

Regina Tenório

DOCUMENTAÇÃO DE VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA

São Paulo
2007

CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS
CURSO DE FARMÁCIA

REGINA TENÓRIO

DOCUMENTAÇÃO DE VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Farmácia/FMU, sob orientação da Prof. Dr^a Carla Toscano Oliveira.

São Paulo
2007

REGINA TENÓRIO

DOCUMENTAÇÃO DE VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Farmácia/FMU, sob orientação da Prof. Dr^a Carla Toscano Oliveira. Aprovado pela banca examinadora constituída pelos professores:

Prof. Dr^a Carla Toscano Oliveira
FMU – Orientador

Prof. Especialista Jaqueline Suriane Florêncio
FMU

Prof. Ms. Osvaldo Cirilo da Silva
FMU

RESUMO

O método de estudo realizado relata sobre a evolução da documentação em um processo de validação de metodologia analítica com abordagem ao sistema total da qualidade, considerando-se as legislações pertinentes contidas nas Boas Práticas de Fabricação e Controle, Boas Práticas de Laboratório e trata de tal forma que possibilita manter um processo prático de gerenciamento. Mostra as condições necessárias para a elaboração e montagem dos documentos, partindo de uma estrutura funcional. Determina regras básicas de conteúdo nos documentos da qualidade e sugere norma para a elaboração de procedimentos operacionais. Particulariza as principais etapas necessárias num processo de validação, relatando sobre as características de desempenho e como documentá-las. Define as responsabilidades de departamentos envolvidos num processo de validação, de um modo geral. Esclarece todas as necessidades de documentos para a qualificação de equipamentos, para a perfeita comodidade do sistema, sem o qual não poderia ser aplicado um processo de validação. Estabelece as regras para a revalidação de metodologia analítica e finalmente, as necessidades para a organização e o gerenciamento de um projeto de validação, baseado no Sistema da Gestão da Qualidade.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura de Documentos	14
Figura 2. (a) Fluxo do Processo de Elaboração de Procedimentos	15
Figura 2. (b) Fluxo de Processo de Alteração de Procedimentos	16
Figura 3. (a) Modo de Diluição Solução Estoque partindo de uma solução Estoque	32
Figura 3. (b) Modo de Diluição Solução Estoque partindo de duas soluções Estoque	32

SUMÁRIO

1. Introdução	8
2. Objetivo	12
3. Sistemas da Qualidade	13
4.1 Estrutura dos Documentos no início do Estudo	13
4.1.1 Estratégico	13
4.1.2 Tático	13
4.1.3 Operacional	13
5. Conceitos Básicos de Validação	17
6. Estratégias para Validação	18
7. Regras para Validação	19
7.1 Documentos Principais	21
7.2 Conteúdos para os principais documentos	22
7.2.1 Plano Mestre de Validação	22
7.2.2 Procedimentos Operacionais	22
7.2.3 Especificações da Qualidade	22
7.2.4 Documentos da Qualificação de Equipamentos	23
7.2.5 Auditorias Internas	23
7.2.6 Treinamentos	23
7.2.7 Protocolos de Qualificação	24
8. Qualidade dos Métodos Analíticos	25
8.1 Parâmetros de Análise da Qualidade	25
Quadro 1 - Parâmetros de Validação proposto pelo INMETRO e ANVISA	26
Quadro 2 - Parâmetros de Conformidade do Sistema e Recomendações	27
8.1.1 Especificidade e Sensibilidade	28
8.1.2 Seletividade	28
8.1.3 Faixa de Trabalho e Faixa Linear de Trabalho	29
8.1.4 Linearidade	29
8.1.5 Limite de Detecção	29
8.1.6 Limite de Quantificação	29
8.1.7 Precisão	30
8.1.8 Exatidão	30

8.1.9 Robustez	30
8.1.10 Incerteza na Medição	31
8.1.11 Preparo das Soluções Padrão	32
9. Equipamentos e Instrumentos	33
9.1 Pré Requisitos para Validação	33
9.2 Processos de Qualificação	33
9.3 Responsabilidades	33
9.3.1 Controle de Qualidade	33
9.3.2 Garantia da Qualidade	34
9.3.3 Departamento de Manutenção e Engenharia	34
9.3.4 Desenvolvimento Analítico P&D	34
9.4 Qualificação de Equipamentos	34
9.4.1 Verificação	34
9.4.2 Qualificação	35
9.4.3 Qualificação de Desenho	35
9.4.4 Testes de Aceitação	35
9.4.5 Qualificação da Instalação	35
9.4.6 Qualificação da Operação	35
9.4.7 Qualificação de Desempenho	36
9.4.8 Protocolos de Qualificação	36
10. Processos de revalidação	37
10.1 Classificação das Alterações	37
11. Organização e Gerenciamento	38
12. Certificados e Relatórios	39
13. Conclusão	39
Referências	42
ANEXO A - Modelo para Protocolo de Qualificação da Instalação de Equipamentos	46

1. Introdução

Um projeto para a validação de metodologia analítica, deve ser desenvolvido e planejado de modo a garantir que todas as atividades relacionadas estejam devidamente registradas. A documentação justifica o processo e demonstra que é consistente, assegurando a credibilidade da análise, indicando que o método realiza aquilo para o qual é indicado para fazer. (BRASIL, 2003 a).

A validação é multidimensional, necessita de profissionais especiais, preparados cientificamente, orientados mecanicamente, submetidos a um processo definido de qualificação. (GARVEY, 2005)

De um modo geral, todas as agências reguladoras através de vários autores que estão constantemente evoluindo os conceitos de validação, apresentam necessidades de registros para informar com clareza a qualidade das medições, demonstrando que o processo de validação, através de comparabilidade é confiável, obedecendo a critérios cada vez mais rígidos de confiabilidade. (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - ICH,1995).

Para compor a documentação é necessário realizar a análise crítica dos resultados obtidos, nos parâmetros utilizados, com o objetivo de comprovar que as medidas são confiáveis nas amostras submetidas aos testes. (GARVEY, 2005).

Dessa maneira, é garantindo que qualquer investimento destinado a um processo analítico conduz á decisões seguras, eliminando-se assim possibilidade de erros que possa resultar em medidas desastrosas e em prejuízos financeiros irreparáveis. (RIBANI et al, 2004).

A validação de um método analítico é um processo que se inicia ainda no estudo de desenvolvimento de um novo produto, por exemplo, medicamento, onde todas as etapas do método foram exaustivamente testadas e seus resultados apresentaram conforme desejado. (EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS -EMEA, 2001).

Todos os dados primários obtidos nas análises preliminares devem ser arquivados, a fim de possibilitar qualquer rastreabilidade, no caso de revisão de metodologia ou resultados fora do especificado. (BRASIL, 2003 b).

Também neste contexto devem ser considerados como documentos da qualidade, ainda na etapa de desenvolvimento de um novo método, todos os

registros elaborados por ocasião das análises, como por exemplo: dados brutos, notas de trabalho, listas com itens para checar, folhas de trabalho ou outro controle do processo, registros do controle da qualidade, observações originais, gráficos, interpretações e opiniões, procedimento utilizado, comunicações relevantes, dados relativos às amostras, registros do material de teste, dados dos equipamentos envolvidos nas análises, informações dos reagentes utilizados, mencionar o laboratório, se interno ou externo, se for necessário, (temperatura, umidade) citação de literaturas, compêndios oficiais, cálculos efetuados, relatórios de procedência interna ou externa, certificados de calibração, documentos de equipamentos, de qualificação e de manutenção, notas de clientes, considerações e registro de opiniões, contratos comerciais. (FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION - FDA, 2006).

Um sistema de arquivamento desses documentos deve ser considerado para a segurança dos mesmos, lembrando que todas as folhas de trabalho, relacionadas às análises devem ser datadas e assinadas. Todos os registros originais mencionados, também serão garantidos, para o caso de uma eventual reprodução, assim, por exemplo, um peso obtido de uma análise química, relacionar qual a balança usada, previamente observada a data de validade da calibração, com seu devido número identificador. (WIEGERS, 2003).

Para atender a preservação e a adequada elaboração dos registros de todos os tópicos comentados acima, é recomendável a prática de elaboração de procedimentos operacionais padrões, conforme determinados num sistema de gestão da qualidade, contemplando todos os componentes do laboratório. Assegurando-se assim, de que as informações de todo o sistema analítico, seus recursos de equipamentos e instrumentos, o gerenciamento dos documentos e a qualificação do pessoal responsável pelas análises. (GARVEY, 2005).

A introdução das Boas Práticas de Laboratório, conforme norma vigente, normatiza os documentos e possibilita também que os mesmos possam ser identificados, com regras de numeração, revisão e numeração de versão.

Essa prática uma vez sistematizada passa a ser parte de toda a rotina do analista, não acarretando em retrabalho e, se implantado, ainda na etapa de desenvolvimento pode-se conduzir todo o processo de validação com maior rapidez dado a disponibilidade imediata dos documentos. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001)

Ainda na questão de registros de documentos, no uso de sistemas eletrônicos, convém manter arquivos em pastas correspondentes, observando a necessidade de sistemas de proteção e recuperação de dados, com cópias de segurança dos arquivos utilizados, por exemplo, em um processo de análise, uma observação original de uma densidade, ou análise de titulação, onde a mudança de cor torna-se um dado fundamental.

Manter o hábito de não utilizar lápis nesses registros, e preferencialmente adotar tipos de letras, se manual, legíveis, clara, completa, contínua e textos íntegros, também se forem feitos em meios eletrônicos. (WIEGERS, 2003).

Aplicar regras para quando efetuar observações, com datas e o motivo da alteração, definindo assim um sistema de controle de mudanças, apropriado.

Também deverá ser documentada como mudança relevante, a utilização de outro equipamento ou instrumento, ou a execução dos testes em outra base, outro laboratório. (RIBANI et al, 2004).

Utilizar a cada necessidade de documentar, um modelo de registro oficial, não adotando folhas em branco.

Uma vez finalizado todo o projeto de desenvolvimento do método analítico, checar por completo todos os registros e resultados, se possível utilizando-se uma dupla conferência em todos esses dados primários.

Para essa prática, adotar um modelo de lista de itens para checar, com todas as necessidades de verificação de conformidade, por exemplo, assinaturas e datas, em seguida proceder com a parte de arquivamento baseando-se nas normas definidas para o laboratório.

Com a descrição de todas essas práticas, é evidente que o objetivo desse trabalho é fundamentar a necessidade de atendimento às Boas Práticas de Laboratório em todos os requisitos relacionados aos documentos, garantindo assim sucesso em uma validação de metodologia analítica.

2. Objetivo

Este trabalho tem por objetivo tratar as diversas possibilidades de documentar um processo de validação analítica, a fim de tornar o projeto adequado, estruturado, com definições técnicas, apontando as diferenças e similaridades das diretrizes nacionais e internacionais contidas nos escopos das diferentes agências reguladoras. O dossiê analítico recomendado é abrangente e pode, se bem elaborado evidenciar todo o processo de validação, de forma atender as *Resoluções* que são documentos com poder de lei, e *Guias* que são documentos que sugerem uma linha a ser seguida, mais propriamente recomendações, porém não há em nenhum documento oficial a proposta de documentos, completa, com conteúdo, como modelo a ser seguido.

