

## Integrantes/Brasil:

- Adriana Bugno, Laboratório Central de Saúde Pública de São Paulo - LACEN-SP/Instituto Adolfo Lutz
- Amália Soares Santana, Laboratório Central de Saúde Pública de Minas Gerais - LACEN-MG/Fundação Ezequiel Dias;
- Luciana Silva Machado, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
- Mayra M. Murakami, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
- Núbia Custódio de Paula, Laboratório Central de Saúde Pública de Goiás - LACEN-GO
- Rosa Maria dos Santos, Laboratório Central de Saúde Pública de Goiás - LACEN-GO
- Sandra M. Araruna, Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará- LACEN-CE
- Silésia de Souza Amorim, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
- Silvia Basques Fernandes, Laboratório Central de Saúde Pública de Minas Gerais - LACEN-MG/Fundação Ezequiel Dias
- Thiago S. Novotný, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde -INCQS

© Organização Mundial da Saúde

OMS Séries de Informes Técnicos, No. 957, 2010

## Anexo 1

### **Boas práticas da OMS para laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos**

#### Considerações Gerais

#### Glossário

#### Parte um. Gestão e infraestrutura

1. Organização e gestão
2. Sistema de Gestão da Qualidade
3. Controle de documentos
4. Registros
5. Equipamentos de processamento de dados
6. Pessoal
7. Instalações
8. Equipamentos, Instrumentos e outros dispositivos
9. Contratos

#### Parte dois. Materiais, equipamentos, instrumentos e outros dispositivos

10. Reagentes
11. Substâncias e materiais de referência

12. Calibração, verificação de desempenho e qualificação de equipamentos, instrumentos e outros dispositivos

13. Rastreabilidade

Parte três. Procedimentos de trabalho

14. Recebimento de amostras

15. Registros de análises

16. Validação de procedimentos analíticos

17. Ensaio

18. Avaliação de resultados dos ensaios

19. Certificado de análise

20. Amostras retidas

Parte quatro. Segurança

21. Regras gerais

Referências

Apêndice

Equipamento para um laboratório de controle de produtos farmacêuticos de primeira etapa e médio porte

## **Considerações Gerais**

O Comitê de Especialistas em Especificações para Produtos Farmacêuticos da OMS aprovou em 1999 o guia intitulado *Boas práticas da OMS para laboratórios nacionais de controle de produtos farmacêuticos*, que foi publicado como Anexo 3 da Série de Relatórios de Técnicos, n.º 902, 2002. Como os outros guias relacionados com a garantia da qualidade do laboratório foram atualizados e as inspeções subsequentes para o cumprimento dos guias sobre as boas práticas para laboratórios nacionais de controle de produtos farmacêuticos indicaram que algumas seções precisavam ser melhoradas e esclarecidas, considerou-se necessário preparar um texto revisado.

Estes guias contêm recomendações para o sistema de gestão da qualidade no qual as análises de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), excipientes e produtos farmacêuticos devem ser realizadas para demonstrar que os resultados obtidos são confiáveis.

O cumprimento das recomendações fornecidas nestes guias ajudará a promover a harmonização internacional das práticas de laboratório e facilitará a cooperação entre os laboratórios e o reconhecimento mútuo de resultados.

Atenção especial deve ser dada para garantir o funcionamento correto e eficiente do laboratório. O planejamento e os orçamentos futuros devem assegurar que os recursos necessários estejam disponíveis, entre outros, para a manutenção do laboratório, bem como para uma infraestrutura adequada e fornecimento de energia. Os meios e procedimentos devem estar no local (no caso de eventuais problemas de fornecimento) para garantir que o laboratório

possa continuar com suas atividades.

Estes guias são aplicáveis a qualquer laboratório de controle de qualidade de produtos farmacêuticos, seja ele nacional, comercial ou não governamental. No entanto, eles não possuem recomendações para laboratórios envolvidos no teste de produtos biológicos, por exemplo: vacinas e produtos de hemoderivados. Guias específicos estão disponíveis para tais laboratórios.

Estes guias são compatíveis com os requisitos do *WHO guidelines for good manufacturing practices* (1) e da norma internacional ABNT ISO / IEC 17025:2005 (2), e fornecem orientações detalhadas para os laboratórios que executam o controle de qualidade de medicamentos. As orientações específicas para os laboratórios de microbiologia podem ser encontradas na minuta do documento *WHO guideline on good practices for pharmaceutical microbiology laboratories* (referência QAS / 09 297).

As boas práticas descritas abaixo são consideradas como um guia geral e podem ser adaptadas para atender às necessidades individuais sempre que se chegar a um nível equivalente de garantia de qualidade. As notas fornecidas proporcionam um esclarecimento do texto ou exemplos, não contendo os requisitos que devem ser considerados obrigatórios para o cumprimento integral deste guia.

Os ensaios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos são normalmente testes repetidos em amostras de IFAs ou em um número limitado de produtos farmacêuticos, enquanto que os laboratórios nacionais de controle de qualidade de produtos farmacêuticos devem ser capazes de lidar com várias substâncias e produtos farmacêuticos e, portanto, devem aplicar uma grande variedade de métodos de ensaio. Recomendações específicas para laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos são abordadas a seguir. Atenção especial é dada aos países com recursos limitados que pretendam estabelecer um laboratório governamental de controle de qualidade de produtos farmacêuticos, tenham implantado recentemente, ou estejam planejando modernizar um laboratório já existente.

Os laboratórios de controle de qualidade podem executar algumas ou todas as atividades de controle de qualidade, por exemplo: amostragem; ensaios em IFAs; excipientes; material de embalagem e/ou produtos farmacêuticos; ensaios de estabilidade; ensaios de conformidade e ensaios de investigação.

Para que a qualidade de uma amostra de medicamento seja avaliada corretamente:

- O envio de uma amostra de um IFA, excipiente ou produto farmacêutico ou material com suspeita de adulteração ao laboratório, selecionado de acordo com os requisitos nacionais, deve ser acompanhado por uma declaração com o motivo pelo qual a análise

está sendo solicitada.

- As análises devem ser corretamente planejadas e meticulosamente executadas.
- Os resultados devem ser avaliados com competência para determinar se a amostra atende às especificações ou outros critérios pertinentes.

### *Laboratórios nacionais de controle de qualidade de produtos farmacêuticos*

O governo, normalmente por meio da Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos (ANRM), pode estabelecer e manter um laboratório nacional de controle de qualidade de produtos farmacêuticos para realizar as análises e validações requeridas para assegurar que os IFAs, excipientes e produtos farmacêuticos cumpram com as especificações estabelecidas. Grandes países podem requerer vários laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos que atendam à legislação nacional e deve haver mecanismos apropriados para monitorar a conformidade com o sistema de gestão da qualidade. Por meio do processo de autorização de comercialização e vigilância pós-comercialização, o(s) laboratório(s) trabalha(m) em estreita colaboração com ANRM.

Um laboratório nacional de controle de qualidade de produtos farmacêuticos proporciona um apoio efetivo à ANRM atuando em conjunto com seus serviços de inspeção. Os resultados das análises devem descrever com exatidão as propriedades das amostras avaliadas, permitindo obter conclusões corretas acerca da qualidade das amostras de medicamentos analisadas, e também servindo como uma base adequada para qualquer regulação administrativa e ação legal subsequente.

Os laboratórios nacionais de controle de qualidade de produtos farmacêuticos realizam essencialmente dois tipos de atividades:

- ensaios de conformidade de IFAs, excipientes e produtos farmacêuticos empregando métodos oficiais que incluem métodos farmacopeicos, procedimentos analíticos validados pelos fabricantes e aprovados pela autoridade governamental competente para autorizar a comercialização ou procedimentos analíticos desenvolvidos e validados pelo laboratório; e
- ensaios de investigação de substâncias ou produtos suspeitos, ilegais ou falsificados encaminhados para análise por inspetores de medicamentos, aduaneiros ou policiais.

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

## Glossário

As definições dadas a seguir aplicam-se aos termos usados neste Guia. Elas podem ter significados diferentes em outros contextos.

### *Amostra controle*

Amostra usada para análise contínua da exatidão e da precisão de um procedimento. Deve ter uma matriz similar a das amostras a serem analisadas. Tem um valor designado com sua incerteza associada.

### *Análise crítica pela direção*

Revisão formal e documentada dos indicadores chave de desempenho de um sistema de gestão da qualidade realizada pela alta direção.

### *Assinatura*

Registro de uma pessoa que desempenhou uma ação ou revisão particular. O registro pode ser as iniciais, a assinatura completa escrita à mão, um selo personalizado ou uma assinatura eletrônica segura e autenticada.

### *Autorização de comercialização (licença do produto, certificado de registro)*

Documento legal emitido por uma autoridade competente reguladora de medicamentos que autoriza a comercialização ou a livre distribuição de um produto farmacêutico no respectivo país após a avaliação de sua segurança, eficácia e qualidade. Em termos de qualidade, estabelece, entre outras coisas, a composição detalhada e a formulação do produto farmacêutico e os requisitos de qualidade para o produto e seus ingredientes. Inclui também os detalhes de embalagem, rotulagem, condições de armazenamento, validade e condições de uso aprovados.

### *Boas práticas de fabricação (BPF)*

Parte da garantia da qualidade que assegura que os produtos farmacêuticos sejam produzidos e controlados de forma consistente com os padrões de qualidade adequados ao uso pretendido e de acordo com os requisitos da autorização de comercialização (1).

### *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 (1).

### *Certificado de análise*

Lista dos procedimentos de análises aplicados a uma amostra particular com os resultados obtidos e os critérios de aceitação aplicados. Indica se a amostra cumpre ou não com as especificações (3).

#### *Controle de qualidade*

Todas as medidas tomadas, incluindo o estabelecimento de especificações, amostras, análises e informes de análises, para assegurar que as matérias primas, produtos intermediários, materiais de embalagem e produtos farmacêuticos acabados cumprem com as especificações estabelecidas para identidade, potência, pureza e outras características.

#### *Critérios de aceitação para um resultado analítico*

Indicadores pré-definidos e documentados mediante os quais um resultado é considerado dentro ou fora do(s) limite(s) indicado(s) na especificação.

#### *Ensaio de adequação do sistema*

Ensaio prévio que é realizado para assegurar que o procedimento analítico cumpre com os critérios de aceitação que são estabelecidos durante a validação do procedimento. Este ensaio é realizado antes do início do processo analítico e é repetido regularmente, quando aplicável, ao longo do ensaio para assegurar que o desempenho é aceitável no momento do ensaio.

#### *Ensaio de conformidade*

As análises dos ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), excipientes farmacêuticos, material de embalagem ou produto farmacêutico de acordo com requisitos de uma monografia farmacopeica ou de uma especificação aprovada para comercialização.

#### *Especificação*

Uma lista de requisitos detalhados (critérios de aceitação para os procedimentos de ensaio estabelecidos) com a qual a substância ou o produto farmacêutico tem que cumprir para assegurar a qualidade adequada.

#### *Exatidão*

O grau de concordância dos resultados dos ensaios com o valor verdadeiro ou a aproximação dos resultados obtidos pelo procedimento ao valor real (1).

*Nota:* É normalmente estabelecida em amostras de material a ser examinado que tenham sido preparadas para a exatidão quantitativa. A exatidão deve ser estabelecida na faixa especificada pelo procedimento analítico. É geralmente aceito o uso de placebo adicionado de quantidades ou concentrações conhecidas de uma substância de referência.

#### *Excipiente farmacêutico*

Toda substância, distinta de ingrediente farmacêutico ativo (IFA), que tenha sido avaliada de maneira apropriada quanto a sua segurança e que está incluída em um sistema de liberação de fármaco para:

- ajudar no processamento do sistema de liberação do fármaco durante sua

fabricação;

- proteger, manter ou aumentar a estabilidade, biodisponibilidade ou aceitação por parte do paciente;
- ajudar na identificação de produtos farmacêuticos; ou
- melhorar a qualidade de outro atributo geral de segurança e eficácia do produto farmacêutico durante seu armazenamento ou uso (6,7).

#### *Fabricante*

Empresa que realiza operações como produção, embalagem, análise, re-embalagem, rotulagem e/ou re-rotulagem de produtos farmacêuticos (1).

#### *Gerente da qualidade*

Um membro da equipe que tenha responsabilidade e autoridade definidas para assegurar que o sistema de gestão da qualidade seja implementado e seguido continuamente (ver Parte Um, seção 1.3(j)).

#### *Incerteza de medição*

Parâmetro não negativo que caracteriza a dispersão de valores quantitativos atribuídos a um mensurando (analito), baseado nas informações usadas (4).

#### *Incerteza padrão*

Incerteza de resultado de uma medição expressa como um desvio-padrão (4, 9, 10).

#### *Ingrediente farmacêutico ativo (IFA)*

Qualquer substância ou mistura de substâncias destinada à fabricação de uma forma farmacêutica e, quando assim utilizada, torna-se um ingrediente ativo da forma farmacêutica. Estas substâncias têm por objetivo fornecer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, alívio, tratamento ou prevenção de uma doença ou afetar a estrutura e funcionamento do corpo (1).

#### *Manual da qualidade*

Um manual que descreve os diferentes elementos do sistema de gestão da qualidade para assegurar a qualidade dos resultados dos ensaios gerados pelo laboratório (ver Parte Um, seções 2.1-2.2).

#### *Material de referência*

Material suficientemente homogêneo e estável no que diz respeito a uma ou mais propriedades especificadas, que tenha sido estabelecido para atender de forma apropriada o uso para o qual esteja destinado em um processo de medição (4).

#### *Material de referência certificado*

Material de referência, caracterizado por um procedimento metrologicamente válido para uma ou mais propriedades especificadas, acompanhado por um certificado que fornece o valor de sua propriedade especificada, sua incerteza associada e uma declaração da rastreabilidade metrológica (4).

### *Número de partida (ou número de lote)*

Uma combinação distinta de números e/ou letras que identifica univocamente uma partida nos rótulos, nos registros da partida e nos certificados de análises correspondentes (1).

### *Partida (ou lote)*

Uma quantidade definida de material de partida, material de embalagem ou de produto processado, em um único processo ou uma série de processos, que se espera ser homogênea. Algumas vezes pode ser necessário dividir a partida em um número de sub-lotes os quais logo são reunidos para formar uma partida homogênea. Em caso de esterilização terminal, o tamanho da partida se determina pela capacidade da autoclave. No caso de produção contínua, a partida deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada por sua homogeneidade esperada. O tamanho da partida pode ser definido como uma quantidade fixa ou como a quantidade produzida em um intervalo de tempo fixo (1).

### *Precisão*

O grau de concordância entre os resultados individuais quando o procedimento se aplica repetidamente a múltiplas amostragens de uma amostra homogênea. A precisão geralmente é expressa pelo desvio padrão relativo, podendo ser considerados três níveis: repetibilidade (precisão sob as mesmas condições de operação durante um curto período de tempo), precisão intermediária (dentro das variações do laboratório – dias diferentes, analistas diferentes ou equipamentos diferentes) e reprodutibilidade (precisão entre laboratórios).

### *Procedimento operacional padrão (POP)*

Procedimento escrito e autorizado que dá instruções para realizar operações gerais e específicas.

### *Produto farmacêutico*

Qualquer material ou produto destinado ao uso humano ou veterinário, apresentado em sua forma de dosagem final ou como uma matéria prima para uso nessa forma farmacêutica, que está sujeito a controle pela legislação farmacêutica do país de exportação e/ou importação (1).

### *Qualificação de desempenho (QD)*

Verificação documentada de que os equipamentos analíticos operam de forma consistente e apresentam reprodutibilidade dentro dos parâmetros e especificações definidos durante períodos prolongados.

### *Qualificação de equipamentos*

Ação de provar e documentar que qualquer equipamento analítico cumpre com as especificações requeridas e funciona adequadamente para seu uso previsto (ver Parte Dois, seção 12).

### *Qualificação de instalação (QI)*



Execução de testes para assegurar que os equipamentos analíticos usados em um laboratório estejam corretamente instalados e operem de acordo com as especificações estabelecidas.

#### *Qualificação de operação (QO)*

Verificação documentada de que os equipamentos analíticos apresentam desempenho segundo o planejado em todos os intervalos de operações previstas.

#### *Qualificação de projeto (QP)*

Conjunto de documentos de atividades que definem as especificações operacionais e funcionais do instrumento e critérios para a seleção de fornecedor, baseada na finalidade do instrumento.

*Nota:* a seleção e aquisição de um instrumento novo deve seguir um processo de decisão consciente, baseado nas necessidades de gestão técnica. No planejamento das instalações de um novo laboratório, a especificação do projeto e dos requisitos para os serviços devem ser feitos de comum acordo entre a equipe de gestão e os fornecedores selecionados e ser documentado.

#### *Rastreabilidade metrológica*

Propriedade do resultado de uma medição em que o resultado pode estar relacionado a uma referência através de uma cadeia contínua e documentada de calibrações, cada uma contribuindo com a incerteza de medição (4).

#### *Registro de análise*

Um formulário impresso, um livro de registro ou meio eletrônico (registros eletrônicos) para registrar as informações sobre a amostra, bem como os reagentes e solventes utilizados, o procedimento de análise aplicado, cálculos realizados, resultados e quaisquer outras informações relevantes ou comentários (ver Parte Três, Seção 15).

#### *Relatório de ensaios analíticos*

Um relatório de ensaios analíticos geralmente inclui uma descrição do(s) procedimento(s) empregado(s), os resultados das análises, discussão e conclusões e/ou recomendações para uma ou mais amostras enviadas para análise (ver Parte Três, Seções 18.7- 18.11).

#### *Resultado fora da especificação (OOS, out of specification)*

Todos os resultados dos ensaios fora das especificações ou critérios de aceitação estabelecidos na especificação de produtos, em lista mestra de um produto farmacêutico, em farmacopeias ou pelo fabricante (5).

#### *Sistema de gestão da qualidade*

Infraestrutura adequada, que abrange a organização, procedimentos, processos, recursos, e ações sistemáticas necessárias para assegurar com confiança que um produto ou serviço satisfaz determinados requisitos de qualidade (ver Parte Um, seção 2).

### *Substância de referência (ou padrão)*

Um material autêntico e uniforme que está destinado para o uso em ensaios químicos ou físicos especificados, em que suas propriedades são comparadas com a do produto a ser examinado e que possui um grau de pureza adequado para o uso a que está destinado (8).

### *Substância de referência primária (ou padrão)*

Substância amplamente reconhecida por possuir as qualidades apropriadas dentro de um contexto específico e cujo conteúdo declarado é aceito sem requerer comparação com outras substâncias químicas (8).

*Nota:* as substâncias químicas de referência farmacopeicas são consideradas como as substâncias de referência primária. Na ausência de uma substância de referência farmacopeica, um fabricante deve estabelecer uma substância de referência primária.

### *Substância de referência secundária (ou padrão)*

Uma substância cujas características são atribuídas e/ou calibradas por comparação com uma substância de referência primária. O grau de caracterização e análise de uma substância de referência secundária pode ser menor que para uma substância de referência primária (8).

*Nota:* referida frequentemente como um padrão de trabalho interno.

### *Unidade(s) da qualidade*

Unidade da organização, independente da produção, que envolve as responsabilidades de garantia e controle da qualidade. Pode estar dividida em garantia da qualidade e controle de qualidade ou reunida em uma única estrutura, dependendo do tamanho ou da estrutura da organização.

### *Validação de um procedimento analítico*

Processo documentado pelo qual um procedimento analítico (ou método) demonstra ser adequado ao uso pretendido.

### *Verificação de desempenho*

Procedimento de ensaio aplicado regularmente a um sistema (ex. sistema de cromatografia líquida) para demonstrar consistência da resposta.

### *Verificação de um procedimento analítico*

Processo pelo qual um método farmacopeico ou procedimento analítico validado demonstra ser adequado para a análise a ser realizada.

## **Parte Um. Gestão e infraestrutura**

### **1. Organização e gestão**

- 1.1. O laboratório, ou a organização da qual faz parte, deve ser uma entidade legalmente autorizada a funcionar e considerada legalmente responsável.
- 1.2. O laboratório deve estar organizado e operar de modo a atender aos requisitos indicados neste Guia.
- 1.3. O laboratório deve:
  - (a) ter pessoal gerencial e técnico com autoridade e recursos necessários para desempenhar tarefas que lhes sejam delegadas e identificar a ocorrência de desvios do sistema de gestão da qualidade ou dos procedimentos para realizar os ensaios e/ou calibrações, validação e verificação, e iniciar ações a fim de 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 e outras, ou conflitos de interesse, que possam afetar adversamente a qualidade do trabalho;
  - (c) ter política e procedimento previsto para assegurar a confidencialidade:
    - da informação contida nas autorizações de comercialização,
    - da transferência de resultados ou relatórios,
    - para proteger os dados em arquivos (papel e eletrônico);
  - (d) definir, com ajuda de organogramas, a organização e estrutura de gestão do laboratório, sua posição na matriz (tais como o Ministério ou a ANRM de medicamentos no caso de laboratório nacional de controle de qualidade de produtos farmacêuticos) e as relações entre a gestão, as operações técnicas, os serviços de apoio e o sistema de gestão da qualidade;
  - (e) especificar a responsabilidade, autoridade e inter-relações de todo o pessoal que gerencia, executa ou verifica o trabalho que possa afetar a qualidade dos ensaios e/ou calibrações, validações e verificações;
  - (f) assegurar a atribuição precisa de responsabilidades, particularmente na designação de unidades específicas para determinados tipos de medicamentos;
  - (g) nomear substitutos treinados para a gerência chave e pessoal científico especializado;
  - (h) proporcionar supervisão adequada por pessoas familiarizadas com os ensaios e/ou métodos e procedimentos de calibração, validação e verificação, bem como os seus objetivos e avaliação dos resultados, à equipe e ao pessoal em treinamento;
  - (i) ter uma gerência com responsabilidade total pelas operações técnicas e a provisão de recursos necessários para assegurar a qualidade requerida das operações do laboratório;
  - (j) designar um membro da equipe como gerente da qualidade, que além de outras funções, assegure o cumprimento do sistema de

gestão da qualidade. O gerente da qualidade deve ter acesso direto ao mais alto nível gerencial onde são tomadas decisões sobre a política ou os recursos do laboratório;

- (k) assegurar fluxo adequado de informação entre a equipe em todos os níveis. A equipe deve estar consciente da relevância e importância de suas atividades;
- (l) assegurar a rastreabilidade das amostras em todas as etapas de ensaios, desde o recebimento até a conclusão do relatório de ensaio analítico;
- (m) manter arquivo atualizado de todas as especificações e documentos relacionados (papel ou eletrônico) usados no laboratório; e,
- (n) ter procedimentos apropriados de segurança (ver Parte Quatro).

1.4. Todo laboratório deve manter um registro com as seguintes atividades:

- (a) recebimento, distribuição e supervisão do envio das amostras às unidades específicas; e,
- (b) arquivamento dos dados de todas as amostras que entram e os documentos que as acompanham.

1.5. Em um laboratório de grande porte, é necessário garantir a comunicação e a coordenação entre o pessoal envolvido na análise de uma mesma amostra nas diferentes unidades.

## **2. Sistema de gestão da qualidade**

2.1. O laboratório ou a direção da organização deve estabelecer, implementar e manter um sistema de gestão da qualidade apropriado ao escopo das suas atividades, incluindo o tipo, limite e volume dos ensaios e/ou atividade de calibração, validação e verificação relacionadas. A gerência do laboratório deve assegurar que as suas políticas, sistemas, programas, procedimentos e instruções descrevam na extensão necessária para permitir ao laboratório assegurar a qualidade dos resultados dos ensaios que gera. A documentação usada neste sistema de gestão da qualidade deve ser comunicada, estar disponível, compreendida e implementada pelo pessoal competente. Os elementos deste sistema devem estar documentados, por exemplo, em um manual da qualidade, para a organização como um todo e/ou para um laboratório dentro da organização.

*Nota:* Os laboratórios de controle de qualidade de um fabricante podem ter esta informação em documentos distintos do manual da qualidade.

