiadamente, pero no se debe considerar por ello que todos los otros químicos y biológicos son seguros. Se debe evitar el contacto innecesario con los reactivos, especialmente solventes y sus vapores. El uso de carcinógenos y mutágenos conocidos debe estar limitado o totalmente excluido si así es solicitado por las regulaciones locales. El objetivo debe ser siempre el reemplazo de solventes y reactivos tóxicos por materiales menos tóxicos, o la reducción de su uso, particularmente cuando se desarrollan nuevas técnicas.

APENDICES

APÉNDICE 1

MODELO DE INFORME DE ANÁLISIS PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS, EXCIPIENTES PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Número de registro:¹ _____

Nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra:

Nombre y dirección del solicitante original del análisis (si corresponde)

Información sobre la muestra

Nombre del producto (DCI², nombre(s) de marca, etc.):

Forma farmacéutica (si corresponde): _____

Concentración o potencia (si corresponde): _____

Número de autorización de comercialización/registro sanitario (si corresponde):

Descripción (aparición del envase y contenido) : _____

Número de lote(s): _____

Condiciones requeridas de almacenamiento (si corresponde): _____

Fecha de recepción: _____

Fecha de fabricación (si es conocida): _____

Fecha de vencimiento (para productos farmacéuticos) o fecha de re análisis (para materiales de partida o excipientes farmacéuticos): _____

Nombre y dirección fabricante original: _____

Teléfono: _____ FAX _____

Nombre y dirección del re envasador/distribuidor: _____

Teléfono: _____ FAX _____

Procedimiento de Ensayo
(referencia)
(si corresponde)

Resultados
(numéricos)
(si corresponde)

Criterios de aceptación
(límites)

Conclusiones

Cumplimiento con los criterios de aceptación: ☐ Si ☐ No

Fecha de análisis realizado/finalizado: _____

Nombre y dirección del Jefe del laboratorio/persona autorizada: _____

Teléfono: _____ FAX _____

Firma: _____

Notas explicatorias:

¹ De la muestra o del informe de análisis

² Cuando sea posible se debería usar la denominación común internacional

APÉNDICE 2

EQUIPAMIENTO PARA LABORATORIOS DE CONTROL FARMACÉUTICO DE PRIMERA ETAPA Y DE TAMAÑO MEDIANO.

Más abajo se entrega un listado de equipamiento considerado adecuado por el Comité (OMS) ya sea para laboratorios de primera etapa o de tamaño mediano.

Las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos o los laboratorios que desean realizar análisis farmacéuticos deberían considerar el siguiente listado para el establecimiento o actualización de sus instalaciones de análisis. Por razones presupuestarias es necesario, además del costo de los equipos, considerar el costo de los materiales de referencia, reactivos, solventes, material de vidrio otros insumos de laboratorio y honorarios del personal. La experiencia ha demostrado que para el sostenimiento del laboratorio, se debería dejar un margen del 10 – 15% por año de los gastos de adquisición de equipos para cubrir los costos de mantenimiento.

Guías e información sobre el costo de equipos puede ser obtenido en el Secretariado (OMS)

Laboratorio de primera etapa

Equipos e instrumentos principales	Cantidad
Balanza de carga superior	1
Balanza analítica semi- micro (4 dígitos)	1
Aparato para punto de fusión	1
pHmetro (con diferentes electrodos asociados)	1
Microscopio (binocular)	1
Polarímetro (manual)	1
Cromatógrafo líquido de alta resolución con detector ultravioleta	1
Espectrofotómetro ultravioleta visible	1
Espectrofotómetro infrarrojo con prensa para pastilla	1
Mortero de ágata con pistilo	1
Equipo para cromatografía en capa delgada incluyendo accesorio para la preparación de placas	1
Un aplicador de soluciones para cromatografía en capa delgada	1
Cámaras de desarrollo	6
Atomizadores	6
Lámpara para visión al ultravioleta	1
Equipo para ensayo de desintegración (1 canastillo para 6 tabletas)	1
Aparato de extracción Soxhlet (60 ml)	1
Micrómetro	1
Picnómetros	2
Buretas	5
Desecador	1
Centrífuga (modelo de mesón, rotor de 4 cabezales)	1
Baño de agua (20 litros)	1

Equipos e instrumentos principales	Cantidad
Placas calefactoras con agitadores magnéticos	3
Bomba de vacío (rotatoria, aceite)	1
Estufa de secado (60 litros)	1
Estufa de vacío (17 litros)	1
Mufla	1
Refrigerador (impermeable a la explosión)	1
Aparato destilador de agua (8 litros/hora)	1
Des ionizador de agua (10 litros/hora)	1
Deshumidificador (cuando sea necesario)	1
Campana de extracción de humos	1

Ítems opcionales	Cantidad
Balanza analítica, micro (5 dígitos)	1
Fotómetro de llama (incluyendo compresor de aire)	1
Refractómetro	1
Viscosímetro	1
Agitador Vortex	1
Agitador mecánico	1
Lavador de pipetas	1
Baño de agua a temperatura constante	1
Limpiador de ultrasonido (5 litros)	1

Laboratorio de tamaño mediano

Equipamiento general de laboratorio	Cantidad
Balanza de carga parte superior	1 ó 2
Balanza analítica semi-micro (4 dígitos)	2
Balanza analítica , micro, (5 dígitos)	1
Microscopio binocular	1 ó 2
Equipamiento para cromatografía en capa delgada incluyendo aparato para preparación de placas	1
Aplicador de soluciones para TLC	1
Cámaras de desarrollo	6
Atomizadores	6
Lámpara de visión ultravioleta	1
Titulador potenciométrico	1
Equipo Micro-Kjeldahl (incluyendo matraces de humos)	1
Buretas	6

Equipamiento general de laboratorio	Cantidad
Micrómetro	1
Mantas calefactoras para matraces (de tamaños variados: 50, 200 y 2000 ml)	6
Tamices (tamaños variados)	2 juegos
Centrífuga (modelo de piso)	1
Agitador mecánico	1
Agitadores Vortex	2
Baños de agua (eléctricos, 20 litros)	2 ó 3
Placas calefactoras con agitadores magnéticos	3 ó 4
Bomba de vacío(rotatoria, aceite)	2
Evaporador rotatorio al vacío	1 ó 2
Estufa de secado (60 litros)	2 ó 3
Mufla (23 litros)	1
Estufa a vacío (17 litros)	1
Desecadores	2
Refrigerador (a prueba de explosión)	1
Congelador	1
Limpiador de ultrasonido (5 litros)	2
Limpiador de pipetas de ultrasonido	1
Aparato destilador de agua (8 litros/hora)	1
Equipo desionizador de agua (10 litros/hora)	1
Campana de extracción de humos	2

Instrumentos principales

Equipamiento general de laboratorio	Cantidad
Aparato de punto de fusión	1
Polarímetro	1
pHmetros (con diferentes electrodos)	2
Cromatógrafo líquido de alta resolución con detector ultravioleta/visible de longitud de onda variable	1
Espectrofotómetro ultravioleta/visible, de doble haz	1
Espectrofotómetro infrarrojo, con prensa para pastilla	1
Mortero de ágata con pistilo	1
Cromatógrafo de gas (ionización de llama, espacio de cabeza directo)	1
Refractómetro	1
Titulador Karl Fisher	1
Potenciógrafo	1
Aparato de combustión de oxígeno	1

Equipamiento general de laboratorio	Cantidad
Equipo de ensayo de desintegración (1 canastillo para 6 comprimidos)	1
Equipo ensayo de disolución (para 6 comprimidos/cápsulas)	1

Ítems opcionales

Equipamiento general de laboratorio	Cantidad
Espectrofotómetro de absorción atómica	1
Espectrofluorómetro	1
Cromatógrafo líquido de alta resolución con: detector de fluorescencia detector de arreglo de diodos detector de índice de refracción detector de conductividad	1 1 1 1
Scanner de cromatografía en capa delgada	1
Equipo medidor de dureza	1
Friabilómetro	1
Viscosímetro	1
Máquina para hacer hielo	1
Aparato para recuperación de solventes	1

Equipos Unidad de Microbiología

Equipamiento general de laboratorio	Cantidad
pHmetro	1
Espectrofotómetro ultravioleta/visible de un solo haz	1
Microscopios (para bacteriología)	2
Filtrador de membrana para ensayos de esterilidad	1
Contador de colonias con lente de aumento	1
Unidad de flujo de aire laminar	1
Esterilizador de aire caliente	1
Incubadores, 60 litros	2 a 3
Jarra anaeróbica	1
Lector de zonas (halos)	1
Centrífugas	1
Baños de agua termo regulados	2
Autoclaves (de carga superior , 100 litros)	2
Refrigeradores (340 litros)	2
Ultra Freezer	1
Equipo lavador de material de vidrio incluyendo pipetas	2

GLOSARIO

Las definiciones dadas más abajo se aplican a los términos usados en esta Guía. Ellos pueden tener significados diferentes en otros contextos.

Ingrediente farmacéutico activo

Sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como el compuesto farmacológicamente activo (ingrediente) (4).

Hoja de trabajo analítico

Formulario impreso para registrar información sobre la muestra, procedimiento de ensayo y resultados del análisis (ver Parte Tres, sección 15).

Lote

Cantidad definida de material de partida, material de empaque, o producto procesado en un único proceso o series de procesos de manera que pueda esperarse sea homogéneo. En el caso de manufactura continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su esperada homogeneidad. Algunas veces puede ser necesario dividir el lote en un número de sub-lotes los cuales mas tarde son reunidos para formar un lote final homogéneo (4).

Número de lote

Combinación distintiva de números y /o letras la cual identifica específicamente un lote en los rótulos, en los registros del lote, en los certificados de análisis, etc. (4).

Calibración

Conjunto de operaciones que establecen bajo condiciones especificadas, las relaciones entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada) registro y control, o los valores representados por la medida de un material, con los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia. Se deberían establecer los límites de aceptación para los resultados de la medición.

Calibración de equipo

Acto documentado que prueba que el equipo trabaja de acuerdo a tolerancias o criterios predefinidos.

Certificado de análisis

Informe de los resultados obtenidos, incluyendo la conclusión final del examen de una muestra, emitido por el fabricante y reenvasador / distribuidor (ver Anexo 10).

Droga

Ingrediente farmacéutico activo o un producto farmacéutico
(ver también excipiente farmacéutico y producto farmacéutico)

Buenas prácticas de manufactura (BPM)

La parte del aseguramiento de calidad que garantiza que los productos farmacéuticos son consistentemente producidos y controlados con los estándares de calidad apropiados para el uso previsto, como es requerido por la autorización de comercialización (4)

Fabricante

Compañía que lleva a cabo al menos un paso de fabricación.

Autorización de comercialización (licencia de producto, certificado de registro)

Documento legal emitido por la autoridad competente reguladora de medicamentos, que establece la composición detallada y formulación del producto farmacéutico y las especificaciones farmacopeicas u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto final en si mismo, e incluye pormenores de empaque, rótulos y período de vida útil.

Excipiente farmacéutico

Sustancia diferente al ingrediente farmacéutico activo, el cual ha sido apropiadamente evaluado por su seguridad y está incluido en un sistema de liberación de droga para:

- ayudar en la elaboración del sistema de liberación de la droga, durante su manufactura;
- proteger, mantener o mejorar la estabilidad, biodisponibilidad, o aceptabilidad del paciente;
- ayudar en la identificación del producto farmacéutico;o
- realzar cualquier otro atributo para la seguridad y efectividad del producto durante su almacenamiento o uso (5, 6).

Producto farmacéutico

Cualquier medicamento destinado para uso humano o veterinario, presentado en su forma de dosificación final, que está sujeto a control por la legislación farmacéutica, tanto en el estado de exportación como de importación.

Calificación de equipos

El acto de planificar, realizar, y registrar los resultados de los ensayos sobre un equipo para demostrar que su desempeño será según lo previsto. Los instrumentos de medición y sistemas deben estar calibrados (ver Parte 2 sección 12).

Aseguramiento de calidad

Concepto de amplio rango que cubre todas las materias que individualmente o colectivamente influyen en la calidad de un producto. Son la totalidad de las medidas aplicadas con el objeto de asegurar que los productos farmacéuticos son de la calidad requerida para el uso previsto (4).

Control de calidad

Todas las medidas tomadas incluyendo el ajuste de especificaciones, muestreo, ensayo e informe analítico, para asegurar que las materias primas, intermediarios, materiales de empaque y productos farmacéuticos terminados cumplen con las especificaciones establecidas para identidad, potencia, pureza y otras características (4).

Manual de calidad

Manual que describe los diferentes elementos del sistema para asegurar la calidad de los resultados de los ensayos generados por un laboratorio (ver Parte Uno, sección 2.1).

Especificación de calidad

Procedimientos de ensayos escritos explícitos y requerimientos que deben ser cumplidos.

Sistema de calidad

Infraestructura adecuada, que abarca la estructura organizacional, procedimientos, procesos, recursos y acciones sistemáticas necesarias para asegurar la adecuada confianza de que un producto (o servicio) cumplirá los requerimientos establecidos para la calidad (ver Parte 1. Sección 2.1 y 3.1).

Especificación

Documento que describe en detalle los requerimientos con los cuales los productos farmacéuticos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación, tienen que cumplir. Las especificaciones sirven como base para la evaluación de la calidad.

Archivo de especificaciones

Colección actualizada de datos de todas las especificaciones de calidad y documentos relacionados (ver Parte 2 sección 9).

Procedimiento operativo estándar (POE)

Procedimiento escrito autorizado que da instrucciones para efectuar operaciones, no necesariamente específicas para un producto o material dado, sino de naturaleza mas general (ej. operación de equipos, mantenimiento y limpieza, validación, limpieza de áreas y control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POEs pueden ser usados para complementar el documento maestro específico de un producto y la documentación de la producción del lote (4).

Informe de análisis

Informe de resultados incluyendo la conclusión final del análisis de una muestra, emitido por un laboratorio en otro país o en el caso de no tener las dependencias apropiadas para realizar ciertos ensayos, por el laboratorio oficial de control de medicamentos que realizó el ensayo. Este a menudo presenta el mismo estilo del certificado de análisis (ver Parte 3, sección 17.3).

Trazabilidad

La trazabilidad tiene como objetivo asegurar que los resultados de las mediciones del laboratorio usando procedimientos de bajo orden metrológico, sean reproducibles y científicamente aceptables en referencia a un denominador internacionalmente acordado como procedimiento de referencia del más alto orden metrológico y /o material primario de referencia (ver Parte 2, sección 13).

Validación de procedimientos analíticos / métodos

Evidencia documentada de que los procedimientos analíticos o métodos son adecuados al propósito previsto (7).

Verificación de métodos

La verificación está dirigida a los métodos farmacopeicos para confirmar si el producto farmacéutico como se encuentra formulado, puede ser analizado satisfactoriamente por el método oficial.

REFERENCIAS

1. Aseguramiento de calidad en sistemas de suministro farmacéutico. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty seventh report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980, Anexo 1 (Serie de Informes técnicos OMS, N° 645).
2. Distribución. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol.1*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1997, 105 – 115.
3. Criterios analíticos para la evaluación de la calidad de medicamentos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-sixth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997, anexo 1 (Serie de informes técnicos OMS, N° 614).
4. Quality assurance of pharmaceutical. *A compendium of guidelines and related materials. Vol.2*. Good manufacturing practices and inspection. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999.
5. Guías para la inspección de los canales de distribución de drogas. En: *WHO expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- fifth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 6 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
6. Buenas prácticas de manufactura: guías complementarias para la manufactura de excipientes farmacéuticos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
7. **Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Drogas**. Conferencia Internacional de Armonización.; guías sobre validación de procedimientos analíticos definiciones y terminología; disponibilidad. Registro Federal, 1995, 60 (40): 11260 - 11262.
8. Guías generales para el establecimiento, mantenimiento y distribución de sustancias de referencia químicas. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 3 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
9. *Reference substances and infrared reference spectra for pharmacopeial analysis*. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1998. (documento no publicado WHO/EDM/ QSM/99.5; disponible desde Aseguramiento de calidad y Seguridad: Medicamentos, políticas sobre medicamentos y medicamentos esenciales, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.
10. *The international pharmacopeia, Tercera edición, Vol. 1. General methods of análisis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1979.
11. Validación de procedimientos analíticos usados en el examen de materiales farmacéuticos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992, Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 823).
12. *The International pharmacopeia* y actividades relacionadas. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997: 116-149.
13. Procedimientos de muestreo para productos farmacéuticos manufacturados industrialmente. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report*. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1990. Anexo 2 (Serie de informes técnicos OMS, N° 790).
14. Servicios de laboratorios. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol.1*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997: 154-186.
15. Guías para ensayos de estabilidad de productos farmacéuticos conteniendo sustancias medicamentosas bien establecidas en formas de dosificación convencionales. En: *WHO Expert Committee on Specifications*

for Pharmaceutical Preparations. Thirty- fourth report. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996, Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 863).

16. Evaluación de productos y registro. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1.* Ginebra, Organización Mundial de la salud, 1997: 31-104.

ENGLISH

Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization

Working Group on Good Laboratory Practices

**World Health Organization
WHO Technical Report Series, No. 902, 2002
Inform 36, Annex 3
Good practices for National Pharmaceutical
Control Laboratories**

CONTENTS

GENERAL CONSIDERATIONS	1
PART ONE: MANAGEMENT AND INFRASTRUCTURE	3
1. Organization And Management	3
2. Quality System	3
3. Control Of Documentation	4
4. Records	4
5. Data-Processing Equipment	5
6. Personnel	6
7. Premises	7
Central Store	7
8. Equipment, Instruments and Other Devices	8
PART TWO: MATERIALS AND SETTING-UP OF EQUIPMENT, INSTRUMENTS AND OTHER DEVICES	9
9. Specifications Archive	9
Content	9
10. Reagents	9
Inspection	10
Distilled Water and Deionized Water	10
Storage	10
11. Reference Materials	10
Registration and Labelling	11
Central Register	11
Information File	11
Inspection	11
12 Calibration, Validation and Verification of Equipment, Instruments and Other Devices	12
13. Traceability	13
PART THREE: WORKING PROCEDURES	17
14. Incoming Samples	17
Test Request	17
Registration and Labelling	18
Central Register	18
Inspection of the Submitted Sample	18

Storage	18
Forwarding to Testing	18
15. Analytical Worksheet	18
Purpose	18
Use	19
Content	19
Selection of the Specifications to Be Used	19
16. Testing	20
Guidance for Performing Test Methods	20
17. Evaluation Of Test Results	20
Analytical Test Report	21
Content of the Analytical Test Report	21
18. Retained Samples	21
PART FOUR: SAFETY	23
19. General Rules	23
APPENDIX 1 - MODEL ANALYTICAL TEST REPORT FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS, EXCIPIENTS AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS	27
APPENDIX 2 - EQUIPMENT FOR A FIRST-STAGE AND MEDIUM-SIZE PHARMACEUTICAL CONTROL LABORATORY	29
GLOSSARY	33
REFERENCES	37

GENERAL CONSIDERATIONS

The government, normally through the drug regulatory authority, establishes and maintains a pharmaceutical control laboratory to carry out the required tests and assays to ensure that active pharmaceutical ingredients, excipients and pharmaceutical products meet quality specifications. Throughout the process of marketing authorization, the laboratory works closely with the national drug regulatory authority. The review of test methods for newly registered drugs plays an important role in ensuring their suitability for the control of quality and safety, and requires a major effort, especially since routine drug testing must also be carried out. Some countries maintain larger establishments called “drug control centres” or “drug control institutes.”

