

Boas Práticas da OMS para laboratórios de controle de qualidade farmacêuticos

*Tradução do Technical Report Series, No. TRS1052, 2024,
Annex 4 - WHO good practices for pharmaceutical quality
control laboratories.*

**Comitê de Especialistas da OMS em Especificações para
Preparações Farmacêuticas**

Quinquagésimo Sétimo Relatório

SOBRE ESTA TRADUÇÃO

Esta tradução não foi criada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A OMS não se responsabiliza pelo conteúdo ou exatidão desta tradução. A edição original em inglês "WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty- seventh report (WHO Technical Report Series, No. 1052)". Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2024. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO" será a edição vinculante e autêntica.

Boas Práticas da OMS para Laboratórios de Controle de Qualidade Farmacêuticos

Sumário

1. Considerações Gerais	5
1.1 Testes de Controle de Qualidade Farmacêutico	6
1.2 Laboratórios Nacionais de Controle de Qualidade (LNCQs)	6
2. Glossário	8
3. Sistema de Organização e Gestão	14
3.1 Requisitos Estruturais e Gerais	14
3.2 Sistema de Gestão da Qualidade	15
3.3 Controle de Documentação	17
3.4 Controle de Mudanças	18
3.5 Controle de Registros	19
3.6 Controle de Dados	20
3.7 Ações Corretivas e Preventivas	21
3.8 Auditorias internas	21
3.9 Reclamações	22
3.10 Revisão da Gestão	23
3.11 Melhoria	24
4. Planejamento e gestão estratégica	25
4.1 Serviços e suprimentos fornecidos externamente	25
4.2 Revisão de propostas e contratos	25
4.3 Gestão de Desempenho	26
4.4 Gestão de Riscos da Qualidade	27
4.5 Gestão de Crises	28
4.6 Gestão da Comunicação	29
5. Recursos	30
5.1 Pessoal	30
5.2 Instalações	32
5.3 Equipamentos, Instrumentos e Outros Dispositivos	34
5.4 Reagentes e Materiais	37
5.5 Substâncias de Referência e Materiais de Referência	40
6. Atividades Técnicas	43
6.1 Amostragem	43
6.2 Amostras Recebidas	43
6.3 Seleção, validação e verificação de procedimentos analíticos	46
6.4 Registros Técnicos	48
6.5 Testes	49
6.6 Avaliação dos Resultados dos Testes	50
6.7 Incerteza de Medição	51

6.8 Validade dos Resultados dos Testes	53
6.9 Resultados Fora da Especificação (Out-of-Specification - OOS)	54
6.10 Relato de Resultados	55
6.11 Trabalho Não Conforme	57
6.12 Amostras Retidas	57
7. Regras de Segurança	59
Referências	61
Apêndice 1 Equipamentos para um laboratório de controle de qualidade farmacêutico de primeira fase e médio porte	64
Apêndice 2 Recomendações para a incerteza-alvo e a incerteza máxima permitida para a prática analítica normal	70
Apêndice 3 Exemplos de estimativa de incerteza para conformidade com a prática analítica normal ("pior caso") para ensaio de substâncias farmacêuticas por cromatografia	76

1. Considerações Gerais

1.1 Em 1999, o Comitê de Especialistas em Especificações para Produtos Farmacêuticos (ECSP) da Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou as Boas Práticas para Laboratórios Nacionais de Controle de Produtos Farmacêuticos da OMS, publicadas como Anexo 3 da *Série de Relatórios Técnicos da OMS* No. 902, de 2002. Essas diretrizes foram posteriormente revisadas como Boas Práticas da OMS para Laboratórios de Controle de Qualidade Farmacêutico, publicadas como Anexo 1 da *Série de Relatórios Técnicos da OMS* No. 957, de 2010.

1.2 Desde a última revisão dessas diretrizes, a experiência obtida a partir de inspeções em laboratórios de controle de qualidade farmacêutico (LCQFs) permitiu à OMS identificar seções que necessitam de esclarecimentos e a necessidade de incluir novas seções. Além disso, a pandemia de COVID-19 evidenciou a importância da gestão de riscos, do gerenciamento de crises e da continuidade das operações, que devem ser abordados para garantir que os laboratórios estejam preparados para enfrentar situações similares.

1.3 O presente documento fornece orientações sobre o sistema de gestão da qualidade (SGQ) no qual a análise de produtos farmacêuticos pelos LCQFs deve ser conduzida, assegurando a obtenção de resultados precisos e confiáveis. A conformidade com as recomendações apresentadas nessas diretrizes contribuirá para a harmonização internacional das boas práticas para LCQFs farmacêuticos e facilitará o reconhecimento mútuo dos resultados analíticos.

1.4 Esta diretriz está alinhada com os requisitos das boas práticas de fabricação (BPF) da OMS para produtos farmacêuticos e com a norma internacional ISO/IEC 17025:2017, fornecendo orientações detalhadas para laboratórios que realizam ensaios de controle de qualidade de medicamentos.

1.5 As boas práticas descritas a seguir devem ser consideradas como um guia geral, que pode ser adaptado para atender às necessidades individuais, desde que seja garantido um nível equivalente de conformidade. Para os itens abordados nas subseções a seguir (especialmente na nova seção 4 sobre “Planejamento e gestão estratégica”), será concedido um período de adaptação para permitir que os laboratórios implementem adequadamente esses novos requisitos:

- 4.3: Gestão de desempenho
- 4.4: Gestão de riscos de qualidade
- 4.5: Gestão de crises
- 4.6: Gestão da comunicação
- 6.7: Incerteza de medição

1.6 Esta diretriz é aplicável a qualquer LCQF farmacêutico, seja um laboratório nacional de controle de qualidade (LNCQ), um laboratório comercial, um laboratório contratado por terceiros ou um laboratório de controle de qualidade pertencente a um fabricante de produtos farmacêuticos. No entanto, ela não inclui diretrizes para laboratórios

envolvidos na análise de produtos biológicos (como vacinas e hemoderivados) ou para laboratórios de microbiologia. Diretrizes específicas para esses laboratórios estão disponíveis, como as Boas Práticas da OMS para Laboratórios de Microbiologia Farmacêutica, que complementam os requisitos descritos neste documento.

1.7 Deve-se observar que as especificações e os objetivos de garantia da qualidade podem diferir entre os LNCQs e os laboratórios de controle de qualidade de fabricantes farmacêuticos.

1.1 Testes de Controle de Qualidade Farmacêutico

1.8 Em um laboratório de controle de qualidade (LCQF) de um fabricante farmacêutico, os testes geralmente envolvem análises repetitivas de produtos farmacêuticos. No entanto, um Laboratório Nacional de Controle de Qualidade (LNCQ) deve ser capaz de testar e avaliar uma gama muito mais ampla de produtos, exigindo a aplicação de uma variedade maior de procedimentos e técnicas analíticas. O mesmo se aplica a laboratórios comerciais e laboratórios contratados por terceiros.

1.9 Para que a qualidade de um produto farmacêutico seja corretamente avaliada, devem ser considerados os seguintes aspectos:

- A submissão de uma amostra ao laboratório deve ser acompanhada de uma declaração indicando o motivo da solicitação da análise;
- A análise deve ser devidamente planejada e executada.

1.10 Os resultados dos testes devem ser avaliados para determinar se a amostra está em conformidade com as especificações ou outros requisitos aplicáveis.

1.2 Laboratórios Nacionais de Controle de Qualidade (LNCQs)

1.11 Um governo, normalmente por meio da autoridade regulatória nacional de medicamentos (ANM), pode estabelecer e manter um LNCQ. Em países de grande extensão territorial, pode ser necessário estabelecer vários LNCQs para garantir conformidade com a legislação nacional. O papel dos LNCQs deve estar claramente definido na legislação farmacêutica dos Estados-Membros. Assim, devem ser implementadas medidas adequadas para monitorar a conformidade com o Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ). Durante o processo de concessão e monitoramento pós-comercialização da autorização de registro, o laboratório ou os laboratórios podem atuar em estreita colaboração com a ANM.

1.12 O LNCQ deve fornecer suporte efetivo e colaborar com a ANM. Os resultados analíticos obtidos devem descrever com precisão as propriedades das amostras avaliadas, permitindo conclusões corretas sobre sua qualidade. Caso os testes indiquem não conformidade com as especificações, a ANM deve conduzir investigações adicionais e, quando necessário, adotar as medidas legais cabíveis.

1.13 Os LNCQs geralmente abrangem dois tipos de atividades:

- Testes de conformidade de produtos farmacêuticos utilizando métodos oficiais, que incluem métodos farmacopeicos, procedimentos analíticos validados fornecidos pelo fabricante e aprovados pela autoridade nacional ou regional competente para a autorização de registro e comercialização e, sempre que necessário, procedimentos analíticos desenvolvidos e validados pelo próprio LNCQ;
- Testes investigativos de substâncias ou produtos suspeitos, ilegais ou falsificados submetidos para análise, por exemplo, pelas autoridades de saúde, autoridades aduaneiras ou forças policiais.

1.14 Espera-se que os testes de conformidade sejam realizados pelos LNCQs de acordo com um plano de monitoramento pós-comercialização, elaborado com a contribuição das áreas de inspeção, avaliação e farmacovigilância, levando em consideração a criticidade dos produtos, com suporte de uma análise de risco.

1.15 A implementação dessas diretrizes nos LNCQs permite a harmonização dos procedimentos laboratoriais, metodologias e competências técnicas, promovendo a confiança mútua e o reconhecimento entre instituições equivalentes.

2. Glossário

2.1 As definições apresentadas abaixo aplicam-se aos termos conforme utilizados nestas diretrizes. Eles podem ter significados diferentes em outros contextos.

Amostra de controle: Amostra utilizada para testar a precisão e exatidão contínua de um procedimento analítico. Deve possuir uma matriz similar à das amostras a serem analisadas e ter um valor atribuído com sua incerteza associada.

Análise de tendência: Análise de conjuntos de dados destinada a detectar padrões ou tendências, com o objetivo de compreender o comportamento atual e prever comportamentos futuros do mesmo tipo de dados. Essa análise permite a implementação de ações para controlar as tendências observadas.

Assinatura (assinatura eletrônica ou manuscrita): Registro do indivíduo que realizou uma ação específica ou uma revisão. O registro pode ser feito por meio de iniciais, assinatura manuscrita completa, carimbo pessoal ou assinatura eletrônica autenticada e segura.

Autorização de registro (licença do produto, certificado de registro): Documento legal emitido pela autoridade reguladora de medicamentos competente, que autoriza a comercialização ou distribuição gratuita de um produto farmacêutico no respectivo país, após avaliação de segurança, eficácia e qualidade. Em termos de qualidade, estabelece, entre outros, a composição detalhada e formulação do produto farmacêutico, os requisitos de qualidade para o produto e seus ingredientes, além de informações sobre embalagem, rotulagem, condições de armazenamento, prazo de validade e condições aprovadas de uso.

Boas práticas de fabricação (BPF): Parte da garantia da qualidade que assegura que os produtos farmacêuticos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com os padrões de qualidade apropriados para seu uso pretendido e conforme exigido na autorização de registro.

Calibração: Conjunto de operações que estabelecem, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição (especialmente pesagem), registro e controle, ou os valores representados por um material de referência, e os valores conhecidos de um padrão de referência. Devem ser estabelecidos limites de aceitação para os resultados da medição.

Certificado de análise: Lista de procedimentos de teste aplicados a uma determinada amostra, juntamente com os resultados obtidos e os critérios de aceitação aplicados. Indica se a amostra está em conformidade ou não com a especificação.

Comparação ou ensaio interlaboratorial: Organização, execução e avaliação de medições ou testes realizados sobre os mesmos ou itens similares por dois ou mais laboratórios, conforme condições pré-determinadas.

Controle de qualidade: Conjunto de medidas adotadas, incluindo estabelecimento de especificações, amostragem, ensaios e liberação analítica, para garantir que matérias-primas, intermediários, materiais de embalagem e produtos farmacêuticos acabados

estejam em conformidade com as especificações estabelecidas para identidade, teor, pureza e outras características.

Critérios de aceitação analítica: Critérios de desempenho aplicados aos resultados obtidos na análise realizada. Esses critérios são predefinidos e dependem da natureza do produto, do procedimento analítico e de sua validação original, bem como dos limites de especificação estabelecidos na monografia farmacopeica ou na autorização de registro, tais como precisão e exatidão.

Critérios de aceitação para um resultado analítico: Critérios predefinidos e documentados pelos quais um resultado é considerado dentro dos limites (conforme) ou excede os limites (não conforme) indicados na especificação.

Ensaio de proficiência: Avaliação do desempenho dos participantes em relação a critérios preestabelecidos por meio de comparações interlaboratoriais. É comum que os laboratórios recebam alíquotas ou porções de um material homogêneo a granel para realizar os testes e medições necessários dentro de um período definido, sendo posteriormente fornecido um relatório descrevendo o desempenho global do ensaio de proficiência e o desempenho individual do laboratório, com suporte de cálculos estatísticos que resultam em um escore Z ou medição equivalente, classificado como satisfatório, questionável ou insatisfatório.

Especificação: Lista de requisitos detalhados (critérios de aceitação para os procedimentos de teste prescritos) aos quais a substância ou o produto farmacêutico deve estar em conformidade para garantir qualidade adequada. “Conformidade com a especificação” significa que a substância ativa e o produto farmacêutico, quando testados de acordo com os procedimentos analíticos listados, atenderão aos critérios de aceitação (limites numéricos, intervalos ou outros) e serão considerados adequados para o uso pretendido. As especificações são padrões críticos de qualidade propostos e justificados pelo fabricante e aprovados pelas autoridades regulatórias como parte das condições de aprovação.

Estudo colaborativo: Estudo realizado por um conjunto de laboratórios com diferentes propósitos, por exemplo, para estabelecer um novo lote de um padrão de referência ou validar um novo método de teste a ser publicado quanto à sua robustez, permitindo a comparação de resultados entre diferentes laboratórios.

Exatidão: Grau de concordância entre o valor aceito como verdadeiro convencionalmente ou como valor de referência aceito e o valor obtido.

Excipiente farmacêutico: Substância, diferente do ingrediente farmacêutico ativo (IFA), que foi devidamente avaliada quanto à segurança e está incluída em um sistema de administração de medicamentos para:

- Auxiliar no processamento do sistema de administração de medicamentos durante sua fabricação;
- Proteger, suportar ou melhorar a estabilidade, biodisponibilidade ou aceitabilidade pelo paciente;
- Auxiliar na identificação do produto farmacêutico; ou

- Melhorar qualquer outro atributo relacionado à segurança e eficácia do medicamento durante seu armazenamento ou uso.

Fabricante: Empresa que realiza operações como produção, embalagem, testes, reembalagem e rotulagem ou re-etiquetagem de produtos farmacêuticos.

Gestão de crises: Conjunto de estratégias planejadas antecipadamente para auxiliar uma organização na gestão de um evento inesperado com impacto negativo relevante. Essas estratégias devem garantir que os processos de negócios, ativos e pessoal sejam protegidos e possam se adaptar para continuar operando diante de uma interrupção, como um desastre natural (incêndio, inundação, eventos climáticos), um ataque cibernético ou uma pandemia.

Gestão de riscos da qualidade: Processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos à qualidade do produto ao longo de seu ciclo de vida.

Gestor da qualidade: Membro da equipe que possui responsabilidade e autoridade definidas para garantir que o sistema de gestão da qualidade seja implementado e seguido em todos os momentos.

Incerteza-alvo (U^t): Incerteza de medição especificada como um limite superior e definida com base no uso pretendido dos resultados da medição. A menos que indicado de outra forma, U^t é expressa como uma incerteza expandida.

Incerteza de medição: Parâmetro associado ao resultado de uma medição que caracteriza a dispersão dos valores que poderiam ser razoavelmente atribuídos ao mensurando.

Incerteza expandida (U): Quantidade que define um intervalo em torno do resultado de uma medição, no qual se espera abranger uma grande fração da distribuição dos valores que poderiam ser razoavelmente atribuídos ao mensurando. Normalmente, é calculada a partir da incerteza padrão combinada e de um fator de abrangência (k). A estimativa de incerteza proveniente de uma determinada fonte de variação pode já ser indicada como uma incerteza expandida (por exemplo, o desvio máximo permitido do volume nominal de um material volumétrico).

Integridade de dados: Grau em que os dados são completos, consistentes, precisos, confiáveis e fidedignos, e no qual essas características são mantidas durante todo o ciclo de vida dos dados. Os dados devem ser coletados e mantidos de maneira segura, garantindo que sejam atribuíveis, legíveis, registrados contemporaneamente, originais ou cópias autênticas, exatos, completos, consistentes, duradouros e acessíveis (conforme o princípio “ALCOA+”). A garantia da integridade de dados requer sistemas apropriados de gestão da qualidade e de riscos, incluindo adesão a princípios científicos sólidos e boas práticas de documentação.

Ingrediente farmacêutico ativo (IFA): Qualquer substância ou mistura de substâncias destinada ao uso na fabricação de uma forma farmacêutica e que, quando utilizada, se torna um ingrediente ativo dessa forma farmacêutica. Tais substâncias são destinadas

a fornecer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças, ou a afetar a estrutura e a função do organismo.

Lote: Quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um único processo ou em uma série de processos, de forma que se espera que seja homogênea. Em alguns casos, pode ser necessário dividir um lote em vários sublotes, que posteriormente são reunidos para formar um lote final homogêneo. No caso da esterilização terminal, o tamanho do lote é determinado pela capacidade da autoclave. Na fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada por sua homogeneidade pretendida. O tamanho do lote pode ser definido como uma quantidade fixa ou como a quantidade produzida em um intervalo de tempo específico.

Manual da qualidade: Documento que descreve os diversos elementos do sistema de gestão da qualidade para assegurar a qualidade dos resultados dos testes gerados por um laboratório.

Material de referência: Material suficientemente homogêneo e estável em relação a uma ou mais propriedades especificadas, cuja adequação para uso em um processo de medição foi estabelecida.

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

Matéria-prima: Qualquer substância de qualidade definida utilizada na produção de um produto farmacêutico, incluindo materiais de embalagem.

Nível de confiança: Número que expressa o grau de confiança em um resultado informado, por exemplo, 95%. Representa a probabilidade de que o valor verdadeiro convencional do mensurando esteja dentro do intervalo de incerteza especificado.

Número do lote: Combinação distinta de números ou letras que identifica de forma única um lote nos rótulos, registros do lote e certificados de análise correspondentes.

Planilha analítica: Formulário impresso, caderno analítico ou meio eletrônico (registros eletrônicos) para registrar informações sobre a amostra, bem como reagentes e solventes utilizados, instrumentos e equipamentos empregados, procedimento de teste aplicado, cálculos realizados, resultados e quaisquer outras informações ou comentários relevantes.

Precisão: Grau de concordância entre os resultados individuais quando o procedimento é aplicado repetidamente a múltiplas amostragens de uma amostra homogênea. A precisão, geralmente expressa como desvio padrão relativo, pode ser avaliada em três níveis: repetibilidade (precisão sob as mesmas condições operacionais em um curto período), precisão intermediária (variações dentro do mesmo laboratório), reprodutibilidade (precisão entre diferentes laboratórios.)

Procedimento de avaliação da incerteza: Procedimento utilizado para estimar a incerteza global de uma medição.

Procedimento operacional padrão (POP): Procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de operações, tanto gerais quanto específicas.

Produto farmacêutico: Qualquer material ou produto destinado ao uso humano ou veterinário, apresentado em sua forma farmacêutica acabada ou como matéria-prima para ser utilizado em tal forma, estando sujeito ao controle da legislação farmacêutica do Estado exportador ou importador.

Qualificação de desempenho: Verificação documentada de que o equipamento analítico opera de forma consistente e apresenta reprodutibilidade dentro das especificações e parâmetros definidos por períodos prolongados.

Qualificação de equipamento: Processo de comprovação e documentação de que um equipamento analítico atende às especificações exigidas e desempenha adequadamente sua finalidade pretendida.

Qualificação de instalação: Execução de testes para garantir que o equipamento analítico ou sistema utilizado em um laboratório seja corretamente instalado de acordo com as especificações estabelecidas, permitindo sua operação dentro da faixa esperada.

Qualificação de projeto: Conjunto documentado de atividades que definem as especificações funcionais e operacionais de um instrumento, bem como os critérios para seleção do fornecedor, com base no propósito pretendido do equipamento.

Qualificação operacional: Verificação documentada de que o equipamento analítico opera conforme o esperado em toda a faixa de operação prevista.

Rastreabilidade metrológica: Propriedade de um resultado de medição pela qual este pode ser relacionado a um padrão de referência por meio de uma cadeia documentada e ininterrupta de calibrações, cada uma contribuindo para a incerteza da medição.

Relatório de teste analítico: Um relatório de teste analítico geralmente inclui uma breve descrição dos procedimentos de teste empregados, os resultados da análise, uma discussão (se aplicável) e conclusões ou recomendações para uma ou mais amostras submetidas para teste.

Resultado fora de especificação (OOS): Resultado de teste que, após investigação, foi confirmado como estando fora das especificações ou critérios de aceitação estabelecidos em dossiês de produtos, arquivos-mestres de medicamentos, farmacopeias ou pelo fabricante.

Resultado fora de tendência (OOT): Resultado de uma série de resultados analíticos obtidos durante um determinado período que está em conformidade com os critérios de aceitação, mas que se encontra fora do intervalo esperado e previsto ou dos critérios de controle estatístico do processo.