2.2. O manual da qualidade deve conter no mínimo:

- (a) uma declaração da política da qualidade, que inclua pelo menos o seguinte:

- (i) uma declaração das intenções da gerência do laboratório com relação ao padrão de serviço que proporcionará,
  - (ii) um compromisso de estabelecer, implementar e manter um sistema de gestão da qualidade efetivo,
  - (iii) o compromisso da gerência do laboratório com as boas práticas profissionais e de qualidade de ensaios, calibração, validação e verificação,
  - (iv) o compromisso da gerência do laboratório com o cumprimento do conteúdo deste guia,
  - (v) um requisito de que todo o pessoal relacionado com as atividades de análise e calibração dentro do laboratório esteja familiarizado com a documentação da qualidade e a implementação das políticas e procedimentos de seu trabalho;
- (b) a estrutura do laboratório (organograma);
  - (c) as atividades operacionais e funcionais relacionadas com a qualidade, de modo que a extensão e os limites das responsabilidades estejam claramente definidos;
  - (d) o esboço da estrutura da documentação utilizada no sistema de gestão da qualidade do laboratório;
  - (e) os procedimentos gerais internos de gestão da qualidade;
  - (f) referências aos procedimentos específicos para cada ensaio;
  - (g) informação sobre as qualificações apropriadas, experiências e competências que são requeridas para o pessoal;
  - (h) informação sobre capacitação de pessoal, inicial e em serviço;
  - (i) uma política para auditorias interna e externa;
  - (j) uma política para implementar e verificar ações preventivas e corretivas;
  - (k) uma política para tratar as reclamações;
  - (l) uma política para realizar revisões gerenciais do sistema de gestão da qualidade;
  - (m) uma política para selecionar, estabelecer e aprovar os procedimentos analíticos;
  - (n) uma política para tratamento dos resultados fora de especificação (OOS);
  - (o) uma política para o emprego de substância e materiais de referência apropriados;
  - (p) uma política para a participação em programas de ensaios de proficiência adequados, estudos colaborativos e em avaliação de desempenho (aplicável a laboratórios farmacêuticos nacionais de controle de qualidade, mas que possa ser aplicada a outros laboratórios);
  - (q) uma política para selecionar os fornecedores de serviços e materiais.

2.3 O laboratório deve estabelecer, implementar e manter POPs escritos e autorizados que incluam, mas não se limitem, a operações técnicas e administrativas, tais como:

- (a) ações relativas ao pessoal, incluindo qualificações, treinamento, vestuário e higiene;
- (b) controle de alterações;
- (c) auditoria interna;
- (d) tratamento de reclamações;
- (e) implementação e verificação de ações corretivas e preventivas;
- (f) aquisição e recebimento de materiais (por exemplo, amostras, reagentes);
- (g) a obtenção, preparação e controle de substâncias e materiais de referência (8);
- (h) rotulagem interna, quarentena e armazenamento de materiais;
- (i) a qualificação de equipamentos (11);
- (j) a calibração de equipamentos;
- (k) manutenção preventiva e verificação de instrumentos e equipamentos;
- (l) amostragem, se realizada pelo laboratório, e inspeção visual;
- (m) a análise das amostras com descrições dos métodos e equipamentos utilizados;
- (n) resultados atípicos e fora de especificações (OOS);
- (o) validação de procedimentos analíticos;
- (p) limpeza de instalações do laboratório, incluindo a parte superior dos bancadas, equipamentos, estações de trabalho, salas limpas (salas assépticas) e vidraria;
- (q) monitoramento das condições ambientais, por exemplo, temperatura e umidade;
- (r) monitoramento das condições de armazenamento;
- (s) descarte de reagentes e solventes; e,
- (t) medidas de segurança.

2.4 As atividades do laboratório devem ser periódica e sistematicamente auditadas (internamente e, quando pertinente, por auditorias ou inspeções externas) para verificar o cumprimento dos requisitos do sistema de gestão da qualidade e, se necessário, para aplicar ações preventivas e corretivas. As auditorias devem ser realizadas por pessoas qualificadas e treinadas, que sejam independentes da atividade a ser auditada. O gerente de qualidade é responsável pelo planejamento e organização de auditorias internas abordando todos os elementos do sistema de gestão da qualidade. Tais auditorias devem ser registradas, junto com o detalhamento de qualquer ação corretiva e preventiva adotadas.

2.5 A análise crítica pela direção em questões de qualidade deve ser realizada regularmente (pelo menos anualmente), incluindo:

- (a) relatórios de auditorias ou inspeções internas e externas e todo acompanhamento necessário para corrigir as deficiências;
- (b) o resultado das investigações realizadas como consequência de reclamações recebidas, resultados aberrantes ou duvidosos (atípicos) informados em estudos colaborativos e/ou ensaios de proficiência; e,
- (c) ações corretivas aplicadas e ações preventivas introduzidas como resultados destas investigações.

### **3. Controle de documentos**

3.1. A documentação é parte essencial do sistema de gestão da qualidade. O laboratório deve estabelecer e manter procedimentos para controlar e revisar todos os documentos (tanto os gerados internamente como os de origem externa) que fazem parte da documentação da qualidade. Deve-se estabelecer e estar facilmente disponível uma lista mestra para identificar a versão atual e da distribuição de documentos.

3.2 Os procedimentos devem assegurar que:

- (a) cada documento, seja um documento da qualidade ou técnico, tenha uma identificação, número de revisão e data de implementação unívocos;
- (b) POPs autorizados e apropriados estejam disponíveis nos locais pertinentes, por exemplo, próximo de equipamentos;
- (c) os documentos sejam mantidos atualizados e revisados conforme requerido;
- (d) qualquer documento inválido seja removido e substituído pelo documento revisado e autorizado com efeito imediato;
- (e) um documento revisado inclua referências ao documento anterior;
- (f) os documentos antigos e inválidos sejam conservados em arquivos para assegurar a rastreabilidade da evolução dos procedimentos; todas as cópias devem ser destruídas;
- (g) todos os membros da equipe envolvidos sejam treinados nos POPs novos e revisados; e,
- (h) a documentação da qualidade, incluindo os registros, seja conservada por no mínimo 5 anos.

3.3 Deve haver um sistema de controle de alteração que informe ao pessoal os procedimentos novos e revisados. O sistema deve assegurar que:

- (a) os documentos revisados sejam preparados pelo elaborador, ou uma pessoa que realize a mesma função, revisados e aprovados no mesmo nível que o documento original e liberado posteriormente pelo gerente de qualidade (unidade de qualidade); e,

- (b) o pessoal tenha conhecimento das mudanças aplicáveis e a data de implementação, por meio de assinatura.

## **4. Registros**

- 4.1. O laboratório deve estabelecer e manter procedimentos para a identificação, coleta, indexação, recuperação, armazenamento, manutenção, descarte e acesso a todos os registros da qualidade e técnico-científicos.
- 4.2. Todas as observações originais, incluindo os cálculos e dados brutos, registros de calibração, validação e verificação, e resultados finais, devem ser mantidos como registros, por um período apropriado de tempo de acordo com as regulamentações nacionais, e, se aplicável, acordos contratuais, se for mais longo. Os registros devem incluir os dados analíticos gerados pelo técnico ou analista em páginas numeradas consecutivamente com referências aos apêndices que contêm os registros pertinentes, por exemplo, cromatogramas e espectros. Os registros de cada ensaio devem conter informação suficiente que permita que os ensaios sejam repetidos e/ou os resultados recalculados, se necessário. Os registros devem incluir a identificação do pessoal envolvido na amostragem, preparação e análise das amostras. Os registros das amostras que são usadas em procedimentos legais devem ser mantidos de acordo com os requisitos legais que lhes sejam aplicáveis.

*Nota:* O período de retenção geralmente aceito é o da validade mais um ano para um produto farmacêutico no mercado e de 15 anos para um produto em investigação, a menos que regulamentações nacionais sejam mais restritivas ou ajustes contratuais não o requeiram.

- 4.3 Todos os registros da qualidade e técnico/científicos (incluindo relatórios de ensaio analítico, certificados de análise e registros de análise) devem ser legíveis, prontamente recuperáveis, armazenados e mantidos em instalações que impeçam modificações, danos ou deterioração e/ou perda. As condições sob as quais todos os registros originais devem ser armazenados são aquelas que garantam sua segurança e confidencialidade, e o acesso a eles deve ser restrito ao pessoal autorizado. Armazenamento e assinatura eletrônicos podem também ser empregados, mas com acesso restrito e em conformidade com os requisitos para registros eletrônicos (12-16).
- 4.4 Os registros de gestão da qualidade devem incluir os dados de auditorias internas (e externas, se forem realizadas) e análise crítica pela direção, assim como os registros de todas as reclamações e suas investigações, incluindo as possíveis ações preventivas e corretivas.

## **5. Equipamentos com Processadores de Dados**



5.1 Recomendações detalhadas são fornecidas no Apêndice 5 do Anexo 4 do *Fortieth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized Systems* (12).

5.2. Para computadores, equipamentos automatizados de ensaio ou 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) o programa computacional desenvolvido pelo usuário esteja documentado com detalhamento suficiente e apropriadamente validado ou verificado, de acordo com o uso;
- (b) procedimentos para proteger a integridade dos dados estejam estabelecidos e implementados. Tais procedimentos devem incluir, mas não estar limitados a medidas para assegurar a integridade e confidencialidade dos dados de entrada ou coleta, armazenamento, transmissão e processamento dos dados. Em particular, os dados eletrônicos devem ser protegidos contra o acesso não autorizado e deve manter-se a rastreabilidade de qualquer alteração;
- (c) os computadores e equipamentos automatizados sejam mantidos funcionando apropriadamente e estejam providos com as condições operacionais e ambientais necessárias para assegurar a integridade dos dados de ensaio e calibração;
- (d) os procedimentos para realizar, documentar e controlar as mudanças na informação armazenada em sistemas computadorizados estejam estabelecidos e implementados; e,
- (e) os dados eletrônicos devem ser copiados em intervalos regulares e apropriados de acordo com um procedimento documentado. Os dados copiados devem ser recuperáveis e armazenados de maneira a evitar perdas.

*Nota:* Para uma orientação adicional na validação de equipamentos com processadores de dados, referir-se aos documentos publicados pela *International Society for Pharmaceutical Engineering* (13, 14), *US Food and Drug Administration* (15), *European Commission* (16) and *the Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe* (17).

## **6. Pessoal**

6.1. O laboratório deve ter pessoal suficiente com formação, treinamento, conhecimento técnico e experiência necessários para as funções atribuídas.

- 6.2. A gerência técnica deve assegurar a competência de todas as pessoas que operam equipamentos específicos, instrumentos ou outros dispositivos, 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 de ensaios analíticos e certificados de análises (ver Parte Três, seções 18.7–18.11 e 19).
- 6.3. O pessoal em treinamento deve ser supervisionado apropriadamente, e deve ser avaliado após o treinamento. O pessoal que realiza tarefas específicas deve ser qualificado apropriadamente em função da sua formação, treinamento e experiência, como requerido.
- 6.4. O pessoal do laboratório deve ter vínculo empregatício permanente ou por contrato. O laboratório deve assegurar que o pessoal técnico adicional e de apoio chave contratado seja supervisionado, suficientemente competente e que seu trabalho esteja em conformidade com o sistema de gestão da qualidade.
- 6.5. O laboratório deve manter descrições dos cargos vigentes para todo o pessoal envolvido nos ensaios e/ou calibrações, validações e verificações. Também deve manter registros de todo o pessoal técnico, descrevendo suas qualificações, treinamentos e experiências.
- 6.6. O laboratório deve ter o seguinte pessoal técnico e gerencial:
- (a) um chefe de laboratório (supervisor), que deve ter qualificações apropriadas para a função, com uma extensa experiência na análise de medicamentos e gestão de laboratório farmacêutico de controle de qualidade no setor regulador ou na indústria. O chefe do laboratório é responsável pelo conteúdo dos certificados de análise e relatórios de ensaios analíticos. Esta pessoa é também responsável por garantir que:
    - (i) todos os membros-chave da equipe do laboratório tenham competência necessária para as funções requeridas e sua qualificação reflita as suas responsabilidades,
    - (ii) a adequação do pessoal, a gestão e os procedimentos de treinamento sejam revisados periodicamente,
    - (iii) a gestão técnica seja adequadamente supervisionada;
  - (b) A gestão técnica deve assegurar que:
    - (i) os procedimentos para calibração, verificação e (re)qualificação de instrumentos, monitoramento das condições ambientais e armazenamento estejam previstos e sejam realizados como requeridos,
    - (ii) sejam preparados programas de treinamento em serviço, para atualizar e melhorar as competências tanto do pessoal de nível superior como técnico,
    - (iii) seja guardado em segurança qualquer material sujeito a regulação como veneno ou substâncias narcóticas

controladas e psicotrópicas (ver Parte Um, seção 7.12) e mantido em local de trabalho sob a supervisão de uma pessoa autorizada,

- (iv) os laboratórios farmacêuticos nacionais de controle de qualidade participem regularmente em programas de ensaios de proficiência adequados e estudos colaborativos para avaliar os procedimentos analíticos ou substâncias de referência;
- (c) analistas, com graduação em farmácia, química analítica, microbiologia ou em outras áreas pertinentes, com conhecimento, destreza e habilidade necessários para executar corretamente as funções atribuídas pela gerência e para supervisionar o pessoal técnico;
- (d) pessoal técnico, que deve ter diplomas em áreas afins, outorgados por escolas técnicas ou vocacionais; e,
- (e) um gerente da qualidade (ver Parte Um, seção 1.3(j)).