The importance of a pharmaceutical control laboratory to a national drug control system has already been outlined in three guidelines on quality assessment (1–3).

In most countries the laboratory is responsible for analytical services only, and not for the inspection of pharmaceuticals. However, some aspects of inspection are included in these guidelines

A governmental pharmaceutical control laboratory provides effective support for a drug regulatory authority acting together with its inspection services. The analytical results obtained should accurately describe the properties of the samples assessed, permitting correct conclusions to be drawn about the quality of each drug, and also serving as an adequate basis for any subsequent administrative regulations and legal action.

To ensure patient safety, the role of the control laboratory must be defined in the general drug legislation of the country in such a way that the results provided by it can, if necessary, lead to enforcement of the law and legal action.

For the quality of a drug sample to be correctly assessed:

- the submission of a sample to the laboratory, selected in accordance with national requirements, must be accompanied by a statement of the reason why the analysis has been requested;
- the analysis must be correctly planned and meticulously executed;
- the results must be competently evaluated to determine whether
- the sample complies with the quality specifications or other relevant criteria.

Precise documentation is required to make each operation simple and unambiguous as far as possible (see also Part One, section 2.1). These guidelines provide advice on the analysis of active pharmaceutical ingredients, excipients and pharmaceutical products. Particular consideration is given to countries with limited resources wishing to establish a governmental pharmaceutical control laboratory, having recently done so, or planning to modernize the existing laboratory.

Many of the recommendations are also relevant to drug quality control testing by the pharmaceutical manufacturer. This is usually a matter of repetitive testing of samples of active pharmaceutical ingredients or of a limited number of pharmaceutical products, whereas, theoretically, governmental control laboratories have to deal with all the drugs on the market and therefore have to use a wider variety of test methods.

Special attention must be given to ensuring the correct and efficient functioning of the laboratory. Planning and future budgets must ensure that the necessary resources are available, *inter alia*, for the maintenance of the laboratory, as well as for an adequate infrastructure and energy supply. Means and procedures must be in place (in case of anticipated supply problems) to ensure that the laboratory can continue its activities.

The laboratory should be appropriately equipped to respond to all reasonable demands

PART ONE: MANAGEMENT AND INFRASTRUCTURE

1. ORGANIZATION AND MANAGEMENT

1.1 The laboratory, or the organization of which it is part, must be an entity that is legally authorized to function and can be held legally responsible.

1.2 The laboratory must be organized and operate so as to meet the requirements laid down in these guidelines.

1.3 The laboratory must:

(a) have managerial and technical personnel with the authority and resources needed to carry out their duties and to identify the occurrence of departures from the quality system or the procedures for performing tests and/or calibrations, validation and verification, and to initiate actions to prevent or minimize such departures;

(b) have arrangements to ensure that its management and personnel are not subject to commercial, political, financial and other pressures or conflicts of interest that may adversely affect the quality of their work;

(c) define, with the aid of organizational charts, the organization and management structure of the laboratory, its place in any parent organization, such as the ministry or the drug regulatory authority, and the relationships between management, technical operations, support services and the quality system;

(d) specify the responsibility, authority and interrelationships of all personnel who manage, perform or verify work which affects the quality of the tests and/or calibrations, validations and verifications;

(e) provide adequate supervision of staff, including trainees, by persons familiar with the test and/or calibration, validation and verification methods and procedures, as well as their purpose and the assessment of the results;

(f) have a technical manager who has overall responsibility for the technical operations and the provision of resources needed to ensure the required quality of laboratory operations; and

(g) have appropriate safety procedures (see Part Four).

1.4 The laboratory, regardless of whether it is small (without subunits) or large (and possibly divided into subunits), must have a central registry with the following functions:

(a) receiving, distributing and supervising the consignment of the samples to the specific units;

(b) keeping records on all incoming samples and accompanying documents;

(c) ensuring the precise allocation of responsibilities, particularly in the designation of specific units for particular types of drugs; and

(d) maintaining a specifications archive (see Part Two, section 9) containing an up-to-date collection of all quality specifications and related documents.

1.5 In a large laboratory, communication and coordination must be guaranteed between the staff involved in the testing of the same sample in different units.

2. QUALITY SYSTEM

2.1 The laboratory management establishes implements and maintains a quality system appropriate to the scope of its activities, including the type, range and volume of testing and/or calibration, validation and verification activities it undertakes. The laboratory management must describe its policies, systems, programmes, procedures and instructions to the extent necessary to enable the laboratory to assure the quality of the test results that it generates. The documentation used in this quality system must be communicated and available to, and understood and implemented by, the appropriate personnel. The elements of this system must be documented in a quality manual, available to the laboratory personnel, which must be maintained and updated by a nominated responsible member of the laboratory personnel. The quality manual must contain as a

minimum:

- (a) the structure of the laboratory (organizational chart);
- (b) the operational and functional activities pertaining to quality, so that each person concerned will know the extent and the limits of his or her responsibilities;
- (c) the general internal quality assurance procedures;
- (d) references to specific quality assurance procedures for each test;
- (e) information on participation in appropriate proficiency testing schemes, use of reference materials, etc.;
- (f) details of satisfactory arrangements for feedback and corrective action when testing discrepancies are detected; (g) a procedure for dealing with complaints;
- (h) a flow-chart for samples;
- (i) details of audit and quality system review;
- (j) information on the appropriate qualifications that personnel are required to possess;
- (k) information on initial and in-service training of staff;
- (l) a quality policy statement, including at least the following:
 - (i) a statement of the laboratory management's intentions with respect to the standard of service it will provide;
 - (ii) the purpose of the quality system;
 - (iii) the laboratory management's commitment to good professional practice and quality of testing, calibration, validation and verification, as a service to its clients;
 - (iv) the laboratory management's commitment to compliance with the content of these guidelines;
 - (v) a requirement that all personnel concerned with testing and calibration activities within the laboratory familiarize themselves with the documentation concerning quality and the implementation of the policies and procedures in their work.

2.2 The quality system must be reviewed systematically and periodically (internal and external audits) by, or on behalf of, the management to ensure the continued effectiveness of the arrangements and apply any necessary corrective measures. Such reviews must be recorded, together with details of any corrective action taken.

2.3 The laboratory management must appoint a member of the staff as quality manager, who, irrespective of other duties and responsibilities, should have defined responsibilities and authority for ensuring that the quality system is implemented and followed at all times. The quality manager must have direct access to the highest level of management at which decisions are taken on laboratory policies or resources.

3. CONTROL OF DOCUMENTATION

3.1 Documentation is an essential part of the quality system. The laboratory must establish and maintain procedures to control and review all documents (both internally generated and from external sources) that form part of the quality documentation.

4. RECORDS

4.1 The laboratory must establish and maintain procedures for the identification, collection, indexing, retrieval, storage, maintenance and disposal of, and access to, all quality documentation and technical records.

4.2 All original observations, calculations and derived data, calibration, validation and verification records, etc., and final results must be retained on record for an appropriate period of time in accordance with national regulations. Ideally, they should be kept for the whole length of time that the drug concerned is on the market. The records for each test must contain sufficient information to permit the tests to be repeated. The records must include the identity of the personnel involved in the sampling, preparation and testing of the samples. The records of samples to be used in legal proceedings should be kept according to the legal requirements applicable to them.

4.3 All records must be legible, readily retrievable, stored and retained, using facilities that provide a suitable environment that will prevent modification, damage or deterioration and/or loss. The conditions under which all original records are stored must be such as to ensure their security and confidentiality. Quality records must include reports from internal (and external, if performed) audits and management reviews, including records of possible corrective and preventive actions.

4.4 Authorized written standardized operating procedures (SOPs) are required, including, but not limited to, instructions for administrative and technical operations, such as:

- (a) the purchase and receipt of consignments of materials (e.g. samples, reference materials, reagents);
- (b) the internal labelling, quarantine and storage of materials;
- (c) the appropriate installation of each instrument and item of equipment;
- (d) sampling and inspection;
- (e) the testing of materials, with descriptions of the methods and equipment used;
- (f) the qualification of equipment;
- (g) the calibration of analytical apparatus;
- (h) maintenance, cleaning and sanitation;
- (i) safety measures;
- (j) actions relating to personnel matters, including qualifications, training, clothing and hygiene
- (k) environmental monitoring;
- (l) the preparation and control of reference materials.

5. DATA-PROCESSING EQUIPMENT

5.1 For computers, automated tests or calibration equipment, and the collection, processing, recording, reporting, storage or retrieval of test and/or calibration data, the laboratory must ensure that:

- (a) calculations and data transfers are systematically subject to appropriate verifications;
- (b) computer software developed by the user is documented in sufficient detail and appropriately validated or verified as being adequate for use;
- (c) procedures are established and implemented for protecting the integrity of data. Such procedures must include, but are not limited to, measures to ensure the integrity and confidentiality of data entry or collection, and the storage, transmission and processing of data;
- (d) computers and automated equipment are maintained so as to function properly, and are provided with the environmental and operating conditions necessary to ensure the integrity of test and calibration data;
- (e) procedures are established and implemented for making, documenting and controlling for changes to

information maintained in computerized systems; and

(f) procedures exist to protect and keep back-up data on computers or other means (e.g. magnetic tapes, diskettes and CD-ROMs) at all times, and to prevent unauthorized access or amendments to the data.

6. PERSONNEL

6.1 The laboratory must have sufficient personnel with the necessary education, training, technical knowledge and experience for their assigned functions. They should be free from any conflict of interest and not subject to any pressure that would interfere with the quality of the results.

6.2 The laboratory management must ensure the competence of all persons operating specific equipment, instruments or other devices,

6.3 Staff undergoing training must be appropriately supervised, and a formal assessment after training is recommended. Personnel performing specific tasks must be appropriately qualified in terms of their education, training, experience and/or demonstrated skills, as required.

6.4 The laboratory personnel must be permanently employed or under contract. The laboratory must ensure that additional technical and key support personnel who are under contract are supervised and sufficiently competent and motivated, and that their work is in accordance with the good practice of the laboratory.

6.5 The laboratory must maintain current job descriptions for managerial, technical and key support personnel involved in tests and/or calibrations, validations and verifications. The laboratory must also maintain records of all technical personnel, including those under contract, describing their areas of competence, educational and professional qualifications, training, skills and experience. This information must be readily available and must include the date on which authorization and/or competence was confirmed. The criteria on which the authorization is based must also be given, together with the name of the confirming authority.

6.6 The laboratory must have the following managerial and technical personnel:

(a) a head of laboratory (supervisor), who must be of high professional standing with extensive experience in drug analysis and laboratory management in a pharmaceutical control laboratory in the regulatory sector or in industry. The head of laboratory also takes final responsibility for recommending any regulatory action in the event of non-compliance of a tested sample. The person's function is to ensure that:

(i) all key members of the laboratory staff have the requisite competence and are given grades matching their responsibilities;

(ii) standard samples are analysed periodically;

(iii) the adequacy of existing staffing, management and training procedures is reviewed periodically;

(iv) "self-checking" procedures for instrument operators are devised;

(v) regular in-service training programmes to update and extend the skills of both professionals and technicians are arranged;

(vi) the safe keeping of any narcotics (see Part One, sections 7.10–7.12) kept in the workplace is under the supervision of an authorized person;

(b) a head of central registry, who must have wide experience in drug analysis and be responsible for:

(i) receiving and keeping records of all incoming samples and accompanying documents;

(ii) supervising their consignment to the specific units concerned;

(iii) monitoring the progress of analyses and the dispatch of completed reports (see also Part One, section 1.4);

(iv) if required, collating and evaluating the test results for each analysis;

(c) analysts, who must be graduates in pharmacy, analytical chemistry, microbiology or other relevant subjects with the requisite knowledge, skills and ability to adequately perform the tasks assigned to them by management and to supervise technical staff;

(d) technical staff, who should hold diplomas in their subjects awarded by technical or vocational schools;

(e) a storekeeper (see Part Two, section 10.13), who is responsible for keeping the central store and must have appropriate competence and be trained to handle reagents and materials with the necessary care and safety;

(f) a quality manager (see Part One, section 2.3).

6.7 In large laboratories with subunits, the following additional personnel are necessary:

(a) heads of various subunits;

(b) a reference material coordinator (see Part Two, section 11.8).

6.8 The more routine analyses performed, the greater the proportion of technicians required. Non-routine work, and particularly the review of test methods for newly registered drugs, requires a higher proportion of fully qualified specialists. In general, the ratio of technicians to analysts in a routine testing environment has been shown to be 3:1 in a chemical or physicochemical unit, and 5:2 in a biological or microbiological laboratory.

7. PREMISES

7.1 The laboratory should be of a suitable size, construction and location. Safety requirements should be taken into consideration in the design (see Part Four).

7.2 The design of the laboratory should be such as to provide an adequate degree of separation of any activity which may interfere with the proper conduct of each study.

7.3 The laboratory should have a sufficient number of rooms or areas to ensure that test systems are isolated from one another.

7.4 The premises must have suitable testing and safety equipment. The necessary energy sources should be available; if the line voltage is variable, suitable voltage stabilizers should be installed.

7.5 Storage rooms or areas should be available, as needed, for supplies and materials, and should be conveniently located. These rooms should be separated from those areas housing the test systems and should provide adequate protection against infestation, contamination and/or deterioration.

7.6 To prevent contamination or mix-ups, separate rooms or areas for the receipt and storage of test and reference items should be available, as well as for the mixing of test items with a vehicle.

7.7 Storage rooms or areas for test items should be separate from those containing the test systems. They should be constructed in such a way as to preserve the identity, concentration, purity and stability of the test item, and ensure safe storage of hazardous substances. All storage areas must be located and equipped in accordance with fire regulations. For safety reasons, and to reduce contamination of the laboratory environment, flammable reagents, fuming and concentrated acids and bases, volatile amines, etc., must never be kept in the laboratory without good reason.

CENTRAL STORE

7.8 Separate central storage facilities must be maintained for the secure storage of samples, retained samples (see Part Three, section 18), and reagents, laboratory accessories (see Part Two, sections 10.12–10.14) and

reference materials (see Part Two, section 11). Storage facilities must be equipped to store material, if necessary, under refrigeration and securely locked. Access must be restricted to designated personnel.

7.9 The central store should be organized in such a way so as to accommodate incoming and outgoing samples, reagents, equipment, instruments and other devices.

7.10 Appropriate safety regulations must be drawn up and rigorously implemented wherever toxic or flammable reagents are stored or used.

7.11 Reagents subject to poison regulations or to the controls applied to narcotic and psychotropic substances must be clearly marked as "Poison". They must be kept separately from other reagents in locked cabinets.

7.12 The designated responsible member of staff must maintain a register of these substances. The head of each unit must accept personal responsibility for the safe keeping of any of these reagents kept in the workplace (see Part One, section 6.6).

7.13 Archive facilities should be provided to ensure the secure storage and retrieval of all documents (internally generated or from external sources), samples of test items and specimens. The design and condition of the archives should be such as to protect the contents from untimely deterioration. Access to the archives must be restricted to designated personnel.

7.14 The handling and disposal of wastes should be carried out in such a way as not to jeopardize the integrity of studies and the environment. Appropriate facilities for the collection, storage and disposal of wastes should be available, as well as a means of decontamination, where applicable, and transportation.

7.15 The environment in which the tests are undertaken must not be such as to invalidate the test results or adversely affect the required accuracy of measurements. This applies particularly to sites other than permanent laboratory premises. Testing premises must be protected, as required, from conditions such as heat, cold, dust, moisture, steam, noise, vibration and electromagnetic disturbance or interference. Devices to monitor the environmental conditions must be installed, if required by the nature of the testing. Access to, and use of, all test areas must be controlled and limited to the minimum necessary for their designated purpose. Persons external to the laboratory must satisfy the specified conditions of entry. Adequate measures must be taken to ensure good housekeeping in the test laboratory.

8. EQUIPMENT, INSTRUMENTS AND OTHER DEVICES

8.1 Equipment, instruments and other devices must be designed, constructed, adapted, located, calibrated, qualified, verified and maintained as required by the operations to be carried out in the local environment. The user should purchase the equipment from an agent capable of providing full technical support and maintenance when necessary. Documentation should be written in the language employed in the laboratory.

8.2 To ensure proper sampling and measurement, the laboratory must have the required test equipment, instruments and other devices for the correct performance of the tests and/or calibrations, validations and verifications (including the preparation of test and/or calibration items, and the processing and analysis of test and/or calibration data). As a guide, a list of basic equipment, instruments and other devices is given in Appendix 2.

8.3 Equipment, instruments and other devices, including those used for sampling, must meet the laboratory's requirements, and comply with the relevant standard specifications, as well as be verified and/or calibrated (see Part Two section 12).

PART TWO: MATERIALS AND SETTING-UP OF EQUIPMENT, INSTRUMENTS AND OTHER DEVICES

9. SPECIFICATIONS ARCHIVE

9.1 It is recommended that every pharmaceutical control laboratory should have a specifications archive. Current versions of all necessary specifications should be kept in accordance with the national legislation, as described in pharmacopoeial compendia or in manufacturers' registration documents. All updates and corrections must be noted in the principal volumes of pharmacopoeias to prevent the use of obsolete sections. Additional or replacement pages for loose-leaf publications must be inserted immediately upon receipt, and pages no longer valid must be removed. Adequate numbers of supplements and addenda must be available.

CONTENT

9.2 The specifications archive must contain:

(a) a list of all the pharmacopoeias in the laboratory;

(b) a file of non-pharmacopoeial quality specifications for drugs tested to specifications established either by the manufacturer or by the laboratory itself and approved by the authority responsible for drug control. In this file, each entry must be numbered and dated so that the latest version can easily be recognized. In addition, the version in the archive file (master copy) must bear the date of approval by the national registration authority or the specific unit and contain any other information relevant to the status of the quality specifications. All subsequent corrections or changes must be entered in the master copy and endorsed with the name and signature of the person responsible and the date. A revised document should be produced as soon as possible.

9.3 Master copies of documents should not be released from the archive; photocopies must be accounted for and controlled for laboratory use.

9.4 Manufacturers' specifications are the property of the company concerned. They are often made available to governments strictly for the purpose of assessing applications for marketing authorization. The pharmaceutical control laboratory may need to negotiate their release with manufacturers or even, in some cases, to develop independent specifications. National laboratories may be asked routinely to give their opinion on the specifications for each newly introduced pharmaceutical product before it is authorized for marketing by the drug regulatory authority.

9.5 In a large laboratory the specifications archive supervisor will provide a documentation service and will be responsible for:

(a) updating all pharmacopoeias, including the insertion of supplements, addenda and descriptions of corrective measures used in the laboratory;

(b) maintaining a specifications file for all drugs authorized for marketing within the country concerned.

10. REAGENTS

10.1 All reagents and chemicals, including solvents and materials used in tests and assays, must be of appropriate quality.

10.2 Reagents must be purchased from reputable manufacturers or dealers, and be accompanied by the certificate of analysis. In some cases, a list of pre-qualified suppliers will have to be established.

10.3 In the preparation of reagents in the laboratory:

(a) responsibility for this task must be clearly specified in the job description of the person assigned to carry it out;

(b) prescribed procedures must be used which are in accordance with published pharmacopoeial or other standards, where available. Records should be kept of the preparation and standardization of volumetric solutions.

