

Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas de Laboratorio

Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas de Laboratorio

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

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

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

Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente

Red PARF Documento Técnico No. 2

INTRODUCCIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Esta publicación comprende en tres idiomas el Anexo 3 del Informe 36 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 902. El documento original está en inglés. La versión en español fue realizada con la colaboración del grupo profesional del Sub-Departamento Químico Analítico del Instituto de Salud Pública de Chile (Av. Maratón 1000 – Nunoa, Santiago de Chile) dirigido por María Gloria Olate, Coordinadora del Grupo de

Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas de Laboratorio

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

CONTENIDO

CONSIDERACIONES GENERALES	1
PARTE UNO: GESTIÓN E INFRAESTRUCTURA	3
1. Organización y Gestión	3
2. Sistema de Calidad	3
3. Control de Documentación	5
4. Registros	5
5. Equipos Con Procesadores De Datos	6
6. Personal	6
7. Instalaciones	8
Bodega Central	8
8. Equipos, Instrumentos y Otros Dispositivos	9
PARTE DOS: MATERIALES Y ACONDICIONAMIENTO DE E	

15. Hoja de Trabajo Analítico	21
Propósito	21
Uso	21
Contenido	21
Selección de las Especificaciones a ser Empleadas	22
Archivo	22
16. Análisis	22
Guías para Efectuar los Métodos de Ensayo	22
17. Evaluación de los Resultados de Ensayos	23
Informe de Análisis	23
Contenido del Informe de Análisis	23

CONSIDERACIONES GENERALES

El gobierno, normalmente a través de la autoridad reguladora de medicamentos, establece y mantiene un laboratorio de control farmacéutico para efectuar los análisis y ensayos requeridos para asegurar que los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y produc

PARTE UNO: GESTIÓN E INFRAESTRUCTURA

1. ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN

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

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

1.3.- El laboratorio debe:

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

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

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

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

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

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

3. CONTROL DE DOCUMENTACIÓN

3.1. La documentación es una parte esencial del sistema de calidad. El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para controlar y revisar todos los documentos (generados internamente como provenientes de fuentes externas) que ,4v5.2(nrmanpa)5.92rte edclabdoencabció5.2(nted) alid

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

La función de esta persona es asegurar que:

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

(ii) se analizan periódicamente muestras estándares;