Unidade da qualidade: Unidade organizacional independente da produção, responsável tanto pela garantia da qualidade quanto pelo controle de qualidade.

Verificação de um procedimento analítico: Processo pelo qual um laboratório comprova que pode operar adequadamente um método farmacopeico ou oficial aprovado pelas autoridades regulatórias.

Verificação de desempenho: Procedimento de teste aplicado regularmente a um sistema analítico para demonstrar a consistência da resposta.

3. Sistema de Organização e Gestão

3.1 Requisitos Estruturais e Gerais

3.1 O laboratório, ou a organização da qual faz parte, deve estar legalmente autorizado a funcionar e ser responsável pelos resultados dos testes, certificados de análise e outros tipos de trabalho que realiza.

3.2 A alta administração é responsável pelo estabelecimento, implementação e controle de um sistema de qualidade eficaz e de um sistema de governança de dados, garantindo que políticas, treinamentos e sistemas técnicos estejam em vigor.

3.3 O laboratório deve:

- Ter pessoal gerencial e técnico com autoridade e recursos (financeiros, humanos e de infraestrutura) necessários para desempenhar suas funções;
- Possuir mecanismos para garantir que sua gestão e pessoal não estejam sujeitos a pressões comerciais, políticas, financeiras ou outros conflitos de interesse que possam impactar negativamente seu trabalho ou comprometer a imparcialidade;
- Implementar procedimentos para declaração de conflitos de interesse, bem como medidas para mitigar riscos decorrentes de interesses declarados, além de avaliar, revisar e documentar continuamente essas declarações em relação ao trabalho em andamento;
- Adotar uma política e procedimentos para garantir a confidencialidade de todas as informações (orais, em papel e eletrônicas) compartilhadas com ou geradas pelo laboratório durante suas atividades, incluindo informações contidas em autorizações de registro, métodos analíticos e transferência de resultados ou relatórios;
- Ser responsável, por meio de compromissos legalmente exigíveis, pela gestão de todas as informações obtidas ou criadas durante a realização de suas atividades laboratoriais;
- Garantir que todos os funcionários, incluindo contratados, colaboradores externos ou indivíduos atuando em nome do laboratório, mantenham confidencialidade sobre todas as informações obtidas ou criadas durante as atividades (exceto quando exigido por lei), ajam com imparcialidade e competência, e trabalhem de acordo com o sistema de gestão da qualidade do laboratório;
- Definir, com auxílio de organogramas, a estrutura de organização e gestão do laboratório, sua posição dentro de qualquer organização superior (como o Ministério da Saúde ou a Autoridade Reguladora Nacional de Medicamentos, no caso de um Laboratório Nacional de Controle de Qualidade - LNCQ), e as relações entre gestão, operações técnicas, serviços de suporte e o sistema de gestão da qualidade (SGQ);

- Especificar as responsabilidades, autoridade e inter-relações de todo o pessoal que gerencia, executa, verifica, revisa ou aprova trabalhos que impactam os resultados das atividades laboratoriais, por exemplo, na descrição de cargos;
- Garantir a alocação precisa de responsabilidades, especialmente na designação de unidades específicas para determinados tipos de medicamentos, se considerado necessário;
- Nomear substitutos ou adjuntos treinados para cargos gerenciais-chave e pessoal científico especializado;
- Garantir supervisão adequada dos funcionários, incluindo estagiários, por membros seniores familiarizados com os testes ou calibração, validação e verificação de métodos e procedimentos, bem como sua finalidade e avaliação dos resultados;
- Ter uma administração com responsabilidade geral pelas operações técnicas e pela provisão de recursos necessários para garantir a qualidade exigida das operações laboratoriais;
- Designar um membro da equipe como gerente da qualidade, que, independentemente de outras funções que possa ter, garantirá a conformidade com o SGQ. O gerente da qualidade nomeado deve ter acesso direto ao mais alto nível de gestão;
- Assegurar um fluxo adequado de informações e comunicação entre os funcionários em todos os níveis; os funcionários devem estar cientes da relevância e importância de suas atividades, bem como ter um bom entendimento da missão, direção estratégica e prioridades operacionais;
- Garantir a rastreabilidade da amostra desde o recebimento, passando por todas as etapas de teste, até a conclusão do relatório analítico; deve haver um registro para recebimento, distribuição e supervisão do envio das amostras para as unidades específicas. Os registros de todas as amostras recebidas e documentos acompanhantes devem ser mantidos;
- Manter uma coleção atualizada de todas as especificações e documentos relacionados (em papel ou eletrônicos) utilizados no laboratório;
- Implementar procedimentos de segurança adequados.

3.2 Sistema de Gestão da Qualidade

3.4 O gerente da qualidade deve garantir o estabelecimento, implementação e manutenção de um sistema de gestão da qualidade (SGQ) apropriado ao escopo das atividades do laboratório.

3.5 O SGQ deve ser comunicado e compreendido pelo pessoal adequado antes de sua implementação. Os elementos deste sistema devem ser documentados (por exemplo, eletronicamente ou em papel).

3.6 O manual da qualidade, ou documento equivalente, deve conter, no mínimo:

- Uma declaração da política da qualidade, incluindo:

- Declaração das intenções da gestão do laboratório com relação ao padrão de serviço que fornecerá, incluindo políticas e objetivos que abordam a competência, imparcialidade e operação consistente do laboratório;
- Compromisso de desenvolver, implementar e manter um SGQ eficaz e melhorar continuamente sua eficácia;
- Compromisso da gestão do laboratório com a conformidade com o conteúdo destas diretrizes;
- Exigência de que todo o pessoal envolvido tenha acesso à documentação do sistema de gestão e às informações relacionadas aplicáveis às suas responsabilidades e estejam cientes dos requisitos para implementação das políticas e procedimentos em seu trabalho.
- Estrutura do laboratório (organograma ou documento equivalente);
- Atividades operacionais e funcionais relacionadas à qualidade, para que a extensão e os limites das responsabilidades sejam claramente definidos;
- Estrutura de documentação utilizada no SGQ do laboratório;
- Procedimentos internos gerais de gestão da qualidade e procedimentos operacionais padrão (POPs);
- Requisitos de qualificação, experiência e competências do pessoal e a política para treinamento inicial e em serviço dos funcionários;
- Políticas para:
 - Auditorias internas e externas;
 - Implementação e verificação de ações corretivas e preventivas;
 - Tratamento de reclamações;
 - Revisões gerenciais do SGQ;
 - Seleção, estabelecimento e aprovação de procedimentos analíticos;
 - Tratamento de resultados atípicos e fora de especificação;
 - Governança de dados;
 - Uso, manuseio e condições de armazenamento de substâncias e materiais de referência adequados;
 - Participação em programas de ensaios de proficiência e estudos colaborativos, quando apropriado, para avaliação de desempenho (esse requisito é opcional para laboratórios de controle de qualidade de fabricantes farmacêuticos);
 - Endereçamento de riscos e oportunidades;
 - Avaliação, seleção, monitoramento de desempenho e reavaliação de prestadores de serviços e fornecedores selecionados.

3.7 O gerente da qualidade deve garantir o estabelecimento, implementação e manutenção de procedimentos operacionais padrão (POPs) para todas as operações administrativas e técnicas, incluindo os seguintes aspectos (os números entre parênteses referem-se às subseções relevantes):

- Questões relacionadas ao pessoal, incluindo qualificações e treinamento (5.1);

- Controle de documentos, registros e integridade de dados (3.3, 3.5 e 3.6);
- Controle de mudanças (3.4);
- Ações corretivas e preventivas (3.7);
- Auditorias internas (3.8);
- Gestão de reclamações (3.9);
- Aquisição e recebimento de suprimentos (por exemplo, reagentes e materiais) (4.1 e 5.4);
- Aquisição, preparo e controle de substâncias de referência e materiais de referência (5.5);
- Qualificação de equipamentos, incluindo calibração (5.3);
- Manutenção preventiva e verificação de instrumentos e equipamentos (5.3);
- Rotulagem interna e armazenamento de materiais e soluções (5.4);
- Amostragem, quando realizada pelo laboratório (6.1);
- Ensaios laboratoriais, com descrições dos métodos e equipamentos utilizados (6.5);
- Validação e verificação de procedimentos analíticos (6.3);
- Validade dos resultados de ensaios (6.8);
- Resultados atípicos e fora de especificação (OOS) (6.9);
- Trabalho não conforme (6.11);
- Gestão de riscos e oportunidades (4.4);
- Limpeza das instalações laboratoriais, incluindo bancadas, equipamentos, estações de trabalho, salas limpas (áreas assépticas) e vidraria (5.2);
- Monitoramento das condições ambientais (por exemplo, temperatura e umidade) (5.2);
- Monitoramento das condições de armazenamento (5.2);
- Descarte de reagentes, padrões de referência e amostras (5.2, 5.4, 6.2, 6.12 e 7).

3.8 Os elementos-chave de um programa de qualificação e validação do laboratório devem ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação.

3.9 As atividades do laboratório devem ser sistematicamente e periodicamente auditadas para verificar a conformidade com os requisitos do Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), por meio de auditorias internas (ver subseção 3.8) e auditorias externas.

3.3 Controle de Documentação

3.10 Deve ser estabelecida uma lista mestra identificando a versão atual e a distribuição dos documentos, que deve estar prontamente disponível, seja eletronicamente ou em papel.

3.11 Os procedimentos para controle e revisão de todos os documentos (tanto os gerados internamente quanto os provenientes de fontes externas) devem garantir que:

- Cada documento, seja técnico ou de qualidade, possua um identificador único, número de versão e data de implementação;

- Os procedimentos operacionais padrão (POPs) autorizados estejam prontamente acessíveis nos locais relevantes, seja eletronicamente ou fisicamente;
- Os documentos sejam revisados regularmente e atualizados, se necessário;
- Qualquer documento inválido seja removido e substituído imediatamente pelo documento revisado e autorizado (seja em formato eletrônico ou em papel);
- Um documento revisado inclua referências ao documento anterior;
- As versões anteriores e documentos inválidos sejam arquivados (eletronicamente ou em papel) para garantir a rastreabilidade do conteúdo e a evolução dos procedimentos; quaisquer cópias existentes devem ser destruídas;
- Todos os funcionários envolvidos sejam treinados nos novos POPs e nas versões revisadas;
- Toda a documentação, incluindo registros (eletrônicos ou em papel), seja retida de acordo com a legislação nacional, por um período mínimo de cinco anos.

3.12 Os funcionários devem ser informados sempre que novos procedimentos ou procedimentos revisados entrarem em vigor. O Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) implementado (ver subseção 3.2) deve garantir que:

- Os documentos revisados sejam preparados pelo responsável pela sua criação (ou por uma pessoa com a mesma função), revisados e aprovados no mesmo nível do documento original e, posteriormente, liberados pelo gerente da qualidade (ou sua equipe);
- Os funcionários confirmem que estão cientes das alterações aplicáveis e da data de implementação por meio de assinatura (eletrônica ou manuscrita) ou por outro mecanismo alternativo.

3.13 Recomendações detalhadas sobre este tema são fornecidas na diretriz da OMS sobre integridade de dados e devem ser implementadas.

3.4 Controle de Mudanças

3.14 O laboratório deve possuir um procedimento operacional padrão (POP) para a gestão de mudanças. As etapas desse procedimento devem incluir a avaliação do impacto, identificação de lacunas, riscos e oportunidades. As solicitações de mudança devem ser revisadas e implementadas somente após aprovação da gestão. Os registros das mudanças devem ser mantidos.

3.15 Quando forem necessárias mudanças, seja por melhoria de procedimentos atuais, introdução de um novo método ou procedimento relevante, aumento ou redução da carga de trabalho, ampliação ou redução das atividades laboratoriais, ou mudanças no quadro de funcionários, essas alterações devem ser aprovadas e monitoradas pela alta administração.

3.16 Se aplicável, os processos de mudança devem ser abordados como parte da revisão da gestão (ver subseção 3.10), permitindo o monitoramento pela alta administração.

3.17 O gerente da qualidade deve garantir que as mudanças sejam documentadas, avaliadas quanto ao impacto, aprovadas, planejadas, implementadas e revisadas.

3.18 Os funcionários devem confirmar, por meio de assinatura, que estão cientes das mudanças aplicáveis e da data de implementação.

3.5 Controle de Registros

3.19 A identificação, coleta, indexação, recuperação, armazenamento, backup, acesso, manutenção e descarte de todos os registros de qualidade e registros técnicos ou científicos (em papel, eletrônicos ou híbridos) deve ser descrita no procedimento operacional padrão (POP) aplicável.

3.20 Todas as observações originais, incluindo cálculos, dados derivados, registros de calibração, validação e verificação, bem como os resultados finais, devem ser mantidos de acordo com a legislação nacional ou contratos estabelecidos, por um período mínimo de cinco anos.

3.21 Os registros devem incluir os dados registrados na planilha analítica pelo técnico ou analista, em páginas numeradas consecutivamente, com referências aos anexos contendo os registros relevantes, seja em papel (por exemplo, registros de pesagem em balança) ou eletronicamente (por exemplo, cromatogramas e espectros).

3.22 Para os dados registrados em formulários ou modelos, deve haver um procedimento para controlar a emissão de formulários em branco para registro de dados, com controles de reconciliação e autenticidade, quando necessário.

3.23 Os registros de cada teste devem conter informações suficientes para permitir a repetição dos testes ou o recálculo dos resultados, se necessário. Os registros devem incluir a identidade dos funcionários envolvidos na amostragem, preparo e testes das amostras.

3.24 Os registros de amostras que possam ser usadas em processos legais devem ser mantidos de acordo com os requisitos legais aplicáveis.

3.25 Deve ser aplicado um sistema de gerenciamento de dados e informações que garanta a rastreabilidade das operações, seja ele baseado em papel ou em software (por exemplo, um Sistema de Gerenciamento de Informações Laboratoriais - LIMS). O acesso aos dados armazenados eletronicamente deve ser restrito a pessoal autorizado.

3.26 As amostras testadas no laboratório devem ser mantidas por um período equivalente ao prazo de validade do produto acrescido de um ano, para produtos farmacêuticos comercializados, e por 15 anos para produtos de investigação, salvo se a legislação nacional exigir prazos mais rigorosos ou se houver disposições contratuais específicas.

3.27 Todos os registros de qualidade e registros técnicos ou científicos (incluindo relatórios de ensaios analíticos, certificados de análise e planilhas analíticas) devem ser legíveis, prontamente recuperáveis, armazenados e mantidos em um ambiente seguro e adequado, evitando danos, deterioração ou perda.

3.28 As condições sob as quais todos os registros originais são armazenados devem garantir sua segurança e confidencialidade, com acesso restrito a pessoal autorizado. O

armazenamento eletrônico e assinaturas digitais devem ser empregados, mas com acesso restrito e em conformidade com os requisitos para registros eletrônicos.

3.29 Os registros do sistema de gestão da qualidade devem incluir relatórios de auditorias internas e externas, inspeções, revisões gerenciais, avaliações de risco, bem como registros de todas as reclamações e suas respectivas investigações e ações corretivas e preventivas.

3.6 Controle de Dados

3.30 Deve ser elaborado um plano mestre para a validação de qualquer sistema de informação utilizado para coleta, processamento, registro, relatório, armazenamento ou recuperação de dados. Qualquer relatório de validação, que demonstre a adequação do sistema para uso, deve ser preparado e verificado pelo gerente da qualidade ou pela pessoa designada para a função e estar disponível para os funcionários envolvidos, após aprovação do diretor do laboratório ou do responsável designado.

Deve haver um procedimento operacional padrão (POP) que descreva o uso do Sistema de Gerenciamento de Informações Laboratoriais (LIMS) ou outro sistema de registro em papel ou eletrônico, incluindo regras de acesso, periodicidade e tipo de backup (baseado em nuvem ou em outro servidor), bem como o processo de restauração de dados.

3.31 Softwares comerciais prontos para uso (*off-the-shelf software*), quando utilizados dentro de sua faixa de aplicação projetada, podem ser considerados suficientemente validados. Quando aplicável, a documentação de validação deve estar disponível e prontamente recuperável, assim como ocorre com qualquer sistema analítico.

3.32 O laboratório deve autorizar, documentar e validar quaisquer alterações antes da implementação, o que inclui:

- Configuração de software laboratorial ou
- Modificações em softwares comerciais prontos para uso.

Quando aplicável, um relatório de validação deve estar disponível.

3.33 Os sistemas de informação devem:

- Ser protegidos contra acessos não autorizados para garantir a integridade dos dados (por exemplo, por meio de logins individuais e senhas);
- Ser protegidos contra adulteração e perda;
- Operar em um ambiente que atenda às especificações do fornecedor ou do laboratório;
- Ser capazes de registrar falhas do sistema e as ações imediatas e corretivas apropriadas.

3.34 O gerente da qualidade deve garantir que, para dados de ensaios armazenados em sistemas computadorizados:

- Os dados eletrônicos estejam protegidos contra acessos não autorizados e que um rastro de auditoria esteja ativado, mantido e periodicamente verificado;
- Softwares desenvolvidos pelo usuário sejam documentados detalhadamente e devidamente validados ou verificados quanto à sua adequação para uso;

- Computadores e equipamentos automatizados sejam mantidos de forma a operar corretamente e tenham as condições ambientais e operacionais necessárias para garantir a integridade dos dados de ensaios;
- Os dados eletrônicos sejam periodicamente submetidos a backup, sejam recuperáveis e armazenados adequadamente para prevenir perdas.

3.35 Formulários eletrônicos modificados a partir de softwares comerciais prontos para uso (como Microsoft Excel) devem ser devidamente validados, e sua validação deve ser documentada em um relatório de validação.

3.36 Quando um Sistema de Gerenciamento de Informações Laboratoriais (LIMS) for gerenciado e mantido fora do local ou hospedado por um provedor externo, deve-se garantir que o provedor do sistema esteja em conformidade com todos os requisitos aplicáveis deste documento.

3.37 Informações adicionais podem ser consultadas nas diretrizes da OMS sobre integridade de dados. Outras recomendações sobre a validação de equipamentos de processamento de dados podem ser encontradas em diferentes referências.

3.7 Ações Corretivas e Preventivas

3.38 Qualquer desvio ou não conformidade relatado por um membro da equipe ou identificado de outra forma deve ser investigado por meio de uma análise de causa raiz, com a participação do analista, para identificar o problema e tomar as medidas apropriadas para corrigir a não conformidade.

3.39 O laboratório deve:

- Identificar os responsáveis por qualquer ação considerada necessária e estabelecer prazos para sua implementação;
- Revisar a eficácia de qualquer ação corretiva tomada para eliminar o problema;
- Avaliar os riscos e oportunidades que foram identificados;
- Elaborar um relatório que inclua evidências sobre a natureza das discrepâncias, causas determinadas, ações subsequentes tomadas e os resultados de qualquer ação corretiva implementada. Este relatório deve ser registrado e mantido.

3.40 Deve ser realizada uma análise crítica regular das discrepâncias e não conformidades detectadas pelo laboratório, avaliando seu impacto no sistema de gestão, bem como nos riscos e oportunidades identificados (ver subseção 3.10).

3.41 Qualquer situação que possa levar a um desvio ou não conformidade potencial deve ser adequadamente tratada, resultando em ações preventivas. As ações preventivas podem ser tratadas como um risco ou como uma oportunidade, dependendo do tipo de impacto potencial da ação (ver subseção 4.4).

3.8 Auditorias internas

3.42 O gerente da qualidade é responsável por organizar auditorias internas que abordem todos os elementos relevantes do sistema de gestão da qualidade (SGQ), incluindo as seguintes ações: planejar, estabelecer, implementar e manter um programa de auditoria,

considerando a frequência, os métodos e as responsabilidades. Esse programa deve levar em conta a importância das atividades laboratoriais envolvidas, as mudanças que afetam o laboratório e os resultados das auditorias anteriores.

3.43 Deve ser estabelecido um procedimento operacional padrão que incorpore um procedimento detalhado para o planejamento e a execução das auditorias, garantindo que:

- as auditorias internas sejam planejadas e programadas periodicamente pelo gerente da qualidade (pelo menos uma vez por ano) para permitir avaliações sistemáticas;
- o escopo de cada auditoria seja definido e critérios baseados em risco sejam utilizados para determinar as atividades mais críticas a serem auditadas, incluindo a implementação de ações corretivas e preventivas após a última auditoria, se aplicável;
- as auditorias sejam conduzidas por pessoal treinado e independente da atividade auditada;
- os resultados das auditorias (conclusão da auditoria) sejam reportados à gestão relevante, discutidos durante a revisão da gestão (ver subseção 3.10) e comunicados aos funcionários;
- correções e ações corretivas apropriadas sejam implementadas sem demora, caso seja identificada qualquer não conformidade;
- a eficácia das ações corretivas implementadas seja monitorada;
- os registros sejam mantidos como evidência da implementação do programa de auditoria e dos resultados da auditoria.

3.44 Os laboratórios também podem estar sujeitos a auditorias por auditores externos para avaliar seus procedimentos e sistemas, como inspeções realizadas por autoridades sanitárias em fabricantes, auditorias por pares ou processos de acreditação ISO para laboratórios nacionais de controle de qualidade e outros tipos de laboratórios de controle de qualidade.

3.9 Reclamações

3.45 O diretor do laboratório deve estar ciente das reclamações recebidas e garantir que o processo para seu tratamento seja coordenado e inclua, no mínimo, os seguintes elementos:

- descrição do processo para recebimento, verificação, investigação e rastreamento de uma reclamação submetida, bem como a decisão sobre as ações a serem tomadas em resposta;
- garantia de que a ação apropriada seja tomada dentro dos prazos previamente definidos para resolver a reclamação, se necessário;
- verificação de que todo o processo seja documentado e completamente rastreável;

- comunicação ao reclamante sobre o resultado da investigação realizada, sempre que possível e caso seja solicitado.