3. Sistemas da Qualidade

Atender às Boas Práticas de Fabricação com seus requisitos de qualidade na parte de amostragem, especificações, controles em processo, não definem por si só, um sistema total de qualidade, devendo estar nos procedimentos de testes à comprovação de todo o sistema da qualidade, pois este libera produtos para o consumo (LACHMAN; LIBERMAN; KANIG, 2001).

Registros e dados analíticos de um laboratório apresentam credibilidade quando agregam três componentes: métodos validados, testes de proficiência e acreditação por terceira parte. Testes de proficiência são usados para avaliar o analista, e assegurar que o mesmo pode conduzir o método, comparando os resultados obtidos com outro laboratório. Acreditação por terceira parte tem por finalidade verificar que o laboratório é competente para conduzir a análise e que o método validado foi executado dentro dos requerimentos de um sistema de gerenciamento da qualidade. (WIEGERS, 2003).

A validação farmacêutica é importante para assegurar que o medicamento em seus vários estágios de desenvolvimento apresenta padrões de qualidade e pureza e estabilidade do fármaco, sendo que toda a metodologia utilizada é referenciada a padrões primários específicos pertencentes ao Nacional Formulário e Farmacopéia dos Estados Unidos. O processo de validação farmacêutica inclui também a validação dos instrumentos do laboratório, como Cromatógrafo a gás (CG) e Cromatógrafo Líquido de alta eficiência, (CLAE), sendo extensivo a os métodos analíticos desenvolvidos para esses instrumentos. (CHOW, 1997).

A importância na elaboração de documentos de validação está claramente incluída na definição de todos processos de validação, onde a evidencia documentada fornece um alto grau de garantia que um processo específico produz consistentemente um produto ou resultado conforme estabelecido nas especificações e atributos de qualidade pré determinados.(FDA, 1987).

4. Estrutura dos Documentos no Início do Estudo

Estudos de validação devem ser conduzidos e aplicados, sendo necessário o estabelecimento de procedimentos para o monitoramento de controle de alterações, claramente definidos, documentados e aprovados, de maneira a atender todas as legislações pertinentes. (WIEGERS, 2003).

A validação de um método analítico em um determinado laboratório, prevê no processo inicial, a seleção da metodologia, desenvolvimento e otimização do conteúdo analítico. (EURACHEM, 1998).

4.1 Documentos Internos

Os documentos internos definem como as atividades devem ser realizadas, a forma de registros e as responsabilidades durante o processo de avaliação das conformidades. Podem ser divididos em 3 categorias, conforme Fig. 1: Estrutura de Documentos. (REGAZZI FILHO, 2000):

4.1.1 Estratégico

É o Manual da Qualidade de toda a instituição, define as atividades da alta administração, e os processos que envolvem a empresa, num todo.

4.1.2 Tático

Define as atividades e responsabilidades dos gestores da organização, além de descrever as etapas dos processos.

4.1.3 Operacional

Procedimentos operacionais que descrevem todas as atividades relacionadas aos programas da avaliação da conformidade.

Todos os métodos analíticos devem ser validados, porém para métodos analíticos de compêndios oficiais, farmacopeicos, pode-se utilizar o processo de verificação onde devem ser avaliadas a adequabilidade do método nas condições de uso. A validação é indicada para processos onde é necessário demonstrar que o método é adequado para a intenção proposta. Para o processo de verificação as

documentações emitidas nas análises são fundamentais para demonstrar que o método corresponde às expectativas e suas incertezas são conhecidas. (UNITED STATES PHARMACOPEIA-USP NF24, 2006).

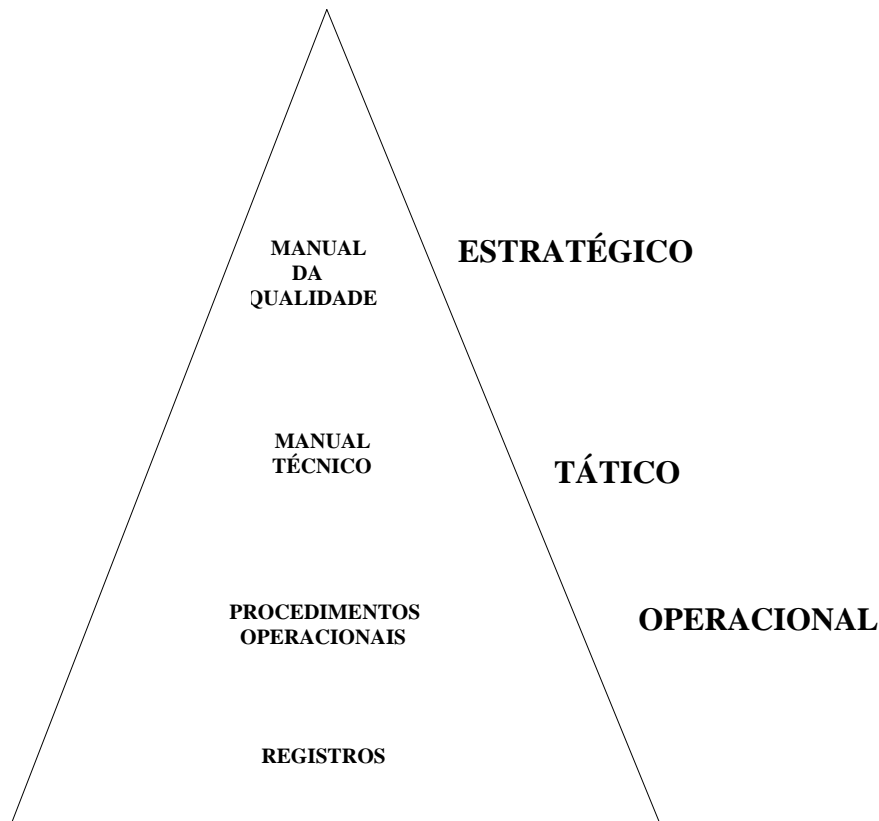


Figura 1 - Estrutura de Documentos (REGAZZI FILHO, 2000).

Devem existir procedimentos por escrito de todo o operacional, para a produção e controle em processo, procedimentos do controle da qualidade, concebidos para assegurar a identidade, a potencia, a qualidade e pureza do produto acabado. Tais procedimentos escritos devem ter processos de revisão e aprovação, bem como, sistemática de elaboração definida em norma para padronização da elaboração de documentos operacionais, ver Figura 2 (a): Fluxo do processo de elaboração de procedimentos, com o objetivo de estabelecer regras para o procedimento e definir responsabilidades para a emissão, treinamento, revisão, distribuição, controle da distribuição, cancelamento, revalidação. O processo de alteração do POP em uso, também deve ser sistematizado, ver Figura 2 (b): Fluxo de processo de alteração de procedimentos, e arquivo de Procedimentos

Operacionais, que define regras operacionais para revisão de documentos em geral. (FDA, 2006).

