
BOAS PRÁTICAS PARA LABORATÓRIOS NACIONAIS DE CONTROLE FARMACÊUTICO



Organização Mundial de Saúde
OMS Série de relatórios técnicos, nº 902, 2002
Relatório 36

Anexo 3

Boas práticas para laboratórios nacionais de controle farmacêutico

Considerações Gerais

Glossário

Primeira Parte. Gestão e infra-estrutura

- 1.- Organização e gestão
- 2.- Sistema da qualidade
- 3.- Controle da documentação
- 4.- Registros
- 5.- Equipamentos processadores de dados
- 6.- Pessoal
- 7.- Instalações
- 8.- Equipamentos, instrumentos e outros aparelhos

Segunda Parte. Materiais e acondicionamento de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos

- 9.- Arquivo de especificações
- 10.- Reagentes
- 11.- Materiais de referência
- 12.- Calibração, validação e verificação de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos
- 13.- Rastreabilidade

Terceira Parte. Procedimentos de trabalho

- 14.- Recebimento de amostras
- 15.- Relatórios de ensaios
- 16.- Análise
- 17.- Avaliação dos resultados de ensaio
- 18.- Amostras retidas

Quarta Parte. Biossegurança

- 19.- Regras gerais

Apêndice 1

Modelo de relatório de análise para ingredientes farmacêuticos ativos, excipientes e produtos farmacêuticos

Apêndice 2

Equipamento para laboratórios de controle farmacêutico de primeira etapa e de tamanho médio

Referências

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.

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 sublotes, 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).

Especificação

Documento que descreve em detalhe os requerimentos com os quais os produtos farmacêuticos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação devem atender. As especificações servem de base para a avaliação da qualidade.

Arquivo de especificações (Acervo bibliográfico)

Coleção atualizada de dados de todas as especificações de qualidade e documentos relacionados (vide Segunda Parte, seção 9).

Procedimento operacional padrão (POP)

Procedimento escrito autorizado que fornece instruções para realizar operações, não necessariamente específicas para um produto ou material, mas também de natureza mais geral (por exemplo: operação de equipamentos, manutenção e limpeza, validação, limpeza de áreas e controle ambiental, amostragem e inspeção). Certos POPs podem ser usados para complementar o documento mestre específico de um produto e a documentação da produção do lote (4).

Relatório de análise

Relatório de resultados incluindo a conclusão final da análise de uma amostra, emitido por um laboratório ou, no caso de não ter as dependências apropriadas para realizar certos ensaios, pelo laboratório oficial de controle de medicamentos que realizou o ensaio. Este, comumente, apresenta o mesmo estilo do certificado de análise (vide Terceira Parte, seção 17.3).

Rastreabilidade

A rastreabilidade tem como objetivo assegurar a comparabilidade internacional de medições químicas similares. Assim, resultados de medições de um laboratório usando padrões nacionais podem ser reproduzidos e são cientificamente aceitos em relação a um padrão ou procedimento de referência internacional e/ou material primário de referência (vide Segunda Parte, seção 13).

Validação de procedimentos analíticos / métodos

Evidência documentada de que os procedimentos analíticos ou métodos são adequados ao propósito previsto (7).

Verificação de métodos

A verificação está direcionada aos métodos farmacopéicos para confirmar se o produto farmacêutico, do modo como se encontra formulado, pode ser analisado satisfatoriamente pelo método oficial.

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 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
Placas aquecedoras com agitadores magnéticos	3
Bomba de vácuo (rotatória, óleo)	1
Estufa de secagem (60 litros)	1
Estufa de vácuo (17 litros)	1
Mufra	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
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
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: <ul style="list-style-type: none"> • detector de fluorescência • detector de arranjo de diodos • detector de índice de refração • detector de condutividade 	1 1 1 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

Referências

- 1.-Aseguramiento de calidad en sistemas de suministro farmacéutico. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty seventh report*. Ginebra, Organización Mundial da Saúde, 1980, Anexo 1 (Serie de Informes técnicos OMS, Nº 645).
- 2.- Distribución. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Vol.1.Ginebra, Organización 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, Organización Mundial da Saúde, 1997, anexo 1 (Serie de informes técnicos OMS, Nº 614).
- 4.- *Quality assurance of pharmaceutical. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection*. Ginebra, Organización 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, Organización Mundial da Saúde, 1999, Anexo 6 (Serie de informes técnicos OMS, Nº 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 da Saúde, 1999, Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, Nº 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, Organización Mundial da Saúde, 1999, Anexo 3 (Serie de informes técnicos OMS, Nº 885).
- 9.- *Reference substances and infrared reference spectra for pharmacopeial analysis*. Ginebra. Organización 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, Organización Mundial da Saúde, 1211 Ginebra 27, Suissa.

10.- *The international pharmacopeia*, Tercera edición, Vol. 1 *General methods of análisis*. Ginebra, Organización 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, Organización 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, Organización 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. Organización 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, Organización 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. Organización Mundial da Saúde. 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 da Saúde, 1997: 31-104.