10.4 The labels of all reagents must clearly specify:

(a) the contents, the manufacturer, the date received and, as appropriate, the concentration, standardization factor, shelf-life and storage conditions. Labels for reagents prepared in the laboratory must state the date of preparation, and give the name initials of the responsible technician

(b) for volumetric solutions prepared by dilution, the name of the manufacturer of the original reagent, the date of preparation, the date of standardization, the dilution factor, and the name of the responsible technician.

10.5 In the transportation and subdivision of reagents:

(a) they must not be moved unnecessarily from unit to unit;

b) whenever possible, they must be transported in the original containers;

(c) when subdivision is necessary, scrupulously clean, fully labelled containers must always be used.

INSPECTION

10.6 All reagent containers must be inspected to ensure that the seals are intact both when they are delivered to the central store and when they are distributed to the units.

10.7 These inspections must be recorded on the label, together with the date, and the name and initials of the person responsible.

10.8 Reagents appearing to have been tampered with should be rejected; however, this requirement may exceptionally be waived if the identity and purity of the reagent concerned can be confirmed by testing.

DISTILLED WATER AND DEIONIZED WATER

10.9 Water should be considered as a reagent.

10.10 Precautions must be taken to avoid contamination during its supply, storage and distribution.

10.11 Stocks must be verified regularly to ensure that pharmacopoeial and other official quality requirements are met.

STORAGE

10.12 Stocks of reagents must be maintained in a central store under the appropriate storage conditions. The store must contain a supply of clean bottles, vials, spoons, funnels and labels, as required, for dispensing reagents from larger to smaller containers. Special equipment may be needed for the transfer of larger volumes of corrosive liquids.

10.13 The storekeeper is responsible for looking after the central store and its inventory, and for noting the expiry date of chemicals and reagents. Training may be needed in handling chemicals with the necessary care and safety.

10.14 The laboratory must provide separate rooms or areas for storing flammable substances, fuming and concentrated acids and bases, volatile amines and other reagents, such as hydrochloric acid, nitric acid, ammonia and bromine. Self-igniting materials, such as metallic sodium and potassium, must also be stored separately.

11. REFERENCE MATERIALS

11.1 Reference materials (8, 9) (e.g. official reference substances and reference preparations, secondary reference materials and nonofficial materials prepared in the laboratory as working standards) are necessary for the testing and/or calibration, validation or verification of a sample or of equipment, instruments or other devices.

REGISTRATION AND LABELLING

11.2 An identification number must be assigned to all reference materials, whether newly delivered or prepared in the laboratory.

11.3 A new identification number must be assigned to each new batch.

11.4 This number must be marked on each vial of the material.

11.5 The identification number must be quoted on the analytical worksheet every time the material is used (see Part Three, section 15.5).

CENTRAL REGISTER

11.6 Details concerning all reference materials required are compiled in a central register, which may be a record book, a card file, or data-processing equipment.

11.7 The central register must provide the following information:

- (a) the identification number of the material;
- (b) a precise description of the material;
- (c) the source;
- (d) the date of receipt;
- (e) the batch designation or other identification code;
- (f) the intended use of the material (e.g. as an infrared reference material, as an impurity reference material for thin-layer chromatography, etc.);
- (g) the location of storage in the laboratory, and any special storage conditions;
- (h) any further necessary information (e.g. the results of inspections).

11.8 The functions of a person serving as a reference material coordinator in a large laboratory (see Part One, section 6.7) must be specified. This person is responsible for keeping the central register for reference materials.

11.9 If a national drug laboratory is required to establish reference materials for use by other institutions or by drug manufacturers, a separate reference materials unit, which would perform all the duties of the reference material coordinator, may be required.

INFORMATION FILE

11.10 In addition to the central register, a file must be kept in which all information on the properties of each reference material is entered.

11.11 For working standards prepared in the laboratory, the file must include the results of all tests and verifications used to establish the standard; these must be initialled by the responsible analyst.

INSPECTION

11.12 All reference materials must be inspected at regular intervals to ensure that deterioration has not occurred and that the storage conditions are appropriate for the materials concerned.

11.13 The results of these inspections must be recorded in the central register and/or the information file, and initialled by the responsible analyst.

11.14 Further details on the handling and storage of reference materials are given in the general guidelines on the establishment, maintenance and distribution of reference materials (8). A compilation of national, regional and international reference substances, which is kept up to date, is available from the Secretariat (9).

12 CALIBRATION, VALIDATION AND VERIFICATION OF EQUIPMENT, INSTRUMENTS AND OTHER DEVICES

12.1 All equipment, instruments and other devices used to measure the physical properties of substances must be regularly calibrated, validated and verified.

12.2 Specific procedures must be established for each type of equipment, instrument and other device, having regard to the extent to which they are used, verified and calibrated at regular intervals according to the SOP.

For Example:

(a) pH meters are verified with standard certified buffer solutions at least once a day;

(b) infrared spectrophotometers require verification at least once a day and calibration at regular intervals.

12.3 Only authorized personnel should operate equipment, instruments and devices. Up-to-date instructions on the use, maintenance, verification and calibration of equipment, instruments and devices (including any relevant manuals provided by the manufacturer) must be readily available for use by the appropriate laboratory personnel

(e.g. a copy of these instructions should be placed beside each apparatus, together with a schedule of the dates on which it is due for verification and/or calibration). The results of the verification must be recorded on a control chart, forming the basis for the timing of calibration.

12.4 Each item of equipment, instrument or other device used for testing, verification and calibration must, when practicable, be uniquely identified

12.5 Records must be kept of each item of equipment, instrument or other device used to perform testing, verification and/or calibration. The records must include at least the following:

(a) the identity of the equipment, instrument or other device;

(b) the manufacturer's name, the type identification, serial number or other unique identification;

(c) the verification and/or calibration required to comply with the specifications;

(d) the current location, where appropriate;

(e) the manufacturer's instructions, if available, or an indication of their location;

f) the dates, results and copies of reports, verifications and certificates of all calibrations, adjustments, acceptance criteria, and the due date of the next verification and/or calibration;

(g) the maintenance carried out to date and the maintenance plan;

(h) a history of any damage, malfunction, modification or repair.

It is also recommended that records should be kept and additional observations made of the time for which the equipment, instruments or devices were used.

12.6 To prevent contamination or deterioration, the laboratory must perform systematic verifications, specify procedures and have an established plan for the safe handling, transport, storage, use and maintenance of measuring equipment so as to ensure that it functions properly.

12.7 Maintenance procedures must be established (regular servicing must be performed by a team of maintenance specialists, whether internal or external, whenever possible).

12.8 Equipment, instruments and other devices, either subjected to overloading or mishandling, giving suspect results, shown to be defective or outside specified limits, must be taken out of service and clearly labelled or

marked. Wherever possible, they must not be used until they have been repaired and shown by calibration or testing to perform correctly.

12.9 All equipment, instruments and other devices under the control of the laboratory and requiring calibration must be labelled, coded or otherwise identified to indicate the status of calibration and the date when recalibration is due.

12.10 When the equipment, instruments and other devices are outside the direct control of the laboratory for a certain period of time, the laboratory must ensure that their function and calibration status are verified and shown to be satisfactory before they are returned to service.

12.11 Depending on the types of analytical equipment, instruments and other devices used, their fragility, the extent to which they are used, and the skills required to operate them, they can be:

- (a) grouped together;
- (b) dispersed between the various units;
- (c) protected from extreme states of humidity or temperature in a specially designed area;
- (d) adequately protected so as to be resistant to corrosion;
- (e) protected against mould and fungal growth.

12.12 Further guidance:

(a) Procedures for verifying and calibrating refractometers, thermometers used in determinations of melting temperatures, and potentiometers for pH determinations are given in The international pharmacopoeia (10), together with methods for verifying the reliability of scales for ultraviolet and infrared spectrophotometers and spectrofluorometers.

(b) Guidelines for the validation of analytical procedures used in the examination of chemical and physicochemical attributes of pharmaceutical materials are provided in Annex 5 of the thirty-second report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (11). Other guidelines are also available (12).

13. TRACEABILITY

13.1 Traceability aims at ensuring that the results of laboratory measurements using procedures of lower metrological order are reproducible and scientifically acceptable by referring to an internationally agreed denominator by means of a reference procedure of highest metrological order and/or a primary reference material. The analytical specificities of each measurement procedure and reference material that is used to ascertain traceability must therefore be known. A transfer protocol, together with a detailed description of the traceability chain, including measurement procedures and reference materials at all levels, must be prepared. The protocol must be meticulously followed to ensure the reproducibility of results.

13.2 Traceability takes into account the fact that the validity of laboratory investigations is limited by uncertainties. It applies to measurement procedures as well as to reference materials used for the calibration of such procedures.

13.3 For the majority of quantities, a variety of measurement procedures have been developed to meet the requirements of the intended purpose of analysis.

13.4 Both quantitative and qualitative measurement procedures are available (8).

13.5 Quantitative measurement procedures provide numerical results that vary in terms of their precision, accuracy, and the analytical sensitivity and selectivity of measurement. A hierarchy of procedures can be established on the basis of the accuracy of measurement, as follows:

(a) Measurement procedures of the highest metrological order (primary reference measurement procedures). These are used to quantitatively measure a quantity of known physicochemical structure with a negligible measurement error (bias). The result obtained by the use of such a procedure, which some experts refer to as a definitive method, is nearest to the “true value”.

(Examples include weighing, gas chromatography-mass spectro-metry and isotope dilution techniques).

(b) Reference measurement procedures (secondary reference measurement procedures). The accuracy of such procedures is assessed by:

(i) comparing the results of measurement by such a procedure with those of a measurement procedure of highest metrological order;

(ii) calibration with an international reference material with an assigned value in arbitrary units;

(iii) calibration with a primary reference material (e.g. an International Chemical Reference Substance). (Examples include flame photometry, atomic absorption spectroscopy and assay methods.)

(c) A routine measurement procedure (selected measurement procedure). This measures with sufficient reliability and practicality for its intended purpose. The extent of any systematic deviation of the results from their true value, as determined by a routine measurement method, should be known.

13.6 “Semi-quantitative” measurement procedures provide results that are less accurate and less precise than those obtained by quantitative measurement. Such procedures measure a quantity in discrete concentration intervals. In pharmacopoeias, these tests are referred to as “limit tests”; they compare the response of the test substance with that of the reference substance at the limiting level. The intervals are expressed as rough estimates on an ordinal scale. In laboratory observations made after geometrical dilution of the specimen, the results are expressed in terms of titres. Typically, no linear relation exists between the signal of observation and the concentration of the quantity.

13.7 Qualitative measurement procedures are descriptive, and may distinguish between the absence and presence of a quantity in samples. The results are expressed in terms of a nominal scale. The distinction between the presence and absence of the quantity in a sample is related to the ability of the measurement procedure to detect that quantity at a minimal concentration. The minimal concentration of a quantity that will be positively indicated by the test system (limit of detection), or the ability to quantify the analyte in the presence of other components of the specimen (limit of quantification), may vary from one test system to another. A different approach is used for pharmacopoeial standards and for substances that are established and distributed by Pharmacopoeial authorities, with give the information provided by certificates of analysis together with expiry dates.

13.8 Reference materials are used for the calibration of measurement procedures, and have assigned values of a quantity. These values should be established, whenever possible, by means of a method of highest metrological order. The assigned values may also be established by means of more than one measurement procedure, provided that the results are not significantly different. A hierarchy of reference materials also exists, as follows:

(a) A designated primary chemical substance is one that is widely acknowledged to possess the appropriate qualities within a specified context, and whose value is accepted without comparison with another chemical substance being required (8).

(b) A secondary chemical reference substance is a substance whose characteristics are assigned and/or calibrated by comparison with a primary chemical reference substance. The extent of characterization and testing of a secondary chemical reference substance may be less than that required for a primary chemical reference substance. This definition may apply, inter alia, to working standards (see below).

(c) International biological standards are biological reference materials which have been exhaustively studied and which meet international requirements for accuracy, consistency and stability. They are established by the WHO Expert Committee on Biological Standardization. Such standards are generally assigned potency values

expressed in terms of International Units (IU) of biological activity, on the basis of an extensive international collaborative study.

(d) A working standard (working calibrator) has an assigned value of a quantity using one or more selected measurement procedures. This calibrator is sometimes called a “manufacturer’s master calibrator” or an “in-house calibrator”. The working standard should be compatible with the manufacturer’s selected measurement procedure and with the procedure to be calibrated.

(e) A manufacturer’s product calibrator is used for the calibration of a routine measurement procedure of an end user.

(f) A control material is used for testing the precision and accuracy of the results. Such a material should have a matrix similar to that of the samples to be measured. Assigned values, together with the uncertainty of measurement appropriate to the intended use, should be given

PART THREE: WORKING PROCEDURES

14. INCOMING SAMPLES

14.1 Guidelines on sampling procedures for industrially manufactured pharmaceuticals were adopted by the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations at its thirty-first meeting (13). A compendium of guidelines is also available (14).

14.2 Samples received by the laboratory may be routine samples for control, samples suspected of not complying with the specifications, or samples submitted in connection with a marketing authorization process. Close collaboration with those providing the samples is important. In particular, pharmaceutical inspectors who frequently submit samples should note that the sample must be large enough to enable, if required, a number of replicate tests to be carried out (see Part Three, section 16.3) and for part of the sample to be retained (see Part Three, section 18).

14.3 It is common for three samples to be taken; these must be sealed and documented. Where non-compliance is suspected, two samples are retained in the laboratory and the third is retained by the manufacturer. The first sample is tested in accordance with the specification. If it is non-compliant and the manufacturer objects to the results, the third sample is analysed in the presence of the manufacturer's specialist. The second sample is analysed in case of dispute.

14.4 The laboratory must have a sampling plan and an internal procedure for sampling, available to all analysts and technicians within the laboratory.

TEST REQUEST

14.5 A standard test request form must be filled out during sampling and must accompany each sample submitted to the laboratory.

14.6 The test request form must provide or leave space for the following information:

- (a) the name of the institution or inspector that supplied the sample;
- (b) the source of the material;
- (c) a full description of the drug, including its composition, International Nonproprietary Name (INN) (if available), brand name(s), dosage form and concentration or strength, the manufacturer, the batch number (if available) and the marketing authorization number;
- (d) the size of the sample;
- (e) the reason for requesting the analysis;
- (f) the date on which the sample was collected;
- (g) the size of the consignment from which it was taken, when appropriate
- (h) the expiry date (for pharmaceutical products) or the retest date (for starting materials or pharmaceutical excipients);
- (i) the pharmacopoeial specifications or other official specifications to be used for testing;
- (j) a record of any further comments (e.g. discrepancies found);
- (k) the required storage conditions.

REGISTRATION AND LABELLING

14.7 All newly delivered samples and the accompanying documents (e.g. the test request) must be assigned a registration number. Separate registration numbers must be assigned to requests referring to two or more drugs, different dosage forms, or different batches of the same drug. If applicable (see part three, section 18), a registration number must also be assigned to any incoming retained sample.

14.8 A label bearing the registration number must be affixed to each container of the sample. Care must be taken to avoid obliterating any other markings or inscriptions.

CENTRAL REGISTER

14.9 A central register must be kept, which may be a record book, a card file, or data-processing equipment, where the following information is recorded:

- (a) the registration number of the sample;
- (b) the date of receipt;
- (c) the specific unit to which the sample was forwarded.

INSPECTION OF THE SUBMITTED SAMPLE

14.10 The sample received must immediately be inspected by laboratory staff to ensure that the labelling is in conformity with the information contained in the test request. The findings must be recorded dated and initialled. If discrepancies are found, or if the sample is obviously damaged, the fact must be recorded without delay on the test request form. Any queries must be immediately referred back to the provider of the sample.

STORAGE

14.11 The sample prior to testing (see Part Three, section 16.1), the retained sample (see Part Three, section 18) and any portions of the sample remaining after performance of all the required tests must be stored safely taking into account, if necessary, the storage conditions (15, 16) specified for the sample.

FORWARDING TO TESTING

14.12 The specific unit to which the sample is sent to for testing is determined by the head of central registry.

14.13 The examination of a sample must not be started before the relevant test request has been received.

14.14 The sample must be properly stored until all relevant documentation has been received.

14.15 A request for analysis may be accepted verbally only in case of emergencies. All details must immediately be placed on record, pending the receipt of written confirmation.

14.16 Data must be recorded on the analytical worksheet (see Part Three, section 15).

14.17 Copies or duplicates of all documentation must accompany each numbered sample when sent to the specific unit.

14.18 Testing must be performed as described under Part Three, section 16.

15. ANALYTICAL WORKSHEET

15.1 The analytical worksheet is an internal document in printed form for recording information about the sample, the test procedure and the results of testing. It may be complemented by the raw data obtained in the analysis.

PURPOSE

15.2 The analytical worksheet contains:

- (a).confirmation that the sample being examined is in accordance with the requirements;

(b) documentary evidence to support regulatory action, if necessary.

USE

15.3 A separate analytical worksheet must be used for each numbered sample.

15.4 If necessary, a further set of analytical worksheets in duplicate can be used for a collaborating unit (after testing, all the results should be assembled in a single analytical worksheet, using the data from all collaborating units).

CONTENT

15.5 The analytical worksheet must provide or leave space for the following information:

- (a) the registration number of the sample (see Part Three, section 14.7);
- (b) page numbering, including the total number of pages (including annexes);
- (c) the date of the test request;
- (d) the date on which the analysis was performed;
- (e) the name and signature of the analyst;
- f) a description of the sample received;
- g) references to the specifications to which the sample was tested, including the limits (adding any special methods employed) (see Part Three, section 14.6), and the reference number of the specifications, if available (e.g. pharmacopoeial monograph);
- (h) the results obtained with the tested sample (see Part Three, section 16.4);
- (i) the interpretation of the results and the final conclusions (whether or not the sample was found to comply with the specifications), signed by each of the analysts involved and initialled by the supervisor;
- (ii) whether and when portions of the sample were forwarded to other units for special tests (for example, mass spectrometry, X-ray diffraction), and the date when the results were received;
- (iii) the identification number of any reference material (see Part Two, section 11.5);
- (iv) if applicable, the results of an instrument verification;
- (v) if applicable, the results of a reagent verification.

15.6 The completed analytical worksheet must be signed by the responsible analyst(s) and initialled by the supervisor.

SELECTION OF THE SPECIFICATIONS TO BE USED

15.7 The specifications necessary to assess the sample may be those given in the test request; these are usually an existing particular pharmacopoeial monograph, or the manufacturer's specifications. If no precise instruction is given, the specifications in the officially recognized national pharmacopoeia may be used or, failing this, the manufacturer's officially approved or other nationally recognized specifications. If no suitable method is available:

- (a) the specifications contained in the product licence may be requested from the manufacturer and validated, if the general policy of the laboratory permits this action (see Part Two, section 9.4); or
- (b) the requirements are drafted in the laboratory itself on the basis of published information and any other relevant documentation and should be validated by the testing laboratory before they are adopted as a SOP (1–3).

15.8 For official specifications, the current version must be available (see Part Two, section 9.1).
Filing

15.9 The analytical worksheet must be placed on file for safe keeping, together with any attachments, including calculations and tracings of instrumental analyses.

15.10 If the analytical worksheet is stored in a central archive, a copy should be retained in the specific unit concerned for easy reference.

15.11 The analytical test report (see Part Three, sections 17.3 and 17.4) must be prepared on the basis of the worksheet (see Appendix 1 and Annex 10).