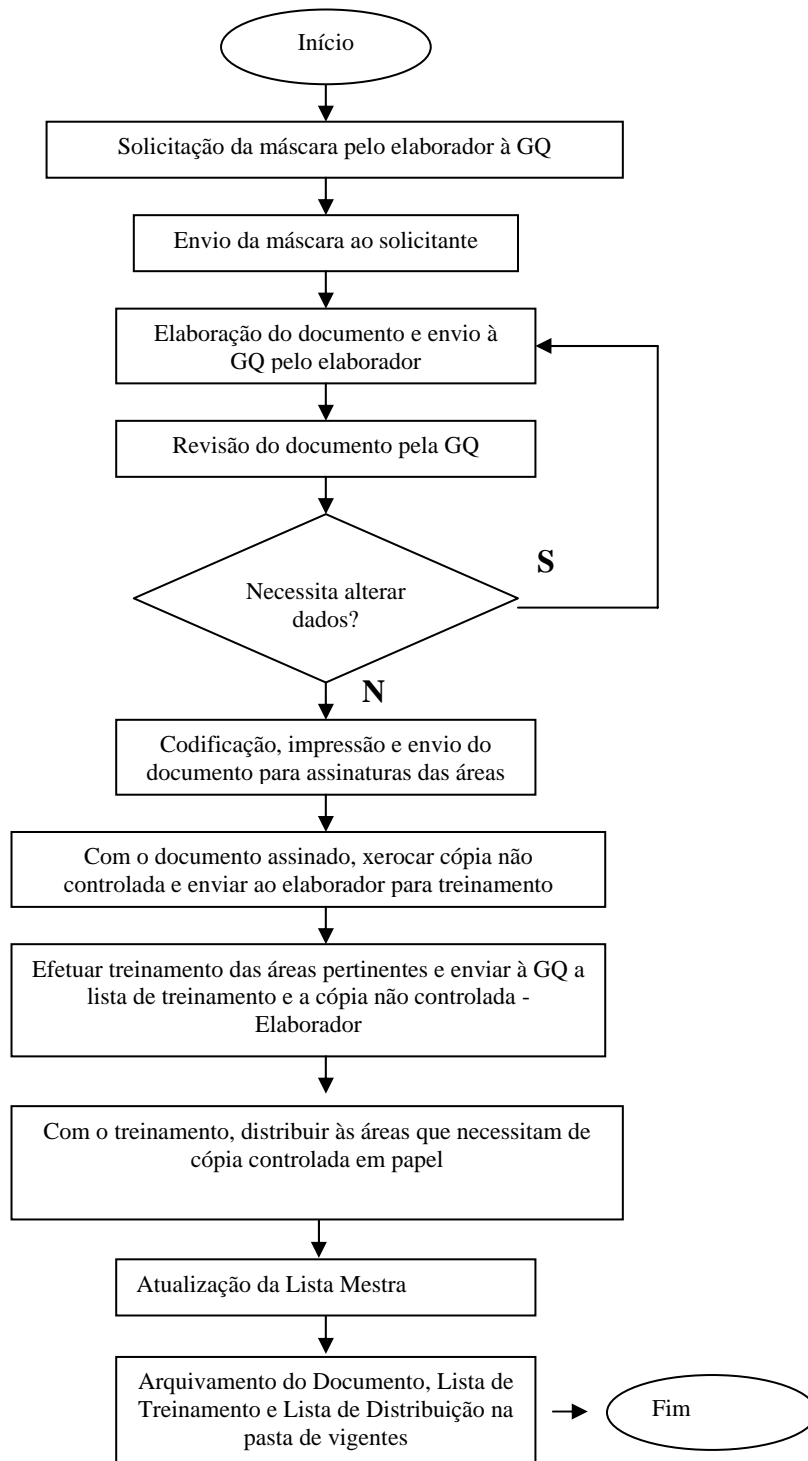


Figura 2 (a): Fluxo do processo de elaboração de procedimentos

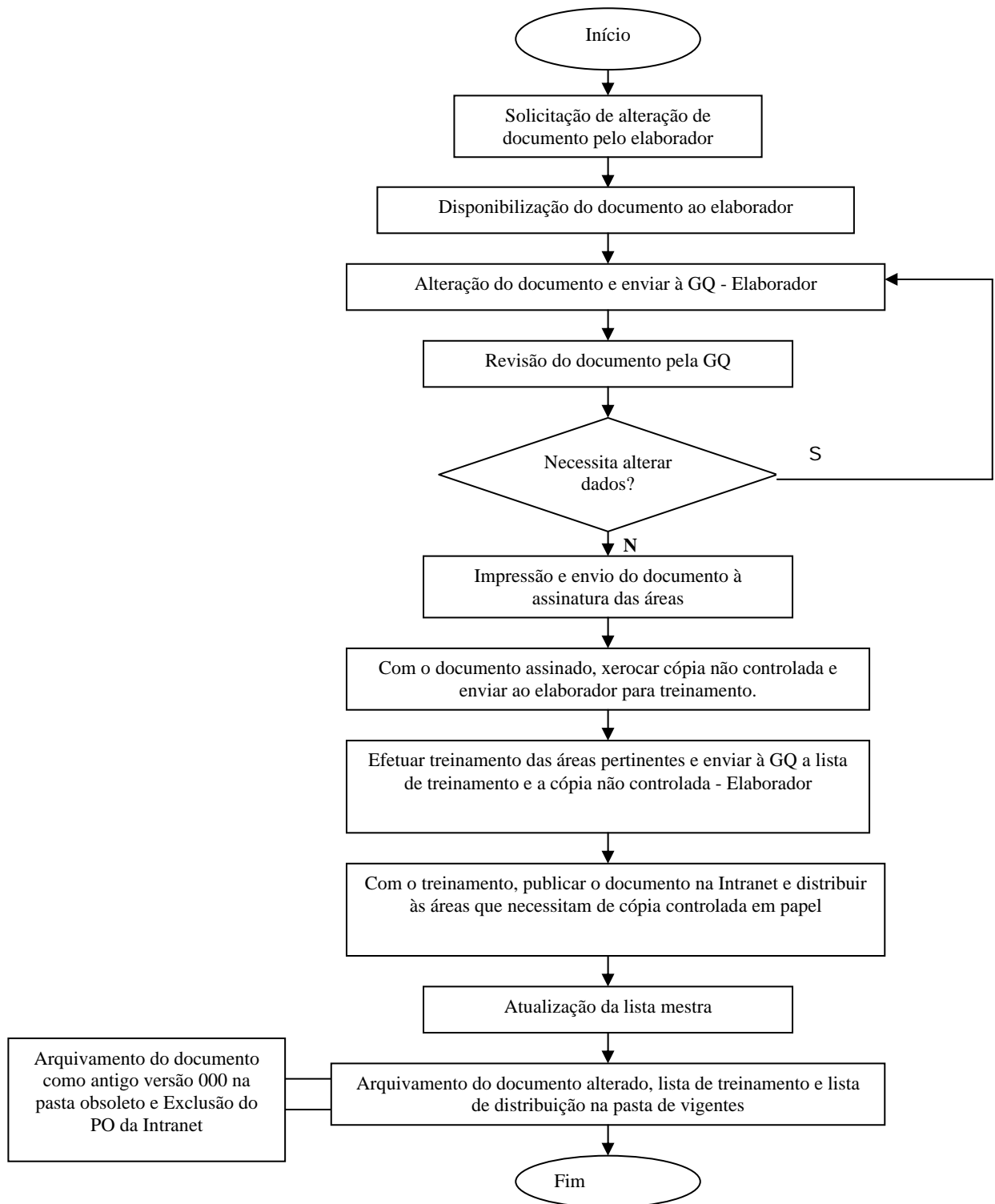


Figura 2 (b): Fluxo do processo de alteração de procedimentos

5. Conceitos Básicos de Validação

Alguns autores, específicos desse tema, definem a validação da metodologia analítica, vale considerar que esses conceitos estão constantemente sendo discutidos com novas introduções pelas agencias reguladoras. Algumas dessas definições podem ser vistas abaixo:

- "A validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados" (BRASIL , 2003 b).
- "Validação é o processo de definir uma exigência analítica e confirmar que o método sob investigação tem capacidade de desempenho consistente com o que a aplicação requer" (EURACHEM , 2002).
- "Confirmação por testes e apresentação de evidências objetivas de que determinados requisitos são preenchidos para um dado uso intencional". (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION - ISO/IEC 17025, 1999).
- A validação de métodos assegura a credibilidade destes durante o uso rotineiro, sendo algumas vezes mencionado como o "processo que fornece uma evidência documentada de que o método realiza aquilo para o qual é indicado para fazer" (ICH, 1996).
- "Avaliação sistemática de um procedimento analítico para demonstrar que está sob as condições nas quais deve ser aplicado" (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 1992).

6. Estratégias para Validação

Para certificar que o procedimento de validação de um método analítico é válido, o mesmo deve obedecer alguns critérios relacionados ao processo documental. (EURACHEM, 2002):

- Método devidamente selecionado.
- Um projeto de gerenciamento do sistema deve ser evidenciado durante o desenvolvimento do método e no procedimento de validação.
- Otimização do método.
- Conhecimento e controle dos pontos críticos do método.
- O método apresenta controles estatísticos.
- O método utiliza padrões primários, de referencia nacionais e internacionais, com a devida documentação.
- São conhecidas todas as medidas de incertezas do método.
- As características de desempenho do método são determinadas para a validação e muito bem suportadas com registros dos dados obtidos.
- Todo o procedimento de validação é documentado de modo que demonstra a informação adequada e clara.
- Aprovações durante o desenvolvimento e aprovações para uso, feito por profissionais qualificados.
- Critérios de proficiência são atendidos e testes de proficiências são avaliados.
- Todo o trabalho de validação efetuado num ambiente de sistema de qualidade gerenciado.

7. Regras para Validação

Métodos normalizados, como os de compêndios oficiais, já são validados, não sendo necessário em um projeto de validação adotar todos os parâmetros de desempenho normalizados, processo completo, desde que os mesmos estejam sendo aplicados sem nenhuma alteração significativa e o produto em questão é o da monografia do compendio oficial (UNITED STATES PHARMACOPEIA - USP 25, 2002).

Métodos desenvolvidos, processo de validação, e de aprovação para uso na rotina, conduzidos em um ambiente de sistema de gerenciamento da qualidade contribui para que todas as etapas operacionais analíticas evidenciem reprodutibilidade, repetibilidade, confiabilidade, e consistência. (ASSOCIATION OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTIS - AOAC, 2002).

Para o desenvolvimento métodos instrumentais, utilizando-se CLAE, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, é necessário que o método determine os recursos necessários, conforme a substancia ou dados da literatura. (SWARTZ, KRULL, 1998).

Como por exemplo, tipos de coluna, fase móvel, detectores e os seguintes passos devem ser considerados no processo de validação, devendo priorizar as seguintes situações:

- Quando não há um método específico para o analito em questão;
- Existe método, porém não apresenta precisão, exatidão;
- Existe método porém não está provido de sensibilidade e especificidade para a amostra;
- Os métodos existentes não estão inovados, ou seja, não apresentam recursos de automação;
- Novos equipamentos ou métodos devem ser validados, com o objetivo de melhorias nos tempos analíticos, com expectativa de retorno do investimento.

Deve-se efetuar a validação no caso de metodologia analítica não descrita em farmacopéias ou formulários oficiais, os chamados métodos não normalizados, desenvolvidos em laboratório ou em outras partes, (por exemplo, em laboratórios do fabricante do produto), ou ainda aqueles que são adaptados a partir de métodos normalizados e validados. (BRASIL, 2003 b).

Para a seleção do método analítico adequado, o laboratório deve ter procedimentos que descreva como os métodos devem ser reavaliados para atender a adequabilidade, (*suitability*). Ultimamente, adota-se como determinante na revalidação a revisão da metodologia considerando-se as mais recentes pesquisas e tecnologias inovadoras. (AMERICAN SOCIETY TESTING AND MATERIALS - ASTM, 1989).

A norma ISO/IEC 17025 (Organização Internacional para Padronização) orienta como gerenciar um projeto de qualidade, e todos os fatores que devem ser avaliados desde a fase de desenvolvimento de uma metodologia, como custos, finalidade do processo analítico, definição das características de validação, e detalhamento para o uso pretendido, sendo essa última a mais importante das definições. (ISO/IEC 17025, 2001).

No que se refere a produtos biofarmacêuticos, as Boas Práticas de Laboratório foram criadas e, devem ser aplicadas para as operações dos laboratórios de análises toxicológicas e outros laboratórios de efetuam os testes que caracteriza um novo fármaco, com estudos relativos à toxicidade (*safety*), potencia (eficácia) e suas atividades no organismo (farmacocinética). Estes testes devem ser realizados *in vitro* ou *in vivo*. Esta foi a principal razão da criação das BPL, Boas Práticas de Laboratório. (KANARECK, 2007).

Quando o laboratório sub-contratar qualquer parte do ensaio, por motivos relacionados a sobrecarga de trabalhos, imprevistos, falha de equipamentos ou falta de capacitação técnica, deverá ter procedimentos escritos desse operacional, e o laboratório deverá assegurar sua competência para a realização das atividades. O laboratório deverá anteriormente obter a aprovação formal do cliente. (ISO/IEC 17025, 2001).

Em um sistema cromatográfico, antes de realizar os experimentos para os métodos propostos num projeto de validação, deve-se avaliar o sistema utilizado para análise e assegurar que é capaz de fornecer dados de qualidade confiáveis. Esta avaliação ("*system suitability*"), definida como um conjunto de testes que garantem que o equipamento está adequado para uso. (ZAYAS; SANCHES; TALLEY, 1995).

7.1 Documentos Principais

Para a condução eficiente de um projeto de validação, devem-se estabelecer todos os documentos que irão evidenciar o processo, a saber, alguns dos mais importantes. (BRASIL, 2003 a).

Como por exemplo, a constituição de documentos de registros (PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE – GMPc) :

- A descrição do projeto, utilizando-se para esse fim a elaboração do Plano Mestre de Validação.
- Procedimentos Operacionais.
- Especificações da Qualidade.
- Documentos de Qualificação dos equipamentos do Laboratório analítico, instrumentos usados para esta qualificação devem estar validados.
(Ver ANEXO A – Modelo para Qualificação de Instalação de Equipamentos)
- Documentos de calibração de instrumentos.
- Documentos de certificação das vidrarias utilizadas.
- Plano de Qualificação dos analistas.
- Métodos analíticos.
- Protocolos de Validação de Metodologia Analítica.
- Relatório de Validação de Metodologia Analítica.
- Registros dos Treinamentos
- Procedimento de Auditorias Internas nos Documentos.

As Boas Práticas Fabricação de Medicamentos requer a validação dos processos produtivos, para todos os produtos fabricados, bem como a realização dos processos de validação de limpeza dos equipamentos produtivos, sendo necessário a validação de todos os métodos analíticos empregados, que tem por objetivo demonstrar que os métodos de ensaios utilizados apresentam resultados que permitem avaliar a qualidade dos produtos fabricados. (BRASIL, 2003 b).

7.2 CONTEÚDOS PARA OS PRINCIPAIS DOCUMENTOS

Os principais conteúdos para os documentos relacionados são:

7.2.1 Plano Mestre de Validação (FDA, 2006).

7.2.1.1 Planejamento de todas as atividades de validação, com objetivos, prazos;

7.2.1.2 Usado para esboçar o escopo de um programa de validação, contemplando o que está validado, e o que deverá ser validado;

7.2.1.3 Recomenda-se o gerenciamento do documento com a utilização de cronogramas;

7.2.1.4 Qualquer problema que surgir deverá ser comentado e resolvido, afim de não prejudicar os prazos de conclusão do projeto;

7.2.1.5 A estratégia da empresa, bem como planejamento futuro relacionado às análises, devem estar apresentados neste documento;

7.2.1.6 Também para produtos que serão descontinuados, utiliza-se a estratégia de não submeter ao Plano Mestre de Validação, e, somente justificar sua exclusão;

7.2.1.7 Definição de critérios para validação e tratativas para revalidação;

7.2.1.8 Referência dos documentos externos utilizados;

7.2.1.9 Responsabilidades são atribuídas aos membros da equipe;

7.2.2.0 Qualquer mudança no quadro de responsáveis diretos pela execução das análises é necessário o devido treinamento para os novos integrantes, evidenciado em documentos.

7.2.2 Procedimentos Operacionais (BRASIL, 2003 a)

7.2.2.1 Todos os procedimentos relacionados ao Sistema da Gestão da Qualidade;

7.2.2.2 Procedimento de investigação para resultados fora de especificação das análises químicas e microbiológicas, estendendo-se para a verificação de todas as etapas do processo analítico e da produção, com verificação nos documentos respectivos.

7.2.2.3 Controle das alterações.

7.2.2.4 Procedimento para a validação dos métodos analíticos

7.2.2.5 Procedimentos para a elaboração dos documentos que devem ser gerados no processo de validação (protocolos e relatórios finais).

7.2.2.6 Procedimentos com roteiros para auditorias internas.

7.2.3 Especificações da Qualidade (BRASIL, 2003 b)

7.2.3.1 Documento oficial, apresentando em detalhes os requisitos que devem atender produtos ou materiais (materiais primas e materiais de embalagem).

Esses documentos devem ser constituídos ainda na etapa do desenvolvimento e seus parâmetros validados antes de oficializar a especificação. No caso de necessidade de alteração, já estando em utilização, dos valores expressos na especificação é necessário submeter á aprovação, conforme regra definida em procedimento operacional padrão de gerenciamento do controle de mudanças. (*Change Control*)

7.2.4 Documentos de Qualificação de Equipamentos (GARVEY, 2005).

7.2.4.1Requerimento do Usuário;

7.2.4.2 Especificação Funcional;

7.2.4.3 Qualificação de Desenhos;

7.2.4.4 Qualificação da Instalação com os devidos protocolos e relatórios finais;

7.2.4.5 Qualificação da Operação, com os devidos protocolos e relatórios finais;

7.2.4.6 Qualificação de desempenho, com os protocolos e relatórios finais.

7.2.5 Auditorias Internas (USP, 2007)

7.2.5.1 Planejar e documentar auditorias internas da qualidade para constatar que as atividades da qualidade estão em conformidade com o planejado e determinar a eficácia do sistema da qualidade.

7.2.5.2 As auditorias internas devem ser programadas de tal forma que permita a verificação de todos os sistemas relativos ao sistema de qualidade em pelo menos uma vez ao ano. (ISO/IEC 17025, 2001).

7.2.6 Treinamento (USP, 2007)

7.2.6.1Programa de Treinamento: para as atividades que afetam a qualidade.

7.2.6.2 Todos os treinamentos devem ser registrados em documento, e sua guarda deverá estar definida, com a necessidade de gerenciamento dos treinamentos, devendo haver ferramentas a avaliação da eficácia do mesmo.

7.2.7 Protocolos de Qualificação

Documentos que englobam os passos das respectivas qualificações do equipamento/sistema/área ou linha de embalagem a serem certificados. Descrevem o procedimento dos testes, critérios de aceitação, instruções relevantes, resultados e análise dos resultados. Devem ter uma aprovação inicial e final (certificação). Os procedimentos (POPs) específicos e de monitoramento de parâmetros críticos devem estar elaborados e implementados. As instruções para elaboração dos respectivos protocolos de qualificação estão descritas nos procedimentos (POPs) específicos. Para os sistemas, o Plano de Validação deve ser fechado com um Relatório Final . (BRASIL, 2005).

8. Qualidade dos Métodos Analíticos

A qualidade de uma análise é construída durante a fase de concepção, validada na fase de desenvolvimento e confirmada na fase de sua utilização, com isso a qualidade de um método analítico tem que ser caracterizada, medida e validada e monitorizada, podendo ser de natureza química, física, microbiológica ou uma combinação de todos esses tipos. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

8.1 Parâmetros de análise da qualidade

Os parâmetros analíticos normalmente adotados para validação de métodos analíticos são: seletividade; linearidade e faixa de aplicação; precisão; exatidão; limite de detecção; limite de quantificação e robustez. A terminologia utilizada são definidas como: parâmetros de desempenho analítico, características de desempenho e, podendo também ser algumas vezes, como figuras analíticas de mérito. (RIBANI et al., 2004).

No Brasil a competência dos laboratórios de ensaios é feita por 2 agencias reguladoras, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e o INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial), são conceitos distintos e suas diferenças estão listadas no Quadro 1: Parâmetros de validação propostos pelo INMETRO e ANVISA, para a realização adequada de uma análise quantitativa.

A qualidade das medições químicas, através de sua comparabilidade, rastreabilidade e confiabilidade são características exigidas para um método analítico. Isto pode ser demonstrado a partir de verificações que são conhecidas como validação. A validação de um método é um processo contínuo que começa no planejamento da estratégia analítica e continua ao longo de todo o seu desenvolvimento. Todos os órgãos reguladores do Brasil e de outros países exigem a validação de metodologia analítica, para registro de novos produtos, daí a importância das documentações envolvidas no processo de validação. A maioria destes órgãos estabelece documentos oficiais que são diretrizes a serem adotadas no processo de validação. Um processo de validação bem definido e documentado

oferece, às agências reguladoras, evidências objetivas de que os métodos e os sistemas são adequados para o uso desejado (RIBANI et al., 2004).

Para tanto são utilizadas ferramentas estatísticas para convencimento e comprovação como garantia de que os resultados estarão o mais próximo possíveis do valor verdadeiro (LEITE, 2002).

INMETRO	ANVISA
Especificidade/Seletividade	Especificidade/Seletividade
Faixa de trabalho e faixa linear de trabalho	Intervalos da curva de calibração
Linearidade	Linearidade
	Curva de Calibração
Limite de Detecção (LD)	Limite de Detecção (LD)
Limite de Quantificação (LQ)	Limite de Quantificação (LQ)
Sensibilidade (inclinação de curva)	
Exatidão e tendência	Exatidão
Precisão	Precisão
Repetitividade	Repetitividade (precisão intra-corridas)
Precisão Intermediária	Precisão Intermediária (precisão inter-corridas)
Reprodutibilidade	Reprodutibilidade (precisão intra-laboratorial)
Robustez	Robustez
Incerteza de medição	Incerteza de medição

Quadro 1 - Parâmetros de validação propostos pelo INMETRO e pela ANVISA (INMETRO, 2003), (ANVISA, 2002).

De acordo com ICH, ISO, ANVISA, INMETRO, o processo de validação de métodos analíticos é um requisito necessário para evidenciar a qualidade assegurada e a competência técnica. Guias de orientação para validação de metodologia analítica podem ser encontrados em alguns destes órgãos, já que não há um procedimento estabelecido de como executar a validação de métodos instrumentais analíticos. (RIBANI et al., 2004).

Para a padronização analítica, como critério de validação, é necessário que o sistema esteja em conformidade com os parâmetros, conforme demonstrado no Quadro 2 – Parâmetros de conformidade do sistema e recomendações. Também os

documentos da qualidade devem ser registrados ou impressos do próprio equipamento para compor o dossiê analítico, conforme determinado no protocolo de validação. (FDA, 1994).

Parâmetro	Recomendação
Fator de retenção (K)	O pico deve estar bem separado de outros picos e do pico correspondente ao tempo de retenção de um composto não retido (t_M). $K > 2$
Repetitividade (RSD)	$RSD < 1\%$ para $n > 5$
Resolução (R_s)	$R_s > 2$ entre o pico de interesse e o interferente potencial mais próximo (impureza, produto de degradação)
Fator de alargamento (TF)	$TF \leq 2$
Número de pratos da coluna (N)	Em geral deve ser > 2000 para CLAE

Quadro 2 - Parâmetros de conformidade do sistema e recomendações (RIBANI et al, 2004).

Para validação de um método faz-se necessário a aplicação dos seguintes parâmetros, sendo a aplicação de todos ou de alguns pré estabelecido no programa, conforme estratégia de validação :

8.1.1 Especificidade e Sensibilidade

É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto específico, independentemente da matriz da amostras e suas impurezas. Quando se tratar de análise qualitativa, deve-se demonstrar a capacidade de seleção do método entre outras substancias presentes. A especificidade refere-se a um método específico para um único analito e a seletividade, seria um método utilizado para vários analitos, com a capacidade de detecção de cada um deles. Para análises quantitativas, determinação do teor, e análise de impureza, os testes de especificidade podem ser determinados pela comparação de resultados obtidos em amostras contaminadas, com quantidades de impurezas conhecidas, com a finalidade de demonstrar que o método empregado não é afetado por estes interferentes. (ISO/IEC 17025, 2002).

8.1.2 Seletividade

É utilizada no caso da matriz da amostra apresentar interferentes que alteram no desempenho da medição do detector utilizado, sem que seja identificado no teste de especificidade. Esses interferentes podem reduzir ou aumentar os ruídos, vai depender da concentração. Para fazer os testes de seletividade, a questão da disponibilidade dos padrões das substancias interferentes é que determina qual metodologia deverá ser aplicada, no caso pode-se aplicar os testes: F (*Snedecor*) de homogeneidade de variâncias ou o teste t (*Student*) de comparações de media.

Para o teste F são feitas determinações em número igual ou maior que 7 para permitir o uso adequado de cálculos estatísticos; com o valor obtido, compara-se com a tabela e identifica se os valores estão em níveis aceitáveis.

Para o teste t, também são feitas determinações e emprega-se a tabela, com os padrões e caso o resultado obtido esteja abaixo do indicado, a matriz não tem efeito sobre o ensaio, em caso contrario, tem efeito significativo estatisticamente sobre o resultado. (COSTA NETO, 2002).

8.1.3 Faixa de trabalho e faixa linear de trabalho

Para a determinação dos valores da faixa de trabalho, são utilizados os resultados obtidos dos testes de limites de detecção e de quantificação. A partir dessa faixa é que se determina qual a concentração que pode ser utilizada no método com segurança, isto no caso de análises quantitativas. Para a faixa linear, considera-se a faixa adequada aquela onde a sensibilidade pode ser considerada constante. (LEITE, 2002).

8.1.4 Linearidade

A metodologia empregada deve demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito, dentro de um intervalo especificado. Para isso utiliza-se a determinação por expressão matemática (regressão linear). O coeficiente da correlação (r) é usado para demonstrar a adequabilidade da curva, na expressão matemática. É requerido valor acima de 0,900. (COSTA NETO, 2002).

8.1.5 Limite de detecção

A menor quantidade Limite de detecção é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectada, que não necessita ser especificamente quantificada, mas deve ser processado em condições estabelecidas. Para métodos não instrumentais (CCD, titulação, comparação de cor), esta determinação pode ser feita visualmente, onde o limite de detecção é o menor valor de concentração capaz de produzir o efeito esperado. E no caso de métodos instrumentais (CLAE, CG, absorção atômica), a estimativa do limite de detecção pode ser feita com base na relação de 3 vezes o ruído da linha de base. (EURACHEM, 2002).

8.1.6 Limite de Quantificação

A menor quantidade do analito em uma amostra determinada com precisão exatidão aceitáveis sob condições pré determinadas. O limite de quantificação é estabelecido onde se analisa amostras com diversas concentrações decrescentes do analito, e o nível menor determinável com precisão e exatidão definem esse limite. (ISO/IEC, 2002).

8.1.7 Precisão

É obtida através do estudo de uma série de determinações, utilizando-se amostragem múltipla de uma mesma amostra, onde é expressa pela verificação da repetitividade e reprodutibilidade que geralmente são dependentes da concentração do analito. Deve-se considerar os desvios padrões relativos encontrados nas análises. (EURACHEM, 2002).

8.1.8 Exatidão

A exatidão é verificada quando se encontra resultados muito próximos ao valor verdadeiro. Pode-se dizer que é calculada como porcentagem de recuperação da quantidade do analito adicionada á amostra, ou como a diferença entre as medias e o valor real, acrescida dos intervalos de confiança, para isso deve-se anteriormente estabelecer a linearidade, o intervalo linear e a especificidade do mesmo. Para a determinação da exatidão, utilizam-se padrões de referência, comparações de estudos interlaboratoriais e ensaios de recuperação. (LEITE, 2002)

8.1.9 Robustez

A robustez mede a sensibilidade de um método diante de pequenas variações. Então um método é considerado robusto se não se sensibilizar a essas variações, durante sua execução. Como alternativa de determinação pode-se utilizar ao teste de *Youden* que permite conhecer qual a influencia em cada uma das variações apresentadas. A robustez está relacionada com a precisão, e quanto maior for a robustez maior será a confiabilidade do método. (KELLEY; RATLIFF; NENADIC, 1991).

Em análise cromatográfica, por instrumentação, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), a robustez pode ser avaliada, por exemplo, variando o conteúdo de metanol na fase móvel, o pH da fase móvel ou a temperatura da coluna em +/- 5°, se essas variações apresentarem resultados dentro das especificações, conclui-se que o método possui robustez. (RIBANI et al., 2004).

8.1.10 Incerteza da medição

Após a validação do método analítico, o monitoramento do mesmo deverá ocorrer na sua utilização rotineira; avaliar os dados de desempenho e seus devidos fatores de influencia é que vão contribuir para a estimativa das incertezas, e através das variações verificadas no método, calcula-se a incerteza desse método. Somente após a complementação dessa etapa é que se pode afirmar que o método está validado. (SILVA; ALVES, 2002)

8.1.11 Preparo das Soluções Padrão

Como preparação inicial pode-se preparar a partir de uma solução concentrada, partindo pela pesagem do padrão, denominada *solução estoque*, que deve ser preparada conforme especificidade da substancia, ou seja, a estabilidade da solução vai depender desses critérios e podendo ser preparada de imediato ao uso ou conforme regra definida, mas pelo menos a cada 6 meses.

As soluções preparadas por diluição são chamadas de *solução trabalho*, e para a sua preparação recomenda-se fazer a cada 2 ou 3 semanas.

Deve-se considerar nesse ultimo caso, a s seguintes recomendações:

- As soluções de trabalho podem partir de uma única solução estoque, através de diluições sucessivas das soluções de trabalho anteriormente preparadas ou através do preparo de todas as soluções diluídas, partindo sempre da solução estoque, ver Figura 3 (a). Este modo é o mais recomendado, porém, dependendo da faixa de concentração em questão, diluições diretamente da solução estoque podem envolver medições de volumes tão pequenas que o erro se torna grande.
- São preparadas duas soluções estoque de concentrações diferentes e as soluções de trabalho são preparadas a partir destas duas soluções, seja por diluições sucessivas ou partindo das soluções estoque, ver Figura 3 (b). Este modo de preparo das soluções de trabalho é mais adequado, pois permite avaliar através da curva analítica o erro embutido na solução estoque, decorrente da pesagem dos padrões. (RIBANI et al., 2004).

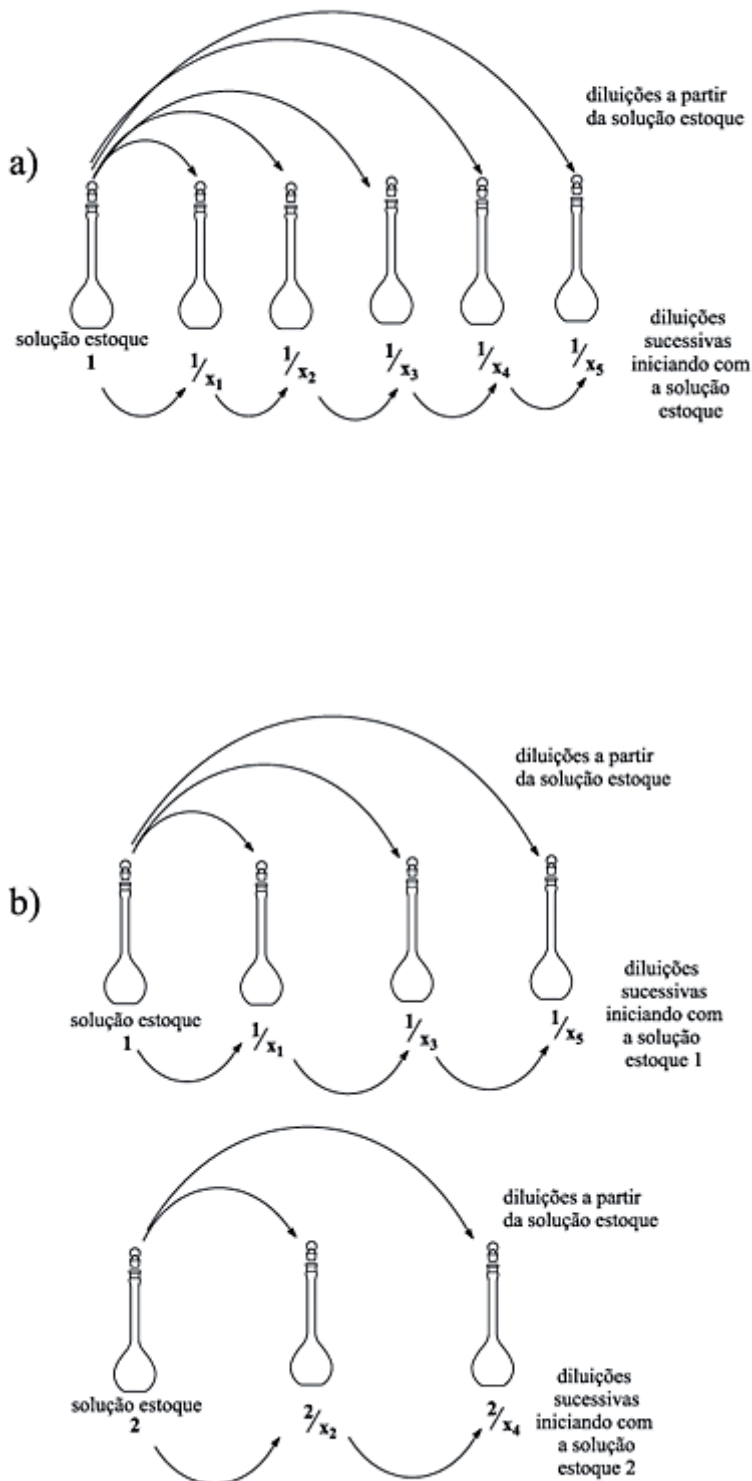


Figura 3. Modos de diluição da solução estoque: a) diluição a partir de uma solução estoque e b) diluição a partir de duas soluções estoques (1 e 2) preparadas com concentrações diferentes

Figura 3 (a) Diluição a partir de uma Solução Estoque
 Figura 3 (B) Diluição a partir de duas Soluções Estoques
 (RIBANI et al , 2004)

9. Equipamentos e Instrumentos

9.1 Pré - requisitos para validação

Antes do início do programa de validação, os equipamentos e instrumentos de controle devem estar qualificados. Todos os estudos sobre o produto farmacêutico, em todos os estágios do seu desenvolvimento, devem estar finalizados e trazer todas as informações necessárias, por exemplo, estudos de compatibilidade dos princípios ativos e excipientes com o produto final, materiais de embalagem, bem como os estudos de estabilidade. (JATTO; OKHAMAFE, 2002).

9.2 Processos de Qualificação

Os processos de validação são providos de um alto nível da evidência documentada de que um equipamento e os processos nele desenvolvidos estão em conformidade com os padrões descritos. Esse nível é adotado de acordo com a complexidade do sistema. (WHO, 1992).

9.3 Responsabilidade dos Departamentos

A validação inclui necessariamente um processo de qualificação: a qualificação de materiais, dos equipamentos, dos sistemas, dos edifícios ou do pessoal. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Para o cumprimento das atividades no gerenciamento do processo de qualificação são atribuídas responsabilidades para os departamentos envolvidos, como exemplo:

9.3.1 Laboratório Controle de Qualidade

Deve auxiliar na elaboração dos protocolos de qualificação e validação, aprovar os protocolos e Relatórios Finais (ou parciais) de Validação, executar as análises requeridas no protocolo, dar o parecer quanto à aprovação dos laudos de análise, análise das matérias primas relacionadas aos lotes de validação, validar os métodos de análises envolvidos nos processos de qualificação e de validação, disponibilizar todos os dados necessários para o preenchimento do Protocolo e do Relatório Final. As responsabilidades e os procedimentos aplicáveis devem estar devidamente registrados, escritos, do modo que devem ser seguidos. (FDA, 2006).

9.3.2. Garantia de Qualidade

Aprovar os protocolos de qualificação de sistemas e de validação de processos, e aprovar o Relatório Final (ou parcial) de validação de processos, participar dos estudos anteriores à Validação para elaboração dos protocolos, acompanhar a execução dos trabalhos de validação e aprovar os Planos de validação , PV e PMV. (WIEGERS, 2003).

9.3.3 Departamentos de Manutenção e engenharia

Certificar que os equipamentos, sistemas ou áreas referentes ao processo estejam em condições ideais de operação, participando nas Qualificações, garantir a manutenção da condição de validação dos processos através da abertura de controle de alterações para qualquer alteração que seja necessária nos equipamentos, auxiliar e participar na execução das atividades de validação de acordo com o previsto no protocolo. (USP,1999).

9.3.4 Desenvolvimento Analítico – (Pesquisa e Desenvolvimento -P&D)

No caso de desenvolvimento de novos produtos ou alterações no processo, fornecer informações relevantes para serem inclusas na documentação de Validação, avaliar e aprovar os Protocolos e Relatórios de Validação, acompanhar a execução dos trabalhos de validação sempre que possível auxiliar na análise dos dados obtidos ao final dos testes e no fechamento do Relatório Final. (FDA, 1994).

9.4 Qualificação de Equipamentos

9.4.1 Verificação

Confirmação, por exame de que o equipamento ou instrumento atende requisitos especificados. Este termo está associado ao gerenciamento do documento e este operacional deverá ser documento, como registro da qualidade e evidencia que os desvios apresentados, entre valores indicados e valores conhecidos, estão dentro dos parâmetros adotados para o instrumento ou equipamento. (ISO/IEC, 1999).

9.4.2 Qualificação

É a parte da validação que comprova que os equipamentos, sistemas, instalações, métodos e processos trabalham corretamente e que conduzem aos resultados esperados. (BRASIL, 2005)

9.4.3 Qualificação de Desenho (DQ - Design Qualification)

Qualificação de Desenho é uma verificação de toda a documentação gerada antes da emissão do pedido de compra de um novo equipamento ou sistema, com o objetivo de analisar se o equipamento ou sistema atende às exigências mínimas da empresa para ser instalado e operado e se está de acordo com as especificações do usuário (URS – User Requirements Specifications), correspondendo às normas de Boas Práticas de Fabricação exigidas pela empresa. (FDA, 1987).

