

LILIAN DE FIGUEIREDO VENÂNCIO

**AVALIAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO NOS ESTUDOS INTERLABORATORIAIS
DO SETOR DE MEDICAMENTOS DO INCQS, UTILIZANDO
OS RESULTADOS OBTIDOS NO PERÍODO DE 2002 A 2009**

**ESPECIALIZAÇÃO
PPGVS /INCQS
FIOCRUZ
2011**

Avaliação da participação nos estudos interlaboratoriais do setor de medicamentos do INCQS, utilizando os resultados obtidos no período de 2002 a de 2009.

Lilian de Figueiredo Venâncio

Curso de Especialização em Controle da Qualidade de
Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância
Sanitária

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Fundação Oswaldo Cruz

Orientadores: Solange Maria Coutinho Brandão
Sérgio Alves da Silva

Rio de Janeiro
2011

Venâncio, Lilian de Figueiredo

Avaliação da participação nos estudos interlaboratoriais do laboratório de medicamentos do INCQS, utilizando os resultados obtidos no período de 2002 a 2009./ Lilian de Figueiredo Venâncio – Rio de Janeiro, 2011.

Orientadores: Solange Maria Coutinho Brandão
Sérgio Alves da Silva

xii, 61 f., il., tab.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Vigilância Sanitária) Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Vigilância Sanitária, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2011.

1. Medicamentos 2. estudos interlaboratoriais 3. controle de qualidade.

Evaluation of participation in interlaboratory studies from the medicines sector from INCQS, using the results in the period of 2002 to 2009.

Avaliação da participação nos estudos interlaboratoriais do setor de medicamentos do INCQS, utilizando os resultados obtidos no período de 2002 a 2009.

Lilian de Figueiredo Venâncio

Monografia submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Especialista em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária.

Aprovado:

Me. José Luiz Neves de Aguiar (INCQS/ FIOCRUZ)

Ma. Marise Tenório Wanderley Hübner (INCQS/ FIOCRUZ)

Ma. Cristiane Campos da Silva (LQFEx / Exército Brasileiro)

Orientadora Ma. Solange Maria Coutinho Brandão (INCQS/ FIOCRUZ)

Orientador Me. Sérgio Alves da Silva (INCQS/ FIOCRUZ)

Rio de Janeiro
2011

“Faça o que for necessário para ser feliz.
Mas não se esqueça que a felicidade é um
Sentimento simples, você pode encontra-la
E deixa-la ir embora por não perceber sua
simplicidade”. (Mário Quintana)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por tudo.

Aos meus pais Lindalva e Gilberto, pela vida e apoio.

Ao meu marido Wellington, pela paciência e compreensão.

A minha orientadora, e amiga Solange, pelo auxílio e por todos os conhecimentos transmitidos.

A minha amiga Sinéa, pela cooperação para finalização deste trabalho.

Ao grupo de Medicamentos e aos meus amigos do Departamento de Química do INCQS, pela força.

A todos os colegas da Especialização pelo companheirismo.

RESUMO

O presente trabalho visa buscar e avaliar os resultados dos estudos interlaboratoriais do Setor de Medicamentos do INCQS como participante, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2009, para identificar os problemas, mostrar a necessidade de relacionar com os parâmetros do sistema da qualidade, favorecer o estabelecimento de normas técnicas e o monitoramento do seu desempenho contínuo.

Alguns laboratórios vêem a participação no programa de estudo colaborativo e ensaio de proficiência como uma mera necessidade para satisfazer organismos de acreditação, o que subestima os benefícios alcançados ao fazer parte de um programa bem planejado.

Observou-se que embora o setor de medicamentos participe de estudos interlaboratoriais, este ainda não aproveita completamente os dados gerados pelo programa e suas vantagens.

Além disso, a adesão do setor de medicamentos do INCQS neste tipo de programa ainda é bem reduzida, principalmente com relação ao intercâmbio das informações entre o organizador (coordenador) e o participante. Pelo levantamento verificou-se que cerca de 33 amostras foram de estudos interlaboratoriais neste período, sendo que somente em 33% delas o INCQS obteve uma resposta do requerente e em 67% não houve nenhum tipo de comunicação.

Concluiu-se que a participação nos estudos interlaboratoriais estimula o constante aprimoramento das atividades do setor de medicamentos. A recomendação de maior adesão aos estudos visa complementar o processo de avaliação, cuja contribuição proporciona a melhoria do desempenho do setor.

Institucionalmente, a proposição da criação da modalidade de ensaio de proficiência, e com a discussão dos conceitos entre EP e estudo colaborativo, vai estabelecer a melhor distinção entre os estudos, sendo de extrema importância para o Laboratório Oficial, INCQS, no contexto da Vigilância Sanitária.

Palavras-chave: medicamentos, estudos interlaboratoriais, controle de qualidade.

ABSTRACT

The present work aims to evaluate the results of interlaboratory studies carried out by the INCQS medicines sector as a participant in the period of between January 2002 to December 2009, to identify problems, to show the need to relate the parameters of the quality system, encouraging the establishment of technical standards and monitoring their ongoing performance.

The participation in the program of collaborative study and proficiency testing by some laboratories, occurs as a mere necessity to meet the accreditation bodies, which underestimates the benefits gained from being part of a well-planned program

It was observed that although the INCQS medicines sector participate in interlaboratory studies, this still does not take advantage completely the data generated by the program and its benefits.

Furthermore, the adhesion of the INCQS medicines sector to this type of program is still quite low, particularly with respect to the exchange of information between the organizer (coordinator) and the participant. The survey found out about 33 samples were from interlaboratory studies in this period, but only 33% INCQS got a reply from the applicant and 67% had no communication of any kind.

It was concluded that participation in interlaboratory studies encourages the constant improvement on the activities of the medicines sector . The recommendation for greater adherence to the study aims to complement the assessment process, which provides assistance to improve the performance of the sector.

Institutionally, the proposition of creating the kind of Proficiency Testing (PT), and the discussion of concepts between PT and collaborative study that will establish the best distinction between studies, it is extremely important to Official Laboratory, INCQS, in the context of Sanitary Vigilance.

Keywords: medicines, interlaboratory studies ,quality control.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CPQ – Coordenação Programa da Qualidade
- DQ – Departamento de Química
- EP – Ensaio de Proficiência
- HPLC – *High-Pressure Liquid Chromatography*
- ICP – *Inductively Coupled Plasma*
- IEC – *International Electrotechnical Commission*
- INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
- INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
- ISO – *International Organization for Standardization*
- NBR – Norma Brasileira
- OPS – *Organización Panamericana de la Salud*
- PCEC – Programