

# Rede Pan-Americana da Harmonização de Regulamentação Farmacêutica

Grupo de Trabalho em Boas Práticas de Laboratório

## Boas Práticas da OMS para Laboratórios de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos

e

## Documento de Auto-Avaliação de Boas Práticas de Laboratório (BPL)



Rede PARF Documento Técnico No. 9

## Rede Pan-Americana de Harmonização de Regulamentação Farmacêutica

---

Grupo de Trabalho em Boas Práticas de Laboratório

# Boas Práticas da OMS para Laboratórios de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos

*(Série de Relatórios Técnicos da OMS, No. 957, 2010 - Relatório 44, Anexo 1)*

e

## Documento de Auto-Avaliação de Boas Práticas de Laboratório (BPL)

Washington, DC  
Junho 2011



(Published in English by WHO as Annex 1 in Technical Report Series No. 937, 2006)

Biblioteca Sede OPAS – Catalogação na fonte  
Organização Pan Americana da Saúde

“Boas Práticas da OMS para Laboratórios de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos (Série de Relatórios Técnicos da OMS, No. 957, 2010 - Relatório 44, Anexo 1) e Documento de Auto-Avaliação de Boas Práticas de Laboratório (BPL)”.  
Washington, D. C.: OPAS, © 2011.  
(Red PARF Documento Técnico No. 9)

ISBN 978-92-75-73210-6

I Título

1. TÉCNICAS E PROCEDIMENTOS DE LABORATÓRIO
2. CONTROLE DE QUALIDADE
3. CONTROLE DE MEDICAMENTOS E ENTORPECENTES
4. LEGISLAÇÃO FARMACÊUTICA - normas
5. AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

NLM QV 25.DA1

© Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2011

Todos os direitos reservados. Esta publicação pode ser obtida em: *Pan American Health Organization, Area of Health Systems based on Primary Health Care, Medicines and Health Technologies, 525 23rd Street, NW, Washington, DC 20037, USA* [tel.: +(202) 974-3644; fax: +(202) 974-3610; email: [parisijo@paho.org](mailto:parisijo@paho.org)]. Pedidos para permissão de reprodução ou tradução das publicações da OPAS, tanto para venda como para distribuição não-comercial, devem ser dirigidos à *Knowledge Management and Communication*, na morada acima (fax: +(202) 974-3652, email: [pubrights@paho.org](mailto:pubrights@paho.org)).

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

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

Design e layout: Matilde E. Molina

# Sumário

---

|   |    |
|---|----|
| Agradecimentos .....  | 1  |
| Introdução .....  | 3  |
| Antecedentes .....  | 4  |
| Boas Práticas da OMS para Laboratórios de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos.....                        | 5  |
| Considerações gerais.....   | 5  |
| Glossário .....   | 7  |
| Parte Um. Gestão e Infra-estrutura .....  | 12 |
| Parte Dois. Materiais, Equipamentos, Instrumentos e Outros Dispositivos .....   | 21 |
| Parte Três. Procedimentos de Trabalho.....  | 26 |
| Parte Quatro. Biossegurança.....  | 35 |
| Referências .....   | 37 |
| Apêndice. Equipamento para um Laboratório Farmacêutico de Controle de Qualidade de Primeira Etapa e Médio Porte ..... | 40 |
| Documento de Auto-Avaliação de Boas Práticas de Laboratório (BPL) .....   | 45 |



# Agradecimentos

---

O documento original está em inglês (*WHO Technical Report Series, No. 957, 2010 44<sup>th</sup> Report Annex 1*) e as traduções ao espanhol e português foram realizadas pelo Grupo de Trabalho em Boas Práticas Laboratório (GT/BPL) com a colaboração de ANVISA no âmbito da Rede Pan-Americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF).

O Guia de Auto-avaliação em Espanhol foi elaborado durante a Sétima Reunião do Grupo de Trabalho em Boas Práticas Laboratório (GT/BPL) realizada em Lima, Peru, de 20 a 22 de julho de 2010

A versão em Português foi realizada pelo grupo INCQS, FUNED e ANVISA, do Brasil.

Para a versão em Inglês contou-se com a colaboração do CRDTL (*Caribbean Regional Drug Testing Laboratory, Jamaica*), USP (*United States Pharmacopeia*), PQM (*Promoting the Quality of Medicines Program*) e AMI (*Amazon Malaria Initiative*) a qual é financiada por USAID (*United States Agency for International Development*).

A edição foi realizada na OPAS por Matilde E. Molina e José M. Parisi.

## *Integrantes do Grupo de Trabalho de Boas Práticas de Laboratório (GT/BPL):*

### *Membros titulares*

- María Gloria Olate, LNC- ISP/ Chile, Coordenadora
- Ofelia Villalba, CNCC- INS/ Perú
- Nilka M. Guerrero, IEA/ Panamá
- Lucette Cargill, CRDTL/ Jamaica
- Francisco Canindé Gerlândio de Souza, ANVISA/ Brasil
- Sigrid Mathison, MSP/ Uruguay
- Damian Cairatti, USP/ United States Pharmacopeia
- Thomas Schultz, FIFARMA

### *Membros alternos*

- Olga Gruc, INAME-ANMAT/ ARG
- Ana Lara Sterling, CECMED/ CUB

### *Observadores*

- Rosalba Alzate, Univ. de Antioquia/Colombia
- Ruben Szyszkowsky, Univ. de Buenos Aires/Argentina
- Carlos Saldarriaga Alzate, Univ. de Antioquia/Colombia
- Milagros Real Pérez, Instituto Nacional de Salud/Perú
- Catalina Massa, Univ. de Córdoba/Argentina
- Antonio Hernández-Cardoso, United States Pharmacopeia

### *Sub-Grupo de Trabalho para versão dos documentos em português*

- Francisco Canindé Gerlândio de Souza, ANVISA/Brasil
- Amália Soares Santana, LACEN-MG/Fundação Ezequiel Dias/Brasil
- Reginelena Ferreira da Silva, INCQS/Fiocruz/ Brasil
- Rodrigo Souza Leite, LACEN-MG/Fundação Ezequiel Dias/Brasil
- Renata Carvalho, ANVISA/Brasil

### *Secretariado*

- José M. Parisi OPS-OMS/ Washington, DC

### *Colaboradores participantes da 7ª Reunião do Grupo de Trabalho de Boas Práticas Laboratório (GT- BPL) julho 20–22, 2010 - Lima, Peru*

- Cecilia Garnica López, CONCAMYT/Bolivia
- Eduardo C. Leal, INCQS/Brasil
- José A. Padilha de Castro, GGLAS/ANVISA/Brasil
- Julio César Martins Siqueira, IOM/FUNED/Brasil
- Amália Soares Santana, IOM/FUNED/Brasil
- Rubén G. Tabuchi, CNCC/Perú
- Fernando Alva Ruiz, CNCC/Perú
- Fredy Mostacero Rodriguez, CNCC/Perú
- Roberto Torres Olivera, CNCC/Perú
- Julia Chu Caytopa, CNCC/Perú
- Juan Ortiz Bernaola, CNCC/Perú
- Gloria Florez Lovera, CNCC/Perú
- Werner Hurtado Basualdo, CNCC/Perú
- Leila Choy Chong, DIGEMID/Perú
- Flor Espinoza Galindo, DIGEMID/Perú
- Graciela Laines Lozano, DIGEMID/Perú
- Kelly Carvajal Ulloa, DIGEMID/Perú
- Amelia Villar, OPS/PERÚ
- Mónica Hirschhorn, CCCM/Uruguay
- Adrián Barojas, PQM/USP

# Introdução

---

Os guias relacionados com a garantia de qualidade do laboratório de controle foram atualizados pela OMS e publicados com o nome de “Boas práticas da OMS para laboratórios de controle de qualidade dos produtos farmacêuticos”, Relatório N° 44, Anexo 1 da Série de Informes Técnicos da OMS, No. 957. 2010 e substituem às “Boas práticas para laboratórios nacionais de controle farmacêuticos da OMS”, Relatório N° 36, Anexo 3 da Série de Informes Técnicos da OMS, No. 902, 2002.

Estes guias são aplicados a qualquer laboratório de controle de qualidade dos produtos farmacêuticos, não incluindo aqueles envolvidos na análise de produtos biológicos, ex. vacinas e produtos hemoderivados, para os quais a OMS dispõe de guias separadas.

Para os laboratórios microbiológicos desenvolveu-se especificamente o “Guia para as boas práticas de laboratórios microbiológicos de produtos farmacêuticos da OMS” (referência/09.297 QAS).

Esta publicação, que corresponde ao Documento Técnico N° 6 da Rede PARF, substitui os Documentos Técnicos anteriores N° 2 e N° 3. A mesma é apresentada em dois documentos, de volume único e em três idiomas (Inglês, Espanhol e Português): o Anexo 1 do Relatório 44 da Série de Informes Técnicos do OMS No. 957 de 2010, “Boas práticas da OMS para laboratórios de controle de qualidade dos produtos farmacêuticos” e o “Guia de auto-avaliação de Boas Práticas de Laboratório” (em forma de questionário para melhor interpretação das BPL atuais e avaliação do grau de cumprimento do sistema por parte do usuário).



## Antecedentes

---

O Grupo de Trabalho de Boas Práticas de Laboratório (GT/BPL) criado em junho de ano 2005 por recomendação da IV Conferência Pan-americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF), tem trabalhado desde então para o fortalecimento do desempenho dos laboratórios de controle, a fim de assegurar que os medicamentos cumpram as normas internacionais de qualidade e sejam seguros e eficazes. O cumprimento das recomendações providas pela OMS proporciona a harmonização das boas práticas, a cooperação entre laboratórios e o reconhecimento mútuo de resultado. Além disso, permitindo que os laboratórios alcancem a pré-qualificação OMS, pela qual passam a ser laboratórios de referência para as Agências das Nações Unidas que requeiram seus serviços.

Em 2010 a rede PARF publicou o Documento Técnico N° 2 em três idiomas (Inglês, Espanhol e Português): as “Boas práticas para laboratórios nacionais de controle farmacêuticos da OMS” (Informe 36, Anexo 3 da Série de Informes Técnicos da OMS, No. 902, 2002)

Também no mesmo ano, publicou-se o Documento Técnico N° 3, em forma de questionário: “Guia de auto-avaliação de boas práticas para Laboratórios Nacionais de Controle Farmacêutico”, cujo objetivo principal era orientar o pessoal do laboratório de controle, efetuar uma auto-avaliação de seu sistema de qualidade em relação às BPL/OMS e obter um diagnóstico de seu estado atual para poder melhorar aspectos deficientes ou ainda não implementados.