## **7. Instalações**

- 7.1. As instalações do laboratório devem ser de tamanho, construção e localização adequados. Estas instalações devem ser projetadas para atender as funções e operações que são realizadas. As salas de repouso e descanso devem ser separadas das áreas de laboratório. Os vestiários e os banheiros devem ser de fácil acesso e adequados para o número de usuários.
- 7.2 As instalações do laboratório devem dispor de equipamentos de segurança adequados situados apropriadamente e devem ser incluídas as medidas para assegurar uma boa manutenção. Cada laboratório deve estar equipado com os instrumentos e equipamentos adequados, incluindo bancadas, estações de trabalho e capelas de exaustão.
- 7.3 As condições ambientais, incluindo iluminação, fontes de energia, temperatura, umidade e pressão do ar devem ser adequadas para as funções e operações a serem realizadas. O laboratório deve garantir que as condições ambientais sejam monitoradas, controladas e documentadas para que não invalidem os resultados ou afetem de forma adversa a qualidade das medições.
- 7.4 Devem ser tomadas precauções especiais e, se necessário, deve existir equipamento ou uma unidade separada e dedicada (por exemplo, isolador, bancada com fluxo laminar) para manejar, pesar e manipular substâncias altamente tóxicas, incluindo substâncias genotóxicas. Devem ser estabelecidos procedimentos para evitar a exposição e contaminação.
- 7.5 As instalações de arquivo devem ser proporcionais para garantir o armazenamento seguro e a recuperação de todos os documentos. O

desenho e as condições dos arquivos devem servir para evitar a deterioração do conteúdo. O acesso aos arquivos deve ser restrito ao pessoal autorizado.

- 7.6 Devem estar previstos os procedimentos para o descarte seguro dos tipos de resíduos, incluindo resíduos tóxicos (químicos e biológicos), reagentes, amostras, solventes e filtros de ar.
- 7.7 As análises microbiológicas, quando realizadas, devem ser conduzidas em uma unidade de laboratório projetada e construída apropriadamente. Para mais orientações, ver a minuta de documento de trabalho "Guia da OMS sobre as boas práticas para laboratórios de microbiologia farmacêutica" (referência QAS/09.297).
- 7.8 Se ensaios biológicos *in vivo* (por exemplo, ensaio de pirogênio em coelhos) estiverem incluídos no escopo das atividades do laboratório, os biotérios devem ser isolados de outras áreas do laboratório com uma entrada e sistema de ar condicionado. Devem ser aplicados guias e regulamentos pertinentes (18).

### ***Instalações de armazenamento do laboratório***

- 7.9 As instalações de armazenamento devem ser bem organizadas para o armazenamento correto das amostras, reagentes e equipamentos.
- 7.10 Devem ser mantidas dependências separadas para o armazenamento seguro de amostras, amostras retidas (ver Parte Três, seção 20), reagentes e acessórios de laboratório (ver Parte Dois, seções 10.13-10.14), substâncias e materiais de referência (ver Parte Dois, seção 11). As instalações de armazenamento devem estar equipadas para armazenar material, se necessário, sob refrigeração (2-8 °C) e congelamento (-20 °C) e protegidas com chave. Todas as condições de armazenamento devem ser controladas, monitoradas e mantidas em registros. O acesso deve ser restrito ao pessoal autorizado.
- 7.11 Procedimentos apropriados de segurança devem ser elaborados e implementados rigorosamente para as áreas de estocagem e utilização de reagentes inflamáveis ou tóxicos. O laboratório deve fornecer salas ou áreas separadas para o armazenamento de substâncias inflamáveis, bases e ácidos concentrados e fumegantes, aminas voláteis e outros reagentes como o ácido clorídrico, ácido nítrico, amônia e bromo. Materiais autoinflamáveis, tais como sódio e potássio metálicos, também devem ser armazenados separadamente. Estoques pequenos de ácidos, bases e solventes podem ser mantidos no laboratório, mas grandes quantidades destes produtos devem ser armazenadas preferencialmente em um local separado do edifício do laboratório.
- 7.12 Os reagentes tóxicos sujeitos a regulamentações ou a outros controles aplicados a substâncias narcóticas e psicotrópicas devem ser claramente

identificados conforme requerido pela legislação nacional. Devem ser mantidos separadamente de outros reagentes em armários trancados. Um membro do pessoal, designado como responsável, deverá manter um registro destas substâncias. O chefe de cada unidade deve aceitar a responsabilidade pessoal pela guarda destes reagentes mantidos no local de trabalho.

- 7.13 Os gases também devem ser guardados em instalação dedicada e, se possível, isolada do edifício principal. Sempre que possível, deve-se evitar cilindros de gás no laboratório, sendo preferível a distribuição a partir de um depósito externo. Se os cilindros de gás estiverem presentes no laboratório, deverão ser mantidos com segurança.

*Nota:* Deve-se considerar a instalação de geradores de gás.

## **8. Equipamentos, instrumentos e outros dispositivos**

- 8.1. Os equipamentos, instrumentos e outros dispositivos devem ser projetados, construídos, adaptados, localizados, calibrados, qualificados, verificados e mantidos como requerido pelas operações a serem desenvolvidas no ambiente de trabalho. O usuário deve adquirir os equipamentos de um representante capaz de oferecer pleno apoio técnico e manutenção, quando necessário.
- 8.2 O laboratório deve ter equipamentos de ensaio, instrumentos e outros dispositivos para a correta execução dos ensaios e/ou calibrações, validações e verificações (incluindo a preparação de amostras e o processamento e análise dos dados de ensaios e/ou calibração).
- 8.3. Os equipamentos, instrumentos e outros dispositivos, incluindo aqueles usados para amostragem, devem cumprir com os requisitos do laboratório e com as especificações do padrão correspondente, bem como serem verificados, qualificados e/ou calibrados regularmente (ver Parte Dois, seção 12).

## **9. Contratos**

### ***Aquisição de serviços e suprimentos***

- 9.1 O laboratório deve ter um procedimento para a seleção e aquisição de serviços e suprimentos que afetam a qualidade dos ensaios.
- 9.2 O laboratório deve avaliar os fornecedores de insumos críticos, suprimentos e serviços que afetam a qualidade dos ensaios; e manter registros destas avaliações e listas de fornecedores aprovados, que tenham demonstrado a qualidade adequada com relação aos requisitos do laboratório.

### ***Subcontratação de ensaio***

- 9.3 Quando um laboratório subcontrata serviços, que podem incluir um ensaio específico, deve ser feito com organizações autorizadas para o tipo de atividade requerida. O laboratório é responsável pela avaliação periódica da competência da organização contratada.
- 9.4 Quando um laboratório realiza ensaios para um cliente e subcontrata parte dos ensaios, deve informar por escrito ao cliente este acordo e, se for o caso, obter sua aprovação.
- 9.5 Deve haver um contrato escrito que estabeleça claramente os direitos e as responsabilidades de cada parte e que defina os serviços contratados e os acordos técnicos realizados em relação ao mesmo. O contrato deve permitir ao laboratório auditar as instalações e competências da organização contratada e assegurar o acesso do laboratório aos registros e amostras retidas.
- 9.6 A organização contratada não deve passar a uma terceira parte nenhum serviço subcontratado sem uma avaliação prévia do laboratório e a aprovação dos acordos.
- 9.7 O laboratório deve manter um registro de todos os subcontratados com a avaliação de sua competência.
- 9.8 O laboratório é responsável por todos os resultados relatados, incluindo aqueles fornecidos pela organização subcontratada.

## **Parte dois. Materiais, equipamentos, instrumentos e outros dispositivos**

### **10. Reagentes**

- 10.1. Todos os reagentes químicos, incluindo solventes e materiais utilizados em ensaios e análises, devem ter qualidade apropriada.
- 10.2. Os reagentes devem ser adquiridos de fornecedores aprovados e qualificados e devem vir acompanhados pelo certificado de análise e ficha de informação de segurança de produtos químicos, se requerido.
- 10.3. Na preparação de soluções de reagentes no laboratório:
  - (a) a responsabilidade para esta tarefa deve estar claramente especificada na descrição de atribuições do profissional designado a realizá-la; e,
  - (b) os procedimentos a serem seguidos devem estar de acordo com o publicado em farmacopeias ou outros padrões disponíveis. Devem ser mantidos os registros da preparação e padronização das soluções volumétricas.
- 10.4. Os rótulos de todos os reagentes devem especificar claramente:

- (a) conteúdo;
- (b) fabricante;
- (c) data de recebimento e data da abertura do recipiente;
- (d) concentração, se aplicável;
- (e) condições de armazenamento; e,
- (f) data de validade ou reanálise, quando justificado.

10.5 Os rótulos das soluções de reagentes preparadas no laboratório devem especificar claramente:

- (a) nome;
- (b) data de preparação e as iniciais do técnico ou do analista;
- (c) data de validade ou de reanálises, quando justificado; e,
- (d) concentração, se aplicável.

10.6 Os rótulos das soluções volumétricas preparadas no laboratório devem indicar claramente:

- (a) nome;
- (b) molaridade (ou concentração);
- (c) data da preparação e as iniciais do técnico/analista;
- (d) data da padronização e as iniciais do técnico/analista; e,
- (e) fator de correção.

*Nota:* O laboratório deve assegurar que as soluções volumétricas estejam adequadas no momento de uso.

10.7. No transporte e fracionamento de reagentes:

- (a) sempre que possível, devem ser transportados nos recipientes originais;
- (b) quando for necessário o fracionamento, devem ser utilizados recipientes limpos e apropriadamente rotulados.

### ***Inspeção visual***

10.8 Todos os recipientes de reagentes devem ser inspecionados visualmente para garantir que os lacres estejam intactos, quando se enviar para o armazenamento e quando distribuídos para as unidades.

10.9 Reagentes que pareçam violados devem ser rejeitados; entretanto, este requisito pode ser excepcionalmente desconsiderado se a identidade e a pureza do reagente puderem ser confirmadas por análise.

### ***Água***

10.10 A água deve ser considerada como um reagente. Deve ser usado o grau apropriado para um ensaio específico conforme descrito em farmacopeias ou um ensaio aprovado quando estiver disponível.

- 10.11 Precauções devem ser tomadas para evitar a contaminação durante o fornecimento, armazenamento e distribuição.
- 10.12 A qualidade da água deve ser verificada regularmente para assegurar que os vários graus da água cumpram as especificações apropriadas.

### ***Armazenamento***

- 10.13 Os estoques de reagentes devem ser mantidos em um depósito sob condições de armazenamento apropriadas (temperatura ambiente, refrigeração ou congelamento). O depósito deve manter um estoque de rótulos e recipientes, frascos, espátulas e funis limpos, como requerido para dispensar reagentes de recipientes maiores para menores. Equipamentos especiais podem ser necessários para a transferência de grandes volumes de líquidos corrosivos.
- 10.14 O responsável pelo depósito deve controlar as instalações de armazenamento e seu estoque e registrar a data de validade dos produtos químicos e reagentes. Pode ser necessário um treinamento em manipulação de produtos químicos com segurança e cuidado necessário.

## **11. Substâncias e materiais de referência**

- 11.1 As substâncias de referência (substância de referência primária ou substância de referência secundária (8)) são utilizadas para a análise de uma amostra.

*Nota:* Devem ser utilizadas substâncias de referência farmacopeicas, quando disponíveis e apropriadas para análise. Quando uma substância de referência farmacopeica não estiver estabelecida, o fabricante deverá utilizar sua própria substância de referência.

- 11.2 Materiais de referência podem ser necessários para a calibração e/ou qualificação de equipamentos, instrumentos ou outros dispositivos.

### ***Registro e rotulagem***

- 11.3 Deve ser atribuído um número de identificação para todas as substâncias de referência, exceto para as substâncias de referência farmacopeicas.
- 11.4 Deve ser atribuído um novo número de identificação para cada novo lote.
- 11.5 Este número deve ser indicado em cada frasco de substância de referência.
- 11.6 O número de identificação deve ser citado no registro de análise, toda vez que a substância de referência for utilizada (ver Parte Três, Seção 15.5). No caso de substâncias de referência farmacopeicas, o número



de lote e/ou declaração da validade do lote deve ser anexado no registro de análise.