15.12 When mistakes are made in analytical worksheets or when data or text need to be amended, the old information should be deleted by means of a single line (not erased nor made illegible) and the new information added alongside. All such alterations should be initialled or signed by the person making the correction and the date of the change inserted. The reason for the change should also be given on the worksheet.

16. TESTING

16.1 The sample must be tested in accordance with the workplan of the laboratory after completion of the preliminary procedures. If this is not feasible, the reasons must be noted, for example in the analytical worksheet (see Part Three, section 15), and the sample must be stored in a special place which is kept locked (see Part Three, section 14.11).

16.2 Specific tests required, such as mass spectrometry or X-ray diffraction may need to be carried out by another unit or by a specialized external laboratory. The responsible person should prepare the request and arrange for the transfer of the required number of units (bottles, vials, tablets) from the sample. Each of these units must bear the correct registration number.

GUIDANCE FOR PERFORMING TEST METHODS

16.3 Detailed guidance on official pharmacopoeial requirements is usually given in the general notices and specific monographs of the pharmacopoeia concerned. Where system suitability criteria are defined in the method, they should be fulfilled.

16.4 All values obtained from each test, including blank results, must immediately be entered on the analytical worksheet, and all graphical data, whether obtained from recording instruments or plotted by hand, must be attached (see Part Three, section 15).

17. EVALUATION OF TEST RESULTS

17.1 Test results must be reviewed and, where appropriate, evaluated statistically after completion of all the tests to determine whether they are mutually consistent and if they meet the specifications used. The evaluation should take into consideration the results of all the tests. Whenever doubtful results are obtained, they should be investigated. The complete testing procedure needs to be checked according to the internal quality system (see also Part One, section 2). Doubtful results can be rejected only if they are clearly due to error, which has been identified.

17.2 All conclusions must be entered on the analytical worksheet (see Part Three, section 15) by the analyst and initialled by the supervisor.

ANALYTICAL TEST REPORT

17.3 The analytical test report (see Appendix 1) is a compilation of the results and states the conclusions of the examination of a sample. It must be:

- a) issued by the laboratory
- (b) based on the analytical worksheet (see Part Three, section 15)

CONTENT OF THE ANALYTICAL TEST REPORT

17.4 The analytical test report must provide the following information (see Appendix 1):

- (a) the registration number of the sample;
- (b) the name and address of the laboratory testing the sample;
- (c) the name and address of the originator of the request for analysis;
- (d) the name and description and batch number of the sample, where appropriate;
- (e) a reference to the specifications used for testing the sample, including the limits;
- (f) the results of all the tests performed, or the numerical results of all the tests performed (if applicable);
- (g) a conclusion whether or not the sample was found to be within the limits of the specifications used;
- h) the date on which the test was performed;
- (i) the signature of the head of the laboratory or authorized person;
- (j) the name and address of the repacker and/or trader, if applicable;
- (k) the name and address of the original manufacturer;
- (l) whether or not the sample complies with the requirements;
- (m) the date on which the sample was received;
- (n) the expiry date.

18. RETAINED SAMPLES

18.1 Samples are retained for at least 6 months if they are found to comply with the requirements and for at least 12 months or until their expiry date (whichever is longer) in the case of non-compliance (for storage, see PartThree,section14.11).

PART FOUR: SAFETY

19. GENERAL RULES

19.1 General and specific safety instructions must be made available to each staff member and supplemented regularly as appropriate (e.g. with written material, poster displays, audiovisual material and occasional seminars).

19.2 General rules for safe working in accordance with national regulations and SOPs normally include the following requirements:

- (a) safety data sheets must be available to staff before testing is carried out;
- (b) smoking, eating and drinking in the laboratory must be prohibited;
- (c) staff must be familiar with the use of fire-fighting equipment, including fire extinguishers, fire blankets and gas masks;
- (d) staff must wear laboratory coats or other protective clothing, including eye protection;
- (e) special care must be taken, as appropriate, in handling, for example, highly potent, infectious or volatile substances;
- (f) all containers of chemicals must be fully labelled and include prominent warnings (e.g. "Poison", "Flammable", "Radiation", etc.) whenever appropriate;
- (g) adequate insulation and spark-proofing must be provided for electrical wiring and equipment, including refrigerators;
- (h) safety rules in handling cylinders of compressed gases must be observed, and staff must be familiar with the relevant colour identification codes;
- (i) staff must be aware of the need to avoid working alone in the laboratory;
- (j) first-aid materials must be provided, and staff instructed in first-aid techniques, emergency care and the use of antidotes.

19.3 Protective clothing must be available, including eye protection, masks and gloves. Water showers should be installed. Rubber suction bulbs must be used on manual pipettes and siphons. Staff must be instructed in the safe handling of glassware, corrosive reagents and solvents and particularly in the use of safety containers or baskets to avoid spillage from containers. Warnings, precautions and instructions must be given for work with violent, uncontrollable or

19.4 Poisonous or hazardous products must be singled out and labelled appropriately, but it must not be taken for granted that all other chemicals and biologicals are safe. Unnecessary contact with reagents, especially solvents and their vapours must be avoided. The use of known carcinogens and mutagens must be limited or totally excluded if required by local regulations. Replacement of toxic solvents and reagents by less toxic materials or reduction of their use must always be the aim, particularly when new techniques are developed.

APPENDIX

APPENDIX 1

MODEL ANALYTICAL TEST REPORT FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS, EXCIPIENTS AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Registration No.:¹ _____

Name and address of laboratory testing the sample:

Name and address of originator requesting analysis (if applicable):

SAMPLE INFORMATION

Name of product (INN,² brand name(s), etc.):

Dosage form (if applicable): _____

Concentration or strength (if applicable): _____

Marketing authorization number (if applicable): _____

Description (appearance of container and contents):

Batch number(s): _____

Required storage conditions (if applicable): _____

Date received: _____

Date of manufacture (if known): _____

Expiry date (for pharmaceutical products) or retest date (for starting materials or pharmaceutical excipients):

Name and address of original manufacturer:

Telephone: _____ Fax: _____

Name and address of repacker/trader (if applicable):

Telephone: _____ Fax: _____

Test procedure (reference) (if applicable)	Result (numerical) (if applicable)	Acceptance criteria (limits)
--	--	---------------------------------

Conclusions

Compliance with acceptance criteria:

yes ☐

no ☐

Date test performed/finalized: _____

Name and address of head of laboratory/authorized person: _____

Telephone: _____ Fax: _____

Signature _____

EXPLANATORY NOTES

¹ Of sample or analytical test report.

² The International Nonproprietary Name should be used whenever possible.

APPENDIX 2

EQUIPMENT FOR A FIRST-STAGE AND MEDIUM-SIZE PHARMACEUTICAL CONTROL LABORATORY

A list of equipment considered by the Committee to be adequate either for a first-stage or medium-size pharmaceutical control laboratory is given below.

National drug regulatory authorities or laboratories wishing to perform pharmaceutical analyses should consider the following list in the establishment or upgrading of their testing facilities. For budgetary reasons, it is necessary, besides the cost of equipment, to take into consideration the cost of reference materials, reagents, solvents, glassware, other laboratory commodities and personnel charges. Experience has shown that for sustainability, a laboratory should allow a margin of 10–15% per year of the purchasing expenditure on equipment to cover the cost of maintenance.

Guidance and information on the cost of equipment can be obtained from the Secretariat.

First-Stage Laboratory

Equipment and major instruments	Quantity
Top-loading balance	1
Analytical balance, semi-micro (4 digits)	1
Melting-point apparatus	1
pH meter (with assorted electrodes)	1
Microscope (binocular)	1
Polarimeter (manual)	1
High-performance liquid chromatograph with ultraviolet detector	1
Ultraviolet/visible spectrophotometer	1
Infrared spectrophotometer with pellet press	1
Agate mortar with pestle	1
Equipment for thin-layer chromatography (TLC), including spreader	1
TLC spotter	1
Developing chambers	6
Atomizers	6
Ultraviolet viewing lamp	1
Disintegration test equipment (1 basket for 6 tablets)	1
Soxhlet extraction apparatus (60 ml)	1
Micrometer callipers	1
Pycnometers	2
Burettes	5
Desiccator	1
Centrifuge (table-top model, 4-place swing rotor)	1
Water-bath (20 litres)	1
Hot plates with magnetic stirrers	3
Vacuum pump (rotary, oil)	1

Equipment and major instruments	Quantity
Drying oven (60 litres)	1
Vacuum oven (17 litres)	1
Muffle furnace	1
Refrigerator (explosion-proof)	1
Water distilling apparatus (8 litres/hour)	1
Water deionizer (10 litres/hour)	1
Dehumidifier (where needed)	1
Fume hood	1

Optional Items	Quantity
Analytical balance, micro (5 digits)	1
Flame photometer (including air compressor)	1
Refractometer	1
Viscometer	1
Vortex mixer	1
Shaker (wrist-action)	1
Pipette rinser	1
Constant temperature water-bath	1
Ultrasonic cleaner (5 litres)	1

Medium-Size Laboratory

General Laboratory Equipment	Quantity
Top-loading balance	1 or 2
Analytical balance, semi-micro (4 digits)	2
Analytical balance, micro (5 digits)	1
Microscope (binocular)	1 or 2
Equipment for TLC, including spreader	1
TLC multispotter	1
Developing chambers	6
Atomizers	6
Ultraviolet viewing lamp	1
Potentiometric titrimer	1
Micro-Kjeldahl equipment (including fume flasks)	1
Burettes	6
Micrometer callipers	1
Heating mantles for flasks (assorted sizes: 50, 200 and 2000ml)	6

General Laboratory Equipment	Quantity
Sieves (assorted sizes)	2 Sets
Centrifuge (floor model)	1
Shaker (wrist-action)	1
Vortex mixers	2
Water-bath (electrical, 20 litres)	2 or 3
Hot plates with magnetic stirrers	3 or 4
Vacuum pump (rotary, oil)	2
Vacuum rotary evaporator	1 or 2
Drying oven (60 litres)	2 or 3
Muffle furnace (23 litres)	1
Vacuum oven (17 litres)	1
Desiccators	2
Refrigerator (explosion-proof)	1
Freezer	1
Ultrasonic cleaners (5 litres)	2
Ultrasonic pipette cleaner	1
Water distilling apparatus (8 litres/hour)	1
Water deionizing equipment (10 litres/hour)	1
Fume hoods	2

Major Instruments	Quantity
Melting-point apparatus	1
Polarimeter	1
pH meters (with assorted electrodes)	2
High-performance liquid chromatograph with variable wavelength ultraviolet/visible detector	1
Ultraviolet/visible spectrophotometer, double-beam	1
Infrared spectrophotometer with pellet press	1
Agate mortar with pestle	1
Gas chromatograph (flame ionization, direct head space)	1
Refractometer	1
Karl Fischer titrator	1
Potentiograph	1
Oxygen flask combustion apparatus	1
Disintegration test equipment (1 basket for 6 tablets)	1
Dissolution test equipment (for 6 tablets/capsules)	1

Optional Items	Quantity
Atomic absorption spectrophotometer 1 Spectrofluorometer 1	1
High-performance liquid chromatograph: 1	1
With fluorescence detector 1	1
With diode-array detector 1	1
With refractive index detector 1	1
With conductivity detector 1	1
TLC scanner 1	1
Crushing strength tester 1	1
Friability tester 1	1
Viscometer 1	1
Ice machine 1	1
Solvent-recovery apparatus 1	1

Equipment for Microbiology Unit	Quantity
pH meter	1
Ultraviolet/visible spectrophotometer, single-beam	1
Microscopes (for bacteriology)	2
Membrane filter assembly for sterility tests	1
Colony counter with magnifier	1
Laminar air flow unit	1
Hot-air sterilizer	1
Incubators, 60 litres	2 or 3
Anaerobic jar	1
Zone reader	1
Centrifuge	1

GLOSSARY

The definitions given below apply to the terms as used in these guidelines. They may have different meanings in other contexts.

Active Pharmaceutical Ingredient

A substance or compound that is intended to be used in the manufacture of a pharmaceutical product as a pharmacologically active compound (ingredient) (4).

Analytical Worksheet

A printed form for recording information about the sample, test procedure and results of testing (see Part Three, section 15).

Batch (or Lot)

A defined quantity of starting material, packaging material, or product processed in a single process or series of processes so that it could be expected to be homogeneous. In the case of continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterized by its intended homogeneity. It may sometimes be necessary to divide a batch into a number of sub-batches, which are later brought together to form a final homogeneous batch (4).

Batch Number (or Lot Number)

A distinctive combination of numbers and/or letters which specifically identifies a batch on the labels, the batch records, the certificate of analysis, etc. (4).

Calibration

The set of operations that establish, under specified conditions, the relationship between values indicated by an instrument or system for measuring (especially weighing), recording and controlling, or the values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard. Limits for acceptance of the results of measuring should be established (4).

Calibration of Equipment

The documented act of proving that the equipment is performing to predefined tolerances or criteria.

Certificate of Analysis

Report of the results obtained, including the final conclusion of the examination of a sample issued by the manufacturer and repacker/ trader (see Annex 10).

Drug

An active pharmaceutical ingredient or a pharmaceutical product (see also pharmaceutical excipient and pharmaceutical product).

Good Manufacturing Practice(S) (GMP)

That part of quality assurance which ensures that pharmaceutical products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization (4).

Manufacturer

A company that carries out at least one step of manufacture (4).

Marketing Authorization (Product Licence, Registration Certificate)

A legal document issued by the competent drug regulatory authority that establishes the detailed composition and formulation of the pharmaceutical product and the pharmacopoeial or other recognized specifications of its ingredients and of the final product itself, and includes details of packaging, labelling and shelf-life.

Pharmaceutical Excipient

A substance, other than the active pharmaceutical ingredient, which has been appropriately evaluated for safety and is included in a drug delivery system to:

- aid in the processing of the drug delivery system during its manufacture;
- protect, support or enhance stability, bioavailability or patient acceptability;
- assist in pharmaceutical product identification, or
- enhance any other attribute of the overall safety and effectiveness of the drug during its storage or use (5, 6).

Pharmaceutical Product

Any medicine intended for human or veterinary use, presented in its finished dosage form, that is subject to control by pharmaceutical legislation in both the exporting state and the importing state.

Qualification of Equipment

The act of planning, carrying out and recording the results of the tests on equipment to demonstrate that it will perform as intended. Measuring instruments and systems must be calibrated (see Part Two, section 12).

Quality Assurance

A wide-ranging concept covering all matters that individually or collectively influence the quality of a product. It is the totality of the arrangements made with the object of ensuring that pharmaceutical products are of the quality required for their intended use (4).

Quality Control

All measures taken, including the setting of specifications, sampling, testing and analytical clearance, to ensure that raw materials, intermediates, packaging materials and finished pharmaceutical products conform with established specifications for identity, strength, purity and other characteristics (4).

Quality Manual

A handbook that describes the various elements of the system for assuring the quality of the test results generated by a laboratory (see Part One, section 2.1).

Quality Specification

Explicit written test procedures and requirements that must be met.

Quality System

An appropriate infrastructure, encompassing the organizational structure, procedures, processes and resources, and systematic actions necessary to ensure adequate confidence that a product (or services) will satisfy given requirements for quality (see Part One, sections 2.1 and 3.1)

Specification

A document describing in detail the requirements with which the pharmaceutical products or materials used or obtained during manufacture have to conform. Specifications serve as a basis for quality evaluation.

Specifications Archive

An up-to-date collection of all quality specifications and related documents (see Part Two, section 9).

Standard Operating Procedure (SOP)

An authorized written procedure giving instructions for performing operations not necessarily specific to a given product or material but of a more general nature (e.g. equipment operation, maintenance and cleaning, validation, cleaning of premises and environmental control; sampling and inspection). Certain SOPs may be used to supplement product-specific master and batch production documentation (4).

Test Report

The report of the results, including the final conclusion of the analysis of a sample which has been submitted by a laboratory in another country or in the field not having appropriate facilities to perform certain tests, and issued by the official pharmaceutical control laboratory that performed the test. This is often in the same style as a certificate of analysis (see Part Three, section 17.3).

Traceability

Traceability aims at ensuring that the results of laboratory measurements using procedures of lower metrological order are reproducible and scientifically acceptable by referring to an internationally agreed denominator by means of a reference procedure of highest metrological order and/or a primary reference material (see Part Two, section 13).

Validation of Analytical Procedures/Methods

The documented evidence that analytical procedures or methods are suitable for their intended purpose (7).

Verification of Methods

Verification is conducted where the methods are compendial the official method.

REFERENCES

1. Quality assurance in pharmaceutical supply systems. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 1980, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 645).
2. Distribution. In: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1*. Geneva, World Health Organization, 1997:105–115.
3. Analytical criteria for drug quality assessment. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-sixth report*. Geneva, World Health Organization, 1977, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 614).
4. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 1999.
5. Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).
6. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 885).
7. **Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration**. International Conference on Harmonisation; guidelines on validation of analytical procedures: definitions and terminology; availability. Federal Register, 1995, 60(40):11260–11262.
8. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 885).
9. *Reference substances and infrared reference spectra for pharmacopoeial analysis*. Geneva, World Health Organization, 1998 (unpublished document WHO/EDM/QSM/99.5; available from Quality Assurance and Safety: Medicines, Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
10. *The international pharmacopoeia, 3rd ed. Vol. 1. General methods of analysis*. Geneva, World Health Organization, 1979.
11. Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 823).
12. *The international pharmacopoeia and related activities. In: Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1*. Geneva, World Health Organization, 1997: 116–149.
13. Sampling procedures for industrially manufactured pharmaceuticals. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report*. Geneva, World Health Organization, 1990, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 790).
14. Laboratory services. In: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1*. Geneva, World Health Organization, 1997:154–186.
15. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*.

Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 863).