# Boas Práticas da OMS para Laboratórios de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos

(Série de Relatórios Técnicos da OMS, No. 957, 2010 - Relatório 44, Anexo 1)

## Considerações gerais

---

O Comitê de Especialistas em Especificações para Produtos Farmacêuticos da OMS aprovou em 1999 o guia intitulado Boas Práticas para laboratórios nacionais de controle de produtos farmacêuticos da OMS, que foi publicado como Anexo 3 do Relatório de Informações Técnicas, Nº 902, 2002. Como as 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 proporcionam recomendações para o sistema de gestão da qualidade no qual as análises de princípios ativos farmacêuticos (API, *active pharmaceutical ingredients*), 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 estarão disponíveis e designados para a manutenção do laboratório, bem como a infra-estrutura adequada e o fornecimento de energia. Os meios e procedimentos devem estar prontamente disponíveis (no caso de eventuais problemas de fornecimento) para garantir que o laboratório pode 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 *Guia para Boas Práticas de Fabricação da OMS (1)* e da norma internacional ABNT ISO / IEC 17025:2005 (2), e fornecem orientações detalhadas para os laboratórios executarem o controle de qualidade de medicamentos. As orientações específicas para os laboratórios de microbiologia podem ser encontradas na minuta do documento *Guia de boas práticas para laboratórios microbiológicos de produtos farmacêuticos da OMS* (referência QAS / 09 297).

As boas práticas descritas abaixo devem ser 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 testes de controle de qualidade de produtos farmacêuticos são normalmente testes repetidos de amostras de princípios ativos ou um número limitado de produtos farmacêuticos, enquanto que os laboratórios nacionais de controle de qualidade de produtos farmacêuticos devem ser capazes de processar uma ampla gama de substâncias e de produtos farmacêuticos e, portanto, devem seguir uma ampla variedade de métodos de ensaio. As recomendações específicas para laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos estão especificadas a seguir. Atenção especial é dada aos países com recursos limitados que pretendem estabelecer um laboratório governamental de controle de qualidade de produtos, implantado recentemente, ou que 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, os ensaios de princípios ativos farmacêuticos, excipientes, material de embalagem e / ou produtos farmacêuticos, ensaios de estabilidade, ensaios de contra-prova e os ensaios de investigação.

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

- O envio, ao laboratório, de uma amostra de um princípio ativo, excipiente ou produto farmacêutico ou material com suspeita de adulteração, 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 através da autoridade nacional reguladora de medicamentos (NMRA, *national medicines regulatory authority*), pode estabelecer e manter um laboratório nacional de controle de qualidade de produtos farmacêuticos para efetuar as análises e validações requeridas para assegurar que os princípios ativos, excipientes e produtos farmacêuticos cumprem com as especificações estabelecidas. Os grandes países podem requerer vários laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos que se ajustem à legislação nacional e deve haver dispositivos apropriadas para controlar seu cumprimento com um sistema de gestão da qualidade. Através do processo de autorização de comercialização e vigilância pós-comercialização, o laboratório trabalha em estreita colaboração com a autoridade nacional reguladora de medicamentos (NMRA).

Um laboratório nacional de controle de qualidade de produtos farmacêuticos proporciona um apoio efetivo à autoridade nacional reguladora de medicamentos atuando em conjunto com seus serviços de inspeção. Os resultados das análises obtidos devem descrever com precisão as propriedades das amostras avaliadas, permitindo obter conclusões corretas a cerca da qualidade das amostras de medicamentos analisadas, e também servir como uma base adequada para qualquer regulamento administrativo e ação judicial subsequente.

Os laboratórios nacionais de controle de qualidade de produtos farmacêuticos englobam geralmente dois tipos de atividades:

- ensaios de conformidade de princípios ativos, excipientes e produtos farmacêuticos usando métodos oficiais incluindo métodos farmacopêicos, procedimentos analíticos validados por fabricantes e aprovados pela autoridade governamental relevante para autorizar a comercialização ou procedimentos analíticos validados desenvolvidos pelo laboratório; e
- ensaios de investigação de substâncias ou produtos suspeitos, ilegais ou falsificados submetidos a análise por fiscais 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.

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

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

## ***exatidão***

O grau de concordância dos resultados dos ensaios com o valor verdadeiro ou a aproximação dos resultados obtidos pelo procedimento.

*Nota:* É normalmente estabelecida em amostras de material a ser examinado que tenham sido preparadas para a exatidão quantitativa. A exatidão deve ser estabelecida por meio do intervalo de confiança especificado pelo procedimento analítico. É geralmente aceito o uso de placebo que contenha quantidades ou concentrações conhecidas de uma substância de referência.

## ***insumo farmacêutico ativo***

Qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a serem utilizadas na fabricação de uma fórmula farmacêutica e, quando utilizado nesta forma, torna-se um ingrediente ativo da fórmula 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).

## ***laudo de análise***

Um laudo de análise 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.).

## ***registro de análise***

Um formulário impresso, um livro de registro ou meio eletrônico (e-registros) 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 III, Seção 15).

## ***partida (ou lote)***

Uma quantidade definida de material de partida, material de embalagem ou de produto processado em um único processo ou série de processos, de modo que se possa esperar que seja homogêneo. 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).

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

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

#### ***material de referência certificado***

O material de referência, caracterizado por um procedimento válido do ponto de vista metrológico 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).

#### ***ensaios de conformidade***

As análises dos princípios ativos, excipientes farmacêuticos, material de embalagem ou produto farmacêutico de acordo com requisito de uma monografia farmacopêica ou uma especificação em um modo de fabricação comercial autorizado.

#### ***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.

#### ***qualificação de projeto***

Coleção documentada 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. Quando planejar as 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.

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

A parte da garantia da qualidade que assegura que os produtos farmacêuticos são produzidos e controlados de forma consistente com os padrões de qualidade apropriados para seu uso previsto de acordo com o requisito de sua autorização de comercialização.

#### ***qualificação de instalações (IQ, installation qualification)***

Execução de testes para assegurar que os equipamentos analíticos usados em um laboratório estão instalados e operam de acordo com especificações estabelecidas.

#### ***análise crítica pela direção***

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

#### ***fabricante***

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

#### ***autorização de comercialização (licença de 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, vida útil e condições de uso apropriados.

### ***incerteza de medição***

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

### ***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).

### ***qualificação de operação (OQ, operational qualification)***

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

### ***resultado não conforme (OOS, out-of-specification)***

Todos os resultados dos ensaios que caem fora das especificações ou critérios de aceitação estabelecidos na especificação de produtos, em lista mestra de um produto farmacêutico, em farmacopéias ou por fabricante

### ***qualificação de desempenho (PQ, performance qualification)***

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

### ***excipiente farmacêutico***

Toda substância, distinta de princípios ativos farmacêuticos (API), 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).

### ***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 fórmula farmacêutica, que está sujeito a controle pela legislação farmacêutica do local de exportação e importação (1).

### ***precisão***

O grau de concordância entre os resultados individuais quando o procedimento se aplica repetidamente a múltiplas amostras de uma amostra homogênea. A precisão, geralmente é expressa pelo desvio padrão relativo, podendo ser considerados três níveis: repetibilidade (precisão sobre 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).

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

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 farmacopéicas são consideradas como as substâncias de referência primária. Na ausência de uma substância de referência farmacopéica, um fabricante deve estabelecer uma substância de referência primária.

### **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).

### **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, conteúdo, pureza e outras características.

### **sistema de gestão da qualidade**

Infra-estrutura apropriada, que abrange a estrutura organizativa, os procedimentos, processos e recursos, e as ações sistemáticas necessárias para assegurar a confiança adequada de que um produto ou serviço satisfaz determinados requisitos de qualidade (ver Parte Um, seção 2).

### **gerente da qualidade**

Um membro do pessoal 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)).

### **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.)

### **unidade(s) da qualidade**

Unidade da organização, independente da produção, que engloba 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 tamanho ou estrutura da organização.

### **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).

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

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 (ou padrão) de referência secundário**

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.

### **assinatura (firma)**

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

### ***especificação***

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

### ***procedimento operacional padrão (POP)***

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

### ***incerteza padrão***

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

### ***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.

### ***validação de um procedimento analítico***

O processo documentado pelo qual um procedimento analítico (ou método) demonstra ser adequado para o uso a que está destinado.

### ***verificação de um procedimento analítico***

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

### ***verificação de desempenho***

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



# Parte Um. Gestão e Infra-estrutura

---

## 1. Organização e gestão

- 1.1. O laboratório, ou a organização da qual faz parte, deve ser uma entidade legalmente autorizada a funcionar e possa ser 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 as suas 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 afim 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 ou outras, ou conflitos de interesse, que possam afetar adversamente a qualidade do trabalho;
  - (c) ter uma política e um procedimento previsto para assegurar a confidencialidade de:
    - informações contidas nas autorizações de comercialização;
    - transferência de resultados e registros;
    - e para proteger os dados em arquivo (papel e eletrônico);
  - (d) definir, com ajuda de organogramas, a organização e estrutura de gestão do laboratório, o seu local em qualquer organização matriz (tal como o ministério ou a autoridade reguladora de medicamentos 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 da qualidade;
  - (e) especificar a responsabilidade, autoridade e interrelações de todo o pessoal que gerência, 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 tipos específicos de medicamentos;
  - (g) nomear substitutos treinados para gerência chave e pessoal científico especializado;
  - (h) proporcionar supervisão adequada ao grupo de trabalho, incluindo pessoas em treinamento, por pessoas familiarizadas com os ensaios e/ou métodos e procedimentos de calibrações, validação e verificação de métodos, bem como os seus objetivos e avaliação de resultados;
  - (i) ter uma gerência que tenha responsabilidade total pelas operações técnicas e a provisão de recursos necessários para assegurar a qualidade requerida das operações do laboratório.
  - (j) Designar um membro do pessoal como gerente da qualidade, que além de outras funções, assegure o cumprimento do sistema de gestão da qualidade. O gerente de qualidade deve ter acesso direto ao mais alto nível gerencial onde são tomadas decisões sobre a política ou os recursos do laboratório.
  - (k) Assegurar um fluxo adequado de informação entre as pessoas em todos os níveis. O pessoal tem que estar consciente da relevância e importância de suas atividades.
  - (l) assegurar a rastreabilidade das amostras desde a recepção, através de todas as etapas de ensaios, até completar o registro dos ensaios analíticos.