11.7 O registro de todas as substâncias e materiais de referência deve ser mantido e conter as seguintes informações:

- (a) o número de identificação da substância ou material;
- (b) uma descrição precisa da substância ou material;
- (c) a origem;
- (d) a data de recebimento;
- (e) a designação de lote ou outro código de identificação;
- (f) o uso pretendido da substância ou material (por exemplo, uma substância de referência na região do infravermelho, ou como uma substância de referência para as impurezas por cromatografia em camada delgada);
- (g) a localização de armazenamento no laboratório e quaisquer condições especiais de armazenamento;
- (h) qualquer informação adicional necessária (por exemplo, os resultados da inspeção visual);
- (i) a data de validade ou de reanálise;
- (j) o certificado (declaração de validade do lote) de uma substância de referência farmacopeica ou um material de referência certificado que indique seu uso; o conteúdo atribuído, se aplicável; e seu estado (validade); e,
- (k) no caso de substâncias de referência secundárias preparadas e fornecidas pelo fabricante, o certificado de análise.

11.8 Um profissional deve ser designado como responsável pelas substâncias e materiais de referência.

11.9 Se requerido que um laboratório farmacêutico nacional de controle da qualidade estabeleça as substâncias de referência a serem utilizadas por outras instituições, deve ser criada uma unidade separada de substâncias de referência.

11.10 Também deve ser mantido um arquivo com todas as informações sobre as propriedades de cada substância de referência, incluindo as fichas com dados de segurança.

11.11 Para substâncias de referência preparadas no laboratório, o arquivo deve incluir os resultados de todos os ensaios e verificações utilizadas para estabelecer as substâncias de referência e a data de validade ou data de reanálise, que devem ser assinados pelo analista responsável.

### ***Reanálise (monitoramento)***

11.12 Todas as substâncias de referência preparadas no laboratório ou adquiridas externamente devem ser reanalisadas em intervalos regulares para assegurar que não tenha ocorrido deterioração. O intervalo de reanálises depende de uma série de fatores, incluindo

estabilidade da substância, condições de armazenamento empregadas, tipo de embalagem e do grau de utilização (com que frequência se abre e fecha o frasco). Informações mais detalhadas sobre o manuseio, armazenamento e análise de substâncias de referência podem ser encontradas no *WHO General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances* (8).

- 11.13 Os resultados destes ensaios devem ser registrados e assinados pelo analista responsável.
- 11.14 No caso de resultado não conforme na reanálise de uma substância de referência, deve ser conduzida uma avaliação retrospectiva de todos os ensaios em que foi utilizado este padrão de referência desde a sua última avaliação. Deve ser aplicada análise de risco para avaliar os resultados da avaliação retrospectiva e considerar possíveis ações corretivas.
- 11.15 As substâncias de referência farmacopeicas são regularmente reanalisadas e a validade (estado atual) destas substâncias de referência estão disponíveis na farmacopeia que as disponibilizam por diversos meios, por exemplo, sites ou catálogos. A reanálise pelo laboratório não é necessária, desde que as substâncias de referência estejam armazenadas de acordo com as condições de armazenamento indicadas.

## **12. Calibração, verificação de desempenho e qualificação de equipamentos, instrumentos e outros dispositivos**

- 12.1 Cada parte do equipamento, instrumento ou outro dispositivo usado para ensaios, verificação e/ou calibração, quando aplicável, deve ter uma identificação unívoca.
- 12.2 Todos os equipamentos, instrumentos e outros dispositivos (por exemplo: vidraria volumétrica e dispensadores automáticos) que requeiram calibração devem ser etiquetados, codificados ou identificados para indicar o estado de calibração e a data da próxima calibração.
- 12.3 Os equipamentos do laboratório devem ser submetidos a qualificações de projeto, instalação, operação e desempenho (para definição destes termos, ver o Glossário) (11). Dependendo da função e operação do instrumento, a qualificação do projeto de um instrumento padrão disponível comercialmente pode ser omitida, e as qualificações para instalação, operação e desempenho podem ser consideradas como indicadores suficientes da adequação do projeto.
- 12.4 O desempenho de equipamentos deve ser verificado em intervalo apropriado de acordo com o plano estabelecido pelo laboratório, quando aplicável.

- 12.5 Os equipamentos de medição devem ser calibrados regularmente de acordo com o plano estabelecido pelo laboratório (11).
- 12.6 Devem ser estabelecidos procedimentos específicos para cada tipo de equipamento de medição, levando-se em consideração o tipo de equipamento, o grau de utilização e as recomendações do fabricante. Por exemplo:
- os medidores de pH são verificados antes do uso com soluções padrão tamponadas certificadas;
  - as balanças têm que ser verificadas diariamente usando calibração interna e regularmente usando testes com pesos adequados, e deve ser realizada uma requalificação anual usando pesos de referência certificados.
- 12.7 Somente pessoas autorizadas devem operar os equipamentos, instrumentos e dispositivos. POPs atualizados sobre o uso, manutenção, verificação, qualificação e calibração de equipamentos, instrumentos e dispositivos (incluindo os manuais pertinentes fornecidos pelo fabricante) devem estar prontamente disponíveis para o uso pelo pessoal designado do laboratório junto com um cronograma para verificações e /ou calibrações.
- 12.8 Devem ser mantidos registros de cada parte do equipamento, instrumento ou outro dispositivo usado para realizar ensaio, verificação e/ou calibração. Os registros devem incluir pelo menos o seguinte:
- (a) a identificação do equipamento, instrumento ou outro dispositivo;
  - (b) o nome do fabricante, e o modelo do equipamento, número de série, ou outra identificação unívoca;
  - (c) a qualificação, verificação e/ou calibração requerida;
  - (d) a localização atual, onde apropriado;
  - (e) as instruções do fabricante do equipamento, se disponíveis, ou uma indicação de sua localização;
  - (f) as datas, resultados e cópias dos relatórios, verificações e certificados de todas as calibrações, ajustes, critérios de aceitação e data da próxima qualificação, verificação e/ou calibração;
  - (g) a manutenção realizada até o momento e o plano de manutenção;
  - (h) o histórico de qualquer dano, mau funcionamento, modificação ou reparo.
- Também é recomendável manter os registros e observações adicionais durante o tempo em que forem utilizados os equipamentos, instrumentos ou dispositivos.
- 12.9 Procedimentos devem incluir as instruções para uma segura manipulação, transporte e armazenamento de equipamento de medição. Na reinstalação, a requalificação do equipamento é necessária para assegurar que funcione apropriadamente.

12.10 Devem ser estabelecidos procedimentos de manutenção, por exemplo, a manutenção periódica deve ser realizada por uma equipe especializada em manutenção seja interna ou externa, seguida pela verificação de desempenho.

12.11 Os equipamentos, instrumentos e outros dispositivos que tenham sido submetidos à sobrecarga ou mau uso, que liberem resultados suspeitos ou que tenham demonstrado estar com defeito ou fora dos limites específicos, devem ser colocados fora de uso e claramente identificados. Sempre que possível, eles não devem ser usados até que tenham sido reparados e requalificados.

12.12 Quando os equipamentos, instrumentos e outros dispositivos estiverem fora do controle direto do laboratório por determinado período ou tenham sido submetidos a grandes reparos, o laboratório deve requalificá-los para assegurar que estejam adequados para o uso.

*Nota:* Para maiores orientações sobre calibração, verificação de desempenho e qualificação de equipamento, remeter-se a:

- Procedimentos de verificação e calibração de refratômetros, termômetros usados em determinações de temperaturas de fusão e potenciômetros para determinações de pH e métodos para verificação da confiabilidade das escalas para espectrofotômetros e espectrofluorômetros no ultravioleta e infravermelho da *The International Pharmacopea (19)*;
- Guia de especificações para qualificações de equipamentos elaborado pela *European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL)(20)*; e
- Capítulo geral da *US Pharmacopeia on Analytical Instrument Qualification (21)*.

## **13. Rastreabilidade**

13.1 O resultado de uma análise deve ser rastreável, quando apropriado, a uma substância de referência primária.

13.2 Todas as calibrações ou qualificações de instrumentos devem ser rastreáveis a materiais de referência certificados e a unidades SI (rastreabilidade metrológica).

## **Parte Três. Procedimentos de Trabalho**

### **14. Recebimento de Amostras**

As seções 14.1-14.3 aplicam-se a laboratórios farmacêuticos nacionais de controle de qualidade.

- 14.1 As amostras recebidas por um laboratório podem ser para ensaios de conformidade ou para ensaios de investigação. As amostras para ensaios de conformidade incluem amostras de rotina para controle, amostras suspeitas de não cumprirem com as especificações ou amostras relacionadas a processos de autorização de comercialização. É importante uma colaboração estreita com aqueles que forneceram a amostra. Em particular, é importante que as amostras sejam em quantidade suficiente para permitir, se requerido, repetições dos ensaios (ver Parte Três, seção 14.3) e para reter uma parte da amostra (ver Parte Três, seção 20).
- 14.2 As amostras para ensaios de investigação podem ser submetidas por várias fontes incluindo aduana, polícia e fiscais de medicamentos. Estas amostras compreendem produtos ou substâncias suspeitas, ilegais ou falsificadas. Geralmente, o objetivo principal dos ensaios de investigação é identificar a substância ou o ingrediente do produto e, se a substância ou produto estiver em quantidade suficiente, estimar a pureza ou teor. Procedimentos de triagem bem documentados devem existir, assim como procedimentos analíticos confirmatórios para identificar a substância ou ingrediente(s). Se a estimativa do teor de um ingrediente identificado for requerida, deve-se aplicar um procedimento analítico quantitativo apropriado. O valor obtido deve ser relatado com uma indicação da incerteza de medição, se requerido (ver Parte Três, seção 18.10).
- 14.3 É comum tomar e dividir uma amostra em três porções aproximadamente iguais para enviar ao laboratório:
- Uma para análise imediata;
  - A segunda para confirmação de ensaios, se requerido; e
  - A terceira para retenção em caso de contestação.
- 14.4 Se o laboratório for responsável pela amostragem de substâncias, materiais ou produtos para ensaios subsequentes, este deverá ter um procedimento interno e um plano amostral disponível a todos os analistas e técnicos que trabalham no laboratório. As amostras devem ser representativas dos lotes de material dos quais foram tomadas e a amostragem deve ser feita de maneira a evitar a contaminação cruzada e outros efeitos prejudiciais sobre a qualidade do material amostrado. Devem ser registrados todos os dados pertinentes relacionados à amostragem.

*Nota:* Orientações para a amostragem de produtos farmacêuticos e materiais relacionados foram adotadas pelo *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations at its thirty-ninth meeting* (22).

### ***Solicitação de análises***

14.5 Um formulário padrão para solicitação de análises deve ser preenchido e acompanhar cada amostra enviada ao laboratório. No caso de um laboratório do fabricante de produtos farmacêuticos, os requisitos podem ser dados nas ordens de produção.

14.6 O formulário de solicitação de análises deve fornecer ou dar espaço para as seguintes informações:

- (a) o nome da instituição ou fiscal que enviou a amostra;
- (b) a origem do material;
- (c) uma completa descrição do medicamento, incluindo sua composição, denominação comum internacional (DCI) (se disponível) e marca;
- (d) forma farmacêutica e concentração ou potência, o fabricante, o número de lote (se disponível) e o número de autorização de comercialização;
- (e) o tamanho da amostra;
- (f) a razão da solicitação de análise;
- (g) a data em que a amostra foi coletada;
- (h) o tamanho da partida da qual foi tomada, quando apropriado;
- (i) a data de validade (para produtos farmacêuticos) ou data de reanálise (para IFAs e excipientes farmacêuticos);
- (j) as especificações a serem usadas nas análises;
- (k) um registro de qualquer comentário adicional (por exemplo, discrepâncias encontradas ou perigos associados); e,
- (l) as condições de armazenamento.

14.7 O laboratório deve revisar a solicitação de análise para assegurar que:

- (a) os requisitos estejam definidos adequadamente e o laboratório tenha a capacidade e os recursos para atendê-los; e,
- (b) os ensaios e/ou métodos apropriados sejam selecionados e capazes de cumprir com os requisitos do cliente.

Qualquer questionamento deve ser resolvido com o solicitante do pedido de análise antes de começar o ensaio e deve ser mantido um registro da revisão.

### ***Registro e rotulagem***

14.8 Todas as amostras recém-entregues e documentos de acompanhamento (por exemplo, solicitação de análise) devem ser identificados univocamente com um número de registro. Números de registro distintos devem ser atribuídos a solicitações referentes a dois ou mais medicamentos, formas farmacêuticas diferentes, lotes diferentes do mesmo medicamento ou origens diferentes do mesmo lote. Deve ser atribuído também um número de registro a qualquer amostra retida, se aplicável (ver Parte Três, seção 20).