9.4.4 Testes de aceitação (FAT/SAT)

Novos sistemas qualificáveis deverão ser submetidos a Testes de Aceitação no fornecedor (FAT - Factory Acceptance Tests) ou já no Site (SAT – Site Acceptance Tets) seguindo o relatório definido em procedimento específico. (FDA, 1987).

9.4.5 Qualificação da Instalação (IQ – Instalation Qualification)

Verificação e documentação de que o equipamento, sistema ou área está corretamente instalado, instrumentos calibrados, utilidades necessárias acessíveis, identificadas e conectadas, de acordo com as especificações do fornecedor, com as documentações necessárias e cumpre as exigências da empresa.

Como documentos são gerados os protocolos e os relatórios conforme procedimento específico. (BRASIL, 2003 b)

9.4.6 Qualificação de Operação (OQ - Operational Qualification)

Verificação e documentação de que o equipamento, sistema ou área funcional está de acordo com as especificações e requerimentos do fabricante e exigências internas da empresa. São testados os itens de funcionamento e devem-se induzir falhas de funcionamento das funções de impacto no produto para verificar se o equipamento ou sistema responde corretamente, de acordo com as especificações operacionais e de segurança (no retorno da condição normal, o equipamento deve

responder corretamente). Os protocolos devem ser elaborados seguindo o relatório conforme procedimento específico. (BRASIL, 2003 b).

9.4.7 Qualificação de Desempenho (QD / PQ - Performance Qualification)
Verificação e documentação de que o sistema, utilidade ou linha de embalagem opera de acordo com as especificações da empresa e do fornecedor (os resultados devem atender aos critérios de aceitação predeterminados). O QD pode ser realizado com placebo (prospectiva) e/ou utilizando-se o produto (concorrente), desde que seja garantida a segurança do produto. Os procedimentos operacionais (POP's) de monitoramento de parâmetros críticos referentes ao sistema, utilidade ou linha de embalagem devem ser implementados após o término da PQ. Os procedimentos específicos (protocolo) devem ser elaborados seguindo o relatório conforme POP específico. (FDA, 1987).

9.4.8 Protocolos de Qualificação

Documentos que englobam os passos das respectivas qualificações do equipamento/sistema/área ou linha de embalagem a serem certificados. Descrevem o procedimento dos testes, critérios de aceitação, instruções relevantes, resultados e análise dos resultados. Devem ter uma aprovação inicial e final (certificação). Os procedimentos (POPs) específicos e de monitoramento de parâmetros críticos devem estar elaborados e implementados. As instruções para elaboração dos respectivos protocolos de qualificação estão descritas nos procedimentos (POPs) específicos. Para os sistemas, o Plano de Validação deve ser fechado com um Relatório Final. (BRASIL, 2005).

10. Processos de Revalidação

Mesmo com o monitoramento das operações e a verificação dos procedimentos operacionais, com o tempo é possível de ocorrer variação, em reagentes, mudanças de fornecedores, alterações em equipamentos, substituição de equipamentos ou até mesmo, a alteração do quadro de analistas, com isso é necessário à revalidação, esse processo é feito pela reavaliação de um método validado a fim de avaliar a criticidade das mudanças.

Com respeito a quais parâmetros devem ser estudados na revalidação, pode-se relacionar com as alterações, isto é, quanto maiores, maior deve ser a abrangência da validação. (LEITE, 2002).

Definir e estabelecer procedimento para o Sistema de Controle de Alteração de Processos e Documentos, visando garantir que todas as propostas de Alteração sempre serão discutidas e definidas antes da sua implementação, avaliando o impacto da alteração na qualidade do produto, no atendimento às Boas Práticas de Fabricação, nos Requisitos Regulatórios e nas normas de Meio Ambiente, Saúde e Segurança do Trabalho. (BRASIL, 2003 b).

10.1 Classificação das Alterações

As propostas de alteração são divididas em críticas, maiores e menores (EMEA, 2001):

- Críticas: alterações sempre envolvem a Área Regulatória. Estas alterações podem ser de Rotulagem, Prazo de Validade, Cuidados de Conservação, Rota de Síntese do Fármaco, Fabricante do Fármaco, Local de Fabricação, Fórmula, Processo de Fabricação, Processo de Análise, Tamanho de Lote, Equipamentos e Bula, temperaturas de secagem, tempos de misturas;
- Maiores: alterações que não afetam a qualidade do produto, mas envolvem uma grande variedade de departamentos e ações para sua implementação. São eles: Alterações de Material de Embalagem (excetuando bula e rotulagem), Múltiplo de Venda, Paletização, Especificação de Salas produtivas, % de Perda de Materiais;

➤ Menores: alterações que não afetam a qualidade dos produtos, envolvem poucos departamentos e podem ser rapidamente solucionadas. Estas alterações são aprovadas pelo responsável que deve coordenar as Alterações e normalmente são alterações de: Erros de Digitação, Inclusão de Páginas na Instrução de Fabricação, alteração de Data de Versão e Classe de Potência.

11. Organização e Gerenciamento

O responsável técnico pelo gerenciamento dos documentos deverá ser um membro constante da organização, sem que a sua função esteja na mesma hierarquia da produção. Na organização sua função deverá independente, de modo a não prejudicar suas decisões. (BRASIL, 2003 b).

O nível de qualificação, formação e experiência do pessoal técnico, nos diferentes níveis dependerá das atividades que estarão realizando, para o asseguramento da qualidade. Em casos especiais são necessárias qualificações específicas, como por exemplo, técnicos para as seguintes atividades, (EUROPEA EN 550, 1994):

- Ensaio microbiológicos;
- Instalações de equipamentos;
- Manutenção de equipamentos;
- Qualificação do funcionamento;
- Procedimentos de calibração;
- Desenho de processo;
- Especificação de equipamento;

12. Certificados e Relatórios

Os resultados de cada teste realizados pelo laboratório devem ser reportados de forma clara, sem ambigüidade, no certificado de ensaio, contendo todas as informações necessárias para a interpretação dos dados obtidos, conforme determinado no método utilizado. (ISO/IEC 17025, 2001).

Os dados analíticos obtidos devem ser registrados de modo confiável, por meio de manual, sistemas eletrônicos ou qualquer outro tipo de ferramenta eletrônica. As formulas padrão/ mestre e os procedimentos relativos ao sistema em uso devem ser estar disponíveis, assim como a exatidão dos dados registrados conferidos. Se o registro for efetuado por meio de processamento eletrônico, deve haver procedimento de restrição, controle de acesso, com senhas, e todas as entradas devem ser registradas. (BRASIL, 2005).

13. Conclusão

A proposta desse trabalho foi de estabelecer uma informação para a sistematização dos documentos gerados num processo de validação de metodologia analítica.

Os conceitos e aplicações de validação de metodologia analítica estão evoluindo e até mesmo com abrangência em outros seguimentos, não se restringindo somente a medicamentos, devendo em futuro próximo ser uma exigência também para cosméticos, produtos veterinários e até mesmo para processos produtivos alimentícios.

Todas as legislações, para esse processo de validação, abordam o tema de maneira bastante completa, porem para a elaboração de um dossiê documental não se observam modelos ou sugestões de conteúdos dos documentos. Porem diante de um processo de auditoria por órgãos nacionais ou internacionais, fica bem claro que a evidencia documentada é que vai dar a conotação da validade do processo.

A legislação brasileira, nos últimos anos tem sido atuante, com a participação de Resoluções da ANVISA e do INMETRO, inspiradas em diretrizes do ICH e do EUROCHEM, com isso na execução de nossos processos, conforme as regras contidas nesses documentos pode-se assegurar o atendimento às normas internacionais facilitam nas auditorias de certificação, desde que não haja falhas na constituição dos documentos relacionados.

Também ressalto a necessidade de conhecer amplamente a legislação referente á classe terapêutica do produto a ser estudado, para elaborar um protocolo que realmente esteja em conformidade com as legislações e diretrizes, dos órgãos regulamentadores para a área em questão.

Um processo de validação, hoje não pode ser considerado um evento único, e sim baseado no ciclo de vida do produto, garantido a continua verificação do sistema da qualidade.

Finalmente é importante esclarecer a necessidade de um projeto de validação ser planejado, e antes da sua execução definir a estratégia da validação, e o que é mais importante a contribuição dos dirigentes da organização nas tomadas, de

decisões para compor o Plano Mestre de Validação, somente dessa maneira podemos construir um sistema que realmente garante a qualidade dos produtos comercializados.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. **Guia para validação de metodologia analítica**. RE n.475 de 19 de março de 2002. Disponível em : www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2002/475_02re.htm. Acesso em 31 de out.2007.

ASTM.AMERICAN SOCIETY TESTING AND MATERIALS. **General guidelines on quality assurance. 1989**. Disponível em: < http://www.helcom.fi/groups/monas/CombineManual/PartB/en_GB/main/#b42> Acesso em 25 de out. 2007.

ASSOCIATION OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS – AOAC. **Validated analytical methods**. V. 24.n.3. 2002. p. 233-239.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO/IEC 17025**: Requisitos gerais para a competência de laboratórios de calibração e de ensaio, ABNT. RJ. Brasil, 2005.

BRASIL. (a). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 210, 04 de agosto de 2003. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Brasília, 2003. 310p.

BRASIL.(b). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 899, 29 de maio de 2003. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm>. Acesso em 29 set. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta pública n. 18, 31 de março de 2005. Regulamento técnico para insumos farmacêuticos. **Boas práticas farmacêuticas de fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos**. Disponível em: <http://www.anfarmag.org.br/documentos/CP18_INSUMOS.pdf>. Acesso em 29 set. 2007.

CHOW, S.C. Pharmaceutical validation and process controls in drug development. **Drug Information Journal**, USA, v.31, p1195-1201, 1997. Disponível em: <<http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/172005/156887/article.pdf>> Acesso em 20 set. 2007.

COSTA NETO P.L.O. **Estatística**. São Paulo: Edgard Blucher Ltda, p.41-50, 2002.

EMEA - THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. **Note for guidance on process validation**. Londres, 2001. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/o8489.pdf>> Acesso em 20 ago. 2007.

EUROPEA NORMA EN 550. **Validación y control de rutina de la esterilización por óxido de etileno**.Espanha, março 1994.

EURACHEM .**The fitness for purpose of analytical methods** - A laboratory guide of methods validation and related topics, n. 1, p. 9, dez.1998.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION – FDA .**Guideline on general principles of process validation.** Rockville, Maryland. Maio de 1987. Disponível em:
< <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>> Acesso em 20 set. 2007.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION – FDA . Reviewer Guidance,
Validation of Chromatographic Methods, Estados Unidos. 1994. Disponível em:
< <http://www.fda.gov/cder/guidance/4259dft.htm>> Acesso em 24 out. 2007

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION - FDA . **Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals.** CFR Part 211.Estados Unidos, 2006.
Disponível em:
<<http://www.acessdata.fda.gov/scripts/edrh/cdrh/efdoc/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>>
Acesso em 17 set. 2007

GARVEY, W. Essentials of validation project management. Part I. **Revista Pharmaceutical Technology**, São Paulo, n. 2 . p. 64-76, 2005.

GUIA EURACHEM. Primeira Edição do Guia EURACHEM/ CITAC, 2ª ed.,2000.
Determinando a Incerteza na Medição Analítica. QUAM 2002. Versão Brasileira.