16. Product assessment and registration. In: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1.* Geneva, World Health Organization, 1997:31–104

PORTUGUESE

Rede Pan-Americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica

Grupo de Trabalho em Boas Práticas de Laboratório

Organização Mundial da Saúde
OMS Série de Relatórios Técnicos, nº 902, 2002
Relatório 36, Anexo 3
Boas práticas para Laboratórios Nacionais de
Controle Farmacêutico



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde



CONTEÚDO

CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
PRIMEIRA PARTE: GESTÃO E INFRA-ESTRUTURA	3
1. Organização e Gestão	3
2. Sistema da Qualidade	3
3. Controle da Documentação	5
4. Registros	5
5. Equipamentos com Processadores de Dados	5
6. Pessoal	6
7. Instalações	7
Depósito Central	8
8. Equipamentos, Instrumentos e Outros Aparelhos	9
SEGUNDA PARTE: MATERIAIS E ACONDICIONAMENTO DE EQUIPAMENTOS, INSTRUMENTOS E OUTROS APARELHOS	11
9. Arquivo de Especificações (Acervo Bibliográfico)	11
Conteúdo	11
10. Reagentes	11
Inspeção	12
Água Destilada e Água Deionizada	12
Armazenamento	12
11. Materiais de Referência	13
Registro e Rotulagem	13
Registro Central	13
Arquivo de Informação	14
Inspeção	14
12. Calibração, Validação e Verificação de Equipamentos, Instrumentos e Outros Aparelhos	14
13. Rastreabilidade	16
TERCEIRA PARTE: PROCEDIMENTOS DE TRABALHO	19
14. Recebimento de Amostras	19
Solicitação de Análise	19
Registro e Rotulagem	20

Registro Central	20
Revisão da Amostra Recebida	20
Armazenamento	20
Reenvio para Análise	20
15. Relatórios de Ensaios	20
Propósito	21
Uso	21
Conteúdo	21
Seleção das Especificações a Serem Empregadas	22
Arquivo	22
16. Análise	22
Guias para Realizar os Métodos de Ensaio	22
17. Avaliação dos Resultados dos Ensaios	23
Relatório de Análise	23
Conteúdo do Relatório de Análise	23
18. Amostras Retidas	24
QUARTA PARTE: BIOSSEGURANÇA	25
19. Regras Gerais	25
APÊNDICE 1 - MODELO DE RELATÓRIO DE ANÁLISE PARA INGREDIENTES FARMACÊUTICOS ATIVOS, EXCIPIENTES E PRODUTOS FARMACÊUTICOS	29
APÊNDICE 2 - EQUIPAMENTOS PARA LABORATÓRIOS DE CONTROLE FARMACÊUTICO DE PRIMEIRA ETAPA E DE TAMANHO MÉDIO	31
GLOSSÁRIO	35
REFERÊNCIAS	37

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O governo, normalmente por meio da autoridade reguladora de medicamentos, estabelece e mantém um laboratório de controle farmacêutico para realizar as análises e os ensaios requeridos para assegurar que os ingredientes farmacêuticos ativos, excipientes e produtos farmacêuticos atendam às suas especificações de qualidade. Por meio do processo de registro o laboratório trabalha estreitamente relacionado com a autoridade nacional reguladora de medicamentos. A revisão dos métodos de ensaio para medicamentos recentemente registrados tem um papel importante para assegurar a sua adequação ao controle de qualidade e segurança e requer de um esforço maior, já que também devem ser realizadas as análises de rotina de produtos farmacêuticos. Alguns países mantêm grandes estabelecimentos chamados “centros de controle de medicamentos” ou “institutos de controle de medicamentos” ou mais especificamente de Laboratórios Centrais de Saúde Pública.

A importância de um laboratório de controle farmacêutico para um sistema nacional de controle de produtos farmacêuticos já foi delineada em três guias sobre avaliação da qualidade (1-3).

Na maioria dos países, o laboratório somente é responsável pelos serviços analíticos e não pela inspeção dos produtos farmacêuticos. Entretanto, alguns aspectos de inspeção são incluídos neste guia.

Um laboratório de controle farmacêutico governamental proporciona suporte efetivo à autoridade reguladora de medicamentos atuando junto com o seu serviço de inspeção. Os resultados analíticos obtidos devem descrever exatamente as propriedades das amostras avaliadas, permitindo obter conclusões corretas sobre a qualidade de cada produto, servindo ainda de base adequada para qualquer regulação administrativa e ação legal subsequente.

Para garantir a segurança do paciente, o papel do laboratório de controle deve estar definido na legislação geral do país, de tal modo que os resultados ali produzidos possam subsidiar, se for necessário, o cumprimento da lei e da ação legal.

Para que a qualidade de uma amostra de produto farmacêutico seja corretamente avaliada:

- a apresentação da amostra ao laboratório, coletada em conformidade com as exigências nacionais, deve ser acompanhada por uma declaração do motivo pelo qual foi solicitada a análise;
- a análise deve ser corretamente planejada e meticulosamente executada;
- os resultados devem ser avaliados competentemente para determinar se a amostra atende às especificações de qualidade ou outros critérios pertinentes.

Requer-se documentação precisa para fazer com que cada operação seja o mais simples e o menos ambígua possível (vide também Primeira Parte, seção 2.1).

Este guia apresenta recomendações sobre a análise de insumos farmacêuticos ativos, excipientes e produtos farmacêuticos. Há considerações particulares para países com recursos limitados e que desejam estabelecer um laboratório governamental de controle farmacêutico, que o tenha modernizado recentemente ou que o planejam fazê-lo.

Muitas das recomendações são também pertinentes para os ensaios de controle de qualidade dos fabricantes, os quais comumente realizam análises repetitivas de amostras de insumos farmacêuticos ativos ou de um número limitado de produtos farmacêuticos. Teoricamente, os laboratórios de controle governamental têm que trabalhar com todos os produtos do mercado e, portanto, têm que usar uma ampla variedade de métodos de ensaio.

Deve-se prestar especial atenção para assegurar o correto e eficiente funcionamento do laboratório. O planejamento e os orçamentos devem assegurar a disponibilidade dos recursos necessários para a manutenção do laboratório, a adequada infra-estrutura e o fornecimento de energia. Os meios e procedimentos devem estar implementados (no caso de problemas imprevistos no fornecimento) para assegurar que o laboratório possa dar continuidade às suas atividades.

O laboratório deve estar apropriadamente equipado para responder a todas as demandas mais comuns.

PRIMEIRA PARTE: GESTÃO E INFRA-ESTRUTURA

1. ORGANIZAÇÃO E GESTÃO

1.1. O laboratório ou a organização da qual faz parte deve ser uma entidade legalmente autorizada para funcionar e legalmente responsável.

1.2. O laboratório deve estar organizado e operar de modo a atender aos requerimentos indicados neste Guia.

1.3. O laboratório deve:

(a) ter pessoal técnico e na alta direção com autoridade e recursos necessários para desempenhar as suas obrigações e identificar a ocorrência de desvios com relação ao sistema da qualidade ou dos procedimentos para realizar os ensaios e/ou calibrações, validação e verificação e iniciar ações para prevenir ou minimizar tais desvios;

(b) contar com medidas para assegurar que a sua gerência e pessoal não estejam sujeitos a pressões comerciais, políticas, financeiras ou outras, ou conflitos de interesse, que possam afetar adversamente a qualidade do seu trabalho;

(c) definir, com ajuda de organogramas, a organização e estrutura de gestão do laboratório, o seu local em qualquer organização matriz, tal como o ministério ou a autoridade reguladora de medicamentos e as relações entre a gestão, as operações técnicas, os serviços de apoio e o sistema da qualidade;

(d) especificar a responsabilidade, autoridade e inter-relações de todo o pessoal que gera, executa ou verifica o trabalho, o qual possa afetar a qualidade dos ensaios e/ou calibrações, validações e verificações.

(e) proporcionar supervisão adequada ao grupo de trabalho, incluindo pessoas em treinamento, por pessoas familiarizadas com os ensaios e/ou calibrações, validação e verificação de métodos e procedimentos, bem como os seus objetivos e avaliação de resultados;

(f) ter uma chefia técnica com responsabilidade total pelas operações técnicas e a provisão de recursos necessários para assegurar a qualidade requerida das operações do laboratório.

(g) ter procedimentos apropriados de biossegurança (vide Quarta Parte).

1.4. Todo laboratório, inclusive os pequenos (sem subunidades) e os grandes (possivelmente dividido em subunidades), deve ter um registro central com as seguintes funções:

(a) receber, distribuir e supervisionar o envio das amostras às unidades específicas;

(b) guardar os registros de todas as amostras que entram e documentos que a acompanham;

(c) assegurar a atribuição precisa de responsabilidades, particularmente na designação de unidades específicas para tipos particulares de produtos farmacêuticos;

(d) manter um arquivo de especificações (vide Segunda Parte, seção 9) contendo uma coleção de dados atualizados de todas as especificações de qualidade e documentos relacionados.

1.5. Em um laboratório grande deve haver mecanismos que garantam a comunicação e coordenação do pessoal envolvido nos ensaios de uma mesma amostra, nas diferentes unidades.

2. SISTEMA DA QUALIDADE

2.1. A gerência do laboratório estabelece, implementa e mantém um sistema da qualidade apropriado ao alcance das suas atividades, incluindo o tipo, variedade e volume dos ensaios e/ou calibrações, e atividades de validação e verificação relacionadas. A gerência do laboratório deve descrever as suas políticas, sistemas, programas, procedimentos e instruções na extensão necessária que permita ao laboratório assegurar a qualidade dos resultados que gera. A documentação usada neste sistema da qualidade deve ser comunicada,

estar disponível e entendida, e implementada pelo pessoal apropriado. Os elementos deste sistema devem estar documentados em um manual de qualidade, disponível ao pessoal do laboratório, o qual deve ser mantido e atualizado por um membro responsável, nomeado pela gerência do laboratório. O manual de qualidade deve conter, no mínimo:

- (a) a estrutura do laboratório (organograma);
- (b) as atividades operacionais e funcionais pertencentes à qualidade, de modo que cada pessoa envolvida conheça a extensão e os limites das suas responsabilidades;
- (c) os procedimentos gerais de garantia da qualidade interna;
- (d) as referências aos procedimentos específicos de garantia da qualidade para cada ensaio;
- (e) informação sobre participação em programas de ensaios de proficiência, uso de material de referência etc.;
- (f) detalhamento sobre medidas preventivas satisfatórias para a confirmação de resultados e ações corretivas quando forem detectadas divergências nos ensaios;
- (g) procedimento para tratar as reclamações de clientes;
- (h) diagrama de fluxo para as amostras;
- (i) procedimentos para auditorias e análise crítica do sistema da qualidade;
- (j) informação sobre as qualificações apropriadas que o pessoal deve possuir;
- (k) informação sobre o treinamento inicial e em serviço do pessoal;
- (l) uma declaração da política de qualidade, incluindo, no mínimo, o seguinte:
 - (i) as intenções da gerência do laboratório com relação ao padrão de serviço que proporcionará;
 - (ii) o objetivo do sistema da qualidade;
 - (iii) o compromisso da gerência com as boas práticas profissionais e de qualidade de ensaios, calibração, validação e verificação, como serviço aos seus clientes;
 - (iv) o compromisso da gerência em atender ao conteúdo deste guia e às normas nacionais e internacionais vigentes;
 - (v) o requisito de que todo o pessoal relacionado aos ensaios e atividades de calibração dentro do laboratório esteja familiarizado com a documentação da qualidade e a implementação das políticas e procedimentos em seu trabalho.

2.2. O sistema da qualidade deve ser revisado sistemática e periodicamente (auditorias internas e externas) pela ou em nome da gerência, para assegurar a contínua efetividade das melhorias implementadas e aplicação de qualquer medida corretiva necessária. Tais revisões devem ser registradas juntamente com informações sobre qualquer ação corretiva tomada.

2.3. A gerência deve nomear um membro do pessoal como Gerente da Qualidade, que, independentemente de outras obrigações deve ter responsabilidades e autoridade definidas para assegurar que o sistema da qualidade seja implementado e executado o tempo inteiro. O gerente da qualidade deve ter acesso direto ao nível mais alto da gerência, onde são tomadas as decisões sobre as políticas ou os recursos do laboratório.

3. CONTROLE DA DOCUMENTAÇÃO

3.1. A documentação é parte essencial do sistema da qualidade. O laboratório deve estabelecer e manter procedimentos para controlar e revisar todos os documentos (gerados internamente ou provenientes de fontes externas) que fazem parte da documentação da qualidade.

4. REGISTROS

4.1. O laboratório deve estabelecer e manter procedimentos para a identificação, coleção, indexação, recuperação, armazenamento, manutenção, disposição e acesso a toda a documentação da qualidade e registros técnicos.

4.2. Todas as observações originais, cálculos e dados brutos, calibrações, registros de validação e verificação etc. e resultados finais devem ser conservados como registros, por um período apropriado de tempo, em conformidade com as regulamentações nacionais. Idealmente, eles devem ser mantidos por todo o período de tempo que o produto farmacêutico respectivo estiver no mercado. Os registros de cada ensaio devem conter a informação suficiente que permita a sua repetição. Os registros devem incluir a identidade do pessoal envolvido na amostragem, preparação e análise das amostras. Os registros de amostras relacionados a procedimentos legais devem ser conservados de acordo com os requerimentos legais aplicáveis aos mesmos.

4.3. Todos os registros devem ser legíveis, rapidamente recuperáveis, armazenados e retidos, usando dependências que proporcionem um meio ambiente adequado, que previna contra alterações, dano ou deterioração e/ou perda. As condições sob as quais todos os registros originais são armazenados devem ser tais que assegurem a sua segurança e confidencialidade. Os registros da qualidade devem incluir relatórios de auditorias internas (e externas, se forem realizadas) e revisões da gerência, incluindo registros de possíveis ações corretivas e preventivas.

4.4. O laboratório deve possuir procedimentos operacionais padronizados escritos e autorizados (POPs), incluindo, mas não se limitando a, instruções para operações administrativas e técnicas, tais como:

- (a) para compra e recebimento de materiais (por exemplo, amostras, materiais de referência, reagentes);
- (b) para a rotulagem interna, quarentena e armazenamento de materiais;
- (c) para a instalação adequada de cada instrumento e os equipamentos;
- (d) para amostragem e inspeção;
- (e) para a análise dos materiais, com as descrições de métodos e equipamentos utilizados;
- (f) para a qualificação de equipamentos;
- (g) para a calibração de aparelhos analíticos;
- (h) para manutenção, limpeza e sanitização;
- (i) medidas de biossegurança;
- (j) ações relativas ao pessoal, incluindo qualificações, treinamento, vestuário e higiene;
- (k) para o monitoramento ambiental;
- (l) para a preparação e o controle de materiais de referência.

5. EQUIPAMENTOS COM PROCESSADORES DE DADOS

5.1. Para computadores, equipamentos automatizados ou equipamentos de calibração, e para a coleta, processamento, registro, relatório, armazenamento ou recuperação de dados de ensaio e/ou calibração, o laboratório deve assegurar que:

-
- (a) os cálculos e a transferência dos dados estejam sujeitos a verificações sistemáticas adequadas;
 - (b) o programa computacional desenvolvido pelo usuário esteja documentado com suficiente detalhamento e apropriadamente validado ou verificado, de acordo com o uso;
 - (c) existem procedimentos estabelecidos e implementados para proteger a integridade dos dados. Tais procedimentos devem incluir, mas não estar limitados a, medidas para assegurar a integridade e confidencialidade das informações sobre recebimento ou coleta, armazenamento, transmissão e processamento dos dados;
 - (d) os computadores e equipamentos automatizados estão mantidos de tal forma que funcionem corretamente e que estejam providos com as condições ambientais e operacionais necessárias para assegurar a integridade dos dados de ensaio e calibração;
 - (e) existem procedimentos estabelecidos e implementados para fazer, documentar e controlar as mudanças na informação contida em sistemas computadorizados; e
 - (f) existem procedimentos para proteger e manter as cópias dos dados de computadores ou outros meios (por exemplo, fitas magnéticas, disquetes e CD-ROM) em tempo integral e para prevenir o acesso não autorizado ou emendas nos dados.

6. PESSOAL

6.1. O laboratório deve ter pessoal suficiente com a educação, treinamento, conhecimento técnico e experiência necessária para as funções atribuídas. Eles devem estar livres de qualquer conflito de interesse e não devem estar sujeitos a pressões que possam interferir na qualidade dos resultados.

6.2. A gerência do laboratório deve assegurar a competência de todas as pessoas que operam equipamentos específicos, instrumentos ou outros aparelhos, e que realizam ensaios e/ou calibrações, validações ou verificações. As suas obrigações também incluem a avaliação de resultados, bem como a assinatura dos relatórios (vide Apêndice 1) e certificados de calibração.

6.3. O pessoal em treinamento deve ser supervisionado adequadamente, sendo recomendável uma avaliação formal após o treinamento. O pessoal que realiza tarefas específicas deve ser qualificado apropriadamente em termos de sua educação, treinamento, experiência e/ou habilidades demonstradas, como for requerido.

6.4. O pessoal do laboratório deve ter vínculo empregatício permanente ou estar sob contrato. O laboratório deve assegurar que o pessoal técnico adicional e de apoio chave contratado seja supervisionado, seja suficientemente competente e esteja motivado, e que o seu trabalho esteja de acordo com as boas práticas do laboratório.

6.5. O laboratório deve manter descrições dos cargos vigentes para diretores, técnicos e pessoal-chave envolvido nos ensaios e/ou calibrações, validações e verificações. Também deve manter registros de todo o pessoal técnico, incluindo aqueles contratados, descrevendo as suas áreas de competência, qualificações educacionais e profissionais, treinamento, habilidades e experiência. Esta informação deve estar prontamente disponível e incluir a data na qual a autorização e/ou competência foi confirmada. Também deve ser indicado o critério sobre o qual se baseou a autorização, junto com o nome da autoridade que a confirmou.

6.6. O laboratório deve ter o seguinte pessoal diretivo e técnico:

(a) um chefe de laboratório (supervisor), que deve ter um alto nível profissional com uma extensa experiência na análise de produtos farmacêuticos e gestão de laboratório, em laboratórios de controle farmacêutico do setor regulador ou da indústria. O chefe de laboratório também tem a responsabilidade final de recomendar qualquer ação reguladora, no caso de reprovação de uma amostra analisada.

A função desta pessoa é assegurar que:

(i) todos os membros chave do laboratório tenham competência e graduação de acordo com as suas responsabilidades;

-
- (ii) amostras padrão são analisadas periodicamente;
 - (iii) são revisados periodicamente a adequação do pessoal existente e os procedimentos de gestão e treinamento;
 - (iv) sejam desenvolvidos procedimentos de auto-verificação para operários de instrumentos;
 - (v) sejam preparados programas regulares de treinamento em serviço, para atualizar e melhorar as habilidades tanto do pessoal profissional quanto técnico;
 - (vi) toda substância narcótica seja guardada em segurança (vide Primeira Parte, seções de 7.10 a 7.12) e mantida no local de trabalho sob a supervisão de uma pessoa autorizada.
- (b) um chefe no registro central, com ampla experiência na análise de produtos farmacêuticos, que seja responsável por:
- (i) receber e manter os registros de todas as amostras que entram e os documentos que as acompanham;
 - (ii) supervisionar o envio das amostras às unidades específicas relacionadas;
 - (iii) monitorar o progresso das análises e o despacho dos relatórios finais (vide Primeira Parte, seção 1.4);
 - (iv) se for necessário, confrontar e avaliar os resultados dos ensaios para cada análise.
- (c) analistas, com graduação em farmácia, química, biologia ou outras matérias pertinentes com o requisito de conhecimento, destreza e habilidade, para executar adequadamente as tarefas atribuídas pelos diretores e para supervisionar o pessoal técnico;
- (d) pessoal técnico, com diploma em matérias afins, outorgado por escolas técnicas ou vocacionais reconhecidas;
- (e) um funcionário no almoxarifado (vide Segunda Parte, seção 10.13), responsável por manter o depósito central, com competência e treinamento para manusear reagentes e materiais, com o cuidado e a segurança necessários;
- (f) um gerente da qualidade (vide Primeira Parte, seção 2.3).

6.7. Em grandes laboratórios, com subunidades, é necessário o seguinte pessoal adicional:

- (a) chefes das diferentes subunidades;
- (b) um coordenador do material de referência (vide Segunda Parte, seção 11.8).

6.8. Quanto maior for a rotina de análises realizadas, maior será a proporção de técnicos requeridos. O trabalho que não for de rotina e, particularmente, a revisão de métodos de ensaios para drogas recentemente registradas requerem uma alta proporção de especialistas altamente qualificados. Em geral, a relação técnico:analista em um ambiente de rotina de análises é de 3:1 em uma unidade de química ou físico-química e de 5:2 numa de biologia ou microbiologia.

7. INSTALAÇÕES

7.1. O laboratório deve ter tamanho, construção e localização adequados. Na planta também devem ser considerados os requisitos de biossegurança (vide Quarta Parte).

7.2. A planta do laboratório deve ser tal que proporcione um adequado grau de separação entre atividades que possam interferir na correta execução de cada estudo.

7.3. O laboratório deve ter um número suficiente de salas ou áreas para assegurar que os sistemas de ensaios estejam isolados uns dos outros.

7.4. As instalações devem ser revisadas periodicamente e ter equipamentos de biossegurança. Deve dispor das fontes de energia necessárias; se a linha de voltagem for instável devem ser instalados estabilizadores de voltagem adequados.

7.5. Caso necessário deve haver áreas ou salas de armazenamento, convenientemente localizadas para o fornecimento de materiais. Estas salas devem ser separadas daquelas áreas que abrigam os sistemas de ensaios e devem ser providas de adequada proteção contra infestação, contaminação e/ou deterioração.

7.6. Para prevenir contra contaminação e/ou equívocos, o laboratório deve dispor de áreas ou salas separadas, para o recebimento e armazenamento dos itens de ensaio e de referência, bem como para a mistura dos itens de ensaio com um excipiente.

7.7. As salas ou áreas de armazenamento para os itens de ensaio devem ser separadas daquelas que contêm os sistemas do ensaio. Elas devem ser construídas de tal forma que preservem a identidade, concentração, pureza e estabilidade do item de ensaio, e assegurar o armazenamento seguro de substâncias perigosas. Todas as áreas de armazenamento devem estar localizadas e equipadas em conformidade com a regulamentação anti-incêndio. Por motivos de segurança e para reduzir a contaminação do ambiente do laboratório, os reagentes inflamáveis, fumegantes, ácidos e bases concentradas, aminas voláteis etc. nunca devem ser mantidos no laboratório sem haver um bom motivo.

DEPÓSITO CENTRAL

7.8. O laboratório deve manter um depósito central com dependências separadas para o armazenamento seguro de amostras, amostras retidas (vide Terceira Parte, seção 18), reagentes, acessórios de laboratório (vide Segunda Parte, seções de 10.12 a 10.14) e materiais de referência (vide Segunda Parte, seção 11). As dependências do almoxarifado devem estar equipadas para armazenar material sob refrigeração e assegurado por chave, caso necessário. O acesso deve ser restrito ao pessoal autorizado.

7.9. O depósito central deve ser organizado de tal modo que permita acomodar amostras que entram e saem, reagentes, equipamentos, instrumentos e outros aparelhos.

7.10. Deve haver procedimentos escritos e rigorosamente implementados relativos a normas de biossegurança onde forem armazenados ou usados reagentes tóxicos ou inflamáveis.

7.11. Os reagentes sujeitos a regulamentação de venenos ou substâncias controladas narcóticas e psicotrópicas devem ser identificados claramente como “Veneno”. Eles devem ser mantidos separadamente de outros reagentes em armários com chave.

7.12. O membro do pessoal designado como responsável deve manter um registro destas substâncias. Os chefes de cada unidade devem aceitar a responsabilidade pessoal pela posse segura destes reagentes que são mantidos no local de trabalho (vide Primeira Parte, seção 6.6).

7.13. Deve haver dependências para arquivos, para assegurar o armazenamento seguro e a recuperação de todos os documentos (gerados internamente ou de fontes externas), amostras dos itens de ensaio e espécimes. O desenho e as condições das dependências de arquivos devem ser tais que protejam o conteúdo de deterioração prematura. O acesso aos arquivos deve ser restrito ao pessoal autorizado.

7.14. O manuseio e a disposição dos resíduos devem ser de tal forma que não exponha a integridade dos estudos, nem do meio ambiente. Deve haver dependências apropriadas para a coleta, armazenamento e disposição dos resíduos, bem como de meios de descontaminação, onde for aplicável, e de transporte.

7.15. O meio ambiente no qual são realizadas as análises deve ser tal que não invalide os resultados dos ensaios, nem afete de forma adversa a exatidão requerida para as medições. Isto se aplica particularmente aos locais onde as instalações não são permanentes. As instalações de ensaios devem estar protegidas, como requerido, de condições tais como calor, frio, pó, umidade, vapor, ruído, vibração e distúrbios eletromagnéticos ou interferências. Se requerido pela natureza do ensaio, deve haver monitores ambientais. O acesso e uso de

todas as áreas de ensaio devem ser controlados e limitados ao mínimo necessário ao propósito atribuído. As pessoas externas ao laboratório devem cumprir as condições de controle da entrada. Deve haver medidas adequadas para assegurar o bom comportamento habitual nos laboratórios de ensaio.

8. EQUIPAMENTOS, INSTRUMENTOS E OUTROS APARELHOS

8.1. Os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos devem ser desenhados, construídos, adaptados, localizados, calibrados, qualificados, verificados e mantidos de acordo com o requerido pelas operações realizadas no meio ambiente local. O usuário deve comprar os equipamentos de um representante capaz de proporcionar suporte técnico integral e manutenção, caso necessário. A documentação deve ser redigida no idioma utilizado no laboratório.

8.2. O laboratório deve estar equipado adequadamente para assegurar que as amostragens e medições sejam apropriadas aos ensaios requeridos e para a correta execução dos ensaios e/ou calibrações, validações e verificações (incluindo a preparação dos itens de ensaio e/ou calibração e o processo e análise dos dados de ensaio e/ou calibração). No Apêndice 2 indica-se como guia uma relação básica de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos.

8.3. Os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos, incluindo aqueles usados na amostragem, devem cumprir com os requisitos do laboratório e com as especificações padrão pertinentes, bem como ter sido verificados e/ou calibrados (vide Segunda Parte, seção 12).

SEGUNDA PARTE: MATERIAIS E ACONDICIONAMENTO DE EQUIPAMENTOS, INSTRUMENTOS E OUTROS APARELHOS

9. ARQUIVO DE ESPECIFICAÇÕES (ACERVO BIBLIOGRÁFICO)

9.1. É recomendável que todo laboratório de controle farmacêutico tenha um arquivo de especificações. Conforme a legislação nacional prevê, devem ser mantidas versões atualizadas de todas as especificações necessárias, de acordo com o descrito nas farmacopéias ou nos documentos de registro dos fabricantes. Todas as atualizações e correções devem ser anotadas nos volumes principais das farmacopéias para prevenir o uso de seções obsoletas. Páginas adicionais ou de substituição em publicações de folhas removíveis devem ser inseridas, imediatamente, uma vez recebidas, e as páginas obsoletas devem ser eliminadas. O laboratório deve dispor do número adequado de suplementos e apêndices necessários.

CONTEÚDO

9.2. O arquivo de especificações deve conter:

(a) uma lista de todas as farmacopéias do laboratório;

(b) um arquivo de especificações de qualidade, não farmacopéicas, para medicamentos analisados de acordo com especificações estabelecidas, quer seja pelo fabricante, quer seja pelo mesmo laboratório, e aprovadas pela autoridade responsável pelo controle de produtos farmacêuticos. Neste arquivo cada entrada deve ser numerada e datada de tal modo que a última versão possa ser facilmente reconhecida. Além disso, a versão no arquivo (cópia mestre) deve ter a data de aprovação pela autoridade de registro nacional ou da unidade específica e conter qualquer outra informação pertinente à condição de especificação de qualidade. Todas as correções posteriores ou mudanças devem estar registradas na cópia mestre e endossadas com o nome e a assinatura da pessoa responsável e a data. Deve ser gerado um documento corrigido assim que for possível.

9.3. As cópias mestres dos documentos não devem ser retiradas do arquivo. As fotocópias devem ser controladas para uso do laboratório.

9.4. As especificações do fabricante são de propriedade da respectiva companhia. Com certa frequência, estão disponíveis para entidades governamentais, estritamente com o propósito de avaliação para fins de registro ou autorização para comercialização. O laboratório de controle farmacêutico pode negociar a sua entrega pelo fabricante ou, ainda, em alguns casos, desenvolver especificações independentes. Os laboratórios nacionais poderão ser sempre consultados para dar sua opinião sobre as especificações de cada produto farmacêutico recentemente introduzido, antes de ser autorizada a sua comercialização pela autoridade reguladora.

9.5. Em um laboratório grande, o supervisor do arquivo de especificações proporciona um serviço de documentação e será responsável por:

(a) atualizar todas as farmacopéias, incluindo a inserção de suplementos, apêndices e descrições de medidas corretivas utilizadas no laboratório;

(b) manter um arquivo de especificações para todos os medicamentos registrados no âmbito do país.

10. REAGENTES

10.1. Todos os reagentes e químicos, incluindo solventes e materiais utilizados em ensaios e análises, devem ter a qualidade requerida para os ensaios.

10.2. Os reagentes devem ser comprados de fabricantes ou vendedores de prestígio e devem vir acompanhados do certificado de análise. Em alguns casos, deve ser estabelecida uma lista de fornecedores pré-qualificados.

10.3. Para a preparação de reagentes no laboratório:

(a) a responsabilidade desta tarefa deve ser claramente especificada na descrição de cargo da pessoa designada para realizá-la;

(b) quando disponíveis, os procedimentos a serem seguidos devem estar de acordo com o publicado em farmacopéias ou outros padrões. Devem ser conservados os registros da preparação e padronização das soluções volumétricas.

10.4. Os rótulos de todos os reagentes devem especificar claramente:

(a) o conteúdo, o fabricante, a data de recebimento e, quando for apropriado, a concentração, fator de padronização, expiração e condições de armazenamento. Os rótulos de reagentes preparados no laboratório devem estabelecer a data de preparação e o nome ou as iniciais do técnico responsável.

(b) as soluções volumétricas preparadas por diluição devem conter o nome do fabricante do reagente original, a data da preparação, a data de padronização, o fator de diluição e o nome do técnico responsável.

10.5. No transporte e fracionamento de reagentes:

(a) eles não devem ser movidos desnecessariamente de uma unidade para outra;

(b) sempre que possível, eles devem ser transportados nas embalagens originais;

(c) quando for necessário o fracionamento devem ser usadas embalagens escrupulosamente limpas e apropriadamente rotuladas.

INSPEÇÃO

10.6. Todas as embalagens de reagentes devem ser inspecionadas para garantir que os selos se encontram intactos, quando elas forem liberadas do depósito central e distribuídas às unidades.

10.7. Estas inspeções devem ser registradas sobre o rótulo, juntamente com a data e o nome ou iniciais da pessoa responsável.

10.8. Devem ser recusados os reagentes com suspeita de terem sido adulterados. Entretanto, este requisito pode ser excepcionalmente omitido se a identidade e a pureza do reagente puderem ser confirmadas por ensaio.

ÁGUA DESTILADA E ÁGUA DEIONIZADA

10.9. A água deve ser considerada como um reagente.

10.10. Devem-se tomar precauções para evitar contaminação durante o seu fornecimento, armazenamento e distribuição.

10.11. Os estoques devem ser verificados regularmente para assegurar o cumprimento dos requisitos de farmacopéias ou outros requerimentos oficiais de qualidade.

ARMAZENAMENTO

10.12. Os estoques de reagentes devem ser mantidos em um depósito central sob condições de armazenamento apropriadas. O depósito deve manter um fornecimento de garrafas limpas, embalagens, colheres, funis e rótulos, como for requerido, para dispensar desde reagentes de embalagens grandes a pequenas. Pode ser necessário um equipamento especial para a transferência de grandes volumes de líquidos corrosivos.

10.13. O responsável deve vigiar o depósito e o seu inventário e anotar a data de expiração dos químicos e reagentes. Pode ser necessário treinamento no manuseio de químicos com o cuidado e a biossegurança requeridos.

10.14. O laboratório deve fornecer salas ou áreas separadas para o armazenamento de substâncias inflamáveis, fumegantes, ácidos e bases concentrados, aminas voláteis e outros reagentes, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, amoníaco e brometo. Materiais explosivos, tais como sódio e potássio metálicos devem ser armazenados separadamente.

11. MATERIAIS DE REFERÊNCIA

11.1. Materiais de referência (8, 9) (por exemplo, substâncias de referência oficiais e preparações de referência, materiais de referência secundários e materiais não oficiais preparados no laboratório como padrões de trabalho) são necessários para o ensaio e/ou calibração, validação ou verificação de uma amostra ou de equipamentos, instrumentos ou outros aparelhos.

REGISTRO E ROTULAGEM

11.2. O laboratório deve atribuir um número de identificação a todo material de referência, quer seja recentemente recebido, quer seja preparado no laboratório.

11.3. Para cada lote novo deve ser atribuído um novo número de identificação.

11.4. Este número deve ser marcado sobre cada embalagem do material.

11.5. O número de identificação deve ser mencionado nos relatórios de ensaios, cada vez que o material for usado (vide Terceira Parte, seção 15.5).

REGISTRO CENTRAL

11.6. Os detalhes relativos a todos os materiais de referência requeridos serão recopilados em um registro central, que pode ser um caderno de registro, uma pasta ou um computador.

11.7. O registro central deve proporcionar a seguinte informação:

(a) o número de identificação do material;

(b) a descrição precisa do material;

(c) a origem;

(d) a data do recebimento;

(e) a designação do lote ou outro código de identificação;

(f) o uso previsto do material (por exemplo, como um material de referência para infravermelho, como um material de referência de impurezas para cromatografia em camada fina etc.);

(g) o local de armazenamento no laboratório e qualquer condição de armazenamento especial;

(h) qualquer informação adicional necessária (por exemplo, resultados de inspeções).

11.8. O laboratório deve especificar as funções da pessoa que atua como coordenador do material de referência em um laboratório grande (vide Primeira Parte, seção 6.7). Esta pessoa é responsável por manter os materiais de referência no almoxarifado central.

11.9. Pode ser necessária uma unidade separada para materiais de referência, a qual realizará todas as atividades do coordenador, se for requerido que o laboratório nacional de medicamentos estabeleça os materiais de referência a serem utilizados por outras instituições ou pelos fabricantes de produtos farmacêuticos.

ARQUIVO DE INFORMAÇÃO

11.10. Além do almoxarifado central, o laboratório deve manter um arquivo com toda a informação sobre as propriedades de cada material de referência.

11.11. Para padrões de trabalho preparados no laboratório, o arquivo deve incluir os resultados de todos os ensaios e verificações empregados para estabelecer o padrão. Estes devem conter as iniciais do analista responsável.

INSPEÇÃO

11.12. Todos os materiais de referência devem ser inspecionados em intervalos regulares para assegurar que não ocorreu deterioração e que as condições de armazenamento são apropriadas para os respectivos materiais.

11.13. Os resultados destas inspeções devem ser registrados no almoxarifado central e/ou no arquivo de informação e conter as iniciais do analista responsável.

11.14. Informações adicionais sobre o manuseio e armazenamento de materiais de referência são indicados nos guias gerais para o estabelecimento, manutenção e distribuição de materiais de referência (8). Na secretaria da OMS encontra-se disponível uma recopilação atualizada de substâncias de referência, nacionais, regionais e internacionais.

12. CALIBRAÇÃO, VALIDAÇÃO E VERIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTOS, INSTRUMENTOS E OUTROS APARELHOS

12.1. Todos os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos utilizados para medir as propriedades físicas das substâncias devem ser regularmente calibrados, validados e verificados.

12.2. O laboratório deve estabelecer procedimentos específicos para cada tipo de equipamento, instrumento ou outro dispositivo, considerando a extensão de uso de cada um, para serem verificados e calibrados em intervalos regulares, de acordo com o plano de manutenção.

Por exemplo:

(a) os pHmetros são verificados com soluções tampão padrão certificadas, pelo menos uma vez por dia.

(b) os espectrofotômetros infravermelhos requerem uma verificação de pelo menos uma vez por dia e de calibração em intervalos regulares.

12.3. Somente o pessoal autorizado deve operar os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos. As instruções atualizadas sobre o uso, manutenção, verificação e calibração dos equipamentos, instrumentos e aparelhos (incluindo qualquer manual pertinente do fabricante) devem estar prontamente disponíveis para uso pelo pessoal apropriado do laboratório (por exemplo, uma cópia destas instruções deve ser colocada ao lado de cada aparelho, junto com um plano das datas de verificação e/ou calibração). Os resultados das verificações devem ser registrados em uma carta de controle, formando a base para determinar o tempo no qual será realizada a calibração.

12.4. Cada parte do equipamento, instrumento ou dispositivo utilizado para o ensaio, verificação e calibração deve, quando possível, ter uma identificação única.

12.5. O laboratório deve manter os registros de cada parte do equipamento, instrumento ou outro dispositivo utilizado para realizar os ensaios, verificações e/ou calibrações.

Os registros devem incluir, pelo menos, o seguinte:

(a) a identidade do equipamento, instrumento ou outro dispositivo;

(b) o nome do fabricante, o modelo, número de série ou outra identificação única;

(c) a verificação e/ou calibração requerida para atender às especificações;

(d) a localização atual, quando corresponder;

(e) as instruções do fabricante, se estiverem disponíveis ou uma referência da sua localização;

(f) as datas, resultados e cópias de relatórios, verificações e certificados de todas as calibrações, ajustes, critérios de aceitação e a data exata da próxima verificação e/ou calibração;

(g) a manutenção realizada nessa data e o plano de manutenção;

(h) o histórico de qualquer dano, mau funcionamento, alteração ou reparo.

Recomenda-se também conservar os registros e observações adicionais feitas no momento do uso dos equipamentos, instrumentos ou aparelhos.

12.6. Para prevenir a contaminação ou deterioração, o laboratório deve realizar verificações sistemáticas, especificar procedimentos e ter um plano estabelecido para o manuseio seguro, transporte, armazenamento, uso e manutenção de equipamentos de medição, de modo a assegurar o seu funcionamento correto.

12.7. O laboratório deve estabelecer procedimentos de manutenção (realização de um serviço regular por uma equipe de especialistas em manutenção interna ou externa, quando for possível).

12.8. Equipamentos, instrumentos ou aparelhos que tenham sido submetidos a uma sobrecarga ou má manipulação, que forneçam resultados suspeitos ou que tenham demonstrado ser defeituosos ou fora dos limites especificados devem ser colocados fora de serviço e ser claramente identificados. Sempre que possível, eles não devem ser usados até que tenham sido reparados e que seja demonstrado mediante calibração ou ensaio que funcionam corretamente.

12.9. Todos os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos sob o controle do laboratório e que requeiram calibração devem ser rotulados, codificados ou identificados de algum modo que permita indicar a sua condição de calibração e a data da próxima calibração.

12.10. Quando os equipamentos, instrumentos ou outros aparelhos estiverem fora do controle direto do laboratório por certo período de tempo, o laboratório deve assegurar que seja verificado o funcionamento e estado de calibração, e que seja demonstrado que são satisfatórios antes de serem devolvidos ao serviço.

12.11. Dependendo do tipo de equipamento analítico, instrumento ou outro aparelho empregado, da sua fragilidade, da extensão de uso e da destreza requerida para operá-los, eles poderão ser:

(a) agrupados juntos;

(b) divididos entre as diferentes unidades;

(c) protegidos de estados extremos de umidade ou temperatura em uma área especialmente designada;

(d) adequadamente protegidos para resistir à corrosão;

(e) protegidos contra o crescimento de mofo e fungos.

12.12. Guias adicionais

(a) Na Farmacopéia Internacional (10) são indicados procedimentos para a verificação e calibração de refratômetros, termômetros utilizados nas determinações de temperaturas de fusão e potenciômetros utilizados para a determinação de pH, juntamente com métodos para verificar a confiabilidade das escalas de espectrofotômetros ultravioleta e infravermelho e espectrofluorímetros.

(b) Guias para a validação de procedimentos analíticos utilizados no exame dos atributos químicos e físico-químicos de materiais farmacêuticos são fornecidos no Anexo 5 do relatório 32 do “Comitê de peritos em especificações para preparações farmacêuticas”, da OMS (11). Dispõe-se também de outros guias (12).

13. RASTREABILIDADE

13.1. A rastreabilidade pretende assegurar que os resultados das medições de um laboratório utilizando procedimentos de baixa ordem metrológica sejam reproduzíveis e cientificamente aceitáveis, com relação a um denominador acordado internacionalmente por meio de um procedimento de referência da mais alta ordem metrológica e/ou material de referência primário. As especificidades analíticas de cada procedimento de medição e do material de referência utilizado devem ser conhecidas para assegurar a rastreabilidade. Deve-se preparar um protocolo de transferência, junto com uma descrição detalhada da cadeia de rastreabilidade, incluindo os procedimentos de medição e materiais de referência empregados em todos os níveis. O protocolo deve ser executado meticulosamente para assegurar a reprodutibilidade dos resultados.

13.2. A rastreabilidade considera o fato de que a validade das pesquisas do laboratório é limitada pela incerteza da medição. Aplica-se a procedimentos de medição, bem como aos materiais de referência utilizados na calibração de tais procedimentos.

13.3. Para a maioria dos ensaios foi desenvolvida uma variedade de procedimentos de medição que permite atender aos requisitos da análise.

13.4. Encontram-se disponíveis procedimentos de medição tanto quantitativos quanto qualitativos (8).

13.5. Os procedimentos de medição quantitativa fornecem resultados numéricos que variam em termos de sua precisão, exatidão e da sensibilidade e seletividade analítica da medição. Pode-se estabelecer uma ordem hierárquica de procedimentos com base na exatidão da medição, como segue:

(a) Procedimentos de medição da mais alta ordem metrológica (procedimentos de medição de referência primários). Estes são utilizados para medir quantitativamente uma estrutura físico-química conhecida, com um erro mínimo (oscilação). O resultado obtido pelo uso de tal procedimento, que alguns peritos se referem como a um método definitivo, é o mais próximo do “valor verdadeiro” (exemplos incluem pesagem, cromatografia gasosa – espectrofotometria de massas e técnicas de diluição isotópica).

(b) Procedimentos de medição de referência (procedimentos de medição de referência secundários). A exatidão de tais procedimentos é avaliada por:

(i) comparação dos resultados da medição com os obtidos por um procedimento de medição da mais alta ordem metrológica;

(ii) calibração com um material de referência internacional com um valor atribuído em unidades arbitrárias;

(iii) calibração com um material de referência primário (por exemplo, uma Substância de Referência Química Internacional) (exemplos incluem fotometria de chama, espectroscopia de absorção atômica e métodos de ensaio);

(c) Procedimento de medição de rotina (procedimento de medição escolhido). Este mede com a confiabilidade e praticidade do propósito esperado. Deve-se conhecer a extensão de qualquer desvio sistemático dos resultados com relação ao valor verdadeiro.

13.6. Os procedimentos de medição semi-quantitativa fornecem resultados menos exatos e menos precisos que aqueles obtidos nas medições quantitativas. Tais procedimentos medem uma quantidade em intervalos discretos de concentração. Nas farmacopéias estes ensaios são mencionados como “ensaios-limite”. Eles comparam a resposta da substância em ensaio com a da substância referência, no nível do limite. Os intervalos são expressos como estimativas aproximadas sobre uma escala ordinal. Em observações de laboratório feitas depois de uma diluição geométrica do espécime, os resultados são expressos em termos de títulos. Tipicamente não existe uma relação linear entre o sinal da observação e a concentração.

13.7. Os procedimentos de medição qualitativos são descritivos e podem distinguir entre a ausência ou a presença de uma quantidade nas amostras. Os resultados são expressos em termos de uma escala nominal. A distinção entre a ausência e a presença de uma quantidade na amostra está relacionada à habilidade do procedimento de medição de detectar essa quantidade na concentração mínima. A mínima concentração de

uma quantidade que será indicada positivamente pelo sistema de ensaio (limite de detecção), ou a habilidade de quantificar o analito na presença de outros componentes do espécime (limite de quantificação), pode variar de um sistema de ensaio para outro. Uma proposta diferente é utilizada nos padrões farmacopéicos e pelas substâncias estabelecidas e distribuídas pelas autoridades farmacopéicas, as quais fornecem a informação estipulada nos certificados de análises junto com as datas de vencimento.

13.8. Para a calibração de procedimentos de medição utilizam-se materiais de referência aos quais foram atribuídos teores de uma substância. Estes valores devem ser estabelecidos, quando possível, por meio de um método da mais alta ordem metrológica. Os teores atribuídos também podem ser estabelecidos por meio de mais de um procedimento de medição, com tanto que os resultados não sejam significativamente diferentes. Também existe uma ordem hierárquica para os materiais de referência, como se segue:

(a) Uma substância designada como substância química primária é aquela amplamente conhecida por possuir as qualidades apropriadas dentro de um contexto especificado, e cujo valor é aceito sem comparação com outra substância química (8).

(b) Uma substância de referência química secundária é uma substância cujas características foram estabelecidas e/ou calibradas por comparação com uma substância de referência química primária. A extensão da caracterização e análise de uma substância de referência química secundária pode ser menor que a requerida para uma substância de referência química primária. Esta definição pode ser aplicada, de fato, aos padrões de trabalho (vide abaixo).

(c) Os padrões biológicos internacionais são materiais de referência biológicos que foram exaustivamente estudados e que atendem aos requisitos internacionais de exatidão, consistência e estabilidade. Eles são estabelecidos pelo Comitê de Peritos sobre Padronização Biológica da OMS. Para tais padrões geralmente são atribuídos valores de potência, expressos em Unidades Internacionais (UI) de atividade biológica, com base em um extenso estudo colaborativo internacional.

(d) Um padrão de trabalho (calibrador de trabalho) tem um teor atribuído de uma substância, usando um ou mais procedimentos de medição escolhidos. Este calibrador é às vezes chamado “calibrador mestre do fabricante” ou “calibrador doméstico”. O padrão de trabalho deve ser compatível com o procedimento de medição escolhido pelo fabricante e com o procedimento a ser utilizado.

(e) Um calibrador de produto do fabricante é utilizado para a calibração de um procedimento de medição de rotina de um usuário final.

(f) Material de controle é utilizado para verificar a precisão e a exatidão dos resultados. Tal material deve ter uma matriz similar à das amostras a serem analisadas. Deve fornecer resultados junto com a incerteza da medição, apropriada para o uso previsto.

TERCEIRA PARTE: PROCEDIMENTOS DE TRABALHO

14. RECEBIMENTO DE AMOSTRAS

14.1. Guias sobre procedimentos de amostragem para produtos farmacêuticos fabricados industrialmente foram adotados pelo Comitê de Peritos sobre Especificações de Preparações Farmacêuticas da OMS na sua reunião nº 31 (13). Um compêndio de guias também está disponível (14).

14.2. As amostras recebidas no laboratório podem corresponder a amostras de controle de rotina (monitoramento), amostras suspeitas de não atender às especificações ou amostras enviadas relacionadas aos processos de registro. É importante uma colaboração estreita com aqueles que fornecem as amostras. Em particular, o inspetor farmacêutico, o qual freqüentemente envia amostras, deve estar ciente que a amostra deve ser suficientemente grande para permitir, se necessário, realizar um número de ensaios replicados (vide Terceira Parte, seção 16.3) e reter uma parte da amostra (vide Terceira Parte, seção 18).

14.3. É comum retirar três amostras. Estas devem ser lacradas e documentadas. Quando há suspeita do não atendimento, duas amostras são retidas no laboratório e a terceira é retida pelo fabricante. A primeira amostra é analisada de acordo com as especificações. Se não atende e o fabricante contradiz os resultados, a terceira amostra é analisada na presença de especialista indicado pelo fabricante. A segunda amostra é analisada no caso de disputa.

14.4. O laboratório deve ter um plano de amostragem e um procedimento interno para amostragem, disponível a todos os analistas e técnicos dentro do laboratório.

SOLICITAÇÃO DE ANÁLISE

14.5. Um formulário padrão para solicitação de análise deve ser preenchido durante a amostragem e deve acompanhar cada amostra enviada ao laboratório.

14.6. O formulário de solicitação de análise deve prover ou deixar um espaço para a seguinte informação:

(a) nome da instituição ou inspetor que forneceu a amostra;

(b) origem do material;

(c) descrição completa do produto, incluindo a sua composição, nome de denominação comum internacional (DCI) (se estiver disponível), nome(s) de marca, forma de dosagem e concentração ou potência, fabricante, número de lote (se estiver disponível) e número de registro (autorização para a comercialização);

(d) tamanho da amostra;

(e) motivo da solicitação da análise;

(f) data na qual foi retirada a amostra;

(g) quando for apropriado, tamanho da partida da qual foi feita;

(h) data de vencimento (para produtos farmacêuticos) ou data de reanálise (para materiais de partida ou excipientes farmacêuticos);

(i) especificações farmacopéicas ou outras especificações oficiais a serem utilizadas nas análises;

(j) registro de qualquer comentário adicional (por exemplo, divergências encontradas);

(k) condições de armazenamento requeridas.

REGISTRO E ROTULAGEM

14.7. Toda amostra recentemente recebida e os documentos acompanhantes (por exemplo, solicitação de análise) deve ter o número de registro. O laboratório deve atribuir números de registro separados para cada solicitação, diferentes dosagens ou diferentes lotes do mesmo produto. Se for o caso (vide Terceira Parte, seção 18), também deve atribuir um número de registro a qualquer amostra que seja retida.

14.8. Cada embalagem da amostra deve levar afixado um rótulo com o número do registro, com cuidado para evitar a vedação de outras marcas ou inscrições.

REGISTRO CENTRAL

14.9. O laboratório deve conservar um registro central, o qual pode corresponder a um caderno de registro, uma pasta ou um computador, onde deve ser registrada a seguinte informação:

- (a) o número de registro da amostra;
- (a) a data do recebimento;
- (c) a unidade específica à qual foi enviada a amostra.

REVISÃO DA AMOSTRA RECEBIDA

14.10. A amostra recebida deve ser imediatamente revisada pelo pessoal do laboratório para assegurar que o rótulo esteja em conformidade com a informação contida na solicitação da análise. As observações devem ser registradas e datadas, junto com as iniciais do responsável. Se forem encontradas divergências ou se a amostra estiver claramente danificada, o fato deve ser registrado sem demora no formulário de solicitação do ensaio. Qualquer consulta deve ser imediatamente encaminhada ao fornecedor da amostra.

ARMAZENAMENTO

14.11. A amostra prévia à análise (vide Terceira Parte, seção 16.1), a amostra retida (vide Terceira Parte, seção 18) e qualquer porção da amostra remanescente depois de realizar todos os ensaios requeridos, devem ser armazenadas de forma segura, levando-se em conta as condições de armazenamento especificadas para a amostra (15, 16).

REENVIO PARA ANÁLISE

14.12. O chefe do registro central é quem determina a unidade específica à qual será enviada a amostra para análise.

14.13. O exame da amostra não deve ser iniciado antes do recebimento da solicitação de análise pertinente.

14.14. A amostra deve ser armazenada adequadamente até que toda a documentação pertinente tenha sido recebida.

14.15. Somente em caso de emergência pode ser aceita uma solicitação verbal de análise. Todos os detalhes devem ser imediatamente registrados, deixando pendente o recebimento da confirmação por escrito.

14.16. Os dados devem ser registrados nos relatórios de ensaios (vide Terceira Parte, seção 15).

14.17. As cópias ou segundas vias de toda a documentação devem acompanhar cada amostra numerada quando for enviada à unidade específica.

14.18. A análise deve ser realizada de acordo com o descrito na Terceira Parte, seção 16.

15. RELATÓRIOS DE ENSAIOS

15.1. O relatório de ensaios é um documento interno impresso em formulário próprio para registrar informação sobre a amostra, os procedimentos de ensaio e os resultados da análise. Pode ser complementado com os dados brutos obtidos na análise.

PROPÓSITO

15.2. O relatório de ensaios deve conter:

- (a) a confirmação de que a amostra em análise está em conformidade com os requisitos;
- (b) evidências documentais para apoiar ações reguladoras, se necessário.

Uso

15.3. Deve haver um relatório de ensaios separado para cada número de amostra.

15.4. Se necessário, um conjunto adicional de dados analíticos em duas vias pode ser fornecido por outra unidade colaboradora (depois da análise, todos os resultados devem ser reunidos em uma única folha de trabalho, usando os dados de todas as unidades colaboradoras).

CONTEÚDO

15.5. O relatório de ensaios deve prover ou deixar um espaço para a seguinte informação:

- (a) número de registro da amostra (vide Terceira Parte, seção 14.7);
- (b) número da página, incluindo o número total de páginas (incluindo anexos);
- (c) data da solicitação da análise;
- (d) data na qual a análise foi realizada;
- (e) nome e assinatura do analista;
- (f) descrição da amostra recebida;
- (g) referências às especificações com as quais a amostra foi analisada, incluindo os limites (acrescentando qualquer método especial empregado) (vide Terceira Parte, seção 14.6) e o número de referência das especificações, se disponível (por exemplo, monografia de farmacopéia);
- (h) resultados obtidos na amostra analisada (vide Terceira Parte, seção 16.4);
- (i) interpretação dos resultados e as conclusões finais (caso a amostra atenda ou não às especificações), assinada por cada um dos analistas envolvidos e com as iniciais do supervisor;
- (j) identificação dos equipamentos empregados nos ensaios (vide Segunda Parte, seção 12);
- (k) qualquer comentário adicional, por exemplo, para informação interna (vide Terceira Parte, seção 16.1). A informação acima pode ser preenchida com:
 - (i) notas detalhadas sobre as especificações escolhidas e os métodos de avaliação utilizados (vide Terceira Parte, seção 15.7);
 - (ii) se e quando porções da amostra foram enviadas a outras unidades para ensaios especiais (por exemplo, espectrometria de massas, difração de raios X), e a data de quando foram recebidos os resultados;
 - (iii) o número de identificação de qualquer material de referência (vide Segunda Parte, seção 11.5);
 - (iv) se corresponder, os resultados de verificação de um instrumento;
 - (v) se corresponder, os resultados de verificação de reagentes.

15.6. A folha completa preenchida deve ser assinada pelos analistas responsáveis e levar as iniciais do supervisor.

SELEÇÃO DAS ESPECIFICAÇÕES A SEREM EMPREGADAS

15.7. As especificações necessárias para avaliar a amostra podem ser aquelas entregues na solicitação da análise. Geralmente estas correspondem às de uma monografia de farmacopéia particular existente ou às especificações do fabricante. Se não for entregue uma instrução precisa podem ser utilizadas especificações das farmacopéias nacional ou internacional, oficialmente reconhecidas ou, na falta delas, as do fabricante ou outras especificações reconhecidas nacionalmente.

Caso não haja um método adequado:

(a) solicitar ao fabricante as especificações contidas no registro do produto e validar, se a política geral do laboratório permitir esta ação (vide Segunda Parte, seção 9.4); ou

(b) o próprio laboratório define os requisitos, com base na informação publicada e qualquer outra documentação pertinente, os quais devem ser validados pelo laboratório de análise antes de serem adotados como um procedimento operacional padrão (1-3).

15.8. Para as especificações oficiais o laboratório deve dispor da versão vigente (vide Segunda Parte, seção 9.1).

ARQUIVO

15.9. O relatório de ensaios deve ser guardado em um arquivo para sua conservação segura, junto com qualquer anexo, incluindo os cálculos e traçados das análises instrumentais.

15.10. Se o relatório de ensaios for armazenado em um arquivo central, deve ser retida uma cópia na unidade específica respectiva, para uma fácil referência.

15.11. O relatório de análise (vide Terceira Parte, seções 17.3 e 17.4) deve ser preparado com base na folha de trabalho (vide Apêndice 1 e anexo 10).

15.12. Quando forem cometidos erros nas folhas de trabalho analítico ou quando os dados ou texto tiverem que ser emendados, a informação original deve ser riscada com uma única linha (não apagar nem tornar ilegível) e a nova informação acrescentada ao lado. Todas as alterações devem conter as iniciais ou assinatura da pessoa que fizer a correção e a data da alteração inserida. O motivo da mudança também deve ficar registrado no relatório de ensaios.

16. ANÁLISE

16.1. A amostra deve ser analisada em conformidade com o plano de trabalho do laboratório, após concluir os procedimentos preliminares. Se não for possível, os motivos devem ser anotados, por exemplo, no relatório de ensaios (vide Terceira Parte, seção 15) e a amostra deve ser armazenada em um local especial, com chave (vide Terceira Parte, seção 14.11).

16.2. Pode ser necessário que ensaios específicos requeridos, tais como espectrometria de massas ou difração de raios X, sejam realizados em outra unidade ou um laboratório especializado externo. A pessoa responsável deve elaborar a solicitação e fazer os arranjos para a transferência do número requerido de unidades (garrafas, embalagens, tabletes) da amostra. Cada uma destas unidades deve levar o número de registro correto.

GUIAS PARA REALIZAR OS MÉTODOS DE ENSAIO

16.3. Guias detalhados sobre os requisitos farmacopéicos oficiais são fornecidos geralmente nos métodos gerais e nas monografias específicas da farmacopéia respectiva. O laboratório deve atender aos critérios de adequação do sistema definidos no método.

16.4. Todos os valores obtidos em cada ensaio, inclusive os resultados dos brancos, devem ser imediatamente anotados no relatório de ensaios e todos os dados gráficos, obtidos por registro do instrumento ou escrito à mão, devem ser anexados (vide Terceira Parte, seção 15).

17. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ENSAIOS

17.1. Os resultados devem ser revisados e, quando apropriado, avaliados estatisticamente, ao final de todos os ensaios, para determinar se os mesmos são mutuamente consistentes e que atendem às especificações utilizadas. A avaliação deve considerar os resultados de todos os ensaios. Sempre que forem obtidos resultados duvidosos estes devem ser investigados. O procedimento completo de análise deve ser verificado de acordo com o sistema da qualidade interno (vide também Primeira Parte, seção 2). Os resultados duvidosos podem ser descartados somente se forem relacionados claramente a um erro que tenha sido identificado.

17.2. Todas as conclusões devem ser registradas no relatório de ensaios (vide Terceira Parte, seção 15) pelo analista e levar as iniciais do supervisor.

RELATÓRIO DE ANÁLISE

17.3. O relatório de análise (vide Apêndice 1) é uma recopilação dos resultados e estabelece as conclusões do ensaio de uma amostra.

O relatório de análise deve:

- (a) ser emitido pelo laboratório;
- (b) basear-se no relatório de ensaios (vide Terceira Parte, seção 15).

CONTEÚDO DO RELATÓRIO DE ANÁLISE

17.4. O relatório de análise deve proporcionar a seguinte informação (vide Apêndice 1):

- (a) o número de registro da amostra;
- (b) o nome e o endereço do laboratório que analisa a amostra;
- (c) o nome e o endereço de quem solicitou a análise;
- (d) o nome e a descrição do número de lote da amostra, quando apropriado;
- (e) uma referência às especificações utilizadas para analisar a amostra, incluindo os limites;
- (f) os resultados de todos os ensaios realizados ou os resultados numéricos de todos os ensaios realizados (se for aplicável);
- (g) uma conclusão se a amostra se encontra ou não dentro dos limites das especificações empregadas;
- (h) a data da realização da análise;
- (i) a assinatura do chefe do laboratório ou pessoa autorizada;
- (j) o nome e o endereço do reenvasador e/ou distribuidor, se aplicável;
- (k) o nome e o endereço do fabricante original;
- (l) se a amostra atende ou não aos requisitos;
- (m) a data de recebimento da amostra;
- (n) a data de vencimento.

18. AMOSTRAS RETIDAS

18.1. As amostras são retidas por, pelo menos, 6 meses, se atendem aos requisitos, e por, pelo menos, 12 meses ou até a sua data de vencimento (o que seja mais longo) no caso do não atendimento (para armazenamento, vide Terceira Parte, seção 14.11).

QUARTA PARTE: BIOSSEGURANÇA

19. REGRAS GERAIS

19.1. Devem estar disponíveis a todo o pessoal as instruções gerais e específicas de biossegurança, as quais devem ser complementadas regularmente sempre que apropriado (por exemplo, com material escrito, cartazes, material audiovisual e seminários ocasionais).

19.2. As regras gerais para o trabalho seguro, em conformidade com as regulamentações nacionais e procedimentos operacionais padrão, incluem geralmente os seguintes requisitos:

- (a) devem estar disponíveis para o pessoal as folhas com dados de segurança antes da realização das análises;
- (b) deve ser proibido fumar, comer e beber no laboratório;
- (c) o pessoal deve estar familiarizado com o uso de equipamentos contra incêndio, inclusive extintores, mantas e máscaras de gás;
- (d) o pessoal deve usar aventais de laboratório ou outra roupa protetora, inclusive proteção para os olhos;
- (e) quando for o caso, o pessoal deve ter especial cuidado no manuseio, por exemplo, de substâncias altamente potentes, infecciosas ou voláteis;
- (f) todas as embalagens de substâncias químicas devem estar devidamente rotuladas e incluir advertências destacadas (por exemplo, “veneno”, “inflamável”, “radiação” etc.), quando apropriado;
- (g) os cabos elétricos e equipamentos, inclusive refrigeradores devem estar providos de isolamento adequado e ser a prova de faíscas;
- (h) o pessoal deve observar as regras de segurança no manuseio de cilindros de gases comprimidos, e deve estar familiarizado com os códigos de identificação por cor;
- (i) o pessoal deve ser informado para evitar trabalhar sozinho no laboratório;
- (j) o laboratório deve proporcionar material de primeiros socorros e o pessoal deve ser instruído em técnicas de primeiros socorros, cuidados de emergência e uso de antídotos.

19.3. O laboratório deve oferecer roupa protetora, incluindo proteção para os olhos, máscaras e luvas ao pessoal. Devem ser instaladas duchas de água. Devem ser utilizados bulbos de sucção de borracha para pipetas manuais e sifões. O pessoal deve ser instruído quanto ao manuseio seguro de material de vidro, reagentes corrosivos e solventes e, particularmente, sobre o uso de embalagens de segurança ou cestos para evitar o derrame das embalagens. Deve haver advertências, precauções e instruções para o trabalho com reações violentas, incontroláveis ou perigosas ou quando utilizar determinados reagentes (por exemplo, misturas de água com ácidos ou acetona – clorofórmio e amoníaco), produtos inflamáveis, agentes oxidantes ou radioativos e, especialmente, biológicos, como agentes infecciosos. Os solventes devem estar livres de peróxidos. O pessoal deve ter conhecimento dos métodos para a eliminação segura por neutralização ou desativação de corrosivos não desejados ou produtos perigosos, e da necessidade de inativação completa e segura do mercúrio e seus sais (vide também Primeira Parte, seção 7.14).

19.4. Produtos venenosos ou perigosos devem ser individualizados e rotulados apropriadamente, o que não significa que todos os outros químicos e biológicos são seguros. Deve ser evitado o contato desnecessário com os reagentes, especialmente solventes e seus vapores. O uso de carcinógenos e mutágenos conhecidos deve ser limitado ou totalmente excluído, se assim for solicitado pelas regulamentações locais. O objetivo deve ser sempre a substituição de solventes e reagentes tóxicos por materiais menos tóxicos ou a redução do seu uso, particularmente quando já tiverem sido desenvolvidas novas técnicas.

APÊNDICE

APÊNDICE 1

MODELO DE RELATÓRIO DE ANÁLISE PARA INGREDIENTES FARMACÊUTICOS ATIVOS, EXCIPIENTES E PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Número de registro¹: _____

Nome e endereço do laboratório que analisa a amostra:

Nome e endereço do solicitante original da análise (quando aplicável):

Informação sobre a amostra

Nome do produto (DCI², nome(s) de marca etc.):

Forma farmacêutica (quando aplicável):

Concentração ou potência (quando aplicável):

Número de autorização de comercialização / registro sanitário (quando aplicável):

Descrição (aparência da embalagem e conteúdo):

Número do lote: _____

Condições requeridas de armazenamento (quando aplicável):

Data de recebimento: _____

Data de fabricação (quando aplicável): _____

Data de vencimento (para produtos farmacêuticos) ou data de reanálise (para materiais de partida ou excipientes farmacêuticos):

Nome e endereço do fabricante original: _____

Telefone: _____ Fax: _____

Nome e endereço do reenvasador / distribuidor: _____

Telefone: _____ Fax: _____

Procedimento de Ensaio (referência) (quando aplicável)	Resultados (valores) (quando aplicável)	Critérios de aceitação (limites) (quando aplicável)
--	---	---

Conclusões

Atendimento aos critérios de aceitação: ☐ Sim ☐ Não

Data da análise: realizada / encerrada: _____

Nome e endereço do Chefe do laboratório / pessoa autorizada: _____

Telefone: _____ Fax: _____

Assinatura: _____

Notas explicativas:

¹ Da amostra ou do relatório de análise

² Sempre que possível, usar a denominação comum internacional

APÊNDICE 2

EQUIPAMENTOS PARA LABORATÓRIOS DE CONTROLE FARMACÊUTICO DE PRIMEIRA ETAPA E DE TAMANHO MÉDIO

Apresenta-se abaixo uma lista de equipamento considerado adequado pelo Comitê (OMS), para laboratórios de primeira etapa e de tamanho médio.

As autoridades reguladoras nacionais de medicamentos ou os laboratórios que desejarem realizar análises farmacêuticas devem considerar a seguinte lista para a implantação ou atualização das suas instalações de análises. Por motivos orçamentários é necessário considerar, além do custo dos equipamentos, o custo do material de referência, reagentes, solventes, material de vidro, outros insumos de laboratório e honorários do pessoal. A experiência demonstra que, para o desenvolvimento sustentável do laboratório, se deve deixar uma margem de 10 a 15% por ano das despesas de aquisição de equipamentos, para cobrir os custos de manutenção.

Guias e informação sobre o custo de equipamentos podem ser obtidos na Secretaria da OMS

Laboratório de primeira etapa

Equipamentos e instrumentos principais	Quantidade
Balança de carga superior	1
Balança analítica semimicro (4 dígitos)	1
Aparelho para ponto de fusão	1
pHmetro (com diferentes eletrodos associados)	1
Microscópio (binocular)	1
Polarímetro (manual)	1
Cromatógrafo líquido de alta resolução com detector ultravioleta	1
Espectrofotômetro ultravioleta – visível	1
Espectrofotômetro infravermelho com prensa para pastilha	1
Morteiro de ágata com pistilo	1
Equipamento para cromatografia em camada fina, incluindo acessório para a preparação de placas	1
Um aplicador de soluções para cromatografia em camada fina	1
Câmaras de desenvolvimento	6
Atomizadores	6
Lâmpada para visão em ultravioleta	1
Equipamento para ensaio de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos)	1
Aparelho de extração Soxhlet (60 ml)	1
Micrômetro	1
Picnômetros	2
Buretas	5
Dessecador	1
Centrífuga (modelo de mesa, rotor de 4 cabeçotes)	1
Banho de água (20 litros)	1

Equipamentos e instrumentos principais	Quantidade
Placas aquecedoras com agitadores magnéticos	3
Bomba de vácuo (rotatória, óleo)	1
Estufa de secagem (60 litros)	1
Estufa de vácuo (17 litros)	1
Mufla	1
Refrigerador (à prova de explosão)	1
Aparelho destilador de água (8 litros/hora)	1
Deionizador de água (10 litros/hora)	1
Desumidificador (quando for necessário)	1
Cabine de segurança química/extração de fumaça/capela	1

Itens opcionais	Quantidade
Balança analítica, micro (5 dígitos)	1
Fotômetro de chama (incluindo compressor de ar)	1
Refratômetro	1
Viscosímetro	1
Agitador Vortex	1
Agitador mecânico	1
Lavador de pipetas	1
Banho de água a temperatura constante	1
Banho de ultra-som (5 litros)	1

Laboratório de tamanho médio

Equipamento geral de laboratório	Quantidade
Balança de carga parte superior	1 ou 2
Balança analítica semimicro (4 dígitos)	2
Balança analítica, micro, (5 dígitos)	1
Microscópio binocular	1 ou 2
Equipamento para cromatografia em camada fina, incluindo aparelho para preparação de placas	1
Aplicador de soluções para TLC	1
Câmaras de desenvolvimento	6
Atomizadores	6
Lâmpada de visão ultravioleta	1
Titulador potenciométrico	1
Equipamento Micro-Kjeldahl (incluindo extrator de fumaça)	1

Equipamento geral de laboratório	Quantidade
Buretas	6
Micrômetro	1
Mantas aquecedoras para balões (de tamanhos variados: 50, 200 e 2000 mL)	6
Tamizes (tamanhos variados)	2 jogos
Centrífuga (modelo de piso)	1
Agitador mecânico	1
Agitadores Vortex	2
Banhos de água (elétricos, 20 litros)	2 ou 3
Placas aquecedoras com agitadores magnéticos	3 ou 4
Bomba de vácuo (rotatória, óleo)	2
Vaporizador rotatório com vácuo	1 ou 2
Estufa de secagem (60 litros)	2 ou 3
Mufla (23 litros)	1
Estufa com vácuo (17 litros)	1
Dessecadores	2
Refrigerador (à prova de explosão)	1
Congelador	1
Banho de ultra-som (5 litros)	2
Limpador de pipetas com ultra-som	1
Aparelho destilador de água (8 litros/hora)	1
Equipamento deionizador de água (10 litros/hora)	1
Cabine de segurança química/extração de fumaça/capela	2

Instrumentos principais	Quantidade
Aparelho de ponto de fusão	1
Polarímetro	1
pHmetros (com diferentes eletrodos)	2
Cromatógrafo líquido de alta resolução com detector ultravioleta/visível com comprimento de onda variável	1
Espectrofotômetro ultravioleta/visível, de duplo feixe	1
Espectrofotômetro infravermelho, com prensa para comprimido	1
Morteiro de ágata com pistilo	1
Cromatógrafo de gás (ionização de chama, espaço de cabeça direto)	1
Refratômetro	1
Titulador Karl Fisher	1
Potenciômetro	1

Instrumentos principais	Quantidade
Aparelho de combustão de oxigênio	1
Equipamento de ensaio de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos)	1
Equipamento ensaio de dissolução (para 6 comprimidos / cápsulas)	1

Itens opcionais	Quantidade
Espectrofotômetro de absorção atômica	1
Espectrofluorímetro	1
Cromatógrafo líquido de alta resolução com:	
detector de fluorescência	1
detector de arranjo de diodos	1
detector de índice de refração	1
detector de condutividade	1
Scanner de cromatografia em camada fina	1
Equipamento medidor de dureza	1
Friabilômetro	1
Viscosímetro	1
Máquina para fazer gelo	1
Aparelho para recuperação de solventes	1

Equipamentos para a Unidade de Microbiologia

Equipamento	Quantidade
pHmetro	1
Espectrofotômetro ultravioleta/visível de um único feixe	1
Microscópios (para bacteriologia)	2
Filtros de membrana para ensaios de esterilidade	1
Contador de colônias com lente de aumento	1
Unidade de fluxo laminar	1
Esterilizador de ar quente	1
Incubadores, 60 litros	2 a 3
Jarra anaeróbica	1
Leitor de zonas (halos)	1
Centrífugas	1
Banhos de água termo-regulados	2
Autoclaves (de carga superior, 100 litros)	2
Refrigeradores (340 litros)	2
Ultra Freezer	1
Equipamento lavador de material de vidro, incluindo pipetas	2

GLOSSÁRIO

As definições dadas a seguir aplicam-se aos termos usados neste Guia. Eles podem ter significados diferentes em outros contextos.

Insumo farmacêutico ativo

Substância ou composto destinado a ser usado na manufatura de um produto farmacêutico como o composto farmacologicamente ativo ou princípio ativo (ingrediente) (4).

Relatório de ensaios

Formulário impresso para registrar informação sobre a amostra, procedimento de ensaio e resultados da análise (vide Terceira Parte, seção 15).

Lote

Quantidade definida de material de partida, material de embalagem ou produto processado em um único processo ou série de processos, de modo que se possa esperar que seja homogêneo. No caso de produção contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada por uma esperada homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir o lote em um número de sublotos, os quais depois são reunidos para formar um lote final homogêneo (4).

Número de lote

Combinação distinta de números e/ou letras que identifica especialmente um lote nos rótulos, nos registros do lote, nos certificados de análise etc. (4).

Calibração

Conjunto de operações que estabelece, sob condições específicas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição (especialmente de pesagem), registro e controle ou os valores representados pela medida de um material, com os correspondentes valores conhecidos de um padrão de referência. Devem ser estabelecidos os limites de aceitação para os resultados da medição.

Calibração de equipamento

Ato documentado que prova que o equipamento trabalha de acordo com as tolerâncias ou com os critérios pré-definidos.

Certificado de análise

Relatório dos resultados obtidos, incluindo a conclusão final do exame de uma amostra, emitido pelo fabricante e reenvasador / distribuidor (vide Anexo 10).

Droga

Insumo farmacêutico ativo ou um produto farmacêutico (vide também excipiente farmacêutico e produto farmacêutico).

Boas práticas de produção (BPF)

A parte da garantia da qualidade que garante que os produtos farmacêuticos são consistentemente produzidos e controlados com os padrões de qualidade apropriados para o uso previsto, como requerido pela autorização de comercialização (4).

Fabricante

Empresa que realiza pelo menos uma etapa da produção.

Autorização de comercialização (registro ou licença do produto, certificado de registro)

Documento legal emitido pela autoridade competente reguladora de medicamentos que estabelece a composição detalhada, a formulação do produto farmacêutico e as especificações farmacopéicas ou outras especificações reconhecidas dos seus ingredientes e do produto final em si mesmo, e inclui pormenores de embalagem, rótulos e prazo de validade.

Excipiente farmacêutico

Substância diferente do insumo farmacêutico ativo, a qual foi apropriadamente avaliada por sua segurança e está incluída na formulação da droga para:

- auxiliar na elaboração do sistema de liberação da droga, durante a sua produção;
- proteger, manter ou melhorar a estabilidade, biodisponibilidade ou aceitabilidade pelo paciente;
- ajudar na identificação do produto farmacêutico; ou
- realçar qualquer outro atributo para a segurança e efetividade do produto durante o seu armazenamento ou uso (5, 6).

Produto farmacêutico

Qualquer medicamento destinado ao uso humano ou veterinário, apresentado na sua forma de dosagem final, que está sujeito a controle pela legislação farmacêutica, tanto no estado de exportação quanto de importação.

Qualificação de equipamentos

O ato de planejar, realizar e registrar os resultados dos ensaios em um equipamento, para demonstrar que o seu desempenho será realizado de acordo com o previsto. Os instrumentos de medição e sistemas devem estar calibrados (vide Segunda Parte, seção 12).

Garantia da qualidade

Conceito amplo que abrange todas as matérias que individualmente ou coletivamente influenciam na qualidade de um produto. É a totalidade das ações aplicadas com o objeto de assegurar que os produtos farmacêuticos tenham a qualidade requerida para o uso previsto (4).

Controle de qualidade

Todas as ações tomadas, inclusive o ajuste de especificações, amostragem, ensaio e relatório analítico, para assegurar que as matérias-primas, intermediários, materiais de embalagem e produtos farmacêuticos acabados atendem às especificações estabelecidas para a identidade, potência, pureza e outras características (4).

Manual da qualidade

Manual que descreve os diferentes elementos do sistema para assegurar a qualidade dos resultados dos ensaios gerados por um laboratório (vide Primeira Parte, seção 2.1).

Especificações de qualidade

Procedimentos de ensaios escritos explícitos e requerimentos a serem cumpridos.

Sistema da qualidade

Infra-estrutura adequada, que inclui a estrutura organizacional, procedimentos, processos, recursos e ações sistemáticas necessárias para assegurar a adequada confiança de que um produto (ou serviço) atende aos requisitos estabelecidos para a qualidade (vide Primeira Parte, seções 2.1 e 3.1).

REFERÊNCIAS

1. Aseguramiento de calidad en sistemas de suministro farmacéutico. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty seventh report*. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1980, Anexo 1 (Serie de Informes técnicos OMS, N° 645).
2. Distribución. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Vol.1. Ginebra, Organização Mundial da Saúde 1997: 105 – 115.
3. Criterios analíticos para la evaluación de la calidad de medicamentos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-sixth report*. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1997, anexo 1 (Serie de informes técnicos OMS, N° 614).
4. *Quality assurance of pharmaceutical. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection*. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1999.
5. Guías para la inspección de los canales de distribución de drogas. En: *WHO expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- fifth report*. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1999, Anexo 6 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
6. Buenas prácticas de manufactura: guías complementarias para la manufactura de excipientes farmacéuticos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1999, Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
7. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Administración de Alimentos y Drogas. Conferencia Internacional de Armonización; guías sobre validación de procedimientos analíticos: definiciones y terminología; disponibilidad. *Registro Federal*, 1995, 60 (40): 11260 - 11262.
8. Guías generales para el establecimiento, manutención y distribución de sustancias de referencia químicas. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1999, Anexo 3 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
9. *Reference substances and infrared reference spectra for pharmacopeial analysis*. Ginebra. Organização Mundial da Saúde. 1998. (documento não publicado WHO/EDM/ QSM/99.5; disponível em Aseguramiento de calidad y Seguridad: Medicamentos, políticas sobre medicamentos y medicamentos esenciales, Organização Mundial da Saúde, 1211 Ginebra 27, Suíssa).
10. *The international pharmacopeia*, Tercera edición, Vol. 1 *General methods of análisis*. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1979.
11. Validación de procedimientos analíticos usados en el examen de materiales farmacéuticos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1992, Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 823).
12. *The International pharmacopeia* and related activities. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Vol.1. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1997: 116-149.
13. Procedimientos de muestreo para productos farmacéuticos manufacturados industrialmente. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Thirty-first report*. Ginebra. Organização Mundial da Saúde. 1990. Anexo 2 (Serie de informes técnicos OMS, N° 790).
14. Servicios de laboratorios. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Vol. 1. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1997: 154-186.

-
15. Guías para ensayos de estabilidad de productos farmacéuticos conteniendo sustancias medicamentosas bien establecidas en formas de dosificación convencionales. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- fourth report*. Ginebra. Organização Mundial da Saúde. 1996., Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 863).
 16. Avaliação de productos y registro. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Vol. 1. Ginebra, Organização Mundial da Saúde, 1997: 31-104.