7. INSTALACIONES

7.1.- El laboratorio debería ser de tamaño, constr

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

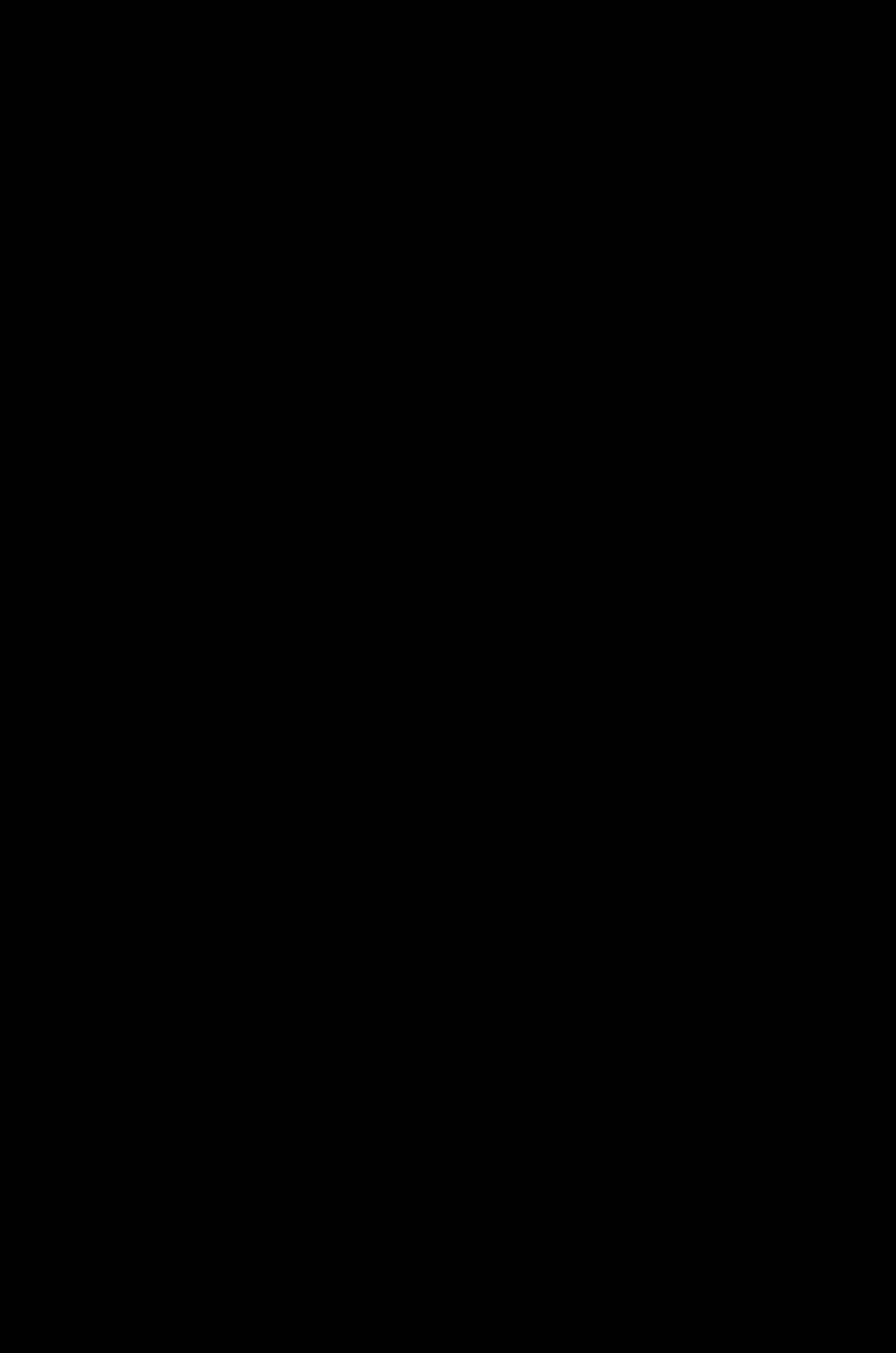
7.15.- El medio ambiente en el cual se realizan los ensayos debe ser tal que no invalide los resultados de los ensayos o afecte en forma adversa la exactitud requerida para las mediciones. Esto se aplica particularmente en los lugares que no son instalaciones permanentes del laboratorio. Las instalaciones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

8. EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y OTROS DISPOSITIVOS

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

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

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



PARTE DOS: MATERIALES Y A

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

11. MATERIALES DE REFERENCIA

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

R

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

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

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

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

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

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

12.8.- Equipos, instrumentos o dispositivos

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

REGISTRO Y ROTULADO

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

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

REGISTRO CENTRAL

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

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

REVISIÓN DE LA MUESTRA INGRESADA

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

ALMACENAMIENTO

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

REENVÍO PARA ANÁLISIS

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

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

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

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

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

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

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



si corresponde, los resultados de verificación de un instrumento;

si corresponde, los resultados de verificación de un reactivo.

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

SELECCIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES A SER EMPLEADAS

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

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

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

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

ARCHIVO

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

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

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

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

16. ANÁLISIS a deasas o28 -1()TJ06(ds(a de)stemaajo del la)5.fiTD y ray Tcción 14.11).

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

16.2.- Se puede necesitar que ensayos específicos requeridos, tales como espectrometría de masas o difracción de rayos X, se realicen en otra unidad o en un laboratorio externo especializado. La persona responsable debe preparar la solicitud y hacer los arreglos para la transferencia del número requerido de unidades (botellas, viales, tabletas) de la muestra. Cada una de estas unidades debe llevar el número de .5(n)-.5rE rOS Dizad9rE 1do. 6.12 253.5249 253Ren.5(n)-.5rENSAØ 0 0 9.48 54.8.88éRen