GUIDE -0029 .**Validation Guidelines for pharmaceutical dosage forms.** Canada: Helth Canada , 2004. Disponível em: <<http://www.hc.sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui-29-e.html>> Acesso em 23 set. 2007.

ICH. International Conference on Harmonisation. **Validation of analytical procedures: definitions and terminology**,Q2A, Geneve.1995.

ICH. International Conference on Harmonisation. **Validation of analytical procedures: definitions and terminology**,Q2B, London.1996.

ISO/IEC 17025. International organization for standardization. **General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.** 1999. Geneva. Switzerland.

INMETRO. Instituto Nacional de metrologia, normalização e qualidade nacional. **Orientação sobre validações de métodos de ensaios químicos.** DOQC GRE-008, jul. 2007.
Disponível em: < <http://www.inmetro.gov.br/kits/doqcgre008r01.pdf>> Acesso em 23 out. 2007

JATO, E.; OKHAMAFE, A.O. An overview of pharmaceutical validation and process controls in drug development. **Tropical journal of pharmaceutical research.** Nigeria, v.1, n.2, p 115-122, dez.2002. Disponível em: < <http://www.bioline.org.br/request?pr02016>> Acesso em 23 out. 2007.

KANARECK, D. A. Good Validation Practice. **Good laboratory practice and facility design**. New York . n.3, p. 12, ago. 2007. Disponível em:

<<http://search.live.com/results.aspx?srch=105&FORM=AS5&q=www.good+validation+practice>> Acesso em 23 out. 2007.

KELLEY, W. D.; RATLIFF, T. ;NENADIC, C. **Basic statistic for laboratories**. 1991 Disponível em:

<http://www.amazon.ca/gp/reader/0442004567/ref=sib_fs_top/701-0227723-3066742?ie=UTF8&p> Acesso em 20 out. 2007.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, A.H.; KANIG, J.L. Controle e Garantia de Qualidade. In:—. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. cap. 27. p.1404, tradução PINTO, J.F.; FERNANDES, A.I.

LEITE, F. Validação em análise química. In:_____. **Estatística**. São Paulo: Átomo. N. 4, 86 p.2002.

EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Validations of analytical procedures**. London. 1995. p.128.

REGAZZI FILHO, C.L. Confederação Nacional da Indústria . **Normas técnicas: conhecendo e aplicando na sua empresa**. Brasília. n.4, 2000. Disponível em : < <http://www.sebrae-sc.com.br/sebraetib/Hp/conceitos/creditos.html>> Acesso em 31 ago. 2007.

RIBANI, M. et. al. Validation for chromatographic and electrophoretic methods. **Química Nova**, vol. 27, n.5, p.5-20. out, 2004.

SILVA, A. P.; ALVES, M. C. C. Como iniciar validação em métodos analíticos. **Revista Banas Qualidade**. São Paulo. 2007. Disponível em: < <http://www.banasmetrologia.com.br/textos.asp?codigo=1909&secao=revista>> Acesso em: 22 set. 2007.

SWARTZ, M.; KRULL, I.S. **Analytical method development and validation**. New York : Marcel Denker, 1998. Disponível em: <<http://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&lr=&sa=G&oi=qs&q=krull+i+swartz+m+%22LC+GC%22+1998+autor:i-krull>> Acesso em 10 out. 2007.

UNITED STATES PHARMACOPEIA Convention; US Pharmacopeia 24, **Validation of compendial methods <1225>**, Rockville, 1999.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. US Pharmacopeia Official.28, 2007. **Good manufacturing practices, <1078>**. Estados Unidos. 2007. Disponível em: <www.uspnf.com/uspnf/pub/getpdfdocument?usp=30&nf25&supp=1collection=/db> Acesso em 22 ago. 2007.

WIEGERS, A.L. Age of competence: valid methods for veterinary testing laboratories. **Journal veterinary diagnostic investigation**. Estados Unidos, p. 303-309. 2003.

WHO. World health organization Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; **Thirty-second report**, Technical Report Series, No.823, Geneva, 1992.

Disponível em:

<:https://www.fda.gov/cder/guidance/1289dft.pdf++World+Health+Organization+Expert+Com
mittee+on+Specifications+for+Pharmaceutical+Preparations%3BThirty-
second+report,+WHO+Techn> Acesso em 28 set. 2007.

ZAYAS, J.; SANCHES, V.; TALLEY, M. Analytical methods validation. **Pharmaceutical technology**, p.153-157, abr. 2005

ANEXO

ANEXO A - Modelo de Protocolo de Qualificação de Instalação de Equipamentos

Este documento é composto pela capa com campos para revisões e aprovações, assinaturas e datas. Apresenta índice geral com número de páginas que remete para as informações contidas no texto, definindo no conteúdo modelo de como documentar uma Qualificação de Equipamento, com registros das verificações de testes.

Trata-se de um modelo de documento, devendo no original contemplar no índice todos os subtítulos desenvolvidos, que variam em função da abordagem do tema e do método, acompanhados dos respectivos números de páginas. Também a formatação deverá obedecer aos critérios adotados pelo Departamento da Qualidade.

Título:		Elaborado por / Data		Análise Crítica / Data	
Protocolo de Qualificação de Instalação Equipamentos					
Histórico da revisão:					
<i>Aprovação: Qualidade</i>		<i>Data</i>	<i>Aprovação: Garantia da Qualidade</i>		<i>Data</i>

STATUS : OFICIAL / EM APROVAÇÃO / CANCELADO

Elaboração			
Nome	Empresa	Assinatura	Data

Este documento é valido a partir da data da última aprovação

Índice

- 1 Histórico do documento / Lista de Alterações
- 2 Arquivo Mestre da Documentação
- 3 Objetivo e Escopo
- 4 Descrição e Especificação do Equipamento
- 5 Estratégia para Qualificação de Instalação
- 6 Critérios de Aprovação do Relatório Final de Qualificação
- 7 Requalificação
- 8 Responsabilidades na Qualificação de Equipamentos
- 9 Relação de Nomes & Assinaturas dos Executores e Conferentes
- 10 Relação dos Relatórios de Desvios Emitidos
- 11 Considerações Finais do Protocolo
- 12 Arquivo de Documentação
- 13 Referências
- 14 Anexos
- 15 Lista de Abreviações

1. HISTÓRICO DO DOCUMENTO / LISTA DE ALTERAÇÕES:

Data Emissão	Descrição / Alteração /Motivos
---------------------	---------------------------------------

2. ARQUIVO MESTRE DA DOCUMENTAÇÃO

2.1. Documentos Gerais de Qualificação

Título do documento	Nº Documento
Plano Mestre de Validação (PMV)	
Procedimento de Controle de Mudanças	
Lista de Peças Sobressalentes (Mecânica e Elétrica)	
Certificados de materiais e rugosidade.	
Desenhos do Equipamento	
Manual de Operação do Equipamento	
Esquema Elétrico do equipamento	

2.2. POP's relacionados

Título do documento	POP

3. OBJETIVO E ESCOPO

Este documento tem como objetivo qualificar o Equipamento __TAG__, para verificar se o mesmo está instalado de acordo com as especificações técnicas do fabricante, atendendo as normas de Boas Práticas de Fabricação e requerimentos internos da Empresa.

A Qualificação de Instalação (QI) visa levantar dados com o objetivo de referenciar, verificar e documentar as condições de instalação do equipamento e se o mesmo cumpre satisfatoriamente os requisitos pré-definidos para sua instalação.

A Qualificação de Instalação também deve incluir a inspeção dos instrumentos, componentes, conexões, válvulas e outros itens instalados.

4. DESCRIÇÃO E ESPECIFICAÇÃO DO EQUIPAMENTO

4.1. INFORMAÇÕES GERAIS

Equipamento:	TAG:	Nº Série:
Fabricante:	Modelo:	Fabricado em:
Função:		
Informações adicionais:		
Localização do Equipamento		
Setor:	Seção:	Sala:
Informações adicionais:		

4.2. ESPECIFICAÇÕES DO LOCAL

SISTEMA ELÉTRICO

Especificação		Resultado	Verificado por	Data
Voltagem	V			
Fase	Trifásica			
Potência	CV			
Corrente	A			
Localização circuito				
Fiação	a x b mm			

4.3. ESPECIFICAÇÕES GERAIS

ESPECIFICAÇÃO:	OBSERVAÇÕES	VERIFICADO POR	DATA
CAPACIDADE			
VELOCIDADE			
DIMENSÕES:			
COMPRIMENTO			
LARGURA			
ALTURA			
Procedimento de Manuseio			
Procedimento de Limpeza			
Plano de Manutenção			

4.4. PARTES DO EQUIPAMENTO QUE ENTRAM EM CONTATO COM O PRODUTO

PARTE DO EQUIPAMENTO	MATERIAL

4.5. ACESSÓRIOS

NOME	TAG

4.6. INSTRUMENTOS

NOME	TAG

4.7. FOTO/ DESENHOS/ESQUEMAS

5. ESTRATÉGIA PARA QUALIFICAÇÃO DE INSTALAÇÃO

5.1. Pré-requisitos

Antes de iniciar todos os testes referentes ao protocolo da Qualificação de Instalação (QI), a tabela abaixo deverá ser preenchida manualmente e os

responsáveis pela conclusão deverão assinar e datar nos campos específicos, classificados da seguinte forma:

Nº	Requisito	Referência s/Anexos	Status	Verificado por:	Data	Aprovado Por:	Data
01	Documentação de Projeto Verificar a disponibilidade da documentação de projeto e desenhos.	Lista de documentos e Desenhos: Anexo 001	<input type="checkbox"/> Passou <input type="checkbox"/> Falhou <input type="checkbox"/> Não Aplicável		__/__/__		__/__
02	Documentação do Fabricante / Especificações Verificar a disponibilidade das especificações técnicas ou correspondentes, fornecidas pelos fabricantes.	De acordo com o item 2.1 deste protocolo.	<input type="checkbox"/> Passou <input type="checkbox"/> Falhou <input type="checkbox"/> Não Aplicável		__/__/__		__/__

5.2. Instruções Gerais

Os testes deste protocolo serão realizados de acordo com as normas de BPF e as seguintes considerações:

- O desenvolvimento e execução dos testes e verificações serão realizados pela equipe de qualificação.
- Toda documentação de suporte deverá estar disponível;
- Todas as verificações deverão ser assinadas e datadas em campos específicos, pelo Executante e Conferente do mesmo;
- Quaisquer Desvios, anormalidades e/ou condições questionáveis detectados durante a execução da qualificação deverão ser registrados, investigados e controlados;
- Todas as páginas adicionais serão anexadas a este protocolo (ex.: cópias de relatórios do fabricante) e registradas na seção **Lista de Anexos** deste documento;
- Para as verificações de instalação “em campo”, serão levantados e documentados e dados específicos para cada componentes em questão, que serão referenciados neste protocolo;

- Após conclusão da Qualificação de Instalação, o equipamento estará sujeito a rigoroso Controle de Mudanças e qualquer alteração deverá ser previamente avaliada pelos departamentos envolvidos antes da efetivação da mudança conforme POP Controle de Mudanças.

5.3. Verificações Gerais da Documentação

Os documentos de verificações são elaborados com base nos manuais, plantas de projetos e especificações existentes que são fornecidos por fabricantes, fornecedores ou documentos gerados internamente.