3.46 Sempre que possível, o processo deve incluir um membro da equipe que não esteja diretamente envolvido no assunto da reclamação. O gerente da qualidade deve garantir que todas as informações necessárias sejam coletadas, verificadas e registradas, e informar o reclamante sobre o resultado do processo, caso sua identidade esteja disponível.

3.10 Revisão da Gestão

3.47 As revisões da gestão do laboratório devem ser realizadas em intervalos planejados (pelo menos anualmente) para monitorar a eficácia do sistema de gestão.

3.48 A alta administração, composta, no mínimo, pelo diretor responsável do conselho de gestão, o diretor do laboratório (ou cargo equivalente) e o gerente da qualidade, deve garantir que as decisões tomadas anteriormente tenham tido o impacto esperado nas atividades e nos recursos do laboratório. Além disso, deve ser realizado o planejamento para o período seguinte, a fim de assegurar a continuidade da adequação, eficácia e eficiência do sistema de gestão da qualidade (SGQ) do laboratório.

3.49 Os resultados das revisões da gestão devem ser registrados, documentando todas as decisões e ações relacionadas à eficácia do SGQ, à melhoria das atividades laboratoriais, aos recursos necessários e às melhorias a serem implementadas.

3.50 Os registros da revisão da gestão devem incluir informações relacionadas às seguintes atividades ou itens específicos:

- adequação das políticas e procedimentos;
- gestão de desempenho (ver subseção 4.3);
- status das ações decorrentes de revisões anteriores da gestão;
- mudanças em fatores internos e externos que impactam o laboratório;
- resultados de auditorias internas e externas ou inspeções e quaisquer ações de acompanhamento necessárias para corrigir deficiências;
- mudanças nas atividades laboratoriais (tipo, volume, abrangência);
- adequação dos recursos (humanos, financeiros, materiais);
- programa de treinamento;
- feedback de clientes e funcionários;
- resultados das reclamações recebidas;
- ações corretivas e preventivas;
- eficácia de quaisquer melhorias implementadas;
- acompanhamento e monitoramento de riscos e oportunidades identificados;
- resultados do controle de qualidade externo (estudos colaborativos ou ensaios de proficiência) e investigações realizadas quando forem obtidos resultados duvidosos ou insatisfatórios;
- resultados da análise de tendência;
- resultados atípicos e fora de especificação.

3.11 Melhoria

3.51 O laboratório deve identificar e selecionar oportunidades de melhoria e implementar as ações necessárias. Essas oportunidades podem ser identificadas por meio da revisão de políticas, procedimentos e objetivos, resultados de auditorias e inspeções, ações corretivas e preventivas, avaliação de riscos, revisão da gestão, sugestões dos funcionários e análise de dados, tendências e resultados de ensaios de proficiência.

3.52 O laboratório deve solicitar feedback de seus clientes, por exemplo, por meio de pesquisas de satisfação, registros de comunicação e revisão de relatórios. Essas informações devem ser utilizadas como ferramenta para melhoria contínua.

4. Planejamento e gestão estratégica

4.1 Serviços e suprimentos fornecidos externamente

4.1 O processo de seleção e aquisição de produtos (insumos) e serviços necessários ao funcionamento do laboratório deve ser descrito. Isso inclui, por exemplo, materiais de medição (incluindo materiais de referência e materiais de referência certificados), substâncias químicas e biológicas de referência, equipamentos, reagentes e serviços como calibração, qualificação, amostragem, ensaios laboratoriais, manutenção, programas de ensaios de proficiência, avaliações e auditorias.

4.2 O laboratório deve registrar:

- a revisão e aprovação dos requisitos do laboratório para produtos e serviços fornecidos externamente;
- a definição dos critérios para avaliação, seleção, monitoramento de desempenho e reavaliação dos fornecedores externos;
- a avaliação de fornecedores de produtos e serviços críticos que afetam a qualidade dos ensaios, bem como a listagem de fornecedores aprovados que demonstraram qualidade adequada em relação aos requisitos do laboratório;
- quaisquer ações tomadas decorrentes da avaliação, monitoramento de desempenho e reavaliação dos fornecedores externos.

4.3 O laboratório deve comunicar seus requisitos aos fornecedores externos para:

- os produtos e serviços a serem fornecidos e seus critérios de aceitação;
- a competência (se aplicável), incluindo qualquer qualificação exigida para o pessoal;
- as atividades que o laboratório ou seu cliente pretende realizar nas instalações do fornecedor externo.

4.4 O laboratório deve elaborar uma lista mestra de fornecedores externos adequados para os produtos e serviços considerados essenciais.

4.2 Revisão de propostas e contratos

4.5 O procedimento estabelecido pelo laboratório (cliente) para a revisão de solicitações, propostas e contratos deve garantir que:

- os requisitos sejam adequadamente definidos e documentados;
- o laboratório contratado ou a organização terceirizada tenha capacidade e recursos para atender aos requisitos estabelecidos;
- sejam selecionados métodos ou procedimentos apropriados, que sejam capazes de atender aos requisitos do laboratório e adequados às amostras a serem analisadas;
- o laboratório contratado informe o laboratório cliente quando o método solicitado for considerado inadequado ou obsoleto, fornecendo os esclarecimentos necessários à solicitação do cliente.

4.6 Deve haver um contrato escrito que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte e defina o trabalho contratado e quaisquer acordos técnicos feitos em relação a ele, incluindo, se aplicável, o monitoramento do desempenho do laboratório contratado em relação ao trabalho realizado.

4.7 Qualquer divergência entre a solicitação ou proposta e o contrato deve ser resolvida antes do início das atividades laboratoriais, e cada contrato deve ser aceito tanto pelo laboratório contratado quanto pelo cliente. As alterações solicitadas pelo cliente não devem comprometer a integridade do laboratório contratado nem a validade dos resultados.

4.8 O cliente deve ser informado e concordar com qualquer desvio em relação ao contrato.

4.9 Caso haja necessidade de uma alteração no contrato após o início do trabalho, o contrato deve ser revisado e o pessoal envolvido no laboratório contratado deve ser informado. Os registros das revisões devem ser mantidos.

4.10 Os registros de discussões relevantes com um cliente, relacionadas aos requisitos do cliente ou aos resultados das atividades do laboratório contratado, devem ser mantidos.

4.11 Quando houver necessidade de subcontratação:

- somente organizações aprovadas para o tipo de atividade requerida devem ser contratadas;
- o contrato deve permitir que o laboratório audite as instalações e as competências da organização contratada e garantir o acesso do laboratório aos registros e amostras retidas;
- o laboratório contratado deve informar e obter a aprovação do cliente quanto às atividades específicas a serem realizadas;
- a organização contratada não deve repassar a terceiros qualquer trabalho que lhe tenha sido confiado sem a avaliação prévia e a aprovação do laboratório em relação aos novos arranjos.

4.12 O laboratório é responsável por avaliar periodicamente a competência de qualquer organização contratada.

4.13 O laboratório deve manter um registro de todos os subcontratados utilizados, com registros da avaliação de suas competências.

4.14 O laboratório assume a responsabilidade por todos os resultados reportados, incluindo aqueles fornecidos pela organização subcontratada.

4.3 Gestão de Desempenho

4.15 A revisão da gestão do laboratório deve estabelecer objetivos, indicadores de desempenho e metas mensuráveis para suas atividades dentro de um período específico. Esses indicadores devem ser monitorados regularmente e, se necessário, devem ser tomadas ações apropriadas. Os objetivos devem seguir o conceito SMART: específicos, mensuráveis, alcançáveis, relevantes e com prazo definido. Alguns

exemplos de indicadores de desempenho incluem o número de produtos analisados em relação ao número planejado, o percentual de reclamações resolvidas dentro do prazo estabelecido e o percentual de relatórios de ensaios analíticos emitidos dentro de um período específico.

4.16 Caso o laboratório faça parte de uma organização, como uma Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos (ANRM), os objetivos e metas devem estar totalmente alinhados com a missão, visão e objetivos estratégicos da organização. Esses objetivos devem ser traduzidos em planos operacionais e metas individuais dos funcionários, que devem ser monitoradas.

4.17 O laboratório deve monitorar regularmente o desempenho técnico em relação aos seguintes aspectos:

- a competência do pessoal (ver subseção 5.1);
- a validade dos resultados dos ensaios (ver subseção 6.8), especialmente por meio da avaliação periódica do desempenho relacionado à participação em programas de ensaios de proficiência;
- o impacto do trabalho não conforme (ver subseção 6.11) na gestão de riscos.

4.4 Gestão de Riscos da Qualidade

4.18 O laboratório deve possuir uma abordagem formal e bem estabelecida para a gestão de riscos, envolvendo a identificação, avaliação, tratamento, priorização, monitoramento contínuo e revisão dos riscos. Deve-se considerar o impacto potencial de todos os tipos de riscos associados a processos, atividades, partes interessadas, produtos e serviços. Além disso, devem ser definidos procedimentos e metodologias para minimizar, monitorar e controlar a probabilidade ou o impacto de eventos indesejáveis e potenciais falhas.

4.19 Dois princípios fundamentais da gestão de riscos da qualidade são:

- a avaliação do risco para a qualidade deve ser baseada em conhecimento científico e, em última instância, estar relacionada à proteção do paciente;
- o nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gestão de riscos da qualidade deve ser proporcional ao nível do risco.

4.20 O laboratório deve estabelecer, sempre que possível e aplicável, uma equipe interdisciplinar liderada pelo gerente da qualidade, incluindo especialistas de diferentes áreas, para coordenar, facilitar e aprimorar a tomada de decisão baseada em ciência no que se refere aos riscos – sejam eles riscos gerais para o laboratório ou riscos relacionados a ensaios analíticos. Possíveis etapas para iniciar e planejar um processo de gestão de riscos da qualidade podem incluir:

- definição do risco (ou oportunidade), incluindo a possível causa do evento identificado;
- coleta de informações de base sobre o impacto potencial (positivo, negativo ou como uma oportunidade);

- especificação de um cronograma, entregáveis e nível apropriado de tomada de decisão para o processo de gestão de riscos.

4.21 O laboratório deve planejar:

- ações para tratar os riscos e oportunidades identificados, que devem ser apropriadas ao impacto potencial sobre a validade dos resultados laboratoriais ou sobre qualquer atividade laboratorial (isso pode incluir a identificação e mitigação de ameaças, eliminação da fonte de risco, alteração da probabilidade de perdas ou consequências, adoção de novas práticas ou utilização de novas tecnologias);
- a integração e implementação dessas ações dentro do seu sistema de gestão;
- a avaliação da eficácia dessas ações.

4.22 O processo de identificação e tratamento de riscos e oportunidades deve ser registrado, monitorado e devidamente revisado regularmente pela alta administração durante a revisão da gestão (ver subseção 3.10).

4.23 Os riscos e oportunidades identificados e monitorados devem ser devidamente comunicados aos funcionários.

4.5 Gestão de Crises

4.24 Questões específicas estão relacionadas à garantia do funcionamento correto e eficiente do laboratório em todos os momentos, o que depende de um planejamento e orçamento adequados para obtenção dos recursos necessários (manutenção da infraestrutura e fornecimento de energia, bem como garantia da continuidade das atividades laboratoriais). O planejamento da continuidade operacional permite ao laboratório tomar medidas eficazes quando surgem problemas ou incidentes, possibilitando a gestão dessas situações e garantindo a continuidade das operações. Dessa forma, as funções essenciais do laboratório, especialmente aquelas voltadas à saúde pública, podem ser totalmente restabelecidas no menor tempo possível e com custos aceitáveis.

4.25 O laboratório deve estabelecer e documentar um sistema de prevenção e recuperação para situações de interrupção não planejada dos serviços, garantindo a segurança dos funcionários e permitindo a continuidade das atividades.

4.26 O sistema ou plano estabelecido deve ser preventivo e definido antecipadamente, de modo que os processos, ativos e funcionários sejam protegidos e possam recuperar rapidamente a funcionalidade em caso de uma interrupção significativa, como um desastre natural (incêndio, inundação ou eventos climáticos), um ataque cibernético ou uma pandemia. O plano documentado de recuperação deve incluir:

- contribuições de partes interessadas e funcionários-chave;
- a definição de atividades críticas, que determinarão os recursos essenciais, como tecnologia da informação (TI), infraestrutura e equipe essencial;
- a realização de uma análise de risco para identificar riscos que possam afetar as atividades laboratoriais e seus impactos;

- a implementação de medidas para mitigar riscos e recuperar atividades consideradas críticas para a organização, que devem ser testadas quanto à eficácia e revisadas periodicamente para garantir que a análise de risco esteja atualizada;
- sempre que possível, a definição de uma equipe de continuidade composta por membros devidamente treinados, responsáveis por estabelecer e implementar estratégias apropriadas de planejamento e recuperação, adaptando-as conforme necessário às circunstâncias em mudança.

4.27 Devem ser desenvolvidas estratégias de recuperação para TI, como a implementação de fluxos de trabalho manuais para que as atividades possam continuar enquanto os sistemas computacionais são restaurados. Deve ser definido um plano de recuperação de desastres de TI.

4.28 O laboratório deve testar o plano de continuidade operacional estabelecido, por exemplo, por meio de simulações, para confirmar sua adequação ao propósito pretendido. Evidências dos testes do plano de continuidade operacional devem ser mantidas.

4.29 Outros departamentos da organização (se aplicável) e partes interessadas devem ser informados sempre que ocorrer uma situação capaz de representar um risco à saúde pública, bem como das ações corretivas adotadas.

4.6 Gestão da Comunicação

4.30 O laboratório deve garantir que os funcionários e as partes interessadas sejam informados e estejam cientes dos resultados do monitoramento de desempenho, seja por meio da revisão da gestão (ver subseção 3.10) ou de outras ferramentas de monitoramento (ver subseção 4.3).

4.31 Um laboratório que faz parte de uma organização, como uma Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos (ANRM) ou uma empresa de fabricação, deve ter canais de comunicação definidos e estabelecidos com outras partes da organização para facilitar os processos de tomada de decisão e outros processos relevantes.

5. Recursos

5.1 Pessoal

5.1 Pessoal com a formação, treinamento, conhecimento técnico e experiência necessários para suas funções designadas deve ser empregado de forma permanente ou contratual. Os requisitos de competência para cada função devem ser documentados. O laboratório deve possuir procedimentos e critérios para a seleção e avaliação da competência do pessoal, em conformidade com o Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ).

5.2 Devem ser estabelecidas descrições de cargo para todo o pessoal envolvido em ensaios e outras atividades laboratoriais, como calibração, validação, verificação, qualificação e manutenção. O laboratório deve manter registros das competências do pessoal, incluindo sua formação, qualificações, treinamento e experiência.

5.3 O laboratório deve contar com os seguintes profissionais de gestão e técnicos:

- Um diretor de laboratório (ou gerente, chefe do laboratório ou outro título equivalente) com qualificações adequadas (graduação universitária em uma disciplina apropriada), experiência em funções de supervisão na análise farmacêutica em um laboratório de controle de qualidade, no setor regulatório ou na indústria, sendo responsável por todas as operações analíticas, organizacionais, administrativas e educacionais. Esse profissional também deve garantir que:
 - os membros da equipe do laboratório possuam competências e qualificações adequadas para suas funções e que seus cargos reflitam suas responsabilidades;
 - os procedimentos de treinamento existentes para o pessoal sejam periodicamente revisados quanto à sua adequação;
 - a gestão técnica seja adequadamente supervisionada;
 - os certificados de análise, relatórios de ensaios analíticos e outros relatórios e protocolos importantes sejam aprovados. O diretor do laboratório deve, preferencialmente, ser auxiliado por um ou mais gerentes técnicos (ou analistas seniores) com ampla experiência em análise farmacêutica em laboratório de controle de qualidade, designados para a gestão das operações analíticas e supervisão direta da equipe de analistas e técnicos.
- Um gerente da qualidade, responsável por implementar e garantir o cumprimento do sistema de gestão da qualidade (SGQ) e das atividades de controle de qualidade. O gerente da qualidade deve ser independente das atividades analíticas de rotina do laboratório, dependendo do tamanho da organização. Esse profissional organiza auditorias internas de diversas atividades laboratoriais, preferencialmente com a participação de outro membro da equipe de uma seção

diferente, conforme cronograma aprovado durante a revisão da gestão. O gerente da qualidade, com apoio dos gerentes técnicos, quando necessário, deve garantir que:

- os funcionários que operam equipamentos, instrumentos ou dispositivos específicos sejam competentes para as funções que desempenham;
 - os funcionários envolvidos em ensaios, calibrações, validações ou verificações sejam competentes para as tarefas designadas;
 - programas regulares de treinamento contínuo sejam organizados para atualizar e ampliar as habilidades de analistas e técnicos;
 - o laboratório participe regularmente de programas de ensaios de proficiência adequados e, sempre que possível, de estudos colaborativos;
 - sejam adotadas medidas apropriadas para a segurança e controle de substâncias sujeitas à regulamentação de substâncias tóxicas ou às regulamentações de controle de substâncias entorpecentes, psicotrópicas e radioativas, garantindo seu armazenamento seguro e uso supervisionado por um responsável autorizado.
- Analistas qualificados, que, preferencialmente, devem ser graduados em farmácia, química analítica ou áreas afins, possuindo conhecimento, habilidades e competências para desempenhar adequadamente as tarefas designadas por gerentes ou supervisores. Analistas qualificados e experientes, com sólido entendimento do sistema de gestão, incluindo a revisão, interpretação e emissão de resultados de ensaios, a manutenção da rastreabilidade interna e a correta implementação de ações corretivas e preventivas em resposta a problemas analíticos, também devem estar disponíveis para atuar como supervisores de laboratório.
 - Técnicos, que devem possuir diplomas concedidos por escolas técnicas ou profissionais em suas respectivas áreas, ou experiência prática suficiente para desempenhar as atividades designadas.

5.4 O pessoal em treinamento deve ser supervisionado adequadamente e avaliado ao término do treinamento. Essa avaliação deve ser completamente documentada.

5.5 O diretor do laboratório ou pessoa designada deve autorizar os funcionários a desempenhar atividades laboratoriais específicas. Somente pessoal devidamente qualificado e treinado deve ser autorizado a realizar essas atividades.

5.6 O laboratório deve possuir procedimentos e critérios para a avaliação contínua da competência do pessoal, devidamente documentados.

5.7 O laboratório deve fornecer treinamento ou requalificação aos funcionários, conforme necessário.

5.8 O laboratório deve manter uma lista ou matriz das competências de cada membro da equipe, com procedimentos documentados e critérios para a avaliação contínua das competências, incluindo:

- realização de ensaios específicos (como pH, densidade e dissolução);
- verificação e revisão de resultados;

- execução de qualificação de equipamentos analíticos;
- preparação e gerenciamento de soluções laboratoriais;
- elaboração de procedimentos operacionais padrão (quando solicitado pelo gerente da qualidade).

5.9 O diretor do laboratório ou pessoa designada é responsável por:

- encaminhamento de amostras para unidades específicas;
- aprovação de relatórios de ensaios analíticos e certificados de análise.

5.10 O pessoal qualificado designado é responsável por:

- revisão de todos os dados analíticos para garantir a validade dos resultados dos ensaios, verificando o trabalho realizado e os resultados obtidos pelo técnico ou analista;
- realização de atividades técnicas gerais que, por definição, são desempenhadas pela gestão técnica, como a revisão de documentos técnicos (por exemplo, relatórios de ensaios analíticos e certificados de análise), desde que essa atividade seja delegada;
- implementação e execução de ensaios ou técnicas analíticas específicas que exijam treinamento técnico avançado e conhecimento especializado, incluindo a verificação e revisão de dados brutos e planilhas analíticas.

5.11 O laboratório deve possuir um cronograma de treinamento adequado para os funcionários, especialmente para aqueles que atendem às necessidades técnicas e gerenciais do laboratório. As contribuições para o plano de treinamento podem ser obtidas a partir de auditorias internas, revisões da gestão, avaliações de riscos e oportunidades ou outras fontes disponíveis. Após a conclusão bem-sucedida do treinamento, os resultados da avaliação devem ser registrados, disponibilizados e incluídos na matriz de competências ou na lista mestra de qualificações.

5.2 Instalações

5.12 Os requisitos para as instalações destinadas às atividades laboratoriais devem ser documentados e garantir tamanho, construção e localização adequados.

5.13 As instalações devem ser apropriadas para acomodar as necessidades de um laboratório de ensaios farmacêuticos e minimizar os riscos à saúde dos funcionários e à qualidade dos resultados analíticos. Saídas de emergência devem estar disponíveis.

5.14 Devem ser disponibilizadas áreas apropriadas para entrada e recepção de amostras, garantindo acesso adequado para funcionários, visitantes e recebimento de materiais.

5.15 Áreas de descanso, refeitórios e sanitários devem ser separados das áreas laboratoriais.