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

17. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE ENSAYOS

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

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

INFORME DE ANÁLISIS

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

Debe estar:

(a) emitido por el laboratorio

(b) basado en la hoja de trabajo analítico (ver Parte Tres, sección 15)

CONTENIDO DEL INFORME DE ANÁLISIS

18. MUESTRAS RETENIDAS

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

PARTE CUATRO: SEGURIDAD

19. REGLAS GENERALES

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

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

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

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

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

APENDICES

APÉNDICE 1

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

Número de registro:¹ _____

Nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra:

Nombre y dirección del re envasador/distribuidor: _____

Teléfono: _____ FAX _____

Procedimiento de Ensayo (referencia) (si corresponde)	Resultados (numéricos) (si corresponde)	Criterios de aceptación (límites)
---	---	--------------------------------------

Conclusiones

Cumplimiento con los criterios de aceptación: 1 Si 1 No

Fecha de análisis realizado/finalizado: _____

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

Teléfono: _____ FAX _____

Firma: _____

Notas explicatorias:

¹ De la muestra o del informe de análisis

² Cuando sea posible se debería usar la denominación común internacional

APÉNDICE 2

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

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

Las autoridades reguladoras nacionales de medicament

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

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

Laboratorio de tamaño mediano

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

Equipamiento general de laboratorio	Cantidad
Micrómetro	1
Mantas calefactoras para matraces (de tamaños variados: 50, 200 y 2000 ml)	6
Tamices (tamaños variados)	2 juegos
Centrífuga (modelo de piso)	1
Agitador mecánico	1
Agitadores Vortex	2
Baños de agua (eléctricos, 20 litros)	2 ó 3
Placas calefactoras con agitadores magnéticos	3 ó 4
Bomba de vacío(rotatoria, aceite)	2
Evaporador rotatorio al vacío	1 ó 2
Estufa de secado (60 litros)	2 ó 3

GLOSARIO

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

Ingrediente farmacéutico activo

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

Hoja de trabajo analítico

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

Lote

Cantidad definida de material de partida, material de empaque, o producto procesado en un único proceso o series de procesos de manera que pueda esperarse sea homogéneo. En el caso de manufactura continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su esperada homogeneidad.

Excipiente farmacéutico

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

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

Producto farmacéutico

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

Calificación de equipos

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

Aseguramiento de calidad

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

Control de calidad

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

Manual de calidad

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

Especificación de calidad

Procedimieam 2(n 2.1é)5.f0 -1(al)6.lasdesc6(ame exp)1(l(m).ícc6(aem)TJ0.410691 0 TD0 Tc-.0174 Tw5(y (qu)3.5(edimie)5.3((a

Informe de análisis

Informe de resultados incluyendo la conclusión final del análisis de una muestra, emitido por un laboratorio en otro país o en el caso de no tener las dependencias apropiadas para realizar ciertos ensayos, por el laboratorio

REFERENCIAS

1. Aseguramiento de calidad en sistemas de suministro farmacéutico. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty seventh report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980, Anexo 1 (Serie de Informes técnicos OMS, N° 645).
2. Distribución. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1997, 105 – 115.
3. Criterios analíticos para la evaluación de la calidad de medicamentos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-sixth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997, anexo 1 (Serie de informes técnicos OMS, N° 614).
4. Quality assurance of pharmaceutical. *A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999.
5. Guías para la inspección de los canales de distribución de drogas. En: *WHO expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- fifth report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 6 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
6. Buenas prácticas de manufactura: guías complementarias para la manufactura de excipientes farmacéuticos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for*

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

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

ENGLISH

Working Group on Good Laboratory Practices
PANDRH Technical Document No. 4

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

CONTENTS

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

Storage	18
Forwarding to Testing	18
15. Analytical Worksheet	18
Purpose	18
Use	19
Content	19
Selection of the Specifications to Be Used	19
16. Testing	20
Guidance for Performing Test Methods	20
17. Evaluation Of Test Results	20
Analytical Test Report	21
Content of the Analytical Test Report	21
18. Retained Samples	21