- (m) manter uma coleção atualizada de todas as especificações e documentos relacionados (papel ou eletrônico) usados no laboratório; e
  - (n) ter procedimentos apropriados de biossegurança (ver Parte Quatro).
- 1.4. Todo laboratório deve manter um registro com as seguintes funções:
- (a) recebimento, distribuição e supervisão do envio das amostras às unidades específicas; e
  - (b) manter os registros de todas as amostras que entram e os documentos que as acompanham;
- 1.5. Em um laboratório grande porte, é necessário garantir a comunicação e coordenação entre o pessoal envolvido nas análises de uma mesma amostra nas diferentes unidades.

## 2. Sistema de gestão da qualidade

- 2.1. A gerência da organização ou laboratório deve estabelecer, implementar e manter um sistema de gestão da qualidade apropriado para o alcance das suas atividades, incluindo o tipo, série e volume dos ensaios e/ou atividade de calibrações, validação e verificação relacionadas. A gerência do laboratório deve assegurar que as suas políticas, sistemas, programas, procedimentos e instruções descrevam a sua extensão necessária para que permita 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 e ser entendida, e implementada pelo pessoal apropriado. Os elementos deste sistema devem estar documentados em um manual da qualidade, para a organização e seu conjunto 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 de política de 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) o requisito de que todo o pessoal relacionado com as atividades de análise e calibração dentro do laboratório esteja familiarizado com a documentação concernente a 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 o alcance e os limites das responsabilidades estejam claramente definidas;
  - (d) o esboço da estrutura da documentação usada 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 do 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 sistema adequados de ensaios de proficiência e ensaios colaborativos e avaliação de desempenho (aplicáveis a laboratórios farmacêuticos nacionais de controle de qualidade, para que se possa aplicar a outros laboratórios);
- (q) uma política para selecionar os fornecedores de serviços e materiais;

2.3. O laboratório deve estabelecer, implementar e manter procedimentos operacionais padrão (POPs) autorizados e escritos incluindo, mas não se limitando, a operações técnicas e administrativa, tais como:

- (a) ações relativas ao pessoal, incluindo qualificações, treinamento, vestuário e higiene;
- (b) controle de alterações;
- (c) auditoria interna
- (d) procedimento de reclamações
- (e) implementação e verificação de ações corretivas e preventivas
- (f) a compra 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 bancos, equipamentos, bancadas de trabalho, salas limpas (salas assépticas) e vidraria;
- (q) monitoramento e controle das condições ambientais, por exemplo, temperatura e umidade;
- (r) monitoramento e controle das condições de armazenamento;
- (s) eliminação de reagentes e amostras de solventes; e
- (t) medidas de biossegurança;

2.4. As atividades do laboratório devem ser periódica e sistematicamente auditadas (internamente e onde corresponda, por auditorias ou inspeções externas) para verificar o cumprimento dos

requisitos do sistema de gestão da qualidade e se for 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 os detalhes de qualquer ação corretiva e preventiva adotadas.

- 2.5. A revisão gerencial em questões de qualidade deve ser realizada regularmente (pelo menos anualmente) incluindo:
- (a) relatórios de auditorias ou inspeções internas e externas e qualquer controle necessário para corrigir todas as deficiências;
  - (b) o resultado das investigações realizadas como consequência de reclamações recebidas, resultados anormais ou duvidosos (atípicos) informados em análises de colaboração 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 provenientes de origem externa) que fazem parte da documentação da qualidade. Deve-se estabelecer e estar disponível facilmente, uma lista mestra para identificar o estado da 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) procedimentos operacionais padrão (POPs) autorizados e apropriados estejam disponíveis nos locais pertinentes, por exemplo, próximo de equipamentos;
  - (c) os documentos são mantidos atualizados e revisados segundo seu requisitos;
  - (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 e a evolução dos procedimentos, caso alguma cópia seja destruída;
  - (g) todos os membros pertinentes do grupo de trabalho sejam treinados nos procedimentos operacionais padrão (POPs) novos e revisados; e
  - (h) a documentação da qualidade, incluindo os registros, seja conservada por no mínimo 5 anos.
- 3.3. Um sistema de controle de alteração deve estar incluído para informar ao grupo de trabalho os procedimentos novos e revisados. O sistema deve assegurar que:
- (a) os documentos revisados sejam preparados por um elaborador, ou uma pessoa que realize a mesma função, revisados e aprovados no mesmo nível que o documento original e conhecido posteriormente pelo gerente de qualidade (unidade de qualidade); e
  - (b) o pessoal reconhecido por uma assinatura tenha conhecimento das mudanças aplicáveis e seus dados de implementação.

## 4. Registros

- 4.1. O laboratório deve estabelecer e manter procedimentos para a identificação, coleção, indexação, recuperação, armazenamento, manutenção, eliminação 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 calibrações, validação e verificações, e resultados finais, devem ser conservados como registros, por um período apropriado de tempo em conformidade com as regulamentações nacionais, e corresponde, mediante disposições contratuais, o que for mais longo. Os registros devem incluir os dados registrados nos registros de trabalho analítico 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 identidade do pessoal envolvido na amostragem, preparação e análises 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:* recomenda-se como período de retenção a vida útil mais um ano para um produto farmacêutico no mercado e 15 anos para um produto em investigação, a menos que regulações nacionais sejam mais restritivas ou ajustes contratuais não o requeiram.

- 4.3. Todos os registros da qualidade e técnico/científicos (incluindo registros de ensaios analíticos, laudos de análise e registros de trabalho analítico) devem ser legíveis, prontamente recuperáveis, armazenados e retidos dentro de dependências que propiciem um ambiente adequado para impedir modificações, danos ou deterioração e/ou perda. As condições sob as quais todos os registros originais devem ser armazenados são aquelas que assegurem sua segurança e confidencialidade, e o acesso a eles devem ser restringidos ao pessoal autorizado. Armazenamento e assinatura eletrônicos devem ser implementados com acesso restrito e em conformidade com os requisitos de registros eletrônicos (12-16).
- 4.4. Os registros de gestão da qualidade devem incluir relatórios de auditorias internas (e externas, se forem realizadas) e análise crítica pela direção, assim como os registros de todas as denúncias 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 Informe 44 do Comitê de Especialistas em especificações para preparações farmacêuticas da OMS em: Guia suplementar em Boas praticas de fabricação : validação. Validação de sistemas computadorizados (12).
- 5.2. Para computadores, equipamentos de ensaio automatizados 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 das informações sobre recebimento 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 todas as alterações;

- (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 contida 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 recuperados e armazenados de maneira a evitar perda de dados.

*Nota:* Para uma orientação adicional na validação de equipamentos com processadores de dados, remeter-se aos documentos publicados pela Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica (13, 14), à Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (15), à Comissão Européia (16) e à Rede de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos do Conselho Europeu (17).

## 6. Pessoal

- 6.1. O laboratório deve ter pessoal suficiente com formação, treinamento, conhecimento técnico e experiência necessária 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 tanto a avaliação de resultados, bem como a assinatura dos registros de ensaios analíticos e laudos de análises (ver Parte três, seções 18.7.-18.11. e 19.).
- 6.3. O pessoal em treinamento deve ser supervisionado apropriadamente, sendo recomendável uma avaliação formal após o treinamento. O pessoal que realiza tarefas específicas deve ser qualificado apropriadamente ao término de sua formação, treinamento, experiência e/ou habilidades demonstradas, 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 de gerência:
  - (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, em laboratório farmacêutico de controle de qualidade em setor regulador ou na indústria. O chefe do laboratório é responsável pelo conteúdo dos laudos de análise e relatórios de ensaios analíticos. Esta pessoa é também responsável por garantir que:
    - (i) todos os membros chave do pessoal do laboratório tenham competência necessária para as funções requeridas e sua qualificação reflita as suas responsabilidades;
    - (ii) revise periodicamente a adequação do pessoal atual, a gestão e os procedimentos de treinamento;
    - (iii) a gestão técnica seja adequadamente supervisionada;
  - (b) A gestão técnica deve assegurar que:

- (i) Os procedimentos para realizar a calibração, verificação e (re)qualificação de instrumentos, controle 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 mantida em local de trabalho sob a supervisão de uma pessoa autorizada;
  - (iv) os laboratórios farmacêuticos nacionais de controle de qualidade participem regularmente em ensaios de proficiência adequados e ensaios de colaboração para avaliar os procedimentos analíticos e de substâncias de referência;
- (c) os analistas, com graduação em farmácia, química analítica, microbiologia ou outras matérias pertinentes com o requisito de conhecimento, destreza e habilidade, com capacidade para executar corretamente as funções atribuídas pela gestão e supervisão do pessoal técnico;
- (d) o pessoal técnico, tem que ter diploma em matérias 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 bancos, bancadas de trabalho e sistemas 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. Deve ser tomadas precauções especiais e, se for necessário, devem existir uma unidade separada e dedicada ao equipamento (por exemplo isolador, mesa de trabalho 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 um armazenamento seguro e recuperação de todos os documentos. O desenho e as condições dos arquivos devem servir para proteger o conteúdo da deterioração. O acesso aos arquivos deve ser restrito ao pessoal designado.
- 7.6. Devem estar previstos os procedimentos para a eliminação segura 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 maiores 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 um ensaios biológicos *in vivo* (por exemplo ensaio de pirogêneo em coelhos) está incluído no escopo das atividades do laboratório, os biotérios devem ser isolados de outras áreas do laboratório com uma entrada e sistema de ar condicionado separados. Devem ser aplicadas orientações e regulamentos pertinentes (18).

#### Instalações de armazenamento do laboratório

- 7.9. As instalações de armazenamento devem ser bem organizadas para o armazenamento corretos 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 protegida 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, amins voláteis e outros reagentes como o ácido clorídrico, ácido nítrico, amônia e bromo. Materiais auto-inflamáveis tais como sódio e potássio metálicos, também devem ser armazenados separadamente. Provisões pequenas de ácidos, bases e solventes podem ser mantidos em depósitos do laboratório, mas grandes quantidades destes produtos devem ser retidas preferencialmente em um local separado do edifício do laboratório.
- 7.12. Os reagentes sujeitos a regulamentações de venenos ou substâncias narcóticas controladas e psicotrópicas devem ser identificadas claramente segundo as exigências da legislação nacional. Devem ser mantidos separadamente de outros reagentes em armários trancados a chave. 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 instalações dedicadas, se possível isolados do edifício principal. Sempre que possível, deve-se evitar recipientes de gás no laboratório e é preferível a distribuição a partir de um depósito externo de gás. Se os recipientes de gás estão presentes no laboratório, devem ser fixados 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 segundo seja requerido pelas operações de impacto ambiental. O usuário deve adquirir os equipamentos de um representante capaz de oferecer pleno apoio técnico e manutenção, se necessário.
- 8.2. O laboratório deve ter equipamentos de ensaio, instrumentos e outros dispositivos para a execução correta dos ensaios e / ou calibração, validação e verificação (incluindo a preparação de amostras e o processamento e análise destes ensaios e / ou os dados de 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 ser verificados, qualificados e/ou calibrados regularmente (vide 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, manter registros destas avaliações e listas de fornecedores aprovados, que tenham demonstrado a qualidade adequada com relação aos requisitos do laboratório.