5.16 As áreas de troca de vestuário devem ser de fácil acesso e apropriadas ao número de usuários.

5.17 As instalações de armazenamento do laboratório devem ser organizadas para garantir a armazenagem adequada de amostras, reagentes e equipamentos. Devem ser

mantidas áreas separadas para armazenamento seguro de amostras, amostras retidas, reagentes, acessórios laboratoriais e substâncias ou materiais de referência. Em geral, as instalações de armazenamento devem atender aos seguintes critérios:

- Devem ser apropriadas para armazenar amostras e reagentes sob condições adequadas de temperatura e umidade, garantindo estabilidade. Quando necessário, devem incluir armazenamento refrigerado (2–8 °C) ou congelado (–20 °C), entre outras condições específicas, e serem trancadas com segurança.
- Reagentes, substâncias de referência e amostras sujeitas a regulamentação de substâncias tóxicas ou ao controle de substâncias entorpecentes e psicotrópicas devem ser claramente identificados e armazenados separadamente em armários trancados, de acordo com a legislação nacional. Um responsável designado deve ser encarregado de sua segurança, mantendo um registro dessas substâncias e controlando seu uso.
- O responsável por cada unidade deve aceitar a responsabilidade pessoal pela segurança de qualquer reagente ou substância controlada mantida no local de trabalho. Todas as condições de armazenamento devem ser monitoradas e registradas, com acesso restrito a pessoal autorizado.
- Procedimentos de segurança apropriados devem ser rigorosamente implementados onde quer que reagentes tóxicos ou inflamáveis sejam armazenados ou utilizados.
- O laboratório deve dispor de áreas de armazenamento separadas e apropriadas para substâncias inflamáveis, ácidos e bases concentrados e fumegantes, aminas voláteis, reagentes formadores de peróxidos e materiais auto-inflamáveis, como sódio e potássio metálicos.
- Pequenas quantidades de ácidos, bases e solventes podem ser mantidas dentro do laboratório.
- Os gases podem ser provenientes de geradores instalados ou cilindros armazenados em áreas externas bem ventiladas, preferencialmente isoladas do prédio principal. Sempre que possível, deve-se evitar o uso de cilindros de gás dentro do laboratório. Caso estejam presentes, devem ser fixados de forma segura. Recomenda-se a instalação de geradores de gás.

5.18 O laboratório deve estar equipado com instrumentos e equipamentos adequados, incluindo bancadas, estações de trabalho e capelas de exaustão. Devem estar disponíveis salas separadas para instrumentos específicos, conforme necessário para o desempenho dos métodos ou para evitar contaminação cruzada. Equipamentos de segurança devem estar disponíveis em locais apropriados, e medidas devem ser adotadas para garantir a limpeza e organização do ambiente.

5.19 Áreas de pesagem devem estar localizadas em locais com controle adequado das condições ambientais, incluindo temperatura e umidade.

5.20 Quando necessário, a preparação e análise de substâncias citotóxicas e genotóxicas devem ser realizadas em uma sala equipada com dispositivos apropriados,

como isoladores e bancadas de fluxo laminar, para manuseio, pesagem e manipulação dessas substâncias. Devem estar em vigor procedimentos adequados para evitar a exposição e contaminação dos funcionários, incluindo o uso de aventais, máscaras apropriadas, óculos de proteção e luvas resistentes.

5.21 Devem ser disponibilizadas instalações de arquivo para garantir o armazenamento seguro e a recuperação de documentos. O projeto e as condições do arquivo devem proteger os conteúdos contra deterioração.

- Os registros devem ser armazenados em uma sala segura, com acesso restrito a pessoal autorizado.
- Os registros eletrônicos devem ser preservados, e cópias duplicadas devem ser armazenadas em um local externo, como em um servidor externo ou na nuvem.

5.22 As condições ambientais, incluindo iluminação, fontes de energia, temperatura, umidade e pressão do ar, devem ser apropriadas às funções e operações realizadas em cada local do laboratório. As condições específicas que requerem controle e monitoramento devem ser definidas com base nas necessidades das atividades laboratoriais. O laboratório deve garantir que essas condições sejam monitoradas, controladas e devidamente documentadas.

5.23 Devem existir procedimentos para a remoção segura de resíduos, em conformidade com as normas ambientais locais, incluindo resíduos tóxicos (químicos e biológicos), reagentes, amostras, solventes e filtros de ar.

5.3 Equipamentos, Instrumentos e Outros Dispositivos

5.24 O laboratório deve possuir os aparelhos, equipamentos, instrumentos ou sistemas instrumentais necessários para a realização correta dos ensaios e atividades relacionadas às análises farmacopeicas (equipamentos analíticos).

5.25 Uma lista de equipamentos considerados adequados pelo Comitê de Especialistas para um laboratório de controle de qualidade farmacêutica de primeiro estágio ou porte médio está disponível no Apêndice 1.

5.26 Todos os equipamentos, incluindo seus módulos e acessórios, devem ser identificados de forma única, incluindo:

- nome do fabricante, nome do equipamento, modelo e número de série;
- qualquer número de identificação atribuído pelo laboratório;
- localização do equipamento, quando aplicável;
- manuais de instruções do fabricante, se disponíveis, ou indicação do local onde podem ser encontrados;
- versão e data de requalificação prevista para qualquer hardware, firmware e software de computador.

5.27 Todos os equipamentos analíticos devem estar adequados para seu propósito pretendido, o que deve ser demonstrado por meio da qualificação de equipamentos (QE), que inclui: qualificação de projeto (DQ), qualificação de instalação (IQ), qualificação operacional (OQ) e qualificação de desempenho (PQ).

5.28 Todas as quatro etapas da QE devem ser aplicadas à aquisição de novos equipamentos. Em caso de modificações significativas, as etapas de DQ e IQ podem precisar ser repetidas (ver subseção 3.4). Os aspectos de PQ e OQ devem ser realizados ao longo de todo o ciclo de vida do equipamento.

5.29 A QE deve estar em conformidade, prioritariamente, com os requisitos farmacopeicos e abordar o propósito pretendido, seguindo as recomendações do fabricante.

5.30 O laboratório é o responsável final pela QE. Para equipamentos complexos, o laboratório pode utilizar serviços especializados.

5.31 O laboratório deve garantir que o processo de QE atenda aos requisitos regulatórios e que os processos de qualificação sejam seguidos e respaldados por dados completos, válidos e documentados.

5.32 Na fase de aquisição de equipamentos, o laboratório deve elaborar um documento de especificação de requisitos do usuário para cada equipamento e exigir que o fornecedor forneça documentação, ferramentas e serviços para apoiar a QE. Isso inclui instruções claras e detalhes sobre os testes necessários para demonstrar o desempenho satisfatório, realizados pelo laboratório, pelo fornecedor ou por um prestador de serviços externo. O laboratório deve supervisionar tais testes, garantindo que os protocolos de qualificação sejam seguidos e suportados por dados completos e documentados. Além disso, deve assegurar que o fornecedor ou prestador de serviços externo ofereça treinamento, manutenção, reparo e suporte à instalação.

5.33 O laboratório deve estabelecer uma política de manutenção dos equipamentos, incluindo calibração e qualificação. Para cada tipo de equipamento analítico, deve-se descrever claramente:

- a periodicidade dos serviços de manutenção;
- os eventos que exigem manutenção ou calibração.

5.34 Deve haver um plano ou matriz de QE para fornecer uma visão geral clara dos equipamentos submetidos a intervenções, quando essas intervenções ocorrerão e se serão realizadas por pessoal interno ou prestadores de serviços externos. O laboratório deve acompanhar todas as intervenções realizadas e seus respectivos prazos, principalmente em casos de desvios significativos do cronograma estabelecido (ver subseção 3.7).

5.35 Deve ser estabelecido um cronograma de manutenção preventiva dentro do plano de qualificação e manutenção de equipamentos. As atividades do plano podem ser realizadas pelo próprio laboratório ou por uma organização competente e devem ser seguidas por testes adequados de QE.

5.36 Todos os equipamentos analíticos que necessitem de qualificação, calibração ou manutenção devem ser rotulados, codificados ou identificados de outra forma para indicar o status e a data programada para a ação aplicável.

5.37 Todas as calibrações ou qualificações de equipamentos devem, quando relevante e possível, ser rastreáveis a uma referência apropriada, como materiais de referência

certificados ou normas nacionais ou internacionais aplicáveis, como o Sistema Internacional de Unidades (SI).

5.38 O laboratório deve garantir que um processo de controle de mudanças seja aplicado para orientar a avaliação, execução, documentação e aprovação de quaisquer modificações nos equipamentos analíticos. O pessoal qualificado designado deve avaliar os impactos de quaisquer mudanças e determinar se são necessárias atividades de requalificação.

5.39 As modificações que exigem requalificação apropriada dos equipamentos analíticos incluem:

- movimentação ou realocação do equipamento;
- interrupção no fornecimento de serviços ou utilidades;
- reparos ou manutenções (incluindo manutenção preventiva);
- modificações no equipamento;
- mudança na finalidade ou no uso do equipamento;
- obtenção de resultados analíticos suspeitos que, após investigação, indiquem que o equipamento analítico não atende aos requisitos de QE.

5.40 Equipamentos analíticos que apresentem defeito ou estejam fora dos limites especificados devem ser retirados de uso e devidamente rotulados ou sinalizados. O equipamento não deve ser utilizado até que tenha sido reparado e requalificado.

5.41 Cada etapa do processo de qualificação envolve:

- a preparação de um plano de qualificação definindo o escopo da qualificação (por exemplo, os testes a serem realizados e seus critérios de aceitação, podendo ser combinados com o protocolo de qualificação);
- a implementação do plano, garantindo que os resultados dos testes sejam registrados no momento da realização;
- a emissão de um relatório (e, se necessário, um certificado) documentando os resultados da QE.

5.42 Devem ser estabelecidos procedimentos operacionais padrão específicos para a manutenção e qualificação regular dos equipamentos analíticos. O pessoal autorizado e responsável por cada operação deve ser claramente definido.

5.43 A documentação da QE deve atender, no mínimo, aos seguintes requisitos:

- definir claramente as pessoas responsáveis pela realização dos testes necessários para manutenção, calibração e QE;
- fornecer detalhes de cada verificação e teste a serem realizados, com especificação e critérios de aceitação;
- incluir informações suficientes sobre os procedimentos e materiais necessários para realizar cada verificação e teste;
- registrar a data da execução dos testes de QE e o resultado da qualificação para cada verificação ou teste;
- indicar o motivo da qualificação (por exemplo, instalação de novo equipamento, manutenção de rotina ou falha do equipamento);

- fornecer instruções claras sobre as ações a serem tomadas em caso de falha em um teste ou na qualificação;
- estabelecer as circunstâncias que exigem requalificação do equipamento (por exemplo, após reparos, manutenção ou recalibração);
- incluir o nome e assinatura da pessoa que realizou os testes, bem como do gerente da qualidade ou profissional qualificado designado para autorizar a conclusão da qualificação.

5.44 Deve-se manter registros dos equipamentos para:

- identificar os módulos individuais e acessórios que compõem o equipamento;
- registrar o histórico completo do equipamento (incluindo a qualificação inicial e sua entrada em operação);
- registrar as datas das manutenções, calibrações e qualificações realizadas, bem como as próximas programadas.

5.45 O software utilizado pelo laboratório deve ser devidamente validado, preferencialmente no momento do desenvolvimento. Caso o laboratório não tenha controle sobre o desenvolvimento do software, pode ser aceita a certificação de validação do fabricante, garantindo conformidade com os requisitos do setor farmacêutico.

5.46 O nível de validação do software é determinado por sua função. É comum distinguir entre:

- firmware (sem acesso do usuário);
- software utilizado para controle de equipamentos, aquisição e processamento de dados.

Recomendações adicionais sobre qualificação de equipamentos podem ser encontradas na literatura técnica disponível (6, 14–17).

5.4 Reagentes e Materiais

5.47 Os reagentes e produtos químicos, incluindo solventes e materiais utilizados em ensaios e testes, devem possuir qualidade apropriada e ser adequados para o uso pretendido.

5.48 Reagentes comerciais devem ser adquiridos apenas de fornecedores qualificados, verificados e aprovados.

5.49 Reagentes provenientes de fornecedores externos devem ser acompanhados pelo certificado de análise e pela ficha de segurança, quando aplicável.

5.50 A gestão dos reagentes deve abranger todo o seu ciclo de vida, desde a aquisição e preparação (quando aplicável) até o uso e descarte, devendo ser regida por um procedimento operacional padrão.

5.51 Os seguintes pontos principais devem ser considerados no ciclo de vida dos reagentes:

- Tipo de reagentes e qualidade, de acordo com sua aplicação;
- Seleção do fornecedor;

- Verificação dos reagentes no momento do recebimento;
- Rotulagem adequada dos reagentes (evitando uso indevido ou identificação incorreta);
- Condições de armazenamento;
- Garantia de que o reagente não esteja comprometido antes do uso;
- Verificação das datas de validade antes do uso (não é necessário documentar essa verificação);
- Documentação do uso dos reagentes em análises, garantindo rastreabilidade ao menos até o número do lote e a data de validade;
- Descarte adequado do reagente.

5.52 A verificação deve incluir uma parte administrativa (checagem documentada da nota fiscal, guia de remessa e integridade do recipiente, incluindo temperatura de armazenamento) e uma parte científica (checagem documentada da qualidade real do reagente conforme indicado no rótulo ou no certificado, comparado à qualidade solicitada). Testes internos específicos podem ser exigidos para alguns reagentes.

5.53 Para reagentes adquiridos em seus recipientes originais e reagentes transferidos para outros recipientes, a verificação no momento do recebimento deve ser realizada.

5.54 O nível de detalhe da verificação deve ser determinado pelo laboratório, salvo exigências específicas.

5.55 As informações de rotulagem de todos os tipos de reagentes devem estar indicadas no recipiente ou em uma folha informativa, registro ou sistema LIMS (ou equivalente), incluindo:

- Nome da substância ou reagente;
- Data de recebimento e data de abertura do recipiente (ou data de preparação);
- Data de validade (ou data de reavaliação, se justificada);
- Condições de armazenamento e, se aplicável, medidas de proteção específicas (como proteção contra calor, luz ou atmosfera);
- Concentração ou pureza do reagente, se aplicável;
- Códigos de perigo e precaução.

5.56 Para reagentes adquiridos em seus recipientes originais, as seguintes informações adicionais devem constar no rótulo:

- Fabricante, fornecedor, marca e referência da substância;
- Número do lote;
- Identificação: quando o mesmo lote for distribuído em vários recipientes, deve-se indicar a identificação apropriada (por exemplo, frasco 1, 2, 3);
- Nome ou iniciais da pessoa que abriu o recipiente.

5.57 Para reagentes adquiridos e transferidos para outro recipiente, as seguintes informações adicionais devem constar no rótulo:

- Nome ou iniciais da pessoa que transferiu o reagente;
- Número do lote;
- Data da transferência;

- Identificação: quando houver transferência para vários frascos (alíquotas), deve-se indicar a identificação apropriada (por exemplo, frasco 1, 2, 3).

5.58 Os reagentes preparados internamente (soluções reagentes preparadas no laboratório) devem conter as seguintes informações no rótulo:

- Nome ou iniciais da pessoa que preparou o reagente;
- Data de preparação e período de validade;
- Nome, referência, número do lote e quantidade dos reagentes utilizados na preparação (pode ser substituído por uma referência, como um número de projeto);
- Título (ou concentração ou fator de padronização);
- Data da determinação do título e período de validade, baseado na gestão de riscos e em princípios científicos sólidos;
- Nome ou iniciais da pessoa que determinou o título.

5.59 Para a água produzida pelo laboratório, a rotulagem deve conter:

- Nome ou iniciais da pessoa que dispensou a água e data de dispensação;
- Se mais de um equipamento de produção estiver disponível, a identidade do equipamento utilizado deve ser documentada.

5.60 Para soluções volumétricas, a rotulagem deve conter:

- Nome ou iniciais da pessoa que preparou a solução;
- Data de preparação e período de validade;
- Nome dos reagentes utilizados na preparação;
- Título (ou concentração ou fator de padronização);
- Data da determinação do título e período de validade, baseado na gestão de riscos e em princípios científicos sólidos;
- Nome ou iniciais da pessoa que determinou o título.

5.61 Para a preparação de soluções reagentes no laboratório:

- A responsabilidade por essa atividade deve ser claramente definida na matriz de qualificação ou na descrição de função do membro da equipe designado;
- Devem ser utilizados procedimentos operacionais padrão que cubram todo o ciclo de vida do uso de reagentes no laboratório e estejam em conformidade com as farmacopeias publicadas ou outras normas apropriadas (18);
- Devem ser mantidos registros da preparação das soluções reagentes e da padronização das soluções volumétricas.

5.62 Para o transporte e subdivisão de reagentes:

- Sempre que possível, os reagentes devem ser transportados em seus recipientes originais;
- Quando a subdivisão for necessária, devem ser utilizados recipientes limpos adequados e devidamente rotulados.

5.63 Todos os recipientes de reagentes devem ser inspecionados visualmente para garantir que os selos estejam intactos, tanto quando forem entregues ao almoxarifado

quanto quando forem distribuídos às unidades. Recipientes que apresentarem sinais de violação devem ser rejeitados.

5.64 Deve-se utilizar o grau apropriado de água para um teste específico, conforme descrito nas farmacopeias ou em testes aprovados.

5.65 A qualidade da água deve ser verificada regularmente para garantir que o grau requerido esteja em conformidade com a especificação apropriada.

5.66 Os reagentes devem ser armazenados sob condições adequadas de armazenamento (temperatura, ventilação, risco de incêndio) e devidamente organizados (limpos, segregados, identificados corretamente).

5.67 Um membro da equipe designado, treinado no manuseio seguro de produtos químicos, deve ser responsável pelas instalações de armazenamento e pelo inventário, além de monitorar as datas de validade dos produtos químicos e reagentes (18).

5.68 A política de prazo de validade deve ser documentada pelo laboratório como parte dos procedimentos operacionais padrão.

5.69 A data de validade (antes da abertura) fornecida pelo fabricante deve ser considerada válida. Nos seguintes casos, o laboratório deve determinar uma data de validade adequada e justificar sua atribuição:

- Quando o fornecedor não fornecer uma data de validade;
- Quando, após abertura ou transferência, condições ambientais (como exposição ao ar ou umidade) ou processos adicionais (como a dissolução de um material liofilizado) afetarem a qualidade do reagente.

5.70 A data de validade pode ser prorrogada desde que haja justificativas científicas documentadas, por exemplo, no caso de reagentes vencidos que ainda possam ser utilizados para finalidades específicas. Neste caso, o recipiente deve ser devidamente re-etiquetado.

5.71 Os reagentes devem ser descartados adequadamente quando a data de validade expirar ou quando não forem mais necessários.

5.72 O descarte pode ser realizado em intervalos definidos ou quando a data de validade for verificada antes do uso potencial, conforme aplicável.

5.73 O descarte dos reagentes deve ser realizado de forma apropriada, segura e em conformidade com os requisitos legais.

5.5 Substâncias de Referência e Materiais de Referência

5.74 As substâncias de referência são necessárias para garantir um controle de qualidade adequado dos produtos farmacêuticos.

5.75 As substâncias de referência farmacopeicas devem ser utilizadas sempre que disponíveis e apropriadas para a análise. Caso contrário:

- Um Laboratório Nacional de Controle de Qualidade (LNCQ) deve utilizar substâncias de referência de uma fonte comercial confiável ou fornecidas pelo fabricante do produto farmacêutico aprovado pela autoridade nacional de licenciamento de medicamentos e utilizadas para o teste de uma amostra. O uso

de substâncias de referência secundárias por um LNCQ não é recomendado quando substâncias de referência primárias estão disponíveis e são adequadas para o uso pretendido.

- O laboratório do fabricante deve estabelecer substâncias de referência primárias. Ele pode estabelecer substâncias de referência secundárias (trabalho) rastreáveis às substâncias de referência primárias para uso em análises de rotina, desde que a rastreabilidade metrológica seja garantida para o valor da propriedade em questão. As substâncias de referência farmacopeicas são consideradas substâncias de referência primárias contra as quais substâncias de referência secundárias (trabalho) podem ser calibradas.

5.76 Um membro designado da equipe deve ser responsável pelo controle das substâncias de referência e dos materiais de referência.

5.77 Um número de identificação deve ser atribuído a todas as substâncias de referência e materiais de referência. O laboratório pode excluir substâncias de referência farmacopeicas desse sistema de identificação, pois são totalmente rastreáveis pelo número de referência farmacopeica e pelo número do lote ou série.

- Um novo número de identificação deve ser atribuído a cada novo lote.
- Esse número deve ser marcado em cada frasco da substância de referência.
- O número de identificação, juntamente com a declaração de validade, deve ser mencionado na planilha analítica sempre que a substância de referência for utilizada.

5.78 Deve ser mantido um registro de todas as substâncias de referência e materiais de referência, contendo as seguintes informações:

- Número de identificação da substância ou material;
- Descrição precisa da substância ou material;
- Fonte;
- Data de recebimento;
- Designação do lote ou outro código de identificação;
- Uso pretendido da substância ou material de referência;
- Localização de armazenamento no laboratório e quaisquer condições especiais de armazenamento;
- Outras informações necessárias (como os resultados de inspeções visuais);
- Data de validade ou data de reavaliação (se aplicável) e data de uso válida;
- Certificado ou folheto de uma substância de referência farmacopeica e de um material de referência certificado que indique o uso, o conteúdo atribuído, se aplicável, e seu status (validade);
- No caso de substâncias de referência secundárias ou materiais de referência certificados, o certificado de calibração ou análise;
- Um arquivo (físico ou eletrônico) deve ser mantido com todas as informações sobre as propriedades de cada substância de referência, incluindo as fichas de segurança.