PART FOUR: S

GENERAL CONSIDERATIONS

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

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

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

A governmental pharmaceutical control laboratory provides effective support for a drug regulatory authority acting together with its inspection services. The analytical results obtained should accurately describe the properties of the samples assessed, permitting correct co

PART ONE: MANAGEMENT AND INFRASTRUCTURE

1. ORGANIZATION AND MANAGEMENT

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

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

1.3 The laboratory must:

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

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

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

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

minimum:

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

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

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

3. CONTROL OF DOCUMENTATION

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

4. RECORDS

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

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

4.3 All records must be legible, readily retrievable, stored and retained, using facilities that provide a suitable environment that will prevent modification, damage or deterioration and/or application of a (f) 3 te)5.ch2-

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

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

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

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

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

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

7.11 Reagents subject to poison regulations or to the controls applied to narcotic and psychotropic substances



REGISTRATION AND LABELLING

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

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

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

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

CENTRAL REGISTER

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

11.7 The central register must provide the following information:

(a) the identification number of the material;

(b) a precise description of the material;

(c) the source;

(d) the date of receipt;

(e) the batch designation or other identification code;

(f) the intended use of the material (e.g. as an infrared reference material, as an impurity reference material for thin-layer chromatography, etc.);

(g) the location of storage in the laboratory, and any special storage conditions;

(h) any further necessary information (e.g. the results of inspections).

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

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

INFORMATION FILE

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

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

INSPECTION

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

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

11.14 Further details on the handling and storage of reference materials are given in the general guidelines on the establishment, maintenance and distribution of reference materials (8). A compilation of national, regional

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

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

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

For Example:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

wiu5.3(oe3(d

a)5.3(s)-3sho5.3(d)5.3(oldxists

(s

on)e5.7(bs3(.6(tabl,litat

whms

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

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

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

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

PART THREE: WORKING P

REGISTRATION AND LABELLING

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

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

C

USE

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

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

CONTENT

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

- (a) the registration number of the sample (see Part Three, section 14.7);
- (b) page numbering, including the total number of pages (including annexes);
- (c) the date of the test request;
- (d) the date on which the analysis was performed;
- (e) the name and signature of the analyst;
- f) a description of the sample received;
- g) references to the specifications to which the sample was tested, including the limits (adding any special methods employed) (see Part Three, section 14.6), and the reference number of the specifications, if available (e.g. pharmacopoeial monograph);
- (h) the results obtained with the tested sample (see Part Three, section 16.4);
- (i) the interpretation of the results and the final conclusions (whether or not the sample was found to comply with the specifications), signed by each of the analysts in

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

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

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

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

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

16. TESTING

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

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

GUIDANCE FOR PERFORMING TEST METHODS

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

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

17. EVALUATION



PART FOUR: SAFETY

19. GENERAL RULES

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

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

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

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

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

APPENDIX

APPENDIX 1
MODEL ANALYTICAL TEST REPORT FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS,
EXCIPIENTS AND PHARMACEUTICAL ,

Date test performed/ nalized: _____

Name and address of head of laboratory/authorized person:

Telephone: _____ Fax: _____

Signature _____

EXPLANATORY

APPENDIX 2

EQUIPMENT FOR A FIRST

Equipment and major instruments	Quantity
Drying oven (60 litres)	

General Laboratory Equipment	Quantity
Sieves (assorted sizes)	2 Sets
Centrifuge (oor model)	1

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

Equipment for Microbiology Unit	Quantity
pH meter	1
Ultraviolet/visible spectrophotometer, single-beam	1

GLOSSARY

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

Active Pharmaceutical Ingredient

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

Analytical Worksheet

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

Batch (or Lot)

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

Batch Number (or Lot Number)