### Subcontratação de ensaios

- 9.3. Quando um laboratório subcontrata trabalho, que podem incluir um ensaio específico, deve ser feito com as organizações autorizadas para o tipo de atividade necessária. O laboratório é responsável pela avaliação periódica da competência de uma organização contratada.
- 9.4. Quando um laboratório realiza ensaios para um cliente e subcontrata parte do ensaio, 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, defina os trabalhos 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 trabalho que lhe seja encomendado no contrato 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 evolução da competência.
- 9.8. O laboratório é responsável por todos os resultados informados, 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 comprados de fornecedores aprovados e acreditados e devem vir acompanhados do certificado de análise e pela ficha de dados de segurança de material, se aplicável.
- 10.3. Para a preparação de soluções de reagentes no laboratório:
  - (a) a responsabilidade desta tarefa deve ser claramente especificada na descrição de cargo da pessoa designada para realizá-la; e
  - (b) Os procedimentos a serem seguidos devem estar de acordo com o publicado em farmacopéias ou outros padrões, quando estiverem disponíveis. Devem ser conservados os registros da preparação e padronização das soluções volumétricas.
- 10.4. Os rótulos de todos os reagentes devem especificar claramente:
  - (a) o conteúdo;
  - (b) o fabricante;
  - (c) a data de recebimento e data que o recipiente foi aberto;
  - (d) a concentração se for aplicado
  - (e) as condições de armazenamento; e
  - (f) a data de validade ou reanálise, quando justificar.
- 10.5. Os rótulos das soluções de reagentes preparadas no laboratório devem especificar claramente:
  - (a) O nome
  - (b) a data de preparação e as iniciais do técnico ou do analista
  - (c) a data de validade ou de reanálises, segundo a justificativa; e
  - (d) a concentração, se aplicável.
- 10.6. O rótulo das soluções volumétricas preparadas no laboratório devem indicar claramente:
  - (a) O nome;
  - (b) a molaridade (ou concentração);
  - (c) a data da preparação e as iniciais do técnico/analista
  - (d) a data da padronização e as iniciais do técnico/analista; e
  - (e) o 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 nas embalagens originais;
- (b) quando for necessário o fracionamento, devem ser usadas embalagens limpas e apropriadamente rotuladas.

#### Inspeção visual

- 10.8. Todos os recipientes de reagentes devem ser inspecionados visualmente para garantir que os lacres estão intactos, quando se enviar para o armazenamento e quando distribuídos para as unidades.
- 10.9. Os reagentes com suspeita de terem sido adulterados devem ser recusados. Entretanto, este requisito pode ser excepcionalmente omitido 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 farmacopéias ou um ensaio aprovado quando estiver disponível.
- 10.11. Devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação durante o fornecimento, armazenamento e distribuição.
- 10.12. A qualidade da água deve ser verificada regularmente para assegurar que diversos graus da água cumprem 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 fornecimento de recipientes limpos, frascos, espátulas, funis e rótulos, se necessário, para dispensar reagentes de recipientes maiores para menores. Equipamentos especiais podem ser necessários para a transferência de grandes volumes de líquidos corrosivos.
- 10.14. A pessoa responsável pelo depósito é responsável por 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 com o 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:* Deve-se utilizar substâncias de referência farmacopêicas, quando disponíveis e sejam apropriadas para análise. Quando uma substância de referência farmacopêica não tenha sido estabelecida, o fabricante deve utilizar sua própria substância de referência.

- 11.2. Os 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 farmacopêicas.
- 11.4. Para cada novo lote, deve ser atribuído um novo número de identificação.

- 11.5. Este número deve ser marcado em cada frasco de material de referência.
- 11.6. O número de identificação deve ser citado no registro de análise, toda vez que a substância de referência for usada (ver Parte Três, Seção 15.5.). no caso de substâncias de referência farmacopêicas, o número de lote e / ou declaração da validade da embalagem deve ser registrado no registro de análise.
- 11.7. O registro de todas as substâncias e materiais de referência devem ser mantidos 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) a utilização prevista 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 qualquer condição especial de armazenamento;
  - (h) qualquer informação adicional necessária (por exemplo, os resultados da inspeção visual);
  - (i) a data de validade ou de reanálises;
  - (j) O certificado (declaração de validade do lote) de uma substância de referência farmacopêica 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 secundária preparadas e fornecidas pelo fabricante, o certificado de análise.
- 11.8. Uma pessoa deve ser nomeado como responsável pelas as substâncias e materiais de referência.
- 11.9. Se necessário for que um laboratório farmacêutico nacional de controle da qualidade estabeleça as substâncias de referência a ser utilizadas por outras instituições, dever-se-á criar 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 usadas para estabelecer as substâncias de referência e a data de validade ou data de reanálises, que devem ser assinados pelo analista responsável.

#### Reanálise (monitoramento)

- 11.12. Todas as substâncias de referência preparadas no laboratório ou adquiridas externamente devem ser re-analisadas em intervalos regulares para assegurar que não tenha ocorrido deterioração. O intervalo de reanálises depende de uma série de fatores, incluindo a 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 Guia de Diretrizes Gerais da OMS para o estabelecimento, manutenção e distribuição de substâncias químicas de referência (8).

- 11.13. Os resultados destes ensaios devem ser registrados e assinados pelo analista responsável.
- 11.14. Nos casos em que os resultados de reanálises de uma substância de referência não coincidir, deve ser conduzida uma revisão retrospectiva dos ensaios utilizados usando o mesmo padrão de referência do ensaio anterior. Devem ser feitas análises de risco para avaliar os resultados da análise retrospectiva e considerar possíveis medidas corretivas.
- 11.15. As substâncias de referência farmacopêicas são regularmente re-analisadas e a validade (estado atual) destas substâncias de referência estão disponíveis na farmacopéia que as disponibilizam por diversos meios, por exemplo sites ou catálogos. A reanálise pelo laboratório não é necessária, enquanto as substâncias de referência são 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, sempre que possível, 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 de re-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 para que as qualificações para instalação, operação e desempenho possam ser consideradas como indicadores suficientes de seu projeto adequado.
- 12.4. O desempenho de equipamentos deve ser verificado em intervalo apropriados de acordo com o plano estabelecido pelo laboratório, se 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 conta o tipo de equipamento, o grau de utilização e as recomendações do fornecedor. 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. Procedimentos operacionais padrão (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 do pessoal apropriado 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, verificar e/ou calibrar os ensaios. 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 única;

- (c) a qualificação, verificação e/ou calibração requerida;
- (d) a localização atual, onde apropriado;
- (e) as instruções do fabricante do equipamento, se disponível, ou uma indicação de sua localização.
- (f) os dados, resultados e cópias dos registros, verificações e certificados de todas as calibrações, ajustes, critérios de aceitação e os dados da próxima qualificação, verificação e/ou calibração.
- (g) a manutenção efetuada até data e o plano de manutenção; e
- (h) o histórico de qualquer dano, mau funcionamento, modificação ou reparo.

Também é recomendável conservar os registros e observações adicionais durante o tempo em que forem usados os equipamentos, instrumentos ou dispositivos.

- 12.9. Os procedimentos devem incluir as instruções para a manipulação, transporte e armazenamento segura do equipamento. Ao reinstalá-lo, requer-se uma requalificação do equipamento 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 a 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 serviço e claramente identificados. Sempre que possível, eles não devem ser usados até que tenham sido reparados e requalificados.
- 12.12. Quando os equipamentos, instrumentos ou outros dispositivos estiverem fora do controle direto do laboratório por um certo período de tempo ou tenha sido submetido a reparos maiores, o laboratório deve requalificar o equipamento para assegurar que este esteja adequado para o uso.

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

- Procedimentos para verificar e calibrar de refratômetros, termômetros usados em determinações de temperaturas de fusão e potenciômetros para determinações de pH e métodos para verificar a confiabilidade das escalas para espectrofotômetros e espectrofluorômetros no ultravioleta e infravermelho em A Farmacopéia Internacional (19);
- Guia de especificações para qualificações de equipamentos elaborado pela Rede Europeia de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (OMCL, *European Network of Official Medicines Control Laboratories*) (20); e
- Capítulo geral da Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) sobre Qualificação de instrumentos analíticos (21).

## 13. Rastreabilidade

- 13.1. O resultado de uma análise deve ser rastreável, se for o caso, 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 enviadas com relação 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 de 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 substâncias ou princípio ativo do produto e, se a substância ou produto for suficiente, estimar a pureza ou conteúdo. Deve-se ter procedimentos de seleção bem documentados como procedimentos analíticos de confirmação para identificar positivamente a substância ou princípio ativo. Se uma estimativa do conteúdo de um princípio ativo for requerida, deve-se aplicar um procedimento analítico quantitativo apropriado. O valor obtido deve ser relatado com uma indicação da incerteza de medição, se aplicável (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 segundo requeira; 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 plano de amostragem e um procedimento interno para amostragem disponível a todos os analistas e técnicos que trabalham no laboratório. As amostras devem ser representativas dos lotes de material dos que forem tomados e a amostragem deve ser feita de maneira a evitar a contaminação e outros efeitos adversos sobre a qualidade, ou a mistura por outro 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 Comitê de Especialistas em Especificações de Preparações Farmacêuticas da OMS em sua trigésima nona reunião (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 de fabricação de produtos farmacêuticos, os requisitos podem ser dados nas instruções mestra 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, nome de denominação comum internacional (DCI) (se disponível) e marca;
- (d) fórmula farmacêutica e concentração ou conteúdo, 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 princípios ativos 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 executá-la; e
- (b) serão selecionados os ensaios apropriados e/ou os métodos selecionados serão 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 manter-se um registro da revisão.