5.79 O uso pretendido, a data de validade ou a data de reavaliação das substâncias de referência e dos materiais de referência utilizados no laboratório devem ser confirmados antes do uso, e as informações correspondentes devem ser incluídas no relatório de ensaio. O uso de substâncias de referência farmacopeicas para fins distintos dos especificados na farmacopeia não é recomendado e fica a critério do usuário, baseado em uma avaliação de risco.

5.80 Substâncias de referência preparadas e armazenadas no laboratório devem ser reavaliadas em intervalos regulares para garantir que não ocorreu deterioração. O intervalo para reavaliação depende de vários fatores, incluindo a estabilidade da substância, as condições de armazenamento, o tipo de recipiente (para uso único ou múltiplo) e a frequência de abertura do recipiente. Se um resultado não conforme for obtido na reavaliação de uma substância de referência, uma verificação retrospectiva dos testes realizados utilizando essa substância deve ser conduzida. Para a avaliação dos resultados da verificação retrospectiva e consideração de possíveis ações corretivas, deve ser aplicada uma análise de risco.

5.81 Informações mais detalhadas sobre o manuseio, armazenamento e reavaliação das substâncias de referência estabelecidas pelo laboratório estão disponíveis nas Diretrizes Gerais da OMS para o Estabelecimento, Manutenção e Distribuição de Substâncias Químicas de Referência (19).

6. Atividades Técnicas

6.1 Amostragem

6.1 Se o laboratório for responsável pela amostragem de produtos farmacêuticos para testes subsequentes, um procedimento operacional padrão deve ser estabelecido, incluindo um plano de amostragem reconhecido para garantir que uma amostra representativa seja obtida, bem como medidas para garantir a eficácia da cadeia de custódia.

6.2 O laboratório deve possuir um plano de amostragem quando realizar a coleta de substâncias, materiais ou produtos para testes ou calibrações subsequentes. O método de amostragem deve abordar os fatores que precisam ser controlados para garantir a validade dos resultados subsequentes. O plano e o método de amostragem devem estar disponíveis no local onde a amostragem é realizada. Sempre que possível, os planos de amostragem devem ser baseados em métodos estatísticos apropriados.

6.3 O laboratório deve manter registros dos dados de amostragem que façam parte dos testes realizados. Esses registros devem incluir, quando aplicável:

- Referência ao método de amostragem utilizado;
- Data e horário da amostragem;
- Dados para identificação e descrição da amostra (por exemplo, quantidade, nome, número e correspondência com o recipiente de onde foi retirada, quando aplicável);
- Identificação do pessoal responsável pela amostragem;
- Identificação dos instrumentos utilizados para a amostragem;
- Condições ambientais ou de transporte;
- Diagramas ou outros meios equivalentes para identificar a localização da amostragem, quando apropriado;
- Desvios, acréscimos ou exclusões em relação ao método e plano de amostragem.

6.4 Informações adicionais podem ser encontradas nas diretrizes da OMS para amostragem de produtos farmacêuticos e materiais relacionados (20) e nas orientações da OMS sobre testes de medicamentos suspeitos de falsificação (21).

6.2 Amostras Recebidas

6.5 Os parágrafos 6.6 e 6.7 são aplicáveis a Laboratórios Nacionais de Controle da Qualidade (LNQCs). O princípio das quatro perguntas fundamentais (quem, o quê, quando e onde) deve ser aplicado. A cadeia de custódia de cada amostra deve ser registrada.

6.6 As amostras recebidas por um laboratório podem ser destinadas a testes de conformidade ou testes investigativos.

- Amostras para testes de conformidade incluem amostras rotineiras para controle ou amostras enviadas em conexão com um processo de autorização de

comercialização. A colaboração estreita com os fornecedores das amostras é essencial. Em particular, a quantidade de uma amostra deve ser suficiente para possibilitar, se necessário, a realização de testes replicados e a retenção de parte da amostra.

- Amostras para testes investigativos incluem produtos farmacêuticos suspeitos, ilegais, falsificados ou com suspeita de não conformidade com os padrões de qualidade (21). Devem estar em vigor procedimentos bem documentados de triagem, bem como procedimentos analíticos confirmatórios para verificar a identidade da substância ou dos ingredientes. Caso seja necessária uma estimativa do teor de um ingrediente identificado, deve-se aplicar um procedimento analítico quantitativo apropriado. O valor obtido pode ser reportado com uma indicação da incerteza da medição, especialmente em casos de resultados limítrofes.

6.7 É comum que uma amostra seja dividida em três porções aproximadamente iguais para envio ao laboratório: uma para testes imediatos, a segunda para confirmação dos testes e a terceira para retenção em caso de disputa. É importante garantir que a amostra seja grande o suficiente para permitir a realização de testes replicados, se necessário, e assegurar que, no caso de testes microbiológicos, seja fornecido um recipiente separado para análise.

6.8 Deve ser preenchido um formulário padrão de solicitação de testes para cada amostra enviada ao laboratório. No caso de laboratórios de fabricantes de produtos farmacêuticos, os requisitos podem estar especificados nas instruções mestre de produção.

6.9 O formulário de solicitação de teste deve conter as seguintes informações:

- Nome da pessoa ou instituição que forneceu a amostra e data de recebimento;
- Origem do material;
- Descrição completa da amostra, incluindo composição declarada, Denominação Comum Internacional (DCI) e nomes comerciais (se disponíveis e relevantes);
- Embalagem e recipiente;
- Forma farmacêutica, concentração ou dosagem, nome do fabricante e número do lote ou partida (se disponível);
- Tamanho da amostra;
- Motivo da solicitação da análise;
- Data da amostragem;
- Tamanho do lote do qual foi retirada (se aplicável);
- Data de validade ou data de reavaliação, se conhecida;
- Documentos de referência e especificações a serem usadas no teste;
- Registro de quaisquer observações adicionais (por exemplo, discrepâncias encontradas ou possíveis riscos associados);
- Condições de armazenamento requeridas.

6.10 O laboratório deve revisar a solicitação de teste para garantir que:

- A quantidade da amostra seja suficiente para os testes solicitados;
- O laboratório possua a capacidade técnica e os recursos necessários para realizar os testes analíticos apropriados, conforme previamente definido;
- Os testes ou métodos disponíveis sejam adequados para atender aos requisitos do solicitante.

6.11 Qualquer questão relacionada à solicitação deve ser resolvida com o responsável pelo pedido antes do início dos testes, e um registro da revisão deve ser mantido. Caso o laboratório seja responsável por decidir quais amostras devem ser testadas, o formulário de solicitação de teste deve ser adaptado conforme necessário.

6.12 Cada amostra e a documentação associada (por exemplo, a solicitação de teste) devem receber um número de registro único. Devem ser atribuídos números distintos para solicitações que envolvam dois ou mais medicamentos, diferentes formas farmacêuticas, lotes distintos do mesmo medicamento ou diferentes fontes do mesmo lote.

6.13 Uma etiqueta contendo o número de registro único deve ser afixada em cada recipiente da amostra. Deve-se tomar cuidado para não cobrir outras marcações ou inscrições relevantes.

6.14 Um registro deve ser mantido, contendo as seguintes informações:

- Número de registro da amostra;
- Data de recebimento;
- Unidade específica para a qual a amostra será encaminhada para análise.

6.15 O pessoal do laboratório deve realizar uma inspeção visual da amostra recebida para garantir que a rotulagem esteja de acordo com as informações contidas na solicitação de teste. Os achados devem ser registrados, datados e assinados. Caso sejam encontradas discrepâncias ou se a amostra estiver claramente danificada, isso deve ser registrado imediatamente no formulário de solicitação de teste. Qualquer dúvida deve ser encaminhada imediatamente ao fornecedor da amostra.

6.16 Antes da realização dos testes, a amostra retida e quaisquer porções remanescentes da amostra após a execução de todos os testes requeridos devem ser armazenadas adequadamente.

6.17 A unidade específica para a qual a amostra será enviada para teste deve ser determinada pelo diretor do laboratório ou pessoa designada.

6.18 Solicitações de análise podem ser aceitas verbalmente apenas em situações de emergência. Todos os detalhes devem ser imediatamente registrados, enquanto se aguarda a confirmação formal por escrito.

6.19 A menos que seja utilizado um sistema informatizado, cópias ou duplicatas de toda a documentação devem acompanhar cada amostra numerada ao ser enviada para a unidade específica. Isso é necessário para verificar a identificação, a origem e a finalidade da amostra durante as atividades de recebimento e testes, bem como qualquer informação adicional relevante.

6.20 Os testes devem ser realizados conforme descrito na Seção 6.5.

6.3 Seleção, validação e verificação de procedimentos analíticos

6.21 Os procedimentos analíticos a serem utilizados nos testes – seja para testes de conformidade ou testes investigativos – devem ser selecionados pelo laboratório antes do início da análise.

6.22 Todos os procedimentos analíticos empregados para testes devem ser adequados para o uso pretendido. Quando uma substância ou produto não farmacopeico for analisado, é preferível aplicar os métodos aprovados pelo fabricante; caso contrário, a validação do método a ser empregado deve ser realizada (6), o que também serve para estabelecer critérios de aceitação para os testes de adequação do sistema que serão empregados posteriormente para a verificação do procedimento analítico antes da análise.

6.23 Para testes investigativos, devem estar disponíveis procedimentos de triagem bem documentados, bem como procedimentos analíticos confirmatórios para verificar a identidade da substância ou dos ingredientes. Se for necessária uma estimativa do teor de um ingrediente identificado, um procedimento analítico quantitativo apropriado deve ser aplicado. O valor obtido deve ser relatado com uma indicação da incerteza da medição, se necessário, especialmente no caso de resultados de teste no limite da especificação.

6.24 A validação deve ser realizada de acordo com um protocolo de validação aprovado, que inclua características de desempenho analítico a serem verificadas para vários tipos de procedimentos analíticos. As características típicas a serem consideradas estão listadas na Tabela A4.1 (na fase de desenvolvimento de um procedimento analítico, a robustez, como a capacidade do procedimento de fornecer resultados de precisão e exatidão aceitáveis sob diversas condições, também deve ser considerada). Os resultados devem ser documentados no relatório de validação. Alguns fabricantes farmacêuticos de grande escala controlam a produção de produtos aplicando testes de liberação em tempo real no local de produção, utilizando tecnologia analítica de processo. Essa tecnologia deve ser validada para garantir que o produto atenda às especificações ao longo do ciclo de produção e tenha sido aprovada pela autoridade reguladora competente.

Tabela A4.1

Características a serem consideradas durante a validação de procedimentos analíticos

Tipo de procedimento analítico	Identificação	Testagem de impurezas		Ensaio
Características		Testes quantitativos	Testes de limites	Conteúdo/potência de dissolução (somente medições)
Exatidão	-	+	-	+
Precisão				+
Repetibilidade	-	+	-	+
Intermediária	-	+ ^a	-	+
Precisão				+
Especificidade	+	+	+	+
Limite de detecção	-	- ^b	+	-
Limite de quantificação	-	+	-	-
Linearidade	-	+	-	+
Faixa	-	+	-	+

– Característica normalmente não avaliada; + característica que normalmente deve ser avaliada.

a Nos casos em que um estudo de reprodutibilidade foi realizado, a precisão intermediária não é necessária.

b Pode ser necessário em alguns casos.

6.25 Os procedimentos farmacopeicos e aqueles aprovados pela autoridade regulatória podem ser considerados validados para o uso descrito na monografia. Se a validação não for necessária, a verificação do método deve ser realizada de acordo com um protocolo ou procedimento aprovado para demonstrar que o laboratório pode executar com sucesso o método e que o procedimento farmacopeico utilizado é adequado para a amostra em análise. O laboratório deve, em particular, confirmar que:

- para um produto farmacêutico acabado, não há interferências provenientes dos excipientes presentes;
- para um insumo farmacêutico ativo (IFA), as impurezas originadas da rota de síntese são adequadamente diferenciadas;
- os requisitos de adequação do sistema são atendidos;
- o limite de relato para substâncias relacionadas é cumprido;
- a exatidão e a precisão do procedimento estão dentro dos limites predefinidos.

6.26 Se o método farmacopeico for adaptado para um novo propósito diferente do descrito na farmacopeia, ele deve ser validado para tal uso. Da mesma forma, o processo de preparo da amostra deve ser criticamente avaliado quanto à necessidade de validação.

6.27 Testes de adequação do sistema devem ser realizados antes e durante toda a análise das amostras para garantir que o sistema analítico completo (incluindo o instrumento, reagentes, colunas e analistas) seja continuamente adequado para a aplicação pretendida.

6.28 A verificação não é necessária para métodos farmacopeicos básicos, como determinação de cor da solução, medição de pH e métodos químicos úmidos. No entanto, os requisitos estabelecidos nos capítulos gerais correspondentes devem ser sempre cumpridos para garantir a adequação ao uso pretendido.

6.29 Se for necessária a verificação do método, mas os resultados obtidos não atenderem aos critérios de aceitação analítica, então esses resultados devem ser considerados como trabalho não conforme (ver subseção 6.11).

6.30 Uma mudança significativa no procedimento analítico, na composição do produto testado ou na síntese do IFA deve exigir a revalidação (ou reavaliação) do procedimento farmacopeico ou do procedimento analítico aprovado pela autoridade regulatória.

6.31 O desempenho dos procedimentos analíticos deve ser monitorado ao longo de todo o seu ciclo de vida.

6.32 Orientações adicionais sobre a validação de procedimentos analíticos estão disponíveis nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) da OMS: Diretrizes sobre Validação (6).

6.4 Registros Técnicos

6.33 A planilha analítica, ou qualquer outro documento adequado, é um documento interno utilizado pelo analista para registrar informações sobre a amostra, o procedimento de teste, reagentes, padrões, materiais, cálculos e os resultados da análise. Ela inclui todos os dados brutos obtidos na análise. Um sistema eletrônico, como um LIMS, também pode ser utilizado.

6.34 A planilha analítica fornece evidências documentais para confirmar se a amostra analisada está em conformidade com os requisitos ou para sustentar um resultado fora de especificação (OOS).

6.35 Uma planilha analítica única deve ser utilizada para cada amostra numerada ou grupo de amostras.

6.36 Planilhas analíticas completas de diferentes unidades relacionadas à mesma amostra devem ser consolidadas.

6.37 A planilha analítica deve conter as seguintes informações:

- número de registro da amostra;
- numeração das páginas, incluindo o total de páginas (incluindo anexos);
- data da solicitação do teste;
- datas de início e conclusão da análise;
- nome e assinatura do analista;
- descrição da amostra recebida;

- referências às especificações e descrição completa dos métodos de teste utilizados para análise da amostra, incluindo os limites, se aplicável; como alternativa, pode ser fornecida uma referência rastreável ao método de teste;
- identificação do equipamento utilizado nos testes;
- substâncias de referência utilizadas (incluindo o fornecedor, número do lote, potência ou teor);
- resultados do teste de adequação do sistema, se aplicável, bem como quaisquer critérios de aceitação analítica;
- identificação dos reagentes, solventes e colunas (se aplicável) empregados;
- resultados obtidos, incluindo aqueles provenientes de outra seção analítica interna ou de um laboratório externo, se aplicável;
- interpretação dos resultados e conclusões finais (se a amostra está em conformidade ou não com as especificações), aprovadas e assinadas por pessoal qualificado designado;
- comentários adicionais, por exemplo, qualquer desvio de um procedimento prescrito, que deve ser aprovado e relatado ou tratado como trabalho não conforme (ver subseção 6.11), ou se a amostra foi encaminhada para outra unidade ou laboratório contratado para uma análise específica, incluindo as datas de envio e recebimento do resultado.

6.38 Todos os valores obtidos em cada teste, incluindo resultados de branco, devem ser imediatamente registrados na planilha analítica, e todos os dados gráficos, sejam eles obtidos por instrumentos de registro ou plotados manualmente, devem ser anexados ou rastreáveis a um arquivo eletrônico ou documento.

6.39 A planilha analítica completa deve ser assinada pelo analista responsável e revisada e aprovada por pessoal qualificado designado (em formato físico ou eletrônico). Cálculos e transferências de dados devem ser verificados de maneira apropriada e sistemática ou controlados por um sistema eletrônico validado.

6.40 Quaisquer alterações feitas nos registros originais, seja em formato físico ou eletrônico, devem ser rastreáveis para indicar o que foi alterado, quem foi responsável, quando foi realizado e por quê. A exclusão de dados não é aceitável.

6.41 Quando um erro for cometido em uma planilha analítica ou quando dados ou textos precisarem ser corrigidos, a alteração deve ser rastreável.

6.42 A planilha analítica e todos os anexos, incluindo cálculos e registros de análises instrumentais, devem ser arquivados juntamente com a especificação (4).

6.43 Recomendações detalhadas são fornecidas na Diretriz da OMS sobre Integridade de Dados (4) e devem ser implementadas.

6.5 Testes

6.44 A testagem de amostras de produção provenientes de fabricantes farmacêuticos pode ser realizada inteiramente no laboratório ou, para alguns fabricantes com alta produção, como uma combinação de controles em processo (como no caso da liberação

em tempo real – *real-time release testing*), utilizando tecnologia analítica de processos (*process analytical technology*), e testes laboratoriais. Amostras para teste laboratorial são coletadas e analisadas ao longo do processo produtivo e testadas o mais rápido possível. Amostras recebidas por um Laboratório Nacional de Controle da Qualidade (LNQC) devem ser armazenadas de forma adequada antes de serem incluídas no plano de trabalho do laboratório.

6.45 Fabricantes farmacêuticos aplicam métodos de teste aprovados pela autoridade reguladora de medicamentos, enquanto os LNCs aplicam, sempre que disponíveis, monografias da farmacopeia apropriada ao testar a conformidade com a especificação. Caso contrário, são aplicados os métodos de teste aprovados pelo fabricante.

6.46 A amostra deve ser armazenada de forma apropriada em uma instalação dedicada ao armazenamento de amostras, dentro de um ambiente controlado, até que o teste possa ser realizado conforme o plano de trabalho do laboratório.

6.47 Quando um método de teste incluído na especificação não estiver no escopo do laboratório, a amostra pode ser enviada para um laboratório contratado que possua o método de teste em seu escopo (ver subseção 4.2). O analista responsável deve preparar a solicitação e providenciar a transferência do número necessário de unidades (frascos, ampolas ou comprimidos). Cada uma dessas unidades deve conter o número de registro correto. Quando o relatório analítico incluir os resultados dos testes realizados pelo laboratório contratado, esses resultados devem ser identificados como tal no relatório final.

6.48 Orientações detalhadas sobre os requisitos farmacopeicos são geralmente fornecidas nos avisos gerais e nas monografias específicas da farmacopeia. Os procedimentos de teste devem ser descritos detalhadamente e fornecer informações suficientes para permitir que analistas treinados realizem a análise de maneira confiável e reprodutível. Os critérios de adequação do sistema definidos no método devem ser atendidos. A implementação de qualquer desvio do procedimento de teste deve ser aprovada e documentada e, quando aplicável, tratada como trabalho não conforme (ver subseção 6.11).

6.49 A conformidade com os critérios internos de controle de qualidade deve ser garantida (ver subseção 6.11).

6.50 Recomendações detalhadas sobre testes cromatográficos e processamento são fornecidas na Orientação da OMS sobre Boas Práticas de Cromatografia (*Good Chromatography Practices*) (22) e devem ser seguidas.

6.6 Avaliação dos Resultados dos Testes

6.51 Os resultados dos testes quantitativos, especialmente aqueles obtidos na fabricação da forma farmacêutica acabada de um produto farmacêutico, devem ser registrados de maneira que permitam a detecção de tendências e, sempre que viável, devem ser revisados e avaliados estatisticamente após a conclusão dos testes. A

avaliação deve considerar os limites de ação e de rejeição estabelecidos para decidir se o produto atende aos critérios de aceitação.

6.52 Para testes de conformidade, o produto deve atender a todos os requisitos de aceitação dos testes analíticos incluídos na especificação aprovada. Os resultados dos testes devem ser comparados com os limites especificados para verificar se a amostra atende aos requisitos e uma conclusão deve ser elaborada sobre a conformidade do resultado do teste com a especificação.

6.53 Qualquer resultado de teste deve ser rastreável até uma substância de referência primária apropriada, seja de uma farmacopeia, de um fabricante ou, se aplicável, de um material de referência certificado.

6.54 Resultados atípicos devem ser investigados.

6.55 Nem as farmacopeias nem as autoridades regulatórias de medicamentos (NMRAs) exigem que o valor de teor encontrado seja expresso com sua incerteza associada, pois os limites superior e inferior já levam em conta a incerteza da medição e, portanto, nenhuma tolerância adicional deve ser aplicada aos limites especificados. No entanto, para testes investigativos em uma amostra desconhecida, pode ser necessário relatar o teor com sua incerteza associada.

6.56 Os resultados dos testes devem ser revisados e aprovados ou rejeitados por pessoal qualificado designado, de acordo com a matriz ou lista mestra de competências (ver subseção 5.1).

6.7 Incerteza de Medição

6.57 A incerteza dos resultados das medições é um componente essencial na avaliação e interpretação global dos dados analíticos. Compreender e lidar adequadamente com a incerteza de medição é fundamental para garantir a precisão, confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados analíticos.

6.58 Os requisitos para a incerteza de medição se aplicam a todos os testes quantitativos realizados pelos Laboratórios Nacionais de Controle da Qualidade (LNQCs).

6.59 Quando os testes de conformidade são conduzidos utilizando procedimentos analíticos farmacopeicos e procedimentos analíticos descritos na documentação de registro do medicamento, os requisitos para a avaliação da incerteza de medição são considerados atendidos se todas as fontes críticas de incerteza forem controladas. Nesses casos, não há obrigação de reportar a incerteza de medição. A decisão sobre estimar e considerar a incerteza de medição na declaração de conformidade com um limite especificado cabe ao laboratório. A decisão deve ser tomada caso a caso e documentada previamente.

6.60 Quando os testes de conformidade são realizados por meio de procedimentos analíticos desenvolvidos internamente e que passaram por validação apropriada para seu uso pretendido, os limites de especificação devem levar em consideração a incerteza

de medição estimada, de modo que seja possível tomar uma decisão inequívoca sobre a conformidade.

6.61 Uma avaliação detalhada da incerteza de medição pode ser necessária nos seguintes casos:

- uso de métodos ad hoc, como triagem, análise de produtos desconhecidos ou análise de traços;
- emprego de métodos com informações limitadas sobre incerteza;
- confirmação de resultados fora de especificação, especialmente se o teste não puder ser repetido;
- estabelecimento de limites para testes de desempenho de equipamentos de medição e parâmetros críticos de métodos.

6.62 Se um procedimento analítico for frequentemente empregado em um laboratório e sua incerteza de medição já tiver sido estabelecida e verificada, não há necessidade de avaliar a incerteza de medição para cada resultado individual. No entanto, o laboratório deve ser capaz de demonstrar que os fatores críticos que influenciam a incerteza de medição foram devidamente gerenciados e controlados. Dessa forma, o laboratório pode confiar na incerteza de medição previamente estabelecida e aplicá-la aos resultados subsequentes obtidos pelo mesmo procedimento analítico.

6.63 A aplicação do conceito de incerteza de medição nos testes de conformidade permite gerenciar o risco de decisões erradas de aceitação ou rejeição, desde que os seguintes elementos sejam implementados:

- a regra de decisão sobre a conformidade de produtos farmacêuticos com as especificações seja definida;
- o laboratório avalie a incerteza dos resultados analíticos.

6.64 O laboratório tem a discricionariedade de realizar uma avaliação da incerteza de medição como uma medida interna de controle de qualidade, quando apropriado.

6.65 A regra de decisão farmacopeica deve ser aplicada a todos os limites especificados nas monografias farmacopeicas e na documentação de registro de medicamentos.

6.66 A regra de decisão farmacopeica é baseada nos seguintes princípios:

- a variação analítica típica da prática analítica normal (de rotina) é levada em consideração nos limites especificados;
- a decisão sobre a conformidade é tomada apenas com base na adequação do resultado do teste aos limites especificados. Nenhuma tolerância adicional (por exemplo, obtida por avaliação da incerteza de medição ou definição de zonas de aceitação e rejeição) deve ser aplicada aos limites especificados.

6.67 A regra de decisão farmacopeica é simples: aceitar ou rejeitar, com uma faixa de segurança igual à variação analítica típica da prática analítica normal. A concentração do analito deve estar dentro de uma faixa mais estreita que a largura da especificação (levando em conta a variação analítica na especificação), garantindo uma baixa probabilidade de rejeição indevida de um produto (baixo risco para o fabricante). Essa regra de decisão só funciona corretamente se o valor real da incerteza (na prática, a

incerteza estimada) for fixo, ou seja, não exceder o valor crítico, que é a incerteza-alvo estabelecida para o teste. Uma decisão de conformidade é considerada conclusiva se a incerteza estimada for menor ou igual à incerteza-alvo de um resultado reportável (passa). Se a incerteza estimada for maior que a incerteza-alvo, a decisão é considerada inconclusiva, e uma investigação deve ser conduzida para determinar as razões da incerteza excessiva. O laboratório deve garantir que a incerteza estimada não exceda a incerteza-alvo ao realizar a análise.

6.68 Para que um LNQC reproduza corretamente um procedimento analítico descrito em uma monografia farmacopeica ou na documentação de registro de medicamentos, a variabilidade analítica real não deve exceder a variabilidade característica da prática analítica normal.

6.69 A incerteza-alvo e a incerteza máxima permitida para operações analíticas padrão (na prática analítica normal) são fornecidas no Apêndice 2.

6.70 A aplicação do conceito de prática analítica padrão para a avaliação da incerteza de medição é apresentada no Apêndice 3.

6.8 Validade dos Resultados dos Testes

6.71 O laboratório deve possuir um procedimento para garantir a validade dos resultados, revisando as seguintes atividades, conforme apropriado:

- substâncias de referência ou materiais de referência;
- verificação de equipamentos de medição e teste;
- verificações adequadas de controle de qualidade;
- análise de dados que não requeiram experimentos adicionais (uso de cartas de controle, análise de tendências e diferentes tipos de correlação dos resultados da amostra analisada);
- testes ou calibrações replicadas utilizando o mesmo método ou métodos diferentes;
- reanálise de amostras retidas;
- revisão de todos os dados brutos e resultados reportados;
- revisão dos resultados de incerteza de medição, se necessário.

6.72 Exceto para os Laboratórios de Controle da Qualidade (QCL) de fabricantes farmacêuticos, o desempenho do laboratório deve ser avaliado regularmente por meio da participação em:

esquemas de ensaios de proficiência, organizados interna e externamente; comparações interlaboratoriais, como estudos colaborativos.

6.73 Os dados provenientes das atividades de monitoramento devem ser submetidos à revisão da gestão, pelo menos uma vez por ano, para garantir que as ações necessárias para controlar e, se aplicável, melhorar as atividades do laboratório sejam eficazes.

6.74 Se os resultados da análise dos dados de monitoramento forem encontrados fora dos critérios predefinidos, ações apropriadas devem ser tomadas para evitar a comunicação de resultados incorretos.

6.9 Resultados Fora da Especificação (Out-of-Specification - OOS)

6.75 Um resultado fora da especificação (OOS) é um resultado que não está em conformidade com os critérios de aceitação de qualquer teste especificado na monografia farmacopeica, dossiês-mestre de medicamentos, documentação da empresa, submissões de registro aprovadas ou compêndios oficiais (6, 23).

6.76 Quando um resultado suspeito de estar fora da especificação for identificado, deve-se realizar uma revisão dos diferentes procedimentos aplicados durante o processo de teste, conduzida pelo supervisor junto com o analista ou técnico, utilizando uma lista de verificação, antes de qualquer repetição do teste. A investigação deve garantir que:

- se estável, as preparações originais da amostra não sejam descartadas até a conclusão da investigação;
- os procedimentos apropriados tenham sido aplicados e seguidos corretamente, incluindo requisitos de validação, verificação e ferramentas internas de controle da qualidade;
- seja realizada uma revisão dos dados brutos para identificar possíveis discrepâncias;
- todos os cálculos sejam conferidos;
- os equipamentos utilizados estejam qualificados e calibrados, e que os testes de adequação do sistema tenham sido executados e sejam aceitáveis;
- os reagentes, solventes e substâncias de referência corretos tenham sido utilizados;
- a vidraria apropriada tenha sido utilizada.

6.77 A identificação de um erro que causou um resultado aberrante invalida o resultado, sendo necessário um novo teste da amostra, que deve ser conduzido pelo mesmo técnico ou analista.

6.78 Resultados suspeitos de OOS só podem ser rejeitados se forem claramente atribuídos a um erro identificado. Quando uma investigação for inconclusiva, uma determinação confirmatória deve ser realizada por outro analista treinado. Um resultado semelhante indicaria um resultado fora da especificação confirmado. Se os resultados obtidos pelo segundo analista não forem comparáveis, a inconsistência deve ser investigada. Pode-se considerar uma confirmação adicional utilizando outro método validado, se disponível, e, se realizada, deve ser completamente documentada.

6.79 Caso disponível, o teste de hipóteses deve ser considerado para melhor definir a causa raiz.

6.80 Deve haver um procedimento operacional padrão (POP) para a condução de investigações sobre resultados suspeitos de estarem fora da especificação. Todas as investigações e suas conclusões devem ser registradas. Em caso de erro, uma análise da causa raiz deve ser realizada, e quaisquer ações corretivas devem ser documentadas, implementadas e reconhecidas como riscos e oportunidades de melhoria.

6.81 Todos os dados dos testes devem ser registrados e retidos. Se nenhum erro for identificado, todos os resultados dos testes devem ser reportados. O procedimento

operacional padrão definido acima também deve considerar as regras gerais para relatar esse tipo de resultado.

6.82 Todas as conclusões devem ser registradas (seja na planilha analítica ou em outro suporte) pelo analista e revisadas e aprovadas pelo supervisor.

6.83 Uma revisão crítica da natureza, quantidade e causa raiz dos resultados fora da especificação obtidos em um determinado período, sejam eles confirmados ou não, deve ser realizada durante a revisão da gestão (ver subseção 3.10).

6.10 Relato de Resultados

6.84 O relatório de ensaio analítico (em cópia física ou meio eletrônico) é uma compilação dos resultados dos testes analíticos, realizada pelo supervisor do estudo, para aprovação pelo gerente de qualidade, diretor do laboratório ou pessoa designada. Posteriormente, o dossiê contendo todas as informações relacionadas à amostra, incluindo a origem, cadeia de custódia e dados analíticos, deve ser arquivado.

6.85 Qualquer emenda ou alteração no relatório original de ensaio analítico exigirá a emissão de um novo documento corrigido, no qual:

- qualquer modificação na informação deve ser claramente identificada e datada;
- a razão para a mudança deve ser incluída no novo documento corrigido;
- o novo relatório deve possuir uma identificação única e conter uma referência ao documento original que será substituído.

6.86 Quando forem utilizados métodos farmacopeicos e métodos aprovados pelo fabricante para testes de conformidade, não é necessário que a incerteza expandida seja relatada.

6.87 O laboratório decide quando relatar a incerteza de um resultado e como a conformidade com as especificações foi avaliada (ver recomendações na subseção 6.7).

6.88 O relatório de ensaio analítico deve fornecer as seguintes informações:

- um título (por exemplo, "relatório de ensaio", "relatório de ensaio analítico" ou outro título adequado);
- o número de registro da amostra no laboratório;
- o número do relatório de ensaio do laboratório;
- o nome e endereço do laboratório responsável pelo ensaio da amostra;
- o nome e endereço do solicitante da análise;
- o nome, descrição e número do lote da amostra, quando aplicável;
- uma introdução com o contexto e o objetivo da investigação, se aplicável;
- uma referência às especificações utilizadas para o ensaio da amostra ou uma descrição detalhada dos procedimentos empregados (no caso de amostras para testes investigativos), incluindo os limites;
- os resultados de todos os testes realizados ou os valores numéricos obtidos, com o desvio padrão dos testes realizados (se aplicável);

- quando aplicável, a incerteza expandida da medição do resultado reportável, com referência à sua avaliação e uma explicação de como foi utilizada na decisão de conformidade;
- uma discussão sobre os resultados obtidos, quando apropriado;
- uma conclusão sobre se a amostra está dentro dos limites das especificações utilizadas ou, no caso de testes investigativos, os ingredientes ou substâncias identificados;
- uma declaração indicando que os resultados se aplicam apenas aos itens testados, calibrados ou amostrados;
- uma identificação clara quando os resultados forem provenientes de prestadores externos;
- a data de conclusão dos ensaios;
- a assinatura do diretor do laboratório ou de outra pessoa autorizada que revisou e aprovou o relatório;
- o nome e endereço do fabricante original e, se aplicável, os do reembalador ou comerciante;
- a indicação de conformidade ou não conformidade da amostra com os requisitos;
- se aplicável, opiniões e interpretações devidamente fundamentadas e emitidas por pessoal autorizado;
- a data de recebimento da amostra;
- a data de validade ou de reanálise, se aplicável;
- uma declaração informando que o relatório de ensaio analítico, ou qualquer parte dele, não pode ser reproduzido sem a autorização do laboratório.

6.89 Um certificado de análise deve ser elaborado para cada lote de uma substância ou produto. O certificado de análise contém as mesmas informações do relatório de ensaio analítico.

6.90 Para laboratórios nacionais de controle de qualidade (LNCQs), a emissão de um certificado de análise não é obrigatória, desde que o relatório de ensaio analítico seja devidamente emitido e permaneça no laboratório como documento interno.

6.91 O laboratório é responsável por todas as informações fornecidas no relatório, exceto quando os dados forem fornecidos pelo cliente.

- Os dados fornecidos pelo cliente devem ser claramente identificados.
- Além disso, deve ser incluída no relatório uma cláusula de exoneração de responsabilidade quando a informação fornecida pelo cliente puder comprometer a validade dos resultados.
- Quando o laboratório não for responsável pela etapa de amostragem (por exemplo, se a amostra foi fornecida pelo cliente), o relatório deve indicar que os resultados se aplicam à amostra tal como recebida.

6.11 Trabalho Não Conforme

6.92 O termo “trabalho não conforme” refere-se a qualquer instância em que as atividades analíticas se desviem dos procedimentos estabelecidos, dos requisitos internos ou das especificações analíticas acordadas com o cliente. Tais desvios abrangem uma variedade de problemas, incluindo falhas em equipamentos, condições ambientais, critérios de controle de qualidade interno e critérios de adequação do sistema. Todas as ocorrências de trabalho não conforme devem ser devidamente registradas, tratadas e gerenciadas. Essencialmente, o trabalho não conforme representa uma variação técnica ou analítica em relação aos limites especificados.

6.93 O gerenciamento do trabalho não conforme segue a mesma lógica descrita na subseção 3.7 e pode ser tratado dentro do mesmo sistema, garantindo que:

- as ações (incluindo a interrupção ou repetição do trabalho e a retenção de relatórios, conforme necessário) sejam baseadas nos níveis de risco estabelecidos para a atividade afetada;
- seja realizada uma avaliação da relevância do trabalho não conforme, incluindo uma análise do impacto nos resultados anteriores;
- seja tomada uma decisão sobre a aceitabilidade do trabalho não conforme;
- quando necessário, o cliente seja notificado e o trabalho seja recolhido;
- a responsabilidade pela autorização da retomada do trabalho seja claramente definida.

6.94 Os registros do trabalho não conforme devem ser mantidos, assim como todas as ações definidas para tratá-lo.

6.95 Devem ser implementadas ações corretivas (ver subseção 3.7) caso a avaliação indique que há possibilidade de recorrência do trabalho não conforme ou se houver dúvida sobre a conformidade com o Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ).

6.96 Deve ser realizada uma análise dos dados obtidos a partir do trabalho não conforme, abordando especificamente aquelas questões para as quais se observa uma tendência ao longo do tempo (por exemplo, trabalho não conforme sistemático para um mesmo método de ensaio, o que pode indicar uma possível causa quando é realizada uma análise de tendências). Os resultados dessa análise e os impactos potenciais sobre os riscos e oportunidades identificados devem ser revisados periodicamente (ver subseção 3.10), e deve ser feita uma avaliação do impacto do trabalho não conforme nos resultados reportados.

6.12 Amostras Retidas

6.97 As amostras devem ser retidas (ver subseção 6.2) conforme exigido pela legislação ou pelo solicitante da análise (24).

6.98 A quantidade mínima de amostra a ser enviada para análise no laboratório deve ser comunicada à autoridade, ao fabricante ou à pessoa responsável pela amostragem. Deve haver uma quantidade suficiente de amostra retida para permitir pelo menos duas reanálises.

6.99 A amostra retida deve ser mantida em sua embalagem original.

6.100 Os critérios para descarte de amostras devem ser estabelecidos de acordo com a legislação nacional, recomendações internacionais aplicáveis ou, se necessário, pelo solicitante da análise.

7. Regras de Segurança

7.1 Políticas de saúde ambiental e segurança devem ser seguidas para proteger os funcionários, o público e o meio ambiente. Deve haver uma política documentada de segurança laboratorial, incluindo instruções gerais e específicas de segurança que reflitam os riscos identificados. Cada membro da equipe deve ter acesso a essa política e aplicá-la. Um funcionário deve ser designado para supervisionar a política e garantir a conformidade de todos os colaboradores.

7.2 Um sistema de gerenciamento de resíduos em conformidade com a legislação local deve estar implementado para garantir o descarte seguro de produtos químicos, solventes e outros materiais relevantes.

7.3 Procedimentos gerais e específicos de segurança, baseados na avaliação de riscos identificados, devem estar disponíveis para cada membro da equipe. Seminários sobre questões de segurança devem ser realizados em intervalos predefinidos, conforme especificado na documentação do Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ).

7.4 Regras gerais para um ambiente de trabalho seguro devem ser incluídas nos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), em conformidade com as regulamentações nacionais, e geralmente incluem os seguintes requisitos:

- As fichas de segurança dos produtos químicos devem estar disponíveis para os funcionários antes da realização dos testes.
- É proibido fumar, comer e beber no laboratório.
- Os funcionários devem estar familiarizados com o uso de equipamentos de combate a incêndios, incluindo extintores, mantas antifogo e máscaras de gás.
- Os funcionários devem usar jalecos laboratoriais ou outras vestimentas protetoras adequadas, conforme necessário, incluindo proteção ocular.
- Deve-se ter cuidado especial ao manusear substâncias altamente potentes, infecciosas ou voláteis.
- Amostras altamente tóxicas ou genotóxicas devem ser manipuladas em instalações especialmente projetadas para evitar o risco de contaminação.
- Todos os recipientes de produtos químicos devem ser rotulados de forma apropriada e conter avisos de segurança proeminentes (por exemplo, "veneno", "inflamável", "radioativo"), quando aplicável.
- O isolamento adequado e a proteção contra faíscas devem ser garantidos para fiações elétricas e equipamentos, incluindo refrigeradores.
- Devem ser seguidas as regras para o manuseio seguro de cilindros de gases comprimidos, e os funcionários devem estar familiarizados com os códigos de identificação por cores aplicáveis.
- Nenhum funcionário deve trabalhar sozinho no laboratório.
- Materiais de primeiros socorros devem estar disponíveis, e os funcionários devem ser treinados em técnicas de primeiros socorros, atendimento de emergência e uso de antídotos.

7.5 Devem estar disponíveis equipamentos de proteção individual (EPIs), incluindo proteção ocular, máscaras e luvas, adequados ao propósito. Chuveiros de segurança (para olhos e corpo inteiro) devem ser instalados em locais apropriados e estar em boas condições de funcionamento. Para pipetas e sifões manuais, devem ser utilizados bulbos de sucção de borracha. Os funcionários devem ser instruídos no manuseio seguro de vidrarias, reagentes corrosivos e solventes, incluindo o uso de recipientes ou cestos de segurança para evitar derramamentos. Advertências, precauções e instruções devem ser incorporadas, quando apropriado, nos Procedimentos Operacionais Padrão para trabalhos com reações violentas, incontroláveis ou perigosas ao manipular reagentes específicos (por exemplo, mistura de água e ácidos ou acetona-clorofórmio com amônia), produtos inflamáveis e agentes oxidantes ou radioativos. Devem ser utilizados solventes isentos de peróxidos. Os funcionários devem estar cientes dos métodos para o descarte seguro de produtos corrosivos ou perigosos por neutralização ou desativação, bem como da necessidade de descarte seguro e completo de mercúrio e seus sais.

7.6 Deve haver um Procedimento Operacional Padrão para o armazenamento e manuseio de substâncias controladas, em conformidade com a legislação nacional aplicável, e sua aplicação deve ser garantida.

7.7 Produtos venenosos ou perigosos devem ser identificados, rotulados de forma apropriada e armazenados separadamente dos demais produtos.

7.8 Deve-se evitar o contato desnecessário com reagentes, especialmente solventes e seus vapores. O uso de substâncias conhecidas como cancerígenas e mutagênicas deve ser limitado ou completamente eliminado.

7.9 A substituição de solventes e reagentes tóxicos por materiais menos tóxicos, ou a redução do seu uso, deve ser sempre priorizada, especialmente no desenvolvimento e validação de novas técnicas.

Referências

1. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. WHO Technical Report Series No. 986, Annex 2. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/516100/retrieve>, acessado em 15 de Janeiro, 2024).
2. ISO/IEC 17025. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva: International Organization for Standardization; 2017.
3. WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-fifth report. WHO Technical Report Series No. 961, Annex 2. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/52428/retrieve>, acessado em 15 de Janeiro, 2024).
4. Guideline on data integrity. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-fifth report. WHO Technical Report Series No. 1033, Annex 4. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1337931/retrieve>, acessado em 16 de Janeiro, 2024).
5. Management of documents and records: guideline for OMCLs. General European Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Network (GEON): Quality Management Document PA/PH/OMCL (14) 19 R9. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2016 (<https://www.edqm.eu/documents/52006/287801/Guideline+on+Management+of+Documents+and+Records.pdf/f14de606-8228-57cc-56a4-0f18e8e53511?t=1648127848657>, acessado em 16 de Janeiro, 2024).
6. WHO good manufacturing practices: guidelines on validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. WHO Technical Report Series No. 1019, Annex 3. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1217390/retrieve>, acessado em 16 de Janeiro, 2024).
7. Good automated manufacturing practice (GAMP) good practice guides: validation of laboratory computerized systems. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE); 2005.
8. Application of good laboratory practice principles to computerized systems. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2016.
9. Good automated manufacturing practice (GAMP) good practice guides: electronic data archiving. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE); 2007.
10. Guidance for industry. Part 11: Electronic records: electronic signatures – scope and application. Rockville, MD: United States Food and Drugs Administration; 2003 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>, acessado em 16 de Janeiro 2024).
11. Volume 4: Good manufacturing practice: medicinal products for human and veterinary use. Annex 11: Computerized systems. In: EudraLex: The Rules Governing Medicinal

- Products in the European Union. European Commission; 2011 (https://health.ec.europa.eu/document/download/8d305550-dd22-4dad-8463-2ddb4a1345f1_en?filename=annex11_01-2011_en.pdf, acessado em 16 de Janeiro, 2024).
12. Validation of computerized systems. General European Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Network (GEON): Quality Management Document PA/PH/OMCL (08) 69 R7. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2016 (<https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/guidelines-omcl-computerised-systems-core-document-march2018.pdf/d219100d-db90-2907-4a7a-3966a93e32b4?t=1628491794338>, acessado em 16 de Janeiro, 2024).
 13. WHO guidelines on quality risk management. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-seventh report. WHO Technical Report Series No. 981, Annex 2. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/285925/retrieve>, acessado em 16 de Janeiro, 2024).
 14. Qualification of equipment: core document. General European Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Network (GEON): Quality Management Document PA/PH/OMCL (08) 73 R5. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 1999 (<https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/omcl-qualification-of-equipment-core-document-paphomcl-08-73-r5.pdf/6c9934e0-035a-8b28-5d26-a5c525371044?t=1628491788296>, acessado em 17 de Janeiro, 2024).
 15. General chapter on analytical instrument qualification. Rockville, MD: United States Pharmacopeia; 2020.
 16. Bedson P, Sargent M. The development and application of guidance on equipment qualification of analytical instruments. Accreditation Qual Assur. 1996;1:265–74. doi:10.1007/s007690050083.
 17. The International Pharmacopoeia, 11th edition. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/international-pharmacopoeia>, acessado em 13 de Janeiro, 2024).
 18. Management of reagents. General European Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Network (GEON): Quality Management Document PA/PH/OMCL (11) 157 R8. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2012 (<https://www.edqm.eu/documents/52006/287801/Management+of+Reagents.pdf/1fe2e770-5d93-21f7-942a-410e24a77a65?t=1638795768493>, acessado em 17 de Janeiro, 2024).
 19. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-first report. WHO Technical Report Series No. 943, Annex 3. Geneva: World Health Organization, 2007. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/51819/retrieve>. Acesso em: 17 de janeiro, 2024.
 20. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-ninth report. WHO Technical Report Series No. 929, Annex 4. Geneva: World Health Organization, 2005.

Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/51204/retrieve>. Acesso em: 17 de janeiro, 2024.

21. WHO guidance on testing of “suspect” falsified medicines. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-second report. WHO Technical Report Series No. 1010, Annex 5. Geneva: World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1136504/retrieve>. Acesso em: 17 de janeiro, 2024. 49 Comitê de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas – Quinquagésimo Sétimo Relatório
22. Good chromatography practices. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-fourth report. WHO Technical Report Series No. 1025, Annex 4. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/trs1025-annex4>. Acesso em: 11 jan. 2024.
23. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production. Rockville, MD: United States Food and Drug Administration, 2006. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71001/download>. Acesso em: 18 de janeiro 2024.
24. Management of samples. General European Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Network (GEON): Quality Management Document PA/PH/OMCL(16) 89 R2. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2012. Disponível em: <https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/omcl-quality-management-document-management-of-samples.pdf/2aaac092-9831-0e01-39725634b307c325?t=1628491789121>. Acesso em: 18 de Janeiro, 2024.

Apêndice 1 Equipamentos para um laboratório de controle de qualidade farmacêutico de primeira fase e médio porte

Uma lista de equipamentos considerada adequada pelo Comitê Especializado, tanto para um laboratório de controle de qualidade farmacêutico de primeira fase quanto de médio porte, é apresentada na Tabela 1.

Esta lista não representa requisitos obrigatórios para conformidade com estas diretrizes. As autoridades regulatórias nacionais de medicamentos (NMRAs) ou laboratórios que desejam realizar análises farmacêuticas podem considerar a seguinte lista para a implantação ou modernização de suas instalações de testes.

Por razões orçamentárias, além do custo dos equipamentos, é necessário considerar os custos de materiais de referência, reagentes, solventes, vidrarias, outros insumos laboratoriais e pessoal.

A experiência tem demonstrado que, para garantir a sustentabilidade, um laboratório deve reservar uma margem de 10–15% ao ano do investimento em equipamentos para cobrir os custos de manutenção.

Tabela 1

Equipamento para um laboratório de controle de qualidade farmacêutico de primeira fase e médio porte

Laboratório de primeira fase	
Equipamentos e Instrumentos Principais	Quantidade
Balança de pesagem grossa	1
Balança analítica (5 dígitos)	1 ou 2
Aparelho de ponto de fusão	1
pHmetro (com eletrodos diversos)	1
Microscópio	1
Polarímetro	1
Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência (HPLC) com detector UV	2
Espectrofotômetro UV/Visível	1
Espectrofotômetro de Infravermelho com prensa de pellets	1
Titulador Karl Fischer (determinação semimicro de água)	1
Almofariz de ágata com pistilo	1
Equipamento para Cromatografia de Camada Fina	1
Sensor de temperatura e umidade	1
Aplicador de pontos para Cromatografia de Camada Fina	1

Câmaras de desenvolvimento	6 + 1 ^a
Atomizadores	6
Lâmpada UV para visualização	1
Equipamento para teste de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos)	1
Aparelho de dissolução	1
Extrator Soxhlet (60 mL)	3 + 1 ^a
Paquímetro	1
Picnômetros	2
Buretas/pipetas (10 mL e 25 mL/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 mL)	3 de cada
Dessecador	1 + 1 ^a
Centrifuga (modelo de mesa, rotor de balanço de 4 lugares)	1
Banho-maria (20 litros)	1
Placas aquecedoras com agitador magnético	3
Bomba de vácuo (rotativa, óleo)	1
Estufa de secagem (60 litros)	1
Estufa a vácuo (17 litros)	1
Forno mufla	1
Refrigerador (à prova de explosão)	1
Destilador de água (8 litros/hora)	1
Deionizador de água (10 litros/hora)	1
Desumidificador (se necessário)	1
Capela de exaustão	1
Microbalança analítica	1
Fotômetro de chama (incluindo compressor de ar)	1
Refratômetro	1
Viscosímetro	1
Misturador tipo vortex	1
Agitador (movimento de punho)	1
Lavador de pipetas	1
Banho-maria de temperatura constante	1
Banho ultrassônico (5 litros)	1

Laboratório de médio porte	
Equipamentos e Instrumentos Principais	Quantidade
Balança de pesagem grossa	1 ou 2
Balança analítica (5 dígitos)	2
Microbalança analítica	1
Microscópio	1 ou 2
Equipamento para Cromatografia de Camada Fina	1
Aplicador multiponto para Cromatografia de Camada Fina	1
Câmaras de desenvolvimento	6
Atomizadores	6
Lâmpada UV para visualização	1
Sensor de temperatura e umidade	2
Titulador potenciométrico	1
Equipamento Micro Kjeldahl (incluindo frascos de exaustão)	1
Extrator Soxhlet (60 mL)	3
Densímetro combinado com viscosímetro	1
Buretas/pipetas (10 mL e 25 mL/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 mL)	6 de cada
Paquímetro	1
Mantas de aquecimento para frascos (tamanhos variados: 50, 200 e 2000 mL)	6
Peneiras (tamanhos variados)	1 conjunto
Centrífuga (modelo de chão)	1
Agitador (movimento de punho)	1
Misturadores tipo vortex	2
Banho-maria elétrico (20 litros)	2 ou 3
Placas aquecedoras com agitador magnético	3 ou 4
Bomba de vácuo (rotativa, óleo)	2
Evaporador rotativo a vácuo	1
Estufa de secagem (60 litros)	2 ou 3
Forno mufla (23 litros)	1
Estufa a vácuo (17 litros)	1
Dessecadores	2
Refrigerador (à prova de explosão)	2
Congelador	1

Banhos ultrassônicos (5 litros)	2
Máquina de lavar vidrarias laboratoriais	1
Destilador de água (8 litros/hora)	1
Equipamento de deionização de água (10 litros/hora)	1
Capelas de exaustão	2
Aparelho de ponto de fusão	1
Polarímetro	1
pHmetros (com eletrodos variados)	2
Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência com detector de ultravioleta/visível	2 ou 3
Espectrofotômetro UV/Visível, feixe duplo	1
Detector de arranjo de diodos	1 ou 2
Espectrofotômetro de Infravermelho (MIR, NIR) com prensa de pellets	1
Almofariz de ágata com pistilo	1
Cromatógrafo Gasoso (detecção por ionização de chama, injeção direta e headspace estático)	1
Tituladores Karl Fischer (1 semimicro e 1 coulométrico para microdeterminação de água)	2
Equipamento para teste de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos)	1
Equipamento para teste de dissolução (para 6 comprimidos/cápsulas)	1
Aparelho para combustão em frasco de oxigênio	1
Itens Opcionais	
Equipamento	Quantidade
Refratômetro	1
Espectrofotômetro de Absorção Atômica (chama, forno)	1
Espectrofluorômetro	1
Detectores para Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência	1
Fluorescência	1
Espectrometria de massas (MS)	1
Espalhamento de luz evaporativa (ELSD)	1
Detector de aerossol carregado (CAD)	1
Índice de refração	1
Detectores para Cromatógrafo Gasoso	1

Detector de captura de elétrons (ECD)	1
Detector de nitrogênio/fósforo (NPD)	1
Espectrometria de massas (MS)	1
Equipamento para eletroforese capilar	1
Scanner para Cromatografia de Camada Fina	1
Medidor de dureza	1
Medidor de friabilidade	1
Máquina de gelo	1
Aparelho de recuperação de solventes	1
Equipamentos para Unidade de Microbiologia	
pHmetro	1
Espectrofotômetro UV/Visível, feixe simples	1
Microscópios (para bacteriologia)	1
Conjunto de filtração por membrana para testes de esterilidade	2
Contador de colônias com lupa	1
Unidade de fluxo laminar	1
Esterilizador de ar quente	1
Estufas de incubação (60 litros)	1
Jarro anaeróbico	2 ou 3
Leitor de zonas	1
Centrífuga	1
Banho-maria com controle termostático	1
Autoclaves (100 litros, carregamento superior)	2
Refrigeradores (340 litros)	2
Freezer profundo	2
Máquina de lavar vidrarias laboratoriais	1
Equipamentos para Unidade de Farmacognosia/Fitoquímica	
Moinho/moedor para preparação de amostras de materiais vegetais	1
Balança de pesagem grossa	1
Peneiras	1 conjunto
Microscópio ^b	1 conjunto
Aparelho de extração Soxhlet	1
Banho-maria	2 ou 3
Mantas de aquecimento para frascos	1

Placas aquecedoras com agitador magnético	1 ou 2
Equipamento para Cromatografia de Camada Fina	2
Câmaras de desenvolvimento	1 ou 2
Dessecadores	3 ou 4
Aparelho de vácuo rotativo	2
Equipamento de destilação	1
Percoladores cônicos	1
Aparelho para determinação do teor de água pelo método azeotrópico ^b	2 ou 3
Aparelho para determinação de óleos voláteis ^b	1
Aparelho para determinação do teste limite de arsênico ^c	1

^a Necessário caso também sejam realizados testes em medicamentos fitoterápicos.

^b Métodos de controle de qualidade para materiais de origem vegetal. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2011

(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44479/9789241500739_eng.pdf?sequence=1, acessado em 19 de janeiro de 2024).

^c Diretrizes da OMS para a avaliação da qualidade de medicamentos fitoterápicos com referência a contaminantes e resíduos. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2006

(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43510/9789241594448_eng.pdf?sequence=1&isAllo wed=y, acessado em 19 de janeiro de 2024).

Apêndice 2 Recomendações para a incerteza-alvo e a incerteza máxima permitida para a prática analítica normal

Para aplicar efetivamente o conceito de incerteza nos testes de conformidade no setor farmacêutico, devem ser formuladas as seguintes recomendações (ver subseção 6.7):

- recomendações para a incerteza-alvo para testes farmacopeicos;
- recomendações para a incerteza máxima permitida para operações analíticas padrão (recomendações para a prática analítica normal).

Recomendações para a incerteza-alvo de testes farmacopeicos

Para avaliar o risco de uma decisão incorreta sobre a conformidade, a incerteza estimada (U^{est}) deve ser comparada com a incerteza-alvo (U^{tg}).

Para a dosagem de um IFA (Ingrediente Farmacêutico Ativo) ou excipiente, o valor mínimo da incerteza de medição geralmente compreende:

- 1,0% para titulação volumétrica de ácidos conjugados, titulações não aquosas e ácido-base;
- 1,5% para titulações redox e argentométricas;
- 2,0% para titulações complexométricas;
- 2,0% e 3,0% para ensaios de espectrofotometria UV, utilizando substância de referência e absorvância específica, respectivamente;
- 2,0% para ensaios por cromatografia líquida.

O U^{tg} representa uma incerteza expandida, expressa como um intervalo de confiança bicaudal de 90%, que é equivalente a um intervalo de confiança unilateral de 95%.

O valor mínimo de U^{tg} corresponde à menor amplitude dos limites de conteúdo para ensaios. Assim, um U^{tg} mínimo de 2,0% significa que os limites de conteúdo metrologicamente corretos não devem ser menores que 98–102%.

Para produtos farmacêuticos acabados, os seguintes requisitos para U^{tg} geralmente se aplicam (4).

- Para determinação de teor, a incerteza-alvo deve ser insignificante em comparação com a metade da amplitude dos limites simétricos bilaterais de teor, $U^{tg} = (UCL - LCL)/2 \times 0,32$, onde **UCL** e **LCL** são os limites superior e inferior de teor, respectivamente.
- Para determinação de teor com um limite unilateral (conhecido como “não inferior a ...”), $U^{tg} = 6,4\%$. Esse requisito também pode ser aplicado a **IFAs** e **excipientes** com um limite unilateral de teor.
- Para testes de **dissolução** e **uniformidade de doses unitárias**, $U^{tg} = 3,0\%$.
- Para impurezas relacionadas e solventes residuais, $U^{tg} = 16,0\%$ (a quantidade de impureza encontrada é utilizada apenas para comparação com o limite de especificação). Esse requisito também pode ser aplicado a **IFAs** ou **excipientes**.

Recomendações para a incerteza máxima permitida para a prática analítica normal

A abordagem da prática analítica normal (PAN) estabelece o nível máximo permitido de incerteza nas operações analíticas padrão (U_i^{tg}) e reflete os requisitos farmacopéicos mínimos que devem ser atendidos por todos os laboratórios que realizam testes de conformidade (ver subseção 6.7). A adesão à PAN é assumida ao executar procedimentos analíticos descritos em monografias (5–7) e na documentação de registro sanitário (8).

Atualmente, a maioria dos procedimentos analíticos descritos em farmacopéias e documentação de registro sanitário foi validada sem o uso do conceito de incerteza. Consequentemente, ao reproduzir os procedimentos em outro laboratório, a incerteza real do resultado analítico (na prática, a U^{est}) pode ser tão grande quanto o valor máximo permitido (recomendações da PAN), podendo ser maior do que o alcançado durante o desenvolvimento ou validação do procedimento analítico. Algumas fontes de variação podem tornar-se significativas ao reproduzir o procedimento em outro laboratório, mesmo que tenham sido insignificantes no laboratório do desenvolvedor (e nos estudos interlaboratoriais para os procedimentos analíticos farmacopéicos).

Assim, a abordagem clássica da garantia da qualidade não considera o “pior cenário”, ou seja, quando o laboratório atende minimamente às recomendações da PAN, o que pode resultar na aprovação de procedimentos analíticos metrologicamente incorretos, levando a problemas de reprodutibilidade e risco inaceitável.

Para controlar o risco de obter um valor inaceitavelmente alto de U^{est} , é razoável realizar uma avaliação de baixo para cima (*bottom-up*) da incerteza de medição durante o desenvolvimento do procedimento, com base nas recomendações da PAN (ou seja, realizar uma estimativa da incerteza para o “pior caso”). Se a incerteza estimada para o pior caso (UNAP) exceder U_i^{tg} , há um alto risco de que U^{est} também exceda U_i^{tg} ao reproduzir o procedimento, impossibilitando o laboratório de tomar uma decisão conclusiva sobre conformidade. Nesse caso, o procedimento analítico deve ser otimizado em relação às medições e etapas de preparo da amostra.

Aqui e em diante, a incerteza de medição refere-se a uma incerteza expandida, expressa como um intervalo de confiança bilateral de 90%, equivalente a um intervalo unilateral de 95%.

Normalmente, as fontes de variabilidade podem ser divididas em:

- Relacionadas à medição, como variabilidade aleatória de um sinal analítico;
- Associadas às operações de preparo da amostra, como pesagem e diluição.

Os requisitos para a incerteza máxima permitida (incerteza-alvo) para operações analíticas padronizadas (recomendações da PAN – U_i^{tg}) podem ser especificados diretamente no procedimento analítico (como um requisito para a adequação do sistema analítico) ou em outras regulamentações (por exemplo, como um requisito para a qualificação de equipamentos analíticos nas farmacopéias).

Um exemplo de fonte de variabilidade para a qual U_i^{tg} é harmonizada entre farmacopéias é a variabilidade aleatória do sinal analítico para ensaios por técnica de separação de um IFA (ou excipiente), onde o valor é 100% para uma substância pura (2,

9, 10). Essa abordagem assume que a variabilidade aleatória do sinal analítico é o principal componente de incerteza associada às medições. Os requisitos para o desvio padrão relativo máximo permitido (%RSDmax) para os limites superiores de conteúdo do ensaio são definidos de forma que um intervalo de confiança bilateral de 90% (igual a um intervalo unilateral de 95%), calculado para o componente de incerteza do resultado analítico relacionado à precisão das medições, não exceda 0,5 de U^{tg} .

As recomendações para %RSDmax para ensaios por técnica de separação de produtos farmacêuticos acabados com limites de conteúdo simétricos são apresentadas na Tabela 1 (11). Esses requisitos são definidos para que um intervalo unilateral de confiança de 95% calculado para o componente de incerteza do resultado analítico relacionado à precisão das medições não exceda U^{tg} . Recomenda-se que U^{tg} para preparações farmacêuticas acabadas não seja superior a 0,32 da metade da largura dos limites de conteúdo simétricos.

Tabela 1

Requisitos para o desvio padrão relativo máximo permitido (%RSDmax) do sinal analítico para determinação do teor por técnica de separação em produtos farmacêuticos acabados com limites simétricos de teor.

Número de injeções individuais n^a							
	2	3	4	5	6	7	8
(UCL – LCL)/2 ^b	%RSDmax						
5	0.25	0.67	0.96	1.19	1.38	1.54	1.69
7.5	0.38	1.01	1.44	1.78	2.06	2.31	2.53
10	0.51	1.34	1.92	2.37	2.75	3.08	3.38
15	0.76	2.01	2.88	3.56	4.13	4.62	5.07
20	1.01	2.68	3.85	4.75	5.50	6.16	6.76

^a Supondo que o mesmo número de injeções repetitivas seja realizado para as soluções teste e de referência.

^b UCL e LCL são os limites superior e inferior de teor, respectivamente, expressos em porcentagem em relação ao valor nominal do teor.

Para ensaios espectrofotométricos, as seguintes recomendações podem ser utilizadas como recomendações NAP (12):

- para uma série de medições da absorbância com remoção da cubeta $RSD \leq 0,52\%$;
- não menos que três medições para as soluções de teste e referência.

As recomendações NAP para operações individuais com vidrarias volumétricas de classe ISO A são apresentadas nas Tabelas 2–4 (1, 4). Deve-se notar que essas estimativas de incerteza excedem o desvio máximo permitido do volume nominal sob os requisitos para vidrarias volumétricas ISO classe A, pois as recomendações NAP

consideram adicionalmente a variabilidade aleatória introduzida pelo analista na análise de rotina.

Tabela 2

Incertezas-alvo típicas do NAP devido ao uso de frascos volumétricos ISO classe A de diferentes volumes.

Volume do frasco volumétrico, ml	Incerteza-alvo, ml	Incerteza-alvo, %
10	0,05	0,50
20	0,057	0,28
25	0,0575	0,23
50	0,085	0,17
100	0,12	0,12
200	0,20	0,10
250	0,20	0,08
500	0,35	0,07
1000	0,50	0,05

Tabela 3

Incertezas-alvo típicas do NAP devido ao uso de pipetas de transferência ISO classe A de diversos volumes.

Volume de pipeta de transferência, ml	Incerteza-alvo, ml	Incerteza-alvo, %
1,0	0,010	0,98
2,0	0,012	0,61
5,0	0,018	0,37
10,0	0,025	0,25
20,0	0,037	0,18
25,0	0,037	0,15
50,0	0,061	0,12

Tabela 4

Incertezas-alvo típicas do NAP devido ao uso de pipetas graduadas ISO classe A de diferentes volumes.

Volume de pipeta graduada, ml	Incerteza-alvo, ml	Incerteza-alvo, % ^a
0,5	0,0061	1,23
1,0	0,0074	0,74
2,0	0,012	0,62
5,0	0,037	0,74

10,0	0,062	0,62
25,0	0,123	0,49

^a Indicado em relação ao volume total da pipeta

Para operações de pesagem, recomenda-se utilizar $U^{\text{tg}} = 0,2$ mg como a recomendação NAP (1, 4). Essa recomendação reflete os requisitos mínimos típicos para balanças em LNQCs.

Se o LNQC possuir uma balança de classe superior, então, para estimar a incerteza em conformidade com as recomendações NAP ao reproduzir o procedimento analítico, torna-se essencial empregar um critério para a qualificação da balança (incerteza máxima permitida).