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

Calibration

The set of operations that establish, under specified conditions, the relationship between t9stasy77 TD.5(r)6.6(c)te eby in

Pharmaceutical Excipient

A substance, other than the active pharmaceutical ingr



REFERENCES

1. Quality assurance in pharmaceutical supply systems. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 1980, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 645).
2. Distribution. In: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1*. Geneva, World Health Organization, 1997:105–115.
3. Analytical criteria for drug quality assessment. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-sixth report*. Geneva, World Health Organization, 1977, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 614).
4. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 1999.
5. Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).
6. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 885).
7. **Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration**. International Conference on Harmonisation; guidelines on validation of analytical procedures: definitions and terminology; availability. Federal Register, 1995, 60(40):11260–11262.
8. General guidelines for the establishment, maintenance

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

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

PORTUGUESE

Grupo de Trabalho em Boas Práticas de Laboratório

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

CONTEÚDO

CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
PRIMEIRA PARTE: GESTÃO E INFRA-ESTRUTURA	3
1. Organização e Gestão	3
2. Sistema da Qualidade	3
3. Controle da Documentação	5
4. Registros	5
5. Equipamentos com Processadores de Dados	5

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

CONSIDERAÇÕES GERAIS

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

PRIMEIRA PARTE: GESTÃO E INFRA-ESTRUTURA

1. ORGANIZAÇÃO E GESTÃO

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

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

1.3. O laboratório deve:

(a) ter pessoal técnico e na alta direção com autoridade e recursos necessários para desempenhar as suas obrigações e identificar a ocorrência de desvios com relação ao sistema da qualidade ou dos procedimentos

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

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

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

2.3. A gerência deve nomear um membro do pessoal como Gerente da Qualidade, que, independentemente de outras obrigações deve ter responsabilidades e autoridade definidas para assegurar que o sistema da qualidade seja implementado e executado o tempo inteiro. O gerente da qualiom si(ca de q)5.4(ualid)5.4(a)5.(que)-.6áti0auivva

3. CONTROLE DA DOCUMENTAÇÃO

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

4. REGISTROS

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

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

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

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

(a) para compra e recebimento de materiais (por exemplo, amostras, materiais de referência, reagentes);

(b) para a rotulagem interna, quarentena e armazenamento de mat(ra ao) pauu9a2T5(.6(smo)5.6re)5.7(n)5.6re9(e)Tt r
dontra a(za(contra al)6.9(ze)5.étTc.35)-.4qu.6(ipa1(pe)5.6(q)5.6(uerim)utilizs)-2.7(5.6(ue)6(p6(uerim(ra ao) p)5.73ze)5.(a).8(u)-.3(u9a)5.6

(ii) amostras padrão são analisadas periodicamente;

(iii) são revisados periodicamente a adequação do pessoal existente e os procedimentos de gestão e treinamento;

(iv) sejam desenvolvidos procedimentos de auto-verificação para operários de instrumentos;

(v) sejam preparados programas regulares de treinamento em serviço, para atualizar e melhorar as habilidades tanto do pessoal profissional quanto técnico;

(vi) toda substância narcótica seja guardada em segurança (vide Primeira Parte, seções de 7.10 a 7.12) e mantida no local de trabalho sob a supervisão de uma pessoa autorizada.

(b) um chefe no registro central, com ampla experiência na análise de produtos farmacêuticos, que seja responsável por:

(i) receber e manter os registros de todas as amostr

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

7.4. As instalações devem ser revisadas periodicament

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

8. EQUIPAMENTOS, INSTRUMENTOS E OUTROS APARELHOS

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

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

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

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

9. ARQUIVO DE ESPECIFICAÇÕES (ACERVO BIBLIOGRÁFICO)

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

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

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

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

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

10.5. No transporte e fracionamento de reagentes:

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

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

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

INSPEÇÃO

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

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

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

ÁGUA DESTILADA E ÁGUA DEIONIZADA

10.9. A água deve ser considerada como um reagente.

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

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

ARMAZENAMENTO

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

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

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

11. MATERIAIS DE REFERÊNCIA

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

REGISTRO E ROTULAGEM

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

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

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

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

REGISTRO CENTRAL

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

11.7. O registro central deve proporcionar a seguinte informação:

(a) o número de identificação do material;