#### Registro e rotulagem

- 14.8. Deve ser atribuído um número de registro a todas as amostras recentemente entregues e aos documentos que as acompanham (por exemplo: a solicitação de análise). Números de registro distintos devem ser atribuídos a solicitações referentes a dois ou mais medicamentos, fórmulas farmacêuticas diferentes, lotes diferentes do mesmo medicamento ou origens diferentes do mesmo lote. Deve ser atribuído também um número único de registro a qualquer amostra retida, se aplicável (ver Parte Três, seção 20.).
- 14.9. Deve ser afixada 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 um livro de registros, uma pasta ou equipamento de processamento de dados, nos quais registram-se 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 imediatamente 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 danificada, este fato deve ser registrado ime-



diatamente no formulário de solicitação de análise. Qualquer consulta deve ser imediatamente remetida ao fornecedor da amostra.

#### Armazenamento

14.12. As amostras antes da análise, a amostra retida (ver Parte Três, seção 20.) e qualquer porção da amostra remanescente depois de realizar 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 qual a amostra foi enviada para análise é determinada pelo pessoal 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 para ser usado pelo analista para registrar informações acerca da amostra, os procedimentos de ensaios, cálculos e os resultados das análises. Pode ser completado com os dados brutos obtidos na análise.

#### Propósito

15.2. O registro de análise deve conter evidencia documental:

- Para confirmar que a amostra que se examina esta em conformidade com os requisitos; ou
- Para apoiar 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 amostra.

15.4. Os registros de análise de diferentes unidades relacionadas com a mesma amostra devem ser reunidos.

#### Conteúdo

15.5. O registro de análise deve conter as seguintes informações:

- (a) o numero de registro da amostra (ver Parte Três, seção 14.9.);
- (b) número de página, incluindo o número total de páginas (incluindo os anexos);
- (c) a data de solicitação de análises;

- (d) a data 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 usado (ver Parte Dois, seção 12.1.);
  - (i) o número de identificação de qualquer substância de referência usada (ver Parte Dois, seção 11.5.);
  - (j) os resultados dos ensaios de proficiência 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) qualquer comentário adicional, por exemplo, para informação interna (ver Parte Três, seção 17.1.), ou notas detalhadas sobre as especificações selecionadas e os métodos de avaliação utilizados (ver Parte Três, seção 15.9.), ou qualquer desvio do processo estabelecido no qual deve ser aprovado e informado, ou se e quando porções da amostra forem encaminhadas a outras unidades para ensaios especiais, e a data em que os resultados forem recebidos.
- 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 gráficos de dados obtidos de registro de instrumento ou feito a mão, devem ser anexados ou rastreados a um arquivo eletrônico ou a um documento em que os dados estejam disponíveis.
- 15.7. O registro de análise deve ser assinado pelo analista(s) responsável, verificado, aprovado e assinado pelo supervisor.
- 15.8. Quando um erro for cometido em relatório de análise ou quando os dados ou o texto necessitar ser corrigido, a informação anterior deve ser modificada traçando-se uma linha simples sobre ela (não se deve apagar ou torná-la ilegível) e a nova informação anotada ao lado. Tais alterações devem ser assinadas pela pessoa que fez a correção e incluir a data da alteração. As razões para a alteração deverá ser dada no registro de análise (deve-se usar os procedimentos adequados para modificar os registros de análise eletrônicos).

#### Seleção de especificações a serem usadas

- 15.9. As especificações necessárias para avaliar a amostra podem ser aquela informada na solicitação de análise ou nas instruções mestra de produção. Se instruções precisas não forem dadas, pode ser usada a especificação da farmacopéia 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 pelo detentor da autorização de comercialização ou fabricante e verificada pelo laboratório, ou
  - (b) os requisitos podem ser estabelecidos pelo próprio laboratório com base nas informações publicadas e qualquer outro procedimento implementado deverá ser validado pelo laboratório de análises (ver Parte Três, seção 16.).
- 15.10. Para especificações oficiais deve estar disponível a versão atual da farmacopéia pertinente.

Arquivamento

15.11. O registro de análise deve ser mantido de forma segura junto com qualquer anexo, incluindo os cálculos e registros das análises instrumentais.

## 16. Validação de procedimentos analíticos

- 16.1. Todos os procedimentos analíticos empregados para análise devem ser adequados para o uso a que estão destinados. Isto é demonstrado pela validação (24). A validação também serve para estabelecer critérios de aceitação para os ensaios de proficiência 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 características de desempenho analítico para ser verificado 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 devem ser consideradas também a robustez, por exemplo, a capacidade do procedimento para proporcionar resultados de exatidão e precisão 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  |                | AValiação                                   |
|-------------------------------------|---------------|-----------------------|----------------|---|
| CARACTERÍSTICAS                     |               | ENSAIOS QUANTITATIVOS | ENSAIOS LIMITE | DISSOLUÇÃO (APENAS MEDIR) CONTEÚDO/POTÊNCIA |
| Exatidão                            | -             | +                     | -              | +   |
| Precisão                            |               |                       |                |   |
| Repetibilidade                      | -             | +                     | -              | +   |
| Precisão Intermediária <sup>a</sup> | -             | +                     | -              | +   |
| Especificidade                      | +             | +                     | +              | +   |
| Limite de detecção                  | -             | - <sup>b</sup>        | +              | -   |
| Limite de quantificação             | -             | +                     | -              | -   |
| Linearidade                         | -             | +                     | -              | +   |
| Intervalo                           | -             | +                     | -              | +   |

Notas:

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

<sup>a</sup> A precisão intermediária não é necessária em casos onde foi realizado um estudo de reprodutibilidade.

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

16.3. Métodos farmacopéicos são considerados validados para o uso previsto como estabelecido na(s) monografia(s). No entanto, o laboratório deve também confirmar, por exemplo, que para um produto farmacêutico acabado (FTP, *finished pharmaceutical product*) que se examina pela primeira vez, não surja interferências a partir dos excipientes presentes, o que para um princípio ativo farmacêutico (API), as impurezas que aparecem a partir de uma nova rota de síntese estejam diferenciadas adequadamente. Se o método farmacopéico se adapta para outro uso, logo deve ser validado para tal uso para demonstrar que é apto.

- 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 farmacopéicos 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 de adequação do sistema apropriados devem ser realizados ao longo da sequência para demonstrar que o desempenho do procedimento é satisfatório.

Nenhuma verificação é requerida para métodos farmacopéicos básicos tais como (mas não limitando-se 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 princípio ativo farmacêutico (API), exigirá revalidação do procedimento analítico.

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

- *Guia elaborado pela Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) (25);*
- *Guia elaborado pela Rede Europeia de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (OMCL) (26);*
- *Capítulos gerais da Farmacopéia dos Estados Unidos sobre Validação de procedimentos farmacopéicos e Verificação de procedimentos farmacopéicos (27).*

## 17. Ensaio

- 17.1. A amostra deve ser analisada de acordo com o plano de trabalho do laboratório depois de completar os procedimentos preliminares. Se isto não for possível, as razões devem ser anotadas, por exemplo, na 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 laudo de análise contém resultados de análises realizadas por subcontratante, estes resultados devem ser identificados como tais.
- 17.3. Orientações detalhadas sobre os requisitos da farmacopéia oficial estão disponíveis nas advertências e monografias específicas da farmacopéia em questão. Os procedimentos de ensaio devem ser descritos com detalhe e devem proporcionar informações suficientes para permitir aos analistas treinados apropriadamente realizar a análise de maneira confiável. Devem ser cumpridos os critérios de adequação do sistema quando forem definidos os métodos. 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 avaliados estatisticamente depois de completar todos os ensaios para determinar se são mutuamente consistentes e se cumprem com as especificações usadas, quando aplicável. A avaliação deverá considerar os resultados de todos

os ensaios (dados de todos os ensaios). Sempre que se obter resultados duvidosos (atípicos) estes deverão ser investigados. O procedimento completo de análises necessita ser comprovado 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) tenha sido identificado, deve ser realizado uma revisão dos procedimentos aplicados durante o processo de ensaio pelo supervisor com o analista ou técnico antes de permitir a reanálise. Os seguintes passos devem ser seguidos:
- (a) confirmar com o analista ou técnico que os procedimentos apropriados foram aplicados e seguidos corretamente;
  - (b) examinar os dados brutos para identificar as possíveis discrepâncias;
  - (c) conferir todos os cálculos
  - (d) conferir se todos os equipamentos estavam qualificados e calibrados e os ensaios de adequação do sistema foram realizados e eram aceitáveis;
  - (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. As identificações 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 os resultados da investigação não são conclusivos —sem nenhuma causa óbvia que pode ser identificada— em cujo caso uma determinação de confirmação deve ser realizada por outro analista que deve ser ao menos tão competente e com experiência no procedimento de ensaio como o analista original. Um valor similar indicará um resultado fora de especificação (OOS). No entanto, convém uma nova confirmação usando outro método validado, se estiver disponível.
- 18.4. Um procedimento operacional padrão (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 de reanálises permitidos (baseando-se em princípios estatísticos sólidos). Todas as investigações e conclusões devem ser registradas. Em caso 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 Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (5);
  - Guia elaborado pela Rede Européia de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (OMCL) (28).

#### Relatório de ensaios

- 18.7. O relatório de ensaios 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. Qualquer modificação no relatório de ensaios original requerirá a emissão de um novo documento corrigido.
- 18.9. Os limites de conteúdo farmacopéico devem levar em conta 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 farmacopéias nem tampouco a autoridade nacional reguladora de medicamentos (NMRA) requerem que o valor encontrado seja expresso com sua incerteza expandida associada para os ensaios de conformidade. No entanto, ao comunicar que 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, em cujo caso a incerteza estimada deverá também ser dada.
- 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 ensaios colaborativos (ênfase de baixo para cima).
- Nota:* Maiores orientações podem ser encontradas em vários guias (9, 10, 30, 31, 32).

#### Conteúdo do relatório de ensaios

- 18.11. O relatório de ensaios deve proporcionar as seguintes informações:
- (a) o número de registro da amostra do laboratório;
  - (b) o número do relatório de ensaios;
  - (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 dando 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 sobre se amostra foi encontrada ou não, dentro dos limites das especificações usadas, ou para uma amostra de ensaios de investigação, a(s) substância(s) ou ingrediente(s) identificado(s);
  - (k) a data quando foi (foram) finalizado(s) o(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. Laudo de análise

19.1. Um laudo 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 originou a solicitação de análise;
- (e) o nome, descrição e número de lote da amostra, quando aplicável;
- (f) o nome e endereço do fabricante original e, se aplicável, os do reembalador e/ou distribuidor;
- (g) a referência a 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 sobre se a amostra encontrava-se ou não, dentro dos limites de especificação;
- (j) a data de vencimento ou reanálise, se aplicável;
- (k) a data em que completou o ensaio; e
- (l) a assinatura do chefe do laboratório ou pessoa autorizada.