Para a reprodução inicial do procedimento analítico em um LNQC, recomenda-se o uso da abordagem de baixo para cima (*bottom-up*) para a estimativa de incerteza, conforme as recomendações NAP. O texto do procedimento e o conhecimento a priori da técnica analítica indicam as fontes significativas de variabilidade.

Frequentemente, o risco de obter um U^{est} inaceitavelmente elevado pode ser mitigado aumentando a precisão da concentração das soluções de teste e referência. Isso pode ser alcançado aumentando as alíquotas de teste ou os volumes das vidrarias volumétricas utilizadas, sem alterar a concentração final das soluções de teste e referência. Tal ajuste do procedimento analítico aprovado é permitido pela prática farmacopeica (13).

No entanto, a incerteza real em um LNQC específico pode ser maior do que as recomendações NAP. Portanto, é necessário confirmar experimentalmente que as incertezas reais das fontes de variabilidade reguladas pelo NAP não excedem o valor recomendado de U_i^{tg} durante a análise real. Ou seja, a estimativa de incerteza para o "pior caso" (recomendação NAP) não substitui a estimativa de incerteza no laboratório, conforme descrito, por exemplo, em (8).

Um exemplo de estimativa de incerteza baseada nas recomendações NAP para ensaios cromatográficos de um IFA é fornecido no Apêndice 3.

Referências

1. Technical guide for the elaboration of monographs. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2022.
2. 2.2.46. Chromatographic separation techniques. In: *The European Pharmacopoeia*, 11^a edição. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2022.
3. Daas AG, Miller JHM. Content limits in the *European Pharmacopoeia* (Parte 2). *Pharmeuropa*. 1998;10(1):137–46.
4. 5.3.N.2. Validation of analytical procedures and tests. In: *The State Pharmacopoeia of Ukraine*, segunda edição, Suplemento 4. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines; 2020.

5. 5. General requirements. In: *The International Pharmacopoeia*, 11^a edição. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/international-pharmacopoeia> (acessado em 13 de janeiro de 2024).
6. 1.5.1.9. Tests and assays. In: *The European Pharmacopoeia*, 11^a edição. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2022.
7. General notices and requirements. In: *The United States Pharmacopeia*, 43^a edição. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2023.
8. Evaluation of measurement uncertainty: core document. General European Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Network (GEON): Quality Management Document PA/PH/OMCL (18) 145 R1 CORR. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2019. Disponível em: <https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/omcl-evaluation-of-measurement-uncertainty-core-document.pdf> (acessado em 13 de janeiro de 2024).
9. 1.14.1. Chromatography. In: *The International Pharmacopoeia*, 11^a edição. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/international-pharmacopoeia> (acessado em 13 de janeiro de 2024).
10. General chapter: 621. Chromatography. In: *The United States Pharmacopeia*, 43^a edição. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2022.
11. 2.2.46. Chromatographic separation techniques. In: *The State Pharmacopoeia of Ukraine*, segunda edição, Suplemento 2. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines; 2018.
12. 2.2.25N. Absorption spectrophotometry, ultraviolet and visible. In: *The State Pharmacopoeia of Ukraine*, segunda edição, Suplemento 5. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines; 2021.
13. 6.50.20.1. Adjustments to solutions. In: *The United States Pharmacopeia*, 43^a edição. Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention; 2022.

Apêndice 3 Exemplos de estimativa de incerteza para conformidade com a prática analítica normal ("pior caso") para ensaio de substâncias farmacêuticas por cromatografia

As farmacopeias estabelecem que a prática analítica normal (NAP) ou erros analíticos rotineiros são considerados nos critérios de aceitação farmacopeicos (1–3). Isso significa que o laboratório pode reproduzir um procedimento analítico farmacopeico apenas se a incerteza real para as operações analíticas padrão (operações NAP) não exceder aquela considerada nas especificações. O mesmo princípio se aplica aos procedimentos analíticos incluídos nos dossiês de registro, pois aqui a mesma regra de decisão é utilizada (e, portanto, a mesma abordagem para a construção dos critérios) (4).

As recomendações para a incerteza permitida associada às operações analíticas padrão podem ser encontradas na *Farmacopeia Europeia* (5), na Tabela 1, e na *Farmacopeia do Estado da Ucrânia* (6). As recomendações para a incerteza máxima permitida para operações analíticas padrão em uma análise rotineira (preparação da amostra – pesagem e diluição utilizando vidrarias volumétricas classe A ISO, e medições) são apresentadas no Apêndice 2.

A estimativa da incerteza para o caso de conformidade mínima com a NAP (o "pior caso") baseia-se no texto do procedimento analítico, sem a utilização de quaisquer dados experimentais. Isso permite que o desenvolvedor otimize o texto do procedimento analítico antes de sua aprovação ou da reprodução de um procedimento já aprovado no laboratório (para reduzir a incerteza na preparação das soluções ou nas medições). Essa abordagem possibilita a mitigação do risco de obtenção de um valor de incerteza real inaceitavelmente grande, o que poderia levar a decisões inconclusivas sobre a conformidade durante a reprodução de um procedimento analítico.

É importante destacar que, ao estimar a incerteza para conformidade com a NAP (para o cenário de "pior caso"), a estimativa resultante de incerteza se aplica universalmente a qualquer laboratório que precise atender aos requisitos farmacopeicos. Por outro lado, o procedimento geral para estimativa de incerteza visa fornecer uma avaliação real da incerteza dentro de um ambiente laboratorial específico, podendo variar para diferentes laboratórios que realizam o mesmo procedimento analítico. A estimativa de incerteza para conformidade com a NAP não deve ser considerada um substituto para a prática geralmente aceita de estimativa individual de incerteza em cada laboratório para determinar a incerteza real.

A estimativa de incerteza para conformidade com a NAP baseia-se na premissa de que:

- As fontes significativas de variação geralmente são identificadas no texto do procedimento analítico (principalmente, derivam da fórmula de cálculo). Tais fontes de variação estão presentes em qualquer laboratório e, portanto, precisam ser padronizadas e controladas.
- Fontes de variação "inesperadas" e não padronizadas (como extração incompleta do analito durante a preparação da amostra ou interferência de excipientes nas medições) estão ausentes ou são insignificantes. Isso deve ser garantido nas etapas de desenvolvimento e validação do procedimento analítico.

O objetivo da estimativa de incerteza para o caso de conformidade com a NAP é calcular a incerteza expandida para um resultado reportável (incerteza combinada), com base nas incertezas máximas permitidas (de acordo com a NAP) para operações analíticas padrão (conforme descrito no Apêndice 2). As regras para estimativa da incerteza combinada são determinadas conforme os parâmetros que são fontes de variação e estão incluídos na fórmula de cálculo do resultado reportável (X). Supõe-se que todas as fontes de variabilidade sejam independentes e que não haja correlação entre elas.

Aqui e nos itens subsequentes, a incerteza de medição é uma incerteza expandida expressa como um intervalo de confiança bicaudal de 90%, equivalente a um intervalo de confiança unilateral de 95%.

As fontes de incerteza para o ensaio podem ser agrupadas da seguinte forma:

- Grupo 1: Incerteza de medição (U_{Meas});
- Grupo 2: Incerteza na preparação da amostra (U_{SP}), que se subdivide em:
 - Grupo 2.1: Incerteza na pesagem ($U_{m,i}$);
 - Grupo 2.2: Incerteza nas diluições ($U_{V,i}$);
- Grupo 3: Incerteza do valor atribuído a uma substância de referência (U_{RS}).

A fórmula típica para o ensaio é:

$$X = \frac{r}{r_0} \times \frac{m}{m_0} \times \frac{V_{01} \times V_{02} \times V_{03} \dots V_{0n}}{V_1 \times V_2 \times V_3 \dots V_n} \times \frac{P_{RS} \%}{100\%} \times K$$

1	2	3	4
	2.1	2.2	

Onde:

- r e r_0 são os sinais analíticos (área do pico, altura do pico ou sua razão) para a solução teste e a solução de referência;
- m e m_0 são as porções teste da amostra e da substância de referência;
- V é o volume nominal dos balões volumétricos e pipetas utilizados para realizar as diluições;
- P_{RS} é o teor do analito na substância de referência, expresso em porcentagem;

- K é o coeficiente de conversão da concentração em um resultado reportável (na maioria dos casos para ensaios de IFA, $K = 1$).

Todas as fontes de variação provenientes da fórmula de cálculo, exceto U_{Meas} , são expressas como intervalos (e não como desvios padrão). Portanto, para a estimativa de incerteza, é mais adequado combinar diretamente as incertezas das fontes individuais de variabilidade como intervalos, sem convertê-las para desvios padrão e depois de volta para intervalos (6). Essa abordagem leva às mesmas estimativas de incerteza que o método clássico (4).

Para ensaios realizados por métodos cromatográficos, no caso típico, todas as fontes de variabilidade estão refletidas na fórmula de cálculo como um produto ou quociente. Assim, a incerteza combinada para X pode ser estimada como a raiz quadrada da soma dos quadrados dos componentes parciais da incerteza (expressos em porcentagem).

As fontes típicas de variabilidade que surgem das medições (grupo 1) e da preparação da amostra (grupo 2) são padronizadas (Apêndice 2) e constituem o foco principal da estimativa de incerteza para conformidade com a NAP.

Para a estimativa de incerteza, é aceitável assumir que, para substâncias de referência farmacopeicas, URS é insignificante em comparação com U_{tg} e pode ser desconsiderada na estimativa de incerteza. URS é insignificante para qualquer aplicação farmacopeica se não exceder 0,5% (7).

1. Exemplo de estimativa de incerteza para conformidade com a NAP em um ensaio cromatográfico de IFA

Para procedimentos analíticos metrologicamente corretos em um ensaio cromatográfico de IFA, o limite superior do teor não deve ser inferior a 102,0%; portanto, $U_{tg} = 2,0\%$ (Apêndice 2).

Incerteza do sinal analítico. Seguindo a abordagem harmonizada (8), a incerteza do sinal analítico (U_{Meas}^{tg}) é (Apêndice 2):

$$U_{Meas}^{tg} = 0,5 \times U_{tg} = 0,5 \times 2,0\% = 1,0\%$$

Incerteza de preparação da amostra. É racional estabelecer requisitos para que a incerteza combinada da preparação da amostra (U_{SP}^{tg}) também não seja superior a 0,5 de U_{tg} :

$$U_{SP}^{tg} = 0,5 \times U_{tg} = 0,5 \times 2,0\% = 1,0\%$$

2. Exemplo de procedimento analítico para o qual é realizada uma estimativa de incerteza para conformidade com a NAP

Uma quantidade de 50,0 mg da substância em teste (m) ou da substância de referência (m_0) é dissolvida no diluente e diluída até 50,0 mL (V_1 e V_{01}). Em seguida, 1,0 mL dessa solução (V_2 e V_{02}) é diluída para 10,0 mL (V_3 e V_{03}).

A fórmula de cálculo para o teor da substância em % p/p (sem correção para substância seca/isenta de solventes voláteis) é a seguinte:

$$X = \frac{r}{r_0} \times \frac{m}{m_0} \times \frac{V_{01} \times V_{02}}{V_1 \times V_2} \times \frac{P_{RS} \%}{100\%}.$$

A incerteza relacionada às fontes de variação durante a preparação da amostra (grupo 2) é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1

Incerteza relacionada a fontes de variação durante a preparação de amostras

Fontes de Variabilidade	Incerteza Expandida Associada (%)
Solução de Teste	
1. Pesagem de uma alíquota de 50,0 mg da substância testada	= 0,2 mg ^a /50mg × 100% = 0,4%
2. Diluição para 50,0 mL (V ₁)	0,17% ^b
3. Tomada de alíquota de 1,0 mL (V ₂)	0,74% ^c
4. Diluição para 10,0 mL (V ₃)	0,50% ^b
Solução de Referência	
5. Pesagem de uma alíquota de 50,0 mg da substância de referência	= 0,2 mg ^a /50 mg × 100% = 0,4%
6. Diluição para 50,0 mL (V ₀₁)	0,17% ^b
7. Tomada de alíquota de 1,0 mL (V ₀₂)	0,74% ^c
8. Diluição para 10,0 mL (V ₀₃)	0,50% ^b

^a: 0,2 mg é a incerteza-alvo recomendada para a operação de pesagem (recomendação de prática analítica normal, Apêndice 2).

^b: Apêndice 2, Tabela 2.

^c: Apêndice 2, Tabela 4.

Neste caso, é preferível utilizar uma pipeta graduada de 1,0 mL, pois formalmente ela assegura menor incerteza em comparação com uma pipeta volumétrica de 1,0 mL.

A incerteza na preparação da amostra, de acordo com as recomendações de Prática Analítica Normal (NAP), pode ser estimada da seguinte forma:

$$U_{SP}^{tg} = \sqrt{(0.4^2 + 0.17^2 + 0.74^2 + 0.5^2) \times 2} = 1.40\%.$$

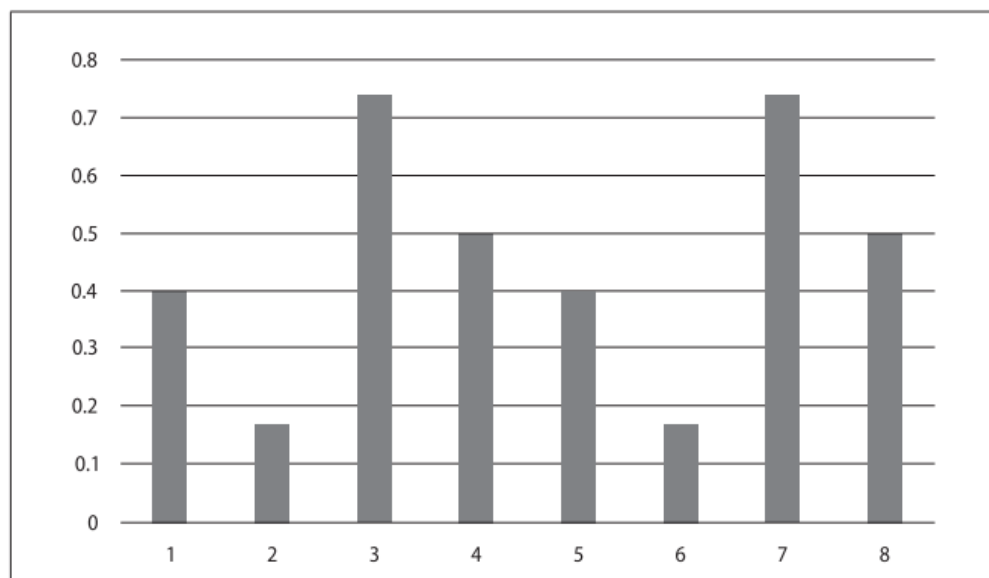
Se U_{SP}^{tg} exceder o valor crítico de 1,0%, isso indica que o procedimento analítico apresenta um risco inaceitavelmente alto de gerar uma incerteza excessiva em X durante a reprodução desse procedimento em um laboratório que atenda aos requisitos farmacopéicos no nível mínimo (recomendações NAP).

Recomenda-se otimizar a precisão na preparação das soluções de teste e de referência.

A eficácia da preparação da amostra pode ser visualizada conforme a Figura 1: o eixo x mostra o número da operação de preparação da amostra (números 1–8); o eixo y indica a incerteza associada (%).

Fig. 1

Contribuição relativa de operações de preparação de amostra na incerteza (1)



As estimativas de incerteza tendem a diminuir e convergir com a otimização das fontes de variação.

As operações da segunda diluição, números 3 e 7 (retirada de alíquota de 1,0 mL), precisam ser otimizadas primeiro, seguidas das operações números 4 e 8 (diluição para 10,0 mL).

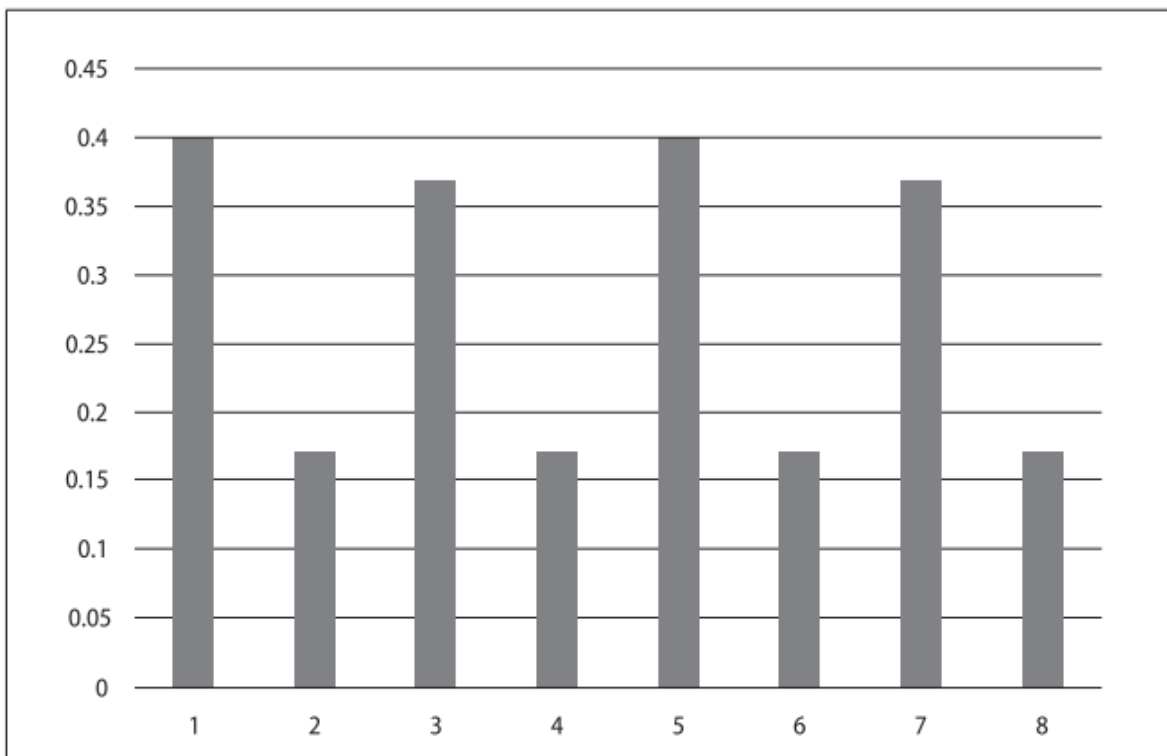
Utilizando vidrarias de volumes padrão, a modificação da segunda diluição sem alterar a concentração final pode ser proposta da seguinte forma: 5,0 mL da solução (V_2 e V_{02}) são diluídos para 50,0 mL (V_3 e V_{03}).

Em seguida, a incerteza das operações de preparação da amostra é estimada conforme a Tabela 2.

Tabela 2

Incerteza relacionada a fontes de variação durante preparação de amostras: segunda diluição

Fonte de variabilidade	Incerteza expandida associada (%)
Solução de teste	
3.Tomada de alíquota de 5.0 mL (V_2)	0.37%
4.Diluição para 50.0 mL (V_3)	0.17%
Solução de referência	
7. Tomada de alíquota de 5.0 mL (V_{02})	0.37%
8. Diluição para 50.0 mL (V_{03})	0.17%

Fig. 2**Contribuição relativa de operações de preparação de amostra à incerteza (2)**

A incerteza estimada para a preparação da amostra (U_{SP}^{tg}) pode ser calculada da seguinte forma:

$$U_{SP}^{tg} = \sqrt{(0.4^2 + 0.17^2 + 0.37^2 + 0.17^2) \times 2} = 0.84\%.$$

Como pode ser observado, após otimizar a precisão na preparação das soluções, U_{SP}^{tg} não excede o valor crítico de 1,0%. Portanto, este procedimento analítico não apresenta um risco inaceitavelmente alto de obter uma incerteza excessiva de X e pode ser aprovado pelo desenvolvedor ou utilizado por Laboratórios Nacionais de Controle de Qualidade (LNCQs).

Referências

1. General requirements. In: The International Pharmacopoeia, 11th edition. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/international-pharmacopoeia>, acessado em 13 de Janeiro, 2024).
2. 1.5.1.9. Tests and assays. In: The European Pharmacopoeia, 11th edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2022.
3. General notices and requirements. In: The United States Pharmacopeia, 43rd edition. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2023.

4. Evaluation of measurement uncertainty: core document. General European Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Network (GEON): Quality Management Document PA/PH/OMCL (18) 145 R1 CORR. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2019 (<https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/omcl-evaluation-of-measurement-uncertainty-core-document.pdf/b9b88e44-e831-4221-9926-d8c6e8afe796?t=1628491784923>, acessado em 13 de Janeiro, 2024).
5. Technical guide for the elaboration of monographs. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe; 2022.
6. General text 2.2.N.2. Validation of analytical procedures. In: The State Pharmacopoeia of Ukraine, second edition, Addendum 4. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines; 2020.
7. 5.12.N. Reference standards. In: The State Pharmacopoeia of Ukraine, second edition. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines; 2023.
8. 1.14.1. Chromatography. In: The International Pharmacopoeia, 11th edition. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/international-pharmacopoeia>, acessado em 13 de Janeiro, 2024).

SOBRE ESTA TRADUÇÃO

Esta tradução não foi criada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A OMS não se responsabiliza pelo conteúdo ou exatidão desta tradução. A edição original em inglês "WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty- seventh report (WHO Technical Report Series, No. 1052)". Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2024. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO" será a edição vinculante e autêntica.