- 14.9 Deve ser afixado um rótulo com o número de registro sobre cada embalagem da amostra. Deve-se ter cuidado para evitar cobrir outras legendas ou inscrições.
- 14.10 Deve-se manter um registro, que pode ser livro, pasta ou equipamento de processamento de dados, no qual constem as seguintes informações:
- (a) o número de registro da amostra;
  - (b) a data de recebimento; e,
  - (c) a unidade específica para a qual a amostra foi enviada.

### ***Inspeção visual da amostra recebida***

- 14.11 A amostra recebida deve ser visualmente inspecionada pelo pessoal do laboratório para assegurar que a identificação esteja em conformidade com a informação contida na solicitação de análise. Os resultados devem ser registrados, datados e assinados. Se forem encontradas discrepâncias, ou se a amostra estiver evidentemente danificada, este fato deve ser registrado imediatamente no formulário de solicitação de análise. Qualquer questionamento deve ser imediatamente remetido ao solicitante.

### ***Armazenamento***

- 14.12 A amostra antes da análise, a amostra retida (ver Parte Três, seção 20) e qualquer porção da amostra remanescente após a realização de todos os ensaios requeridos devem ser armazenadas de forma segura levando-se em conta as condições de armazenamento (22, 23) especificadas para a amostra.

### ***Encaminhamento para análise***

- 14.13 A unidade específica para a qual a amostra deve ser enviada para análise é determinada pela pessoa responsável.
- 14.14 O ensaio de uma amostra não deve ser iniciado antes do recebimento da solicitação de análise pertinente.
- 14.15 A amostra deve ser armazenada apropriadamente até que toda a documentação tenha sido recebida.
- 14.16 Somente em caso de emergência pode-se aceitar uma solicitação verbal de análise. Todos os detalhes devem ser imediatamente registrados, deixando pendente o recebimento da confirmação escrita.
- 14.17 A menos que se use um sistema computadorizado, as cópias ou duplicatas de toda a documentação devem acompanhar cada amostra numerada quando for enviada à unidade específica.
- 14.18 A análise deve ser realizada segundo descrito na Parte Três, seção 17.

## 15. Registro de Análise

15.1 O registro de análise é um documento interno a ser usado pelo analista para registrar informações acerca da amostra, o procedimento de ensaio, cálculos e os resultados das análises. Deve ser complementado pelos dados brutos obtidos na análise.

### *Propósito*

15.2 O registro de análise contém evidência documental:

- para confirmar que a amostra em análise está em conformidade com os requisitos; ou,
- para subsidiar um resultado fora de especificação (OOS) (ver Parte Três, seções 18.1-18.3).

### *Uso*

15.3 Deve-se usar um registro de análise separado para cada amostra numerada ou grupo de amostras.

15.4 Os registros de análise de diferentes unidades laboratoriais relacionados com a mesma amostra devem ser juntados.

### *Conteúdo*

15.5 O registro de análise deve fornecer as seguintes informações:

- (a) o número de registro da amostra (ver Parte Três, seção 14.9);
- (b) a paginação, incluindo o número total de páginas (incluindo os anexos);
- (c) a data da solicitação de análises;
- (d) as datas de início e conclusão da análise;
- (e) o nome e assinatura do analista;
- (f) uma descrição da amostra recebida;
- (g) referências às especificações e uma descrição completa dos métodos de ensaio com os quais a amostra foi analisada, incluindo os limites;
- (h) a identificação do equipamento de ensaio utilizado (ver Parte Dois, seção 12.1);
- (i) o número de identificação de qualquer substância de referência utilizada (ver Parte Dois, seção 11.5);
- (j) os resultados dos testes de adequação do sistema, se aplicável;
- (k) a identificação de reagentes e solventes utilizados;
- (l) os resultados obtidos;
- (m) a interpretação dos resultados e as conclusões finais (se a amostra cumpre ou não com as especificações), aprovadas e assinadas pelo supervisor; e,
- (n) quaisquer comentários adicionais, por exemplo, para informação interna (ver Parte Três, seção 17.1), ou anotações detalhadas das especificações selecionadas e dos métodos de avaliação



utilizados (ver Parte Três, seção 15.9), ou qualquer desvio do procedimento estabelecido que deve ser aprovado e relatado, ou se porções da amostra forem encaminhadas a outras unidades para ensaios especiais, a data de envio da amostra e do recebimento dos resultados.

- 15.6 Todos os valores obtidos em cada ensaio, incluindo os resultados do branco, devem ser anotados imediatamente no registro de análise e todos os dados gráficos, sejam obtidos do registro de instrumento ou plotados à mão, devem ser anexados ou serem rastreáveis a um arquivo eletrônico ou a um documento em que os dados estejam disponíveis.
- 15.7 O registro de análise deve ser assinado pelo(s) analista(s) responsável(is), verificado, aprovado e assinado pelo supervisor.
- 15.8 Quando um erro for cometido em um registro de análise ou quando os dados ou o texto necessitarem de correção, a informação anterior deve ser riscada, traçando-se uma linha simples do início ao fim (não deve ser apagada ou tornada ilegível) e a nova informação adicionada ao lado. Tais alterações devem ser assinadas pela pessoa que fez a correção e a data da alteração deve ser incluída. A razão para a alteração deverá constar no registro de análise (procedimentos adequados devem ser utilizados para alterar os registros de análise eletrônicos).

### ***Seleção de especificações a serem usadas***

- 15.9 A especificação necessária para avaliar a amostra pode ser aquela informada na solicitação de análise ou nas ordens de produção. Se instruções precisas não forem dadas, pode ser usada a especificação da farmacopeia nacional reconhecida oficialmente ou, em sua falta, a especificação do fabricante aprovada oficialmente ou outra especificação reconhecida nacionalmente. Se nenhum método adequado estiver disponível:
- (a) a especificação contida na autorização de comercialização ou licença do produto pode ser requerida ao detentor da autorização de comercialização ou fabricante e verificada pelo laboratório; ou,
  - (b) os requisitos podem ser estabelecidos pelo próprio laboratório com base em informações publicadas e qualquer procedimento empregado deve ser validado pelo laboratório de análises (ver Parte Três, seção 16).
- 15.10 Para especificações oficiais, a versão atual da farmacopeia pertinente deve estar disponível.

### ***Arquivamento***

- 15.11 O registro de análise deve ser mantido de forma segura junto com

qualquer anexo, incluindo os cálculos e os registros das análises instrumentais.

## 16. Validação de procedimentos analíticos

16.1 Todos os procedimentos analíticos empregados para análise devem ser adequados para o uso pretendido. Isto é demonstrado pela validação (24). A validação também serve para estabelecer critérios de aceitação para testes de adequação do sistema que são empregados para a verificação do procedimento analítico antes da análise.

16.2 A validação deve ser realizada de acordo com o protocolo de validação, que inclui parâmetros de desempenho analítico para serem verificados por vários tipos de procedimentos analíticos. As características típicas que devem ser consideradas estão listadas na Tabela 1 (na fase de desenvolvimento de um procedimento analítico, deve ser considerada também a robustez, isto é, a capacidade do método em fornecer resultados com exatidão e precisão aceitáveis sob uma variedade de condições). Os resultados devem ser documentados no relatório de validação.

Tabela 1

### Características que devem ser consideradas durante a validação de procedimentos analíticos

Tipo de procedimento analítico	Identificação	Análise de Impurezas		Ensaio
		Ensaio quantitativos	Ensaio limite	
				Dissolução (apenas determinação) Teor/potência
<i>Características</i>				
Exatidão	-	+	-	+
Precisão				
Repetibilidade	-	+	-	+
Precisão intermediária <sup>a</sup>	-	+	-	+
Especificidade	+	+	+	+
Limite de detecção	-	- <sup>b</sup>	+	-
Limite de quantificação	-	+	-	-
Linearidade	-	+	-	+
Intervalo	-	+	-	+

- Características que não são avaliadas normalmente; + características que devem ser avaliadas normalmente.

<sup>a</sup> Nos casos em que foram conduzidos estudos de reprodutibilidade, a precisão intermediária não será necessária.

<sup>b</sup> Pode ser necessário em alguns casos.

16.3 Métodos farmacopeicos são considerados validados para o uso pretendido como descrito na(s) monografia(s). No entanto, o laboratório deve também confirmar, por exemplo, que para um produto farmacêutico acabado analisado pela primeira vez, nenhuma interferência advenha dos excipientes presentes, e que para um IFA, as impurezas provenientes de uma nova rota de síntese sejam adequadamente diferenciadas. Se o método farmacopeico for adaptado para outro uso, deve ser validado para demonstrar que é apto para este novo propósito.

16.4 Os ensaios de adequação do sistema são uma parte integrante de muitos procedimentos analíticos. Os ensaios estão baseados no fato de que os equipamentos, a parte eletrônica, as operações analíticas e as amostras a serem analisadas contribuem com o sistema. Os ensaios de adequação do sistema que serão aplicados dependem do tipo de procedimento a ser usado. Os ensaios de adequação do sistema se aplicam a verificação de métodos farmacopeicos ou procedimentos analíticos validados e devem ser realizados antes das análises. Sempre que os critérios de adequação do sistema forem cumpridos, o método ou procedimento são considerados adequados para o propósito previsto.

*Nota:* Se um número grande de amostras é analisado em sequência, então os ensaios apropriados de adequação do sistema devem ser realizados ao longo da sequência para demonstrar que o desempenho do procedimento é satisfatório.

Nenhuma verificação é requerida para métodos farmacopeicos básicos tais como (mas não se limitando a) pH, perda por secagem e métodos químicos de umidade.

16.5 Uma grande mudança no procedimento analítico, ou na composição do produto analisado, ou na síntese de IFA, exigirá revalidação do procedimento analítico.

*Nota:* Estão disponíveis maiores orientações sobre a validação de procedimentos analíticos a seguir:

- Guia elaborado pela *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* (25);
- Guia elaborado pela *European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL)* (26);
- Capítulos gerais da *US Pharmacopeia on Validation of compendial procedures and on Verification of compendial procedures* (27).

## **17. Ensaio**

- 17.1 A amostra deve ser analisada de acordo com o plano de trabalho do laboratório depois de completados os procedimentos preliminares. Se isto não for possível, as razões devem ser anotadas, por exemplo, no registro de análise (ver Parte Três, seção 15), e a amostra deve ser armazenada em um lugar especial com chave (ver Parte Três, seção 14.12).
- 17.2 Pode ser necessário que os ensaios específicos requisitados sejam realizados em outra unidade ou por outro laboratório externo especializado (ver Parte Um, seção 9). A pessoa responsável deve preparar a solicitação e organizar a transferência do número requisitado de unidades (frascos, ampolas ou comprimidos) da amostra. Cada uma destas unidades deve conter o número de registro correto. Quando o relatório de análise incluir resultados de análises realizadas por subcontratados, estes devem ser identificados como tais.
- 17.3 Orientações detalhadas sobre os requisitos da farmacopeia oficial estão disponíveis nos capítulos gerais e monografias específicas. Os procedimentos de ensaio devem ser descritos com detalhe e fornecerem informações suficientes para permitir aos analistas apropriadamente treinados realizarem a análise de maneira confiável. Quando os critérios de adequação do sistema estiverem definidos no método, estes deverão ser atendidos. Qualquer desvio do procedimento de ensaio deve ser aprovado e documentado.

## **18. Avaliação de resultados dos ensaios**

- 18.1 Os resultados dos ensaios devem ser revisados e, quando apropriado, avaliados estatisticamente após a finalização de todos os ensaios requisitados para determinar se são mutuamente consistentes e se cumprem com as especificações. A avaliação deverá considerar os resultados de todos os ensaios (todos os dados dos ensaios). Sempre que resultados duvidosos (atípicos) forem obtidos, estes deverão ser investigados. O procedimento completo de análise necessita ser verificado de acordo com o sistema de gestão da qualidade (ver também Parte Um, seção 2).
- 18.2 Quando um resultado duvidoso (suspeita de resultado fora da especificação, OOS) tiver sido identificado, deve ser realizada uma revisão dos procedimentos aplicados durante o processo de ensaio pelo supervisor com o analista ou técnico antes de permitir a reanálise. As seguintes etapas devem ser realizadas:
- (a) confirmar com o analista ou técnico que os procedimentos apropriados foram aplicados e seguidos corretamente;

- (b) examinar os dados brutos para identificar possíveis discrepâncias;
- (c) conferir todos os cálculos;
- (d) conferir se os equipamentos utilizados estavam qualificados e calibrados, e se os testes de adequação do sistema foram realizados e aceitos;
- (e) assegurar que foram usados reagentes, solventes e substâncias de referência apropriados;
- (f) confirmar que foram usadas as vidrarias corretas; e,
- (g) assegurar que as preparações de amostras originais não foram descartadas até sua completa investigação.