*Nota:* O Comitê de Especialistas em Especificações para preparações farmacêuticas da OMS adotou o *Guia de modelos de certificados de análises em sua trigésima sexta reunião (3)*.

## 20. Amostras retidas

20.1. As amostras devem ser retidas de acordo com o que estabelece a legislação ou por quem iniciou a solicitação de análise. Deve haver quantidade suficiente de amostras retidas para permitir que sejam feitas pelo menos duas reanálises. As amostras retidas devem ser mantidas em sua embalagem final.

## Parte Quatro. Biossegurança

### 21. Regras gerais

- 21.1. Para cada membro do pessoal devem estar disponíveis instruções gerais e específicas de biossegurança 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 procedimentos operacionais padrão, 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-se proibir 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 deve estar completamente rotuladas e incluir advertências destacadas (exemplo, “veneno”, “inflamável”, “radioativo”), quando aplicável;
  - (h) os cabos elétricos e equipamentos, incluindo refrigeradores, devem estar providos de alimentação e isolamento adequados;
  - (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 manejo seguro da vidraria, reagentes corrosivos e solventes, e particularmente no uso de embalagens de segurança ou canaletas para evitar o derramamento de produtos. Devem ser dadas advertências, precauções e instruções para o trabalho com reações violentas, incontroláveis ou perigosas, quando se manejar 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 corrosivos não desejados ou produtos perigosos por neutralização ou desativação e da necessidade de eliminação completa e 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 os reagentes, especialmente solventes e seus vapores. O uso de carcinógenos e mutagênicos como reagentes 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.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007.
2. Organización Internacional para Estandarización. *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.* ISO/IEC 17025:2005.
3. Certificado modelo de análisis. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002, Anexo 10 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 902).
4. *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms. VIM 3ra ed.,* Comité Conjunto para Guías en Metrología. (JCGM) 200:2008 ([http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM\\_200\\_2008.pdf](http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf)).
5. *Guidance for industry — Investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production.* Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER), Octubre 2006 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf>).
6. Guías para la inspección de los canales de distribución de medicamentos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 6 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 885).
7. Buenas prácticas de fabricación: guías suplementarias para la fabricación de excipientes farmacéuticos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 5 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 885).
8. Guías generales para el establecimiento, mantenimiento y distribución de sustancias químicas de referencia. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007, Anexo 3 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 943).
9. Organización Internacional para Estandarización. *Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation.* 2004 (ISO Guía 21748).
10. Organización Internacional para Estandarización/Comisión Electrotécnica Internacional. *Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995) 2008 (ISO/IEC Guía 98-3).*
11. Guías suplementarias en buenas prácticas de fabricación: validación. Calificación de sistemas y equipos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006, Anexo 4, Apéndice 6 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 937).
12. Guías suplementarias en buenas prácticas de fabricación: validación. Validación de sistemas computarizados. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006, Anexo 4, Apéndice 5 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 937).
13. *Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Validation of laboratory computerized systems.* Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE), 2005.
14. *Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Electronic data archiving.* Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE), 2007.

15. *Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11): Electronic records; electronic signatures.* Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. El estado actual de la Guía 21 CFR Parte 11 se encuentra bajo Regulaciones y Guías en <http://www.fda.gov/cder/gmp/index.htm> — ver background: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4312.pdf>.
16. Sistemas computarizados. En: *The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4. Good manufacturing practice (GMP) guidelines.* Anexo 11 (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx11en.pdf>).
17. Red de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos del Consejo de Europa, Documentos de Garantía de Calidad: 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)) y sus anexos:
  - PA/PH/OMCL (08) 87 2R — Anexo 1: Validación de sistemas de cálculo computarizado: ejemplo de validación de software interno ([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 — Anexo 2: Validación de Bases de Datos (DB), Sistemas de Manejo de Laboratorios de Información (LIMS) y Redes de Laboratorios Electrónicos (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 — Anexo 3: Validación de computadoras como parte del equipo de ensayos ([http://www.edqm.eu/site/NEW\\_Annex\\_3\\_Validation\\_of\\_computers\\_as\\_part\\_of\\_testpdf-en-8393-2.html](http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_testpdf-en-8393-2.html)).
18. *Guidelines for good laboratory practice and guidelines for the testing of chemicals.* Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OECD), Dirección del Medio Ambiente, Seguridad Química. ([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*, Cuarta Edición (incluyendo el Primer Suplemento). Vol. 2. Métodos de análisis. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (<http://www.who.int/phint>).
20. Red de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos del Consejo de Europa, Documentos de Garantía de Calidad:
  - PA/PH/OMCL (08) 73 — Calificación de equipos ([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 — Anexo 1: Calificación de equipos de HPLC ([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 — Anexo 2: Calificación de equipos de GC ([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 — Anexo 3: Calificación de espectrofotómetros en el UV-visible ([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 - Anexo 4: Calificación de espectrofotómetros en el IR ([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 — Anexo 5: Calificación de tituladores automáticoa ([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.* Capítulos generales: <1058> Calificación de instrumentos analíticos. Rockville, MD, 2009.
22. Guías de la OMS para muestreo de productos farmacéuticos y materiales relacionados. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005, Anexo 4 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 929).

23. Ensayos de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009, Anexo 2 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 953).
24. Guías suplementarias en buenas prácticas de fabricación: validación. Validación del método analítico. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006, Anexo 4, Apéndice 4 (OMS Serie de Informes Técnicos, No. 937).
25. Guías de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. (ICH) Q2(R1): Validación de procedimientos analíticos: texto y metodología (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>).
26. Red de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos del Consejo de Europa, Documentos de Garantía de Calidad: PA/PH/OMCL (05) 47 DEF — Validación de procedimientos analíticos ([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*. Capítulos generales: <1225> Validación de procedimientos farmacéuticos y <1226> Verificación de procedimientos farmacéuticos. Rockville, MD, 2009.
28. Red de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos del Consejo de Europa, Documentos de Garantía de Calidad: PA/PH/OMCL (07) 28 DEF CORR — Evaluación e informe de resultados ([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*. Organización Internacional para Estandarización, 1991 (ISO 8258).
30. Red de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos del Consejo de Europa, Documentos de Garantía de Calidad:
  - PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR — Incertidumbre de la medición— Parte 1: Política general de OMCL para implementación de medidas de incertidumbre en ensayos de conformidad ([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 — Incertidumbre de la medición — Parte 2: Política de OMCL en la estimación y aplicación de incertidumbre en la medición analítica ([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/Cooperación sobre Rastreabilidad Internacional en Guías de Química Analítica (CITAC). *Quantifying uncertainty in analytical measurement, 2nd ed*, EURACHEM/CITAC, 2000.
32. EURACHEM/ Cooperación sobre Rastreabilidad Internacional en Guías de Química Analítica (CITAC). *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 Primeira Etapa 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 primeira etapa e de médio porte. No caso de um laboratório de médio porte, as seções específicas estão dedicadas a uma unidade de microbiologia e de farmacognosia/fitoquímica. Para um laboratório de primeira etapa 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 desta guia. As autoridades reguladoras nacionais de medicamentos (NMRA) ou os laboratórios que desejam realizar análises de produtos farmacêuticos podem considerar a lista a seguir para o estabelecimento ou atualização de suas instalações de análises. Por razões orçamentárias é necessário, além do custo dos equipamentos, ter em conta 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. Equipamento para um laboratório farmacêutico de controle de qualidade de primeira etapa e médio porte**

| LABORATÓRIO DE PRIMEIRA ETAPA   |                    |
|---|--------------------|
| Equipamentos e instrumentos principais                                | Quantidade         |
| Balança de carga superior   | 1                  |
| Balança analítica (5 dígitos)   | 1 ou 2             |
| Aparelho para ponto de fusão  | 1                  |
| pHmetro (com diferentes eletrodos associados)                         | 1                  |
| Microscópio   | 1                  |
| Polarímetro   | 1                  |
| Cromatógrafo líquido de alta resolução com detector ultravioleta      | 2                  |
| Espectrofotômetro ultravioleta – visível                              | 1                  |
| Espectrofotômetro infravermelho com prensa para pastilha              | 1                  |
| Titulador Karl Fischer (determinação de água semi-micro)              | 1                  |
| Gral e pistilo  | 1                  |
| Equipamento para cromatografia em camada delgada                      | 1                  |
| Aplicador de soluções para cromatografia em camada delgada            | 1                  |
| Câmaras de desenvolvimento  | 6 + 1 <sup>a</sup> |
| Atomizadores  | 6                  |
| Lâmpada para visão em ultravioleta                                    | 1                  |
| Equipamento para ensaio de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos) | 1                  |
| Aparelho de dissolução  | 1                  |
| Aparelho de extração Soxhlet (60 ml)                                  | 3 + 1 <sup>a</sup> |
| Micrômetro  | 1                  |
| Picnômetros   | 2                  |
|   | ...                |

| LABORATÓRIO DE PRIMEIRA ETAPA                           |                   |
|---|-------------------|
| Buretas/Pipetas (10 e 25 mL/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 mL) | 3 de cada         |
| Dessecador  | 1 + 1ª            |
| Centrífuga (modelo de mesa, 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                 |
| Refrigerador (à prova de explosão)                      | 1                 |
| Aparelho destilador de água (8 litros/hora)             | 1                 |
| Deionizador de água (10 litros/hora)                    | 1                 |
| Desumidificador (quando for necessário)                 | 1                 |
| Cabine de segurança química/extração de fumaça/capela   | 1                 |
| <b>Itens opcionais</b>                                  | <b>Quantidade</b> |
| Micro-balança analítica                                 | 1                 |
| Fotômetro de chama (incluindo compressor de ar)         | 1                 |
| Refratômetro  | 1                 |
| Viscosímetro  | 1                 |
| Agitador Vortex   | 1                 |
| Agitador mecânico manual                                | 1                 |
| Lavador de pipetas                                      | 1                 |
| Banho-maria   | 1                 |
| Limpador ultra-sônico (5 litros)                        | 1                 |