(b) a descrição precisa do material;

(c) a origem;

(d) a data do recebimento;

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

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

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

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

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

ARQUIVO DE INFORMAÇÃO

13. RASTREABILIDADE

13.1. A rastreabilidade pretende assegurar que os resultados das medições de um laboratório utilizando procedimentos de baixa ordem metrológica sejam reproduzíveis e cientificamente aceitáveis, com relação a um denominador acordado internacionalmente por meio de um

TERCEIRA PARTE: PROCEDIMENTOS DE TRABALHO

14. RECEBIMENTO DE AMOSTRAS

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

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

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

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

SOLICITAÇÃO DE ANÁLISE

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

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

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

(b) origem do material;

(c) descrição completa do produto, incluindo a sua composição, nome de denominação comum internacional (DCI) (se estiver disponível), nome(s) de marca, am(de1m(á)TJ(1474719 0 T003 Tc.1023 Tfe de d)3.9(o)6.7a d)3.g6

REGISTRO E ROTULAGEM

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

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

REGISTRO CENTRAL

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

PROPÓSITO

15.2. O relatório de ensaios deve conter:

(a) a confirmação de que a amostra em análise está em conformidade com os requisitos;

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

SELEÇÃO DAS ESPECIFICAÇÕES A SEREM EMPREGADAS

15.7. As especificações necessárias para avaliar a amostra podem ser aquelas entregues na solicitação da análise. Geralmente estas correspondem às de uma monografia de farmacopéia particular existente ou às

18. AMOSTRAS RETIDAS

18.1. As amostras são retidas por, pelo menos, 6 meses, se atendem aos requisitos, e por, pelo menos, 12 meses ou até a sua data de vencimento (o que seja mais longo) no caso do não atendimento (para armazenamento, vide Terceira Parte, seção 14.11).

QUARTA PARTE: BIOSSEGURANÇA

19.

APÊNDICE



Nome e endereço do fabricante original: _____

Telefone: _____ Fax: _____

Nome e endereço do reenvasador / distribuidor: _____

Telefone: _____ Fax: _____

Procedimento de Ensaio (referência) (quando aplicável)	Resultados (valores) (quando aplicável)	Critérios de aceitação (limites) (quando aplicável)
--	---	---

Conclusões

Atendimento aos critérios de aceitação: 1 Sim 1 Não

Data da análise: realizada / encerrada: _____

APÊNDICE 2

EQUIPAMENTOS PARA LABORATÓRIOS DE CONTROLE FARMACÊUTICO DE PRIMEIRA ETAPA E DE TAMANHO MÉDIO

Apresenta-se abaixo uma lista de equipamento considerado adequado pelo Comitê (OMS), para laboratórios de primeira etapa e de tamanho médio.

As autoridades reguladoras nacionais de medicamentos ou os laboratórios que desejarem realizar análises farmacêuticas devem considerar a seguinte lista para a implantação ou atualização das suas instalações de análises. Por motivos orçamentários é necessário considerar, além do custo dos equipamentos, o custo do material de referência, reagentes, solventes, material de vidro, outros insumos de laboratório e honorários do pessoal. A experiência demonstra que, para o desenvolvimento sustentável do laboratório, se deve deixar uma margem de 10 a 15% por ano das despesas de aquisição de equipamentos, para cobrir os custos de manutenção.