18.3 A identificação de um erro que tenha causado um resultado discrepante invalidará o resultado e será necessário a reanálise da amostra.

Os resultados duvidosos podem ser rejeitados somente se forem claramente devidos a um erro identificado. Às vezes o resultado da investigação não é conclusivo – nenhuma causa óbvia pôde ser identificada – e, neste caso, uma análise confirmatória deve ser realizada por outro analista, que deve ser, no mínimo, tão competente e experiente no procedimento de ensaio quanto o analista original. Um valor similar indicará um resultado fora de especificação (OOS). No entanto, é aconselhável uma confirmação adicional usando outro método validado, se disponível.

18.4 Um POP deve estar disponível para a realização de investigação de resultados de ensaios fora da especificação (OOS). O POP deve ser um guia claro com número permitido de reanálises (baseando-se em princípios estatísticos sólidos). Todas as investigações e conclusões devem ser registradas. Em caso de erro, qualquer ação corretiva tomada e qualquer medida preventiva introduzida devem ser registradas e implementadas.

18.5 Todos os resultados individuais (todos os dados de ensaios) com critérios de aceitação devem ser informados.

18.6 Todas as conclusões devem ser registradas no registro de análise (ver Parte Três, seção 15) pelo analista e assinadas pelo supervisor.

*Nota:* Maiores orientações sobre a avaliação e registro de resultados de ensaios estão disponíveis a seguir:

- Guia elaborado pela *US Food and Drug Administration* (5);
- Guia elaborado pela *European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL)* (28).

## ***Relatório de ensaio***

- 18.7 O relatório de ensaio é um compilado dos resultados e estabelece as conclusões da análise de uma amostra. Deve ser:
- (a) emitido pelo laboratório; e,
  - (b) baseado no registro de análise (ver Parte Três, seção 15).
- 18.8 Quaisquer modificações no relatório de ensaio original requererão a emissão de um novo documento corrigido.
- 18.9 Os limites de teor farmacopeicos devem considerar a incerteza de medição e a capacidade de produção; e, os critérios de aceitação de um resultado analítico devem ser pré-definidos. Sob as regras aplicadas atualmente, nem as farmacopeias, nem a ANRM requerem que o valor encontrado seja expresso com sua incerteza expandida associada para os ensaios de conformidade. No entanto, ao comunicar os resultados dos ensaios de investigação, embora o objetivo principal seja identificar uma substância na amostra, pode-se requerer também uma determinação de sua concentração; e, neste caso, a incerteza estimada deverá também ser informada.
- 18.10 A incerteza de medição pode ser estimada de diversas formas, por exemplo:
- (a) mediante a preparação de uma incerteza total para cada componente da incerteza identificada em um procedimento analítico (ênfase de baixo para cima);
  - (b) a partir dos dados de validação e gráfico de controle (29); e,
  - (c) a partir dos dados obtidos de ensaios de proficiência ou estudos colaborativos (ênfase de cima para baixo).

*Nota:* Maiores orientações podem ser encontradas em vários guias (9, 10, 30, 31, 32).

### ***Conteúdo do relatório de ensaio***

- 18.11 O relatório de ensaio deve fornecer as seguintes informações:
- (a) o número de registro atribuído à amostra pelo laboratório;
  - (b) o número do relatório de ensaio;
  - (c) o nome e endereço do laboratório que analisou a amostra;
  - (d) o nome e endereço de quem originou a solicitação de análise;
  - (e) o nome, descrição e número de lote da amostra, quando aplicável;
  - (f) uma introdução que forneça os antecedentes e os propósitos da investigação;
  - (g) uma referência às especificações usadas para analisar a amostra ou uma descrição detalhada dos procedimentos empregados (amostra para análise de investigação), incluindo os limites;

- (h) os resultados de todos os ensaios realizados, ou os resultados numéricos com o desvio padrão de todos os ensaios realizados (se aplicável);
- (i) uma discussão dos resultados obtidos;
- (j) uma conclusão se a amostra encontrava-se ou não dentro dos limites das especificações usadas; ou, para uma amostra de ensaio de investigação, a(s) substância(s) ou ingrediente(s) identificado(s);
- (k) a data de finalização do(s) ensaio(s);
- (l) a assinatura do chefe de laboratório ou pessoa autorizada;
- (m) o nome e endereço do fabricante original e, se aplicável, o reembalador e/ou distribuidor;
- (n) se a(s) amostra(s) cumpre(m) ou não com os requisitos;
- (o) a data na qual a amostra foi recebida;
- (p) a data de vencimento ou data de reanálise, se aplicável; e,
- (q) uma declaração que indique que o relatório de ensaio analítico, ou qualquer parte do mesmo, não pode ser reproduzido sem a autorização do laboratório.

## 19. Certificado de análise

19.1 Um certificado de análise deve ser preparado para cada lote de uma substância ou produto e, em geral, conter as seguintes informações:

- (a) o número de registro da amostra;
- (b) a data de recebimento;
- (c) o nome e endereço do laboratório que analisa a amostra;
- (d) o nome e endereço de quem solicitou a análise;
- (e) o nome, descrição e número de lote da amostra, quando aplicável;
- (f) o nome e endereço do fabricante original e, se aplicável, do reembalador e/ou distribuidor;
- (g) a referência à especificação usada para analisar a amostra;
- (h) os resultados de todos os ensaios realizados (média e desvio padrão, se aplicáveis) com os limites estabelecidos;
- (i) uma conclusão se a amostra encontrava-se ou não dentro dos limites de especificação;
- (j) a data de vencimento ou reanálise, se aplicável;
- (k) a data de finalização do(s) ensaio(s); e,
- (l) a assinatura do chefe do laboratório ou outra pessoa autorizada.

*Nota:* O Comitê de Especialistas em Especificações para preparações farmacêuticas da OMS adotou o *Guideline on model certificate of analysis*, em sua trigésima sexta reunião (3).

## 20. Amostras retidas

20.1 As amostras devem ser retidas conforme requerido pela legislação ou pelo solicitante da análise. Deve haver quantidade suficiente de amostra retida para permitir que sejam feitas pelo menos duas reanálises. As amostras retidas devem ser mantidas em sua embalagem final.

## **Parte Quatro. Segurança**

### **21. Regras gerais**

21.1 Para cada membro do pessoal devem estar disponíveis instruções gerais e específicas de segurança que reflitam o risco identificado, e devem ser complementadas regularmente conforme o caso (por exemplo, com material escrito, exibição de cartazes, material audiovisual e seminários ocasionais).

21.2 As regras gerais para o trabalho seguro, em conformidade com as regulações nacionais e POPs, incluem normalmente os seguintes requisitos:

- (a) as fichas com dados de segurança devem estar disponíveis para o pessoal antes de realizar as análises;
- (b) deve ser proibido fumar, comer e beber no laboratório;
- (c) o pessoal deve estar familiarizado com o uso de equipamentos contra incêndio, incluindo extintores, mantas de incêndio e máscaras de gás;
- (d) o pessoal deve usar jalecos de laboratório ou outra roupa protetora, incluindo proteção para os olhos;
- (e) deve-se ter especial cuidado com o manejo, por exemplo, de substâncias altamente potentes, infecciosas ou voláteis, se aplicável;
- (f) as amostras altamente tóxicas e/ou genotóxicas devem ser manipuladas em uma instalação planejada especialmente para evitar o risco de contaminação;
- (g) todas as embalagens de substâncias químicas devem estar completamente rotuladas e conter advertências destacadas (por exemplo, “veneno”, “inflamável”, “radioativo”), quando aplicável;
- (h) os cabos elétricos e equipamentos, incluindo refrigeradores, devem estar providos de isolamento adequado e serem à prova de fogo;
- (i) devem ser observadas as regras de segurança no manejo de cilindros de gases comprimidos, e o pessoal deve estar familiarizado com os códigos de identificação por cor;
- (j) o pessoal deve estar consciente da necessidade de se evitar trabalhar sozinho no laboratório; e,



- (k) devem estar disponíveis materiais de primeiros socorros e o pessoal deve estar instruído nas técnicas de primeiros socorros, cuidados de emergência e uso de antídotos.
- 21.3 Vestuário protetor deve ser disponibilizado, incluindo proteção para os olhos, máscaras e luvas. Devem ser instalados chuveiros de emergência. Devem ser utilizados bulbos de sucção para pipetas manuais. O pessoal deve estar instruído no manuseio seguro da vidraria, reagentes corrosivos e solventes, e particularmente no uso de embalagens de segurança ou cestos para evitar o derramamento de produtos. Devem ser dadas advertências, precauções e instruções para o trabalho com reações violentas, incontroláveis ou perigosas, quando se manipular reagentes específicos (por exemplo, misturas de água com ácido, ou acetona – clorofórmio e amoníacos) produtos inflamáveis, agentes oxidantes ou radioativos, e especialmente produtos biológicos tais como agentes infecciosos. Devem ser usados solventes isentos de peróxidos. O pessoal deve ter conhecimento dos métodos para a eliminação segura de produtos corrosivos ou perigosos não desejados por neutralização ou desativação e da necessidade de destinação final segura do mercúrio e seus sais.
- 21.4 Os produtos venenosos ou perigosos devem ser individualizados e identificados apropriadamente, mas não se deve supor que todos os outros produtos químicos e biológicos são seguros. Deve-se evitar o contato desnecessário com reagentes, especialmente solventes e seus vapores. O uso de reagentes reconhecidamente carcinógenos e mutagênicos deve ser limitado ou totalmente excluído quando requerido pelas regulações nacionais. A substituição de solventes e reagentes tóxicos por materiais menos tóxicos ou a redução de seu uso deve ser sempre o objetivo, em particular quando novas técnicas são desenvolvidas.

## Referências

1. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 2007*
2. International Organization for Standardization. *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO/IEC 17025:200.*
3. Model certificate of analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 902).*

4. *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms. VIM 3rd ed.*, Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM) 200:2008 ([http://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM\\_200\\_2008.pdf](http://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf)).
5. *Guidance for industry — Investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production*. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2006 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf>).
6. 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).
7. 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).
8. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report*. Geneva, World Health Organization, 2007, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 943).
9. International Organization for Standardization. Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation. 2004 (ISO Guide 21748).
10. International Organization for Standardization/International Electro technical Commission. Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995) 2008 (ISO/IEC Guide 98-3)
11. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Qualification of systems and equipment. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 6 (WHO Technical Report Series, No. 937).
12. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 5 (WHO Technical Report Series, No. 937).

13. *Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides Validation of laboratory computerized systems*. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2005.
14. *Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Electronic data archiving*. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2007.
15. *Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11): Electronic records; electronic signatures*. US Food and Drug Administration. The current status of 21 CFR Part 11 Guidance is located under Regulations and Guidance at: <http://www.fda.gov/cder/gmp/index.htm>—  
[seebackground: http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4312.pdf](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4312.pdf)
16. Computerised systems. In: *The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4. Good manufacturing practice (GMP) guidelines*. Annex 11  
(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx11en.pdf>).
17. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (08) 69 3R — *Validation of computerised systems — core document*  
([http://www.edqm.eu/site/Validation\\_of\\_Computerised\\_Systems\\_Core\\_Documentpdf-en-8390-2.html](http://www.edqm.eu/site/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Documentpdf-en-8390-2.html)) and its annexes:  
— PA/PH/OMCL (08) 87 2R — Annex 1: Validation of computerized calculation systems: example of validation of in-house software  
([http://www.edqm.eu/site/NEW\\_Annex\\_1\\_Validation\\_of\\_computerised\\_calculationpdf-en-8391-2.html](http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculationpdf-en-8391-2.html)),  
— PA/PH/OMCL (08) 88 R — Annex 2: Validation of Databases (DB), Laboratory Information Management Systems (LIMS) and Electronic Laboratory Notebooks (ELN)  
[http://www.edqm.eu/site/NEW\\_Annex\\_2\\_Validation\\_of\\_Databases\\_DB\\_Laboratory\\_pdf-en-8392-2.html](http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_pdf-en-8392-2.html)),  
— PA/PH/OMCL (08) 89 R — Annex 3: Validation of computers as part of test equipment  
([http://www.edqm.eu/site/NEW\\_Annex\\_3\\_Validation\\_of\\_computers\\_as\\_part\\_of\\_tespdf-en-8393-2.html](http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tespdf-en-8393-2.html)).
18. *Guidelines for good laboratory practice and guidelines for the testing of chemicals*. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Environment Directorate, Chemical Safety.  
([http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en\\_2649\\_34381\\_2346175\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html)).
19. The International Pharmacopoeia, Fourth Edition (including First Supplement). Vol. 2. Methods of analysis. Geneva, World Health Organization, 2008 (<http://www.who.int/phint>).

20. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents:
  - PA/PH/OMCL (08) 73 — Qualification of equipment ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW\\_Qualification\\_of\\_equipment\\_core\\_document.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Qualification_of_equipment_core_document.pdf)),
  - PA/PH/OMCL (07) 17 DEF –Annex 1: Qualification of HPLC equipment ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex\\_1\\_Qualification\\_of\\_HPLC\\_Equipment.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_1_Qualification_of_HPLC_Equipment.pdf)),
  - PA/PH/OMCL (06) 86 DEF — Annex 2: Qualification of GC Equipment ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex\\_2\\_Qualification\\_of\\_GC\\_equipment.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_2_Qualification_of_GC_equipment.pdf)),
  - PA/PH/OMCL (07) 11 DEF CORR — Annex 3: Qualification of UV-visible spectrophotometers ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex\\_3\\_Qualification\\_of\\_UV\\_Visible\\_spectrophotometers.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_3_Qualification_of_UV_Visible_spectrophotometers.pdf)),
  - PA/PH/OMCL (07) 12 DEF CORR - Annex 4: Qualification of IR spectrophotometers ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex\\_4\\_Qualification\\_of\\_IR\\_spectrophotometers.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_4_Qualification_of_IR_spectrophotometers.pdf)),
  - PA/PH/OMCL (07) 108 3R — Annex 5: Qualification of automatic titrators ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW\\_Annex\\_5\\_Qualification\\_of\\_Automatic\\_Titrators.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_5_Qualification_of_Automatic_Titrators.pdf)).
21. *US Pharmacopeia*, 32nd ed. General chapters: <1058> Analytical instrument qualification. Rockville, MD, 2009.
22. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report*. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 929).
23. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report*. Geneva, World Health Organization, 2009, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 953).
24. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Analytical method validation. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 4 (WHO Technical Report Series, No. 937).

25. Guideline of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q2(R1): Validation of analytical procedures: text and methodology (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>).
26. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (05) 47 DEF — Validation of analytical procedures ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation\\_of\\_Analytical\\_Procedures.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Analytical_Procedures.pdf)).
27. *The US Pharmacopeia, 32nd ed.* General chapters: <1225> Validation of compendial procedures and <1226> Verification of compendial procedures. Rockville, MD, 2009.
28. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (07) 28 DEF CORR Evaluation and reporting of results ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Evaluation\\_Reporting\\_of\\_Results.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Evaluation_Reporting_of_Results.pdf)).
29. *Shewhart control charts*. International Organization for standardization, 1991(ISO 8258).
30. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents:
  - PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR — Uncertainty of measurement — Part 1: General OMCL policy for implementation of measurement uncertainty in compliance testing ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty\\_of\\_Measurements\\_Part\\_I\\_Compliance\\_testing.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_I_Compliance_testing.pdf)),
  - PA/PH/OMCL (07) 106 DEF — Uncertainty of measurement — Part 2: OMCL policy on the estimation and application of uncertainty in analytical measurement ([http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty\\_of\\_Measurements\\_Part\\_II\\_Other\\_than\\_compliance\\_testing.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_II_Other_than_compliance_testing.pdf)).
31. EURACHEM/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Quantifying uncertainty in analytical measurement*, 2nd ed, EURACHEM/CITAC, 2000.
32. EURACHEM/ Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Use of uncertainty information in compliance assessment*, EURACHEM/CITAC, 2007 (<http://www.measurementuncertainty.org/>).

## Apêndice

### **Equipamento para um laboratório farmacêutico de controle de qualidade de primeiro estágio e médio porte**

Apresenta-se uma tabela com a lista de equipamentos considerados adequados pelo Comitê (OMS) para ser usada por um laboratório farmacêutico de controle de qualidade de primeira etapa ou de médio porte. No caso de um laboratório de médio porte, seções específicas estão dedicadas a uma unidade de microbiologia e de farmacognosia/fitoquímica. Para um laboratório de primeiro estágio que analisa fitoterápicos, os equipamentos adicionais recomendados estão especificados na tabela.

Esta lista não representa todos os requisitos que devem ser incluídos para o cumprimento deste guia. ANRM ou laboratórios que desejem realizar análises de produtos farmacêuticos podem considerar a lista a seguir para estabelecer ou aprimorar suas instalações de análises. Por razões orçamentárias é necessário, além do custo dos equipamentos, considerar o custo dos materiais de referência, reagentes, solventes, vidraria, outros insumos de laboratório e pessoal. A experiência tem demonstrado que, para manter um laboratório, deve ser reservada uma margem de 10-15% por ano dos gastos de aquisição de equipamentos para cobrir os custos de manutenção.

Tabela

#### **Equipamentos para um laboratório farmacêutico de controle de qualidade de primeiro estágio e médio porte**

<b>Laboratório de primeiro estágio etapa</b>	
<i>Equipamentos e instrumentos principais</i>	<i>Quantidade</i>
Balança de carga superior	1
Balança analítica (5 dígitos)	1 ou 2
Aparelho de ponto de fusão	1
pHmetro (com diferentes eletrodos associados)	1
Microscópio	1
Polarímetro	1
Cromatógrafo líquido de alta resolução com detector ultravioleta	2

<b>Laboratório de primeiro estágio (continuação)</b>	
Espectrofotômetro ultravioleta – visível	1
Espectrofotômetro infravermelho com prensa para pastilha	1
Titulador Karl Fischer (determinação de água semimicro)	1
Gral e pistilo	1
Equipamento para cromatografia em camada delgada	1
Aplicador de soluções para cromatografia em camada delgada	1
Câmaras de desenvolvimento para cromatografia em camada delgada	6 + 1 <sup>a</sup>
Atomizadores	6
Lâmpada ultravioleta para visualização	1
Equipamento para ensaio de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos)	1
Equipamento para ensaio de dissolução (para 6 comprimidos / cápsulas)	1
Aparelho de extração Soxhlet (60 ml)	3 + 1 <sup>a</sup>
Paquímetro	1
Picnômetros	2
Buretas/Pipetas (10 e 25 mL/1, 2 , 5, 10, 20, 25, 50 mL)	3 de cada
Dessecador	1 + 1 <sup>a</sup>
Centrífuga (modelo de bancada, rotor de 4 cabeçotes)	1
Banho de água (20 L)	1
Placas aquecedoras com agitadores magnéticos	3
Bomba de vácuo (rotatória, óleo)	1
Estufa de secagem (60 litros)	1
Estufa a vácuo (17 litros)	1
Mufla	1

<b>Laboratório de primeiro estágio (continuação)</b>	
Refrigerador (à prova de explosão)	1
Aparelho destilador de água (8 litros/hora)	1
Deionizador de água (10 litros/hora)	1
Desumidificador (onde necessário)	1
Cabine de segurança química/extração de fumaça/capela	1
<i>Itens opcionais</i>	<i>Quantidade</i>
Balança microanalítica	1
Fotômetro de chama (incluindo compressor de ar)	1
Refratômetro	1
Viscosímetro	1
Agitador Vortex	1
Agitador mecânico orbital	1
Lavador de pipetas	1
Banho de água termostatizado	1
Lavadora ultrassônica (5 litros)	1
<b>Laboratório de tamanho médio</b>	
<i>Equipamentos e instrumentos principais</i>	<i>Quantidade</i>
Balança de carga superior	1 ou 2
Balança analítica (5 dígitos)	2
Balança microanalítica	1
Microscópio	1 ou 2
Equipamento para cromatografia em camada delgada	1
Aplicador de soluções para cromatografia de camada delgada	1
Câmaras de desenvolvimento para cromatografia em camada delgada	6



<b>Laboratório de tamanho médio (continuação)</b>	
Atomizadores	6
Lâmpada ultravioleta para visualização	1
Titulador potenciométrico	1
Equipamento Micro-Kjeldahl (incluindo extrator de fumaça)	1
Aparelho de extração Soxhlet (60mL)	3
Picnômetro	2
Buretas/Pipetas (10 e 25mL/1, 2, 5, 10, 25 e 50mL)	6 de cada
Paquímetro	1
Mantas aquecedoras para balões (de tamanhos variados: 50, 200 e 2000 mL)	6
Tamis (tamanhos variados)	1 conjunto
Centrífuga (modelo de piso)	1
Agitador mecânico orbital	1
Agitadores Vortex	2
Banho de água (elétricos, 20 litros)	2 ou 3
Placas aquecedoras com agitadores magnéticos	3 ou 4
Bomba a vácuo (rotatória, óleo)	2
Evaporador rotatório com vácuo	1
Estufa de secagem (60 litros)	2 ou 3
Mufla (23 litros)	1
Estufa a vácuo (17 litros)	1
Dessecador	2
Refrigerador (à prova de explosão)	2
Freezer	1
Lavadora ultrassônica (5 litros)	2

<b>Laboratório de tamanho médio (continuação)</b>	
Máquina de lavar vidraria	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
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	3 ou 4
Espectrofotômetro ultravioleta/visível, de duplo feixe	1
Espectrofotômetro infravermelho, com prensa para pastilha	1
Gral e pistilo	1
Cromatógrafo a gás (ionização de chama, com injeção direta e head space estático)	1
Refratômetro	1
Titulador Karl Fisher (1 semimicro e 1 coulométrico para microdeterminação de água)	2
Aparelho de combustão em frasco de oxigênio	1
Equipamento para ensaio de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos)	1
Equipamento para ensaio de dissolução (para 6 comprimidos / cápsulas)	1
<b><i>Itens opcionais</i></b>	<b><i>Quantidade</i></b>
Espectrofotômetro de absorção atômica	1
Espectrofluorímetro	1
Detectores do Cromatógrafo líquido de alta resolução:	
– fluorescência	1
– arranjo de diodos	1

– índice de refração	1
– dispersão de luz evaporativa (ELSD)	1
– aerosol carregado (CAD)	1
– espectrômetro de massa (MS)	1
Detetores do Cromatógrafo a gás:	
– condutividade;	1
– nitrogênio/fósforo (NPD);	1
– espectrometria de massa (MS);	1
Equipamento de eletroforese capilar	1
Scanner para cromatografia de camada delgada	1
Durômetro	1
Friabilômetro	1
Viscosímetro	1
Máquina para fazer gelo	1
Aparelho para recuperação de solventes	1
<b><i>Equipamentos para a Unidade de Microbiologia</i></b>	<b><i>Quantidade</i></b>
pHmetro	1
Espectrofotômetro ultravioleta/visível de feixe único	1
Microscópio (para bacteriologia)	2
Sistema de filtração para ensaios de esterilidade	1
Contador de colônias com lente de aumento	1
Cabine de fluxo laminar	1
Estufa de esterilização e secagem	1
Incubadores (60 litros)	2 ou 3
Jarra de anaerobiose	1
Leitor de halos	1
Centrífuga	1

Banho de água termostatizado	2
Autoclave vertical (100 litros)	2
Refrigerador (340 litros)	2
Ultra Freezer	1
Máquina de lavar vidraria	1
<b><i>Equipamentos para unidade de farmacognosia/fitoquímica</i></b>	<b><i>Quantidade</i></b>
Triturador/moinho (para preparação para material de amostras botânicas)	1
Balança de carga superior	1
Tamis	1 conjunto
Microscópio <sup>b</sup>	1
Aparelho de extração Soxhlet	2 ou 3
Banho de água	1
Mantas aquecedoras para balões	1 ou 2
Placa de aquecimento com agitador magnético	1 ou 2
Cabine de segurança química	3 ou 4
Dessecador	2
Evaporador rotatório com vácuo	1
Destilador	1
Percoladores cônicos	2 ou 3
Aparelho para determinação de conteúdo de água por método azeotrópico <sup>b</sup>	1
Aparelho para determinação de óleos voláteis <sup>b</sup>	1
Aparelhos para ensaio limite de arsênio <sup>c</sup>	1

<sup>a</sup> Necessário no caso de análise de fitoterápicos;

<sup>b</sup> *Quality control methods for medicinal plant materials*. Genebra, OMS, 1998.

<sup>c</sup> *WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*. Geneva, World Health Organization, 2006.