| LABORATÓRIO DE TAMANHO MÉDIO   |                   |
|--|-------------------|
| <b>Equipamento e instrumentos principais</b>                             | <b>Quantidade</b> |
| Balança de carga superior  | 1 ou 2            |
| Balança analítica (5 dígitos)  | 2                 |
| Microbalança analítica   | 1                 |
| Microscópio  | 1 ou 2            |
| Equipamento para cromatografia em camada delgada                         | 1                 |
| Aplicador de soluções para cromatografia de camada delgada               | 1                 |
| Câmaras de desenvolvimento   | 6                 |
| Atomizadores   | 6                 |
| Lâmpada de visão ultravioleta  | 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         |
| Micrômetro   | 1                 |
| Mantas aquecedoras para balões (de tamanhos variados: 50, 200 e 2000 mL) | 6                 |
| Tamizes (tamanhos variados)  | 1 conjunto        |
|  | ...               |

| LABORATÓRIO DE TAMANHO MÉDIO  |                   |
|---|-------------------|
| Centrífuga (modelo de piso)   | 1                 |
| Aagitador mecânico  | 1                 |
| Aagitadores Vortex  | 2                 |
| Banho maria (elétricos, 20 litros)  | 2 ou 3            |
| Placas aquecedoras com agitadores magnéticos  | 3 ou 4            |
| Bomba de vácuo (rotatória, óleo)  | 2                 |
| Vaporizador rotatório com vácuo   | 1                 |
| Estufa de secagem (60 litros)   | 2 ou 3            |
| Mufla (23 litros)   | 1                 |
| Estufa com vácuo (17 litros)  | 1                 |
| Dessecadores  | 2                 |
| Refrigerador (à prova de explosão)  | 2                 |
| Congelador  | 1                 |
| Limpadores ultrassônicos (5 litros)   | 2                 |
| Maquina 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 comprimido   | 1                 |
| Gral de ágata com pistilo   | 1                 |
| Cromatógrafo de gás (ionização de chama, injetor de fase gasosa e estática)                               | 1                 |
| Refratômetro  | 1                 |
| Titulador Karl Fisher (1 semi-micro e 1 coulométrico para microdeterminação de água)                      | 2                 |
| Aparelho de combustão de oxigênio   | 1                 |
| Equipamento de ensaio de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos)                                       | 1                 |
| Equipamento de ensaio de dissolução (para 6 comprimidos / cápsulas)                                       | 1                 |
| <b>Itens opcionais</b>  | <b>Quantidade</b> |
| Espectrofotômetro de absorção atômica   | 1                 |
| Espectrofluorímetro   | 1                 |
| Cromatógrafo líquido de alta resolução com:   |                   |
| - detector de fluorescência   | 1                 |
| - detector de arranjo de diodos   | 1                 |
| - detector de índice de refração  | 1                 |
| - dispersão de luz evaporativa (ELSD)   | 1                 |
| - de aerosol carregado (CAD)  | 1                 |
| - espectrômetro de massa (MS)   |                   |
| Detectores de cromatógrafos de gases  |                   |
| - de condutividade  | 1                 |
|   | ...               |

| LABORATÓRIO DE TAMANHO MÉDIO  |                   |
|---|-------------------|
| - de nitrogênio/fósforo (NPD)   | 1                 |
| - espectrometria de massa (MS)  | 1                 |
| Equipamento de eletroforese capilar   | 1                 |
| Scanner para cromatografia de camada delgada  | 1                 |
| Equipamento medidor de dureza   | 1                 |
| Friabilômetro   | 1                 |
| Viscosímetro  | 1                 |
| Máquina para fazer gelo   | 1                 |
| Aparelho para recuperação de solventes  | 1                 |
| <b>Equipamentos para a Unidade de Microbiologia</b>                                 | <b>Quantidade</b> |
| pHmetro   | 1                 |
| Espectrofotômetro ultravioleta/visível de um único feixe                            | 1                 |
| Microscópios (para bacteriologia)   | 2                 |
| Filtros de membrana para ensaios de esterilidade                                    | 1                 |
| Contador de colônias com lente de aumento   | 1                 |
| Unidade de fluxo laminar  | 1                 |
| Esterilizador de ar quente  | 1                 |
| Incubadores, 60 litros  | 2 a 3             |
| Jarra anaeróbica  | 1                 |
| Leitor de zonas (halos)   | 1                 |
| Centrífuga  | 1                 |
| Banhos maria termostabilizados  | 2                 |
| Autoclaves (de carga superior, 100 litros)  | 2                 |
| Refrigeradores (340 litros)   | 2                 |
| Ultra Freezer   | 1                 |
| Equipamento lavador de material de vidro, incluindo pipetas                         | 1                 |
| <b>Equipamentos para unidade de farmacognosia/fitoquímica</b>                       | <b>Quantidade</b> |
| Triturador/molino (para preparação para material de amostras botânicas)             | 1                 |
| Balança de carga superior   | 1                 |
| Tamizes   | 1 conjunto        |
| Microscópio <sup>a</sup>  | 1                 |
| Aparelho de extração Soxhlet  | 2 ou 3            |
| Banho Maria   | 1                 |
| Mantas aquecedoras para balões  | 1 ou 2            |
| Placa de aquecimento com agitador magnético   | 1 ou 2            |
| Cabine de segurança química   | 3 ou 4            |
| Dessecadores  | 2                 |
| Aparelho de rotação a vácuo   | 1                 |
| Destilador  | 1                 |
| Percoladores  | 2 ou 3            |
| Aparelhos 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 determinação de limite de arsênico <sup>c</sup>                      | 1                 |

Nota:

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



<sup>b</sup> *métodos para controle de qualidade de materiais de plantas medicinais. 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.*

# Documento de Auto-Avaliação de Boas Práticas de Laboratório (BPL)

---

## Parte Um. Gestão e Infra-estrutura

1. Organização e gestão
2. Sistema de gestão da qualidade
3. Controle de documentos
4. Registros
5. Equipamentos com processadores 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. Registro de análise
16. Validação de procedimentos analíticos
17. Ensaios
18. Avaliação de resultados dos ensaios
19. Laudo de análise
20. Amostras retidas

## Parte Quatro. Biossegurança

21. Regras gerais

## Laboratórios de Microbiologia

(Ref.: Guia da OMS sobre boas práticas em laboratórios de microbiologia

QAS/09.297/ISO 17025)

| Nº ITEM | PERGUNTAS  | CUMPRE | NÃO CUMPRE | EVIDÊNCIA OBJETIVA/ OBSERVAÇÕES |
|---------|--|--------|------------|---------------------------------|
| 1.      | Os ensaios microbiológicos são realizados em um laboratório projetado e construído para:   |        |            |                                 |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ensaio de esterilidade?</li> </ul>  |        |            |                                 |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Detecção, isolamento, contagem e identificação de microorganismos (vírus, bactérias, fungos e protozoários) e seus metabólitos em diferentes materiais (ex, matérias primas, água, ar), produtos, superfícies e meio ambiente?</li> </ul>   |        |            |                                 |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avaliação do conteúdo usando microorganismos como parte do sistema de ensaio?</li> </ul>  |        |            |                                 |
| 2.      | Pessoal  |        |            |                                 |
| 2.1.    | Estão descritas as funções do pessoal que está envolvido nos ensaios, calibrações, validações e verificações do laboratório de microbiologia?  |        |            |                                 |
| 2.2.    | O laboratório incorpora ao resultado de ensaio opinião e interpretação que são autorizadas pela mesma pessoa responsável com experiência e conhecimento técnico e normativo relevantes?  |        |            |                                 |
| 2.3.    | O pessoal técnico recebe treinamento adequado para a realização competente dos ensaios e operação dos equipamentos da área de microbiologia?   |        |            |                                 |
|         | É feito monitoramento contínuo para identificar a necessidade de novos treinamentos?   |        |            |                                 |
| 3.      | Condições ambientais   |        |            |                                 |
| 3.1.    | Os equipamentos e as áreas físicas estão dedicados exclusivamente aos ensaios microbiológicos?   |        |            |                                 |
| 3.2.    | O projeto da área microbiológica é adequado e com espaço suficiente para evitar todo tipo de contaminação?   |        |            |                                 |
| 3.3.    | A área do laboratório de microbiologia está dividida de forma adequada para guardar as amostras, cepas de referência, os meios de cultura (ambiente refrigerado), com registros?   |        |            |                                 |
| 3.4.    | A instalação e os materiais de construção permitem a limpeza e desinfecção apropriadas minimizando o risco de contaminação?  |        |            |                                 |
| 3.5.    | Existe unidade de ar condicionado com controle de umidade, temperatura e pressão, separada e independente das demais áreas do laboratório?   |        |            |                                 |
| 3.6.    | Existe controle de acesso ao laboratório de microbiologia?   |        |            |                                 |
| 3.7.    | O laboratório possui áreas separadas para atividades como: recepção e armazenamento de amostras, preparação de amostras, ensaios incluindo área de incubação, microorganismos de referência, equipamentos para o preparo e esterilização de meios, para os ensaios de esterilidade, a descontaminação e área para limpeza (sanitização de meios depois da incubação) |        |            |                                 |
| 3.8.    | São aplicados os princípios de análises de risco, quando não existem áreas exclusivas para as atividades anteriores?   |        |            |                                 |
| 3.9.    | As áreas de trabalho possuem seus próprios equipamentos e material para realizar as atividades da área?  |        |            |                                 |
| 4.      | Monitoramento ambiental no laboratório   |        |            |                                 |
|         |  |        |            | ...                             |