5.4. CHECK-LIST PARA INSPEÇÃO DE INSTALAÇÃO DO EQUIPAMENTO E SISTEMAS AUXILIARES

ITEM	Sim	Não	Parcial	NA	Visto/ Data
A instalação do equipamento é adequada?					
O local onde o equipamento está instalado é adequado?					
O equipamento utiliza sistema de ar condicionado?					
O equipamento utiliza sistema de ar comprimido?					
O equipamento utiliza sistema de água potável e/ou purificada?					
O equipamento utiliza sistema de vapor e/ou condensado?					
O equipamento utiliza sistema de Nitrogênio?					
O equipamento utiliza sistema de oxigênio?					
Foi observado algum problema com relação a instalação elétrica e mecânica do equipamento?					
Existe ligação simultânea com mais de um aparelho à mesma tomada de energia, com o emprego de acessórios que aumentem o número de saídas?					
As tomadas estão identificadas quanto a sua voltagem?					
Informações adicionais:					
OBS: NA = Não Aplicável					

5.5. Preenchimento e Execução do Protocolo (Check-list - Anexos)

A documentação referente à Qualificação de Instalação do Equipamento ___instalado (CITAR LOCAL), deve cumprir formalmente os seguintes critérios de aceitação:

Ao iniciar o preenchimento do protocolo aprovado, todo colaborador diretamente envolvido na execução e conferência da Qualificação de Instalação (QI) deverá registrar-se na seção **Relação de Nomes & Assinaturas dos Executores e Conferentes**.

Todos os testes serão executados confrontando-se cada item com a especificação correspondente e o resultado (Passou/Falhou) será registrado conforme descrito no item **Resultados dos Testes**.

O Executante e o Conferente dos testes deverão rubricar e datar nos campos especificados

5.6. Resultados dos Testes

Os resultados dos testes serão expressos através dos termos **Passou** ou **Falhou**. Durante a verificação na Qualificação de Instalação, as seguintes situações são possíveis:

Passou

O resultado encontrado está de acordo com a especificação. Neste caso, marcar o termo **Passou** do campo **Resultado**.

Falhou

Um ou mais dos resultados encontrados não estão de acordo com as especificações, conforme possibilidades a seguir:

O resultado encontrado é correto, mas não está de acordo com o respectivo Critério de Aceitação estabelecido, uma vez que este último encontra-se inconsistentemente redigido. É requerida a abertura de um Relatório de Desvios para alteração/correção da especificação. Registrar o número do formulário de registro na folha de teste e anexar o registro ao protocolo. Nesta condição o resultado final será **Passou**.

O resultado encontrado não está de acordo com o respectivo critério de aceitação especificado. É requerida a abertura de um Relatório de Desvios para a averiguação do mesmo.

Registrar o número do formulário de registro na folha de teste e anexar o registro ao protocolo. Nesta condição o resultado final será **Falhou**. Após a execução da(s)

modificação (ões), repetir o teste utilizando uma nova folha de verificação e registrar no campo observações a repetição do teste.

Testes adicionais poderão eventualmente ser repetidos em função de alterações decorrentes da modificação realizada.

5.7. Verificação da Instalação

As verificações durante a Qualificação de Instalação (QI) são praticamente visuais, o que as diferencia das demais qualificações. Consiste em verificar a referência e a existência de documentações do equipamento e a verificação dos equipamentos, instrumentos e componentes instalados.

5.8. Desvios durante a Qualificação de Instalação

A abertura de um Relatório de Desvios será obrigatória para o acompanhamento e elucidação de qualquer não-conformidade detectada durante a Qualificação de Instalação (QI), seja referente ao equipamento instalado ou à documentação. Através deste processo garante-se que sejam tomadas ações corretivas para eventuais deficiências encontradas antes do encerramento das atividades de qualificação.

A resolução de cada **Relatório de Desvios** indicará a ação corretiva necessária, o impacto resultante na qualificação, a necessidade de retestes e/ou testes adicionais a serem realizados inclusive as demais ações requeridas. A pessoa que reporta o Desvio deve iniciar o preenchimento do Formulário específico, para registro do desvio conforme modelo estabelecido.

Quanto ao preenchimento do protocolo, ao identificar um desvio durante a qualificação, proceder da seguinte maneira:

- Registrar o resultado referente ao teste em que foi detectado o desvio como **Falhou**;
- Preencher o formulário para Registro do Desvio;
- Registrar o Desvio na seção **Relação dos Relatórios de Desvios Emitidos**, deste protocolo;
- Aguardar a implementação da ação corretiva para a elucidação do desvio;

- Finalizada a ação corretiva, emitir nova folha de testes e registrar o resultado do novo teste;
- Após o término e implementação da ação corretiva, anexar o formulário preenchido e assinado, em seguida, registrá-lo na seção **Lista de Anexos** deste protocolo.

5.9. Complementações ao Protocolo

A necessidade de complementação de algum teste constante deste protocolo ou a realização de testes adicionais requer a emissão de um novo anexo ao protocolo.

As intenções de alteração do equipamento serão controladas por um documento denominado **Controle de Mudanças** e todos os documentos e/ou cópias geradas/resultantes desse processo de mudanças (aprovado), serão anexados ao **Relatório de Desvios**.

O **Anexo** será o documento utilizado para a condução dos testes decorrentes de alterações ou complementações ao protocolo, durante ou após a finalização dos testes da Qualificação de Instalação (QI) e anterior à conclusão da mesma. Sua utilização visa complementar o protocolo, tornando-se parte integrante do protocolo original e documentado no **Relatório Final de Qualificação**.

5.10. Critérios de Aceitação da Qualificação de Instalação

Uma vez encerrados todos os testes e verificações, preencher a tabela da seção **Considerações Finais do Protocolo**, utilizando os termos **Passou**, **Falhou** ou **Não Aplicável** no campo correspondente. O responsável pela verificação deverá rubricar e datar nos campos específicos.

Após a revisão da conclusão, revisor e representante dos setores/departamentos envolvidos devem assinar e datar nos campos específicos.

Quanto à conclusão da Qualificação de Instalação alguns itens básicos devem consistir na documentação, da seguinte maneira:

- Identificação original do equipamento (ex.: números de série, tag, modelos, etc.);
- Disponibilidade de Especificações Técnicas;
- Certificados de Materiais;

- Disponibilidade de Desenhos do equipamento;

6. CRITÉRIOS DE APROVAÇÃO DO RELATÓRIO FINAL DE QUALIFICAÇÃO

A ser definido conforme equipamento e documentos relacionados (Manual do Equipamento).

7. REQUALIFICAÇÃO

A Requalificação pode resultar de uma avaliação tempo-dependente ou evento-dependente.

Aquela baseada em um evento fora do escopo da qualificação original caracteriza-se por uma alteração nos procedimentos, métodos, sistemas, versão do software, áreas e/ou instalações. Neste caso, uma vez aprovada a alteração, via rigoroso processo documentado de **Controle de Mudanças**, a equipe de qualificação, em conjunto com os especialistas dos departamentos envolvidos, serão responsáveis pela análise do risco da alteração e a avaliação da necessidade e amplitude da Requalificação.

A Requalificação periódica (tempo-dependente) caracteriza-se pela avaliação de todas as condições de instalação do equipamento, para garantir sua preservação e que a soma de eventuais alterações ocorridas na qualificação corrente, não desviaram o equipamento do escopo original de qualificação. O procedimento de requalificação segue o POP.

8. RESPONSABILIDADES NA QUALIFICAÇÃO DE EQUIPAMENTOS

As atividades a serem executadas na qualificação, bem como seus respectivos responsáveis, encontram-se listados na tabela abaixo:

Item	Responsável
Elaboração, Execução e Conferência do Protocolo de Qualificação de Instalação(PQI)	
Controle e acompanhamento dos Relatórios de Desvios gerados durante a qualificação e checagem da execução das ações tomadas.	

Item	Responsável
Aprovação do Protocolo e Aceitação da Qualificação de Instalação executada.	

9. RELAÇÃO DE NOMES E ASSINATURAS DOS EXECUTORES E CONFERENTES

Todos os responsáveis pela execução e conferência dos testes deste protocolo, devem possuir o nome devidamente registrado na lista abaixo, assegurando a rastreabilidade das assinaturas nos documentos envolvidos na Qualificação de Instalação (QI):

Nome	Assinatura/ Rubrica	Empresa

10. RELAÇÃO DOS RELATÓRIOS DE DESVIOS EMITIDOS

Todos os **Desvios** emitidos durante a execução da Qualificação de Instalação (QI) deverão ser registrados na tabela abaixo:

Identificação do Documento	Descrição

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS DO PROTOCOLO

Finalizados todos os testes referentes ao protocolo da Qualificação de Instalação (QI), a tabela abaixo deverá ser preenchida manualmente e os responsáveis pela conclusão, deverão assinar e datar nos campos específicos, classificados da seguinte forma:

Descrição	Resultado	Conferente	Data

<p>Todos os campos deste protocolo e de seus anexos, incluindo aqueles para assinatura, encontram-se devidamente preenchidos?</p>	<input type="checkbox"/> Passou <input type="checkbox"/> Falhou <input type="checkbox"/> Não Aplicável		/
<p>Todos os campos em branco foram inutilizados através de um traço em diagonal, assinados e datados?</p>	<input type="checkbox"/> Passou <input type="checkbox"/> Falhou <input type="checkbox"/> Não Aplicável		/
<p>Todos os colaboradores envolvidos na execução da Qualificação de Instalação (QI) foram registrados na seção Relação de Nomes & Assinaturas dos Executores e Conferentes deste protocolo?</p>	<input type="checkbox"/> Passou <input type="checkbox"/> Falhou <input type="checkbox"/> Não Aplicável		/
<p>Todos os anexos foram registrados na seção Lista de Anexos deste protocolo e executados com sucesso?</p>	<input type="checkbox"/> Passou <input type="checkbox"/> Falhou <input type="checkbox"/> Não Aplicável		/
<p>Os Relatórios de Desvios emitidos encontram-se devidamente finalizados e anexados?</p>	<input type="checkbox"/> Passou <input type="checkbox"/> Falhou <input type="checkbox"/> Não Aplicável		/

12. ARQUIVO DA DOCUMENTAÇÃO

TIPO DE DOCUMENTO	LOCALIZAÇÃO
-Certificados de ajuste e calibração de instrumentos	
- <i>Datas sheet</i> de calibração	
-Desenhos e especificações da produção (manual do equipamento)	
-Esquemas do sistema elétrico e mecânico	
-Desenhos e especificações da Engenharia (plantas, fluxogramas, etc.)	
-Plano de Lubrificação	
-Plano de Manutenção Preventiva	
-Normas de segurança	
-Procedimentos do Departamento de Manutenção	
- <i>Log-Book</i>	

13. NORMAS DE REFERÊNCIA

14. LISTA DE ANEXOS

Todos anexos obtidos/emitidos durante a Qualificação de Instalação deverão ser registrados na tabela abaixo, para efeito de rastreabilidade:

Identificação do Documento	Descrição

15. LISTA DE ABREVIações

A seguinte tabela descreve as abreviações utilizadas na documentação de Qualificação:

Termos / Abreviações	Descrição
BPF	Boas Práticas de Fabricação
PMV	Plano Mestre de Validação
POP	Procedimento Operacional Padrão
QD	Qualificação Design ou Projetos
QI	Qualificação de Instalação
CM	Controle de Mudanças (Change Control)