Guias e informação sobre o custo de equipamentos podem ser obtidos na Secretaria da OMS

Laboratório de primeira etapa

Equipamentos e instrumentos principais	Quantidade
Balança de carga superior	1
Balança analítica semimicro (4 dígitos)	1
Aparelho para ponto de fusão	1
pHmetro (com diferentes eletrodos associados)	1
Microscópio (binocular)	1
Polarímetro (manual)	1
Cromatógrafo líquido de alta resolução com detector ultravioleta	1
Espectrofotômetro 22 Tm0 gdlal4	1

Equipamentos e instrumentos principais	Quantidade
Placas aquecedoras com agitadores magnéticos	3
Bomba de vácuo (rotatória, óleo)	1
Estufa de secagem (60 litros)	1
Estufa de vácuo (17 litros)	1
Mufla	1
Refrigerador (à prova de explosão)	1
Aparelho destilador de água (8 litros/hora)	1
Deionizador de água (10 litros/hora)	1
Desumidificador (quando for necessário)	1
Cabine de segurança química/extração de fumaça/capela	1

Itens opcionais	Quantidade
Balança analítica, micro (5 dígitos)	1
Fotômetro de chama (incluindo compressor de ar)	1
Refratômetro	1
Viscosímetro	1
Agitador Vortex	1
Agitador mecânico	1
Lavador de pipetas	1
Banho de água a temperatura constante	1
Banho de ultra-som (5 litros)	1

Laboratório de tamanho médio

Equipamento geral de laboratório	Quantidade
Balança de carga parte superior	1 ou 2
Balança analítica semimicro (4 dígitos)	2
Balança analítica, micro, (5 dígitos)	1

Equipamento geral de laboratório	Quantidade
Buretas	6
Micrômetro	1
Mantas aquecedoras para balões (de tamanhos variados: 50, 200 e 2000 mL)	6
Tamizes (tamanhos variados)	2 jogos

Instrumentos principais	Quantidade
Aparelho de combustão de oxigênio	1
Equipamento de ensaio de desintegração (1 cesto para 6 comprimidos)	1
Equipamento ensaio de dissolução (para 6 comprimidos / cápsulas)	1

Itens opcionais	Quantidade
Espectrofotômetro de absorção atômica	1
Espectrofluorímetro	1
Cromatógrafo líquido de alta resolução com:	
detector de fluorescência	1
detector de arranjo de diodos	1
detector de índice de refração	1
detector de condutividade	1
Scanner de cromatografia em camada fina	1
Equipamento medidor de dureza	1
Friabilômetro	1
Viscosímetro	1
Máquina para fazer gelo	1
Aparelho para recuperação de solventes	1

Equipamentos para a Unidade de Microbiologia

Equipamento	Quantidade	Quantidade
--------------------	-------------------	-------------------

GLOSSÁRIO

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

Insumo farmacêutico ativo

Substância ou composto destinado a ser usado na manufatura de um produto farmacêutico como o composto farmacologicamente ativo ou princípio ativo (ingrediente) (4).

Relatório de ensaios

Formulário impresso para registrar informação sobre a amostra, procedimento de ensaio e resultados da análise (vide Terceira Parte, seção 15).

Lote

Excipiente farmacêutico

Substância diferente do insumo farmacêutico ativo, a qual foi apropriadamente avaliada por sua segurança e está incluída na formulação da droga para:

- auxiliar na elaboração do sistema de liberação da droga, durante a sua produção;
- proteger, manter ou melhorar a estabilidade, biodisponibilidade ou aceitabilidade pelo paciente;
- ajudar na identificação do produto farmacêutico; ou
- realçar qualquer outro atributo para a segurança e efetividade do produto durante o seu armazenamento ou uso (5, 6).

Produto farmacêutico

Qualquer medicamento destinado ao uso humano ou veterinário, apresentado na sua forma de dosagem final, que está sujeito a controle pela legislação farmacêutica, tanto no estado de exportação quanto de importação.

Qualificação de equipamentos

O ato de planejar, realizar e registrar os resultados dos ensaios em um equipamento, para demonstrar que o seu desempenho será realizado de acordo com o previs

-
15. Guías para ensayos de estabilidad de productos farmacéuticos conteniendo sustancias medicamentosas bien establecidas en formas de dosificación convencionales. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- fourth report*. Ginebra. Organización Mundial da Saúde. 1996.,