| Nº ITEM | PERGUNTAS   | CUMPRE | NÃO CUMPRE | EVIDÊNCIA OBJETIVA/ OBSERVAÇÕES |
|---------|---|--------|------------|---------------------------------|
| 4.1.    | Possui um programa de monitoramento ambiental incluindo a temperatura, as diferenças de pressão, controle de superfícies e definidos os limites de alerta e os limites de ação?   |        |            |                                 |
| 5.      | Limpeza, desinfecção e higiene  |        |            |                                 |
| 5.1.    | Existe programa de limpeza e desinfecção?   |        |            |                                 |
| 5.2.    | São registrados os resultados de monitoramento ambiental onde este for relevante?   |        |            |                                 |
| 5.3.    | O que é feito quando é derramado reagentes, meios de cultura, líquidos em geral?  |        |            |                                 |
| 5.4.    | As instalações possuem pias adequadas? (com sensores para abrir e fechar a torneira)  |        |            |                                 |
| 6.      | Validação dos métodos de ensaio   |        |            |                                 |
| 6.1.    | Existe um protocolo de validação dos métodos microbiológicos que inclua amostras positivas com um nível de contaminação determinada?  |        |            |                                 |
| 6.2.    | Existem métodos microbiológicos qualitativos validados, com procedimentos para confirmar e identificar os microorganismos e determinação dos limites de detecção, repetibilidade e reprodutibilidade? (com controles positivos e negativos) |        |            |                                 |
| 6.3.    | Os métodos quantitativos estão validados e determina-se sua sensibilidade, repetibilidade, reprodutibilidade e limite de detecção enquanto se define sua variabilidade?   |        |            |                                 |
| 6.4.    | São verificados que os efeitos inibitórios de uma amostra foram eliminados com um método apropriado para cada tipo de amostra?  |        |            |                                 |
| 6.5.    | É efetuada a verificação estatística da determinação de potência e validade do ensaio?  |        |            |                                 |
| 6.6.    | Os ensaios utilizados no laboratório estão validados?   |        |            |                                 |
| 7.      | Equipamentos (devem se cumprir com os itens do guia OMS ver. número 8)  |        |            |                                 |
| 7.1.    | Possui programa de manutenção dos equipamentos essenciais? São guardados os registros dessa atividade?  |        |            |                                 |
| 8.      | Calibração e verificação de desempenho  |        |            |                                 |
| 8.1.    | Possui estabelecido um programa de calibração de equipamentos e verificação de desempenho dos mesmos, que influem diretamente nos ensaios?<br>São evidenciados os registros dessa atividade?  |        |            |                                 |
| 8.2.    | Possui estabelecida a frequência de cada calibração e verificação?<br>São evidenciados os registros dessa atividade?  |        |            |                                 |
| 9.      | Instrumentos de medição e temperatura   |        |            |                                 |
| 9.1.    | Os termômetros, termopares, etc., para medir a temperatura nas estufas, autoclaves estão calibrados?  |        |            |                                 |
| 9.2.    | A calibração dos termômetros, termopares e etc., para medir a temperatura das estufas, autoclaves são rastreáveis a um padrão internacional?  |        |            |                                 |
| 9.3.    | Após o reparo de uma estufa, banho-maria, forno são verificadas a estabilidade e distribuição uniforme da temperatura?<br>São registradas?  |        |            |                                 |
| 10.     | Autoclaves e preparação de meios  |        |            |                                 |
|         |   |        |            | ...                             |

| Nº ITEM | PERGUNTAS   | CUMPRE | NÃO CUMPRE | EVIDÊNCIA OBJETIVA/ OBSERVAÇÕES |
|---------|---|--------|------------|---------------------------------|
| 10.1.   | As autoclaves cumprem com o tempo especificado do ciclo de temperatura programada?                                      |        |            |                                 |
| 10.2.   | Na validação é evidenciado o desempenho para cada ciclo de operação, com respeito a carga utilizada normalmente?        |        |            |                                 |
|         | São revalidadas depois de um reparo ou modificação crítica, ou reprogramação quando indicado?                           |        |            |                                 |
| 10.3.   | Existe um procedimento de limpeza baseado em critérios (validação ou revalidação) de aceitação e rejeição?              |        |            |                                 |
| 10.4.   | O monitoramento rotineiro é registrado?   |        |            |                                 |
| 10.5.   | Os pesos e balanças são calibrados com rastreabilidade e com intervalos regulares?                                      |        |            |                                 |
| 11.     | Equipamento volumétrico   |        |            |                                 |
| 11.1.   | É realizada a calibração de equipamento volumétrico (pipetas volumétricas, dispensadores automáticos, etc.)?            |        |            |                                 |
| 11.2.   | Os equipamentos volumétricos descartáveis possuem certificado de calibração entregue pelo fornecedor do serviço?        |        |            |                                 |
| 11.3.   | Os equipamentos de medição como condutivímetro, pHmêtros, etc, são verificados regularmente antes do uso?               |        |            |                                 |
| 12.     | Reagentes e meios de cultura  |        |            |                                 |
| 12.1.   | A promoção de crescimento é feita para verificar a qualidade dos reagentes? São usados controles positivos e negativos? |        |            |                                 |
| 12.2.   | São realizados controles microbiológicos?   |        |            |                                 |
| 12.3.   | Possui áreas separadas para ensaio de esterilidade e outros controles microbiológicos?                                  |        |            |                                 |
| 12.4.   | Possui áreas qualificadas e fluxo laminar para a realização de ensaios de esterilidade?                                 |        |            |                                 |
| 12.5.   | É verificado periodicamente o estado dos filtros do fluxo laminar?  |        |            |                                 |
| 12.6.   | Possui materiais, meios de cultura e reagentes necessários para a realização dos controles microbiológicos de rotina?   |        |            |                                 |
| 12.7.   | Estão dentro do prazo de validade?  |        |            |                                 |
| 12.8.   | Os meios de cultura desidratados são armazenados em condições de umidade e temperatura indicadas pelo fabricante?       |        |            |                                 |
| 12.9.   | São registrados parâmetros de cada ciclo de esterilização de meios de cultura?  |        |            |                                 |
| 12.10.  | É realizado o teste de promoção de crescimento a cada novo lote meio de cultura?  |        |            |                                 |
| 12.11.  | Existe um procedimento operacional padrão para a preparação de meios de cultura?  |        |            |                                 |
| 13.     | Cepas   |        |            |                                 |
| 13.1.   | Possui cepas microbianas de referência?   |        |            |                                 |
| 13.2.   | Caso exista, são certificadas por um organismo reconhecido internacionalmente?  |        |            |                                 |
| 13.3.   | Possui registro de identificação e uso de cepas?  |        |            |                                 |
| 13.4.   | Está estabelecida a frequência dos repiques/semeaduras?   |        |            |                                 |
| 13.5.   | São registrados os repiques/semeaduras?   |        |            |                                 |
| 13.6.   | São realizados os controles periódicos para verificação da viabilidade?   |        |            |                                 |
| 13.7.   | São realizados os controles periódicos para verificar a identidade morfológica e bioquímica?                            |        |            |                                 |

...

| Nº ITEM | PERGUNTAS  | CUMPRE | NÃO CUMPRE | EVIDÊNCIA OBJETIVA/ OBSERVAÇÕES |
|---------|--|--------|------------|---------------------------------|
| 14.     | Ensaio de esterilidade   |        |            |                                 |
| 14.1.   | São realizados ensaios de esterilidade?  |        |            |                                 |
| 14.2.   | Para os ensaios de esterilidade são utilizados métodos oficiais de alguma farmacopéia?   |        |            |                                 |
| 14.3.   | Caso não se use, o método em uso está validado?  |        |            |                                 |
| 14.4.   | Existe registro da porcentagem de falso positivo?  |        |            |                                 |
| 14.5.   | Este não excede 0,5% do total?   |        |            |                                 |
| 14.6.   | Qual é o cultivo utilizado para prova de esterilidade?   |        |            |                                 |
| 14.7.   | É verificado que quando não passa na prova de esterilidade é feita uma investigação completa das causas e uma segunda prova só é realizada se demonstrada que a prova original não foi válida? |        |            |                                 |
| 15.     | Potência de antibióticos   |        |            |                                 |
| 15.1.   | São realizados ensaios de determinação de potência de antibióticos?  |        |            |                                 |
| 15.2.   | São efetuadas a verificação estatística da determinação de potência e validade de ensaio?  |        |            |                                 |
| 16.     | Amostragem   |        |            |                                 |
| 16.1.   | O transporte e armazenagem são executadas sob condições que mantenham a integridade da amostra?  |        |            |                                 |
| 16.2.   | Possui procedimento que determina o tempo entre a tomada da amostra e a realização do ensaio, segundo o produto específico, sem que seja afetada a exatidão do resultado do ensaio?            |        |            |                                 |
| 16.3.   | A responsabilidade pelo transporte e armazenagem entre a amostragem e a chegada ao laboratório de ensaio está documentada claramente?  |        |            |                                 |
| 16.4.   | A amostragem é realizada por pessoal competente e treinado?  |        |            |                                 |
| 17.     | Identificação e manipulação da amostra   |        |            |                                 |
| 17.1.   | Existem procedimentos que incluam a entrega e o recebimento da amostra, ações a serem realizadas quando a amostra for escassa(pouca) ou chegue em condições inaceitáveis para o ensaio?        |        |            |                                 |
| 17.2.   | São registradas todas as informações importantes como data de recebimento, temperatura da amostra, especificações do ensaio?   |        |            |                                 |
| 17.3.   | As condições de armazenagem estão validadas?   |        |            |                                 |
| 17.4.   | Estão documentados os procedimentos de sub-amostragem? São realizados?   |        |            |                                 |
| 17.5.   | Existe procedimento para as amostras de retenção?  |        |            |                                 |
| 17.6.   | As porções das amostras contaminadas são descontaminadas antes de serem descartadas?   |        |            |                                 |
| 18.     | Disposição dos descartes   |        |            |                                 |
| 18.1.   | Existem procedimentos para eliminação de materiais contaminados em concordância com a legislação ambiental do país?  |        |            |                                 |
| 19.     | Garantia da qualidade  |        |            |                                 |
| 19.1.   | O laboratório possui um sistema de garantia da qualidade que garanta a consistência e conformidade dos resultados de ensaio?   |        |            |                                 |
| 20.     | Métodos de ensaio  |        |            |                                 |
| 20.1.   | O laboratório utiliza métodos de ensaio oficiais da farmacopéia?   |        |            |                                 |
|         |  |        |            | ...                             |

| Nº ITEM | PERGUNTAS  | CUMPRE | NÃO CUMPRE | EVIDÊNCIA OBJETIVA/ OBSERVAÇÕES |
|---------|--|--------|------------|---------------------------------|
| 20.2.   | <p>São utilizados padrões típicos aplicados na indústria farmacêutica como os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ a prova de limite microbiano/total Bioburden - 1000g para bactérias e 100g para leveduras e outros fungos; e - controle do ambiente</li> <li>▪ 15 organismos para TVC em ágar e soja com Triptona (TSA) e 5 organismos para leveduras e outros fungos em ágar diferenciado de Schwartz (DAS).</li> </ul> |        |            |                                 |
| 20.3.   | São utilizados padrões produzidos no país?   |        |            |                                 |
| 21.     | Relatório  |        |            |                                 |
| 21.1.   | Possui procedimento para fazer relatório e interpretar os resultados (por exemplo: NÃO DETECTADO para uma unidade não definida)?   |        |            |                                 |









ISBN 978-92-75-73210-6



9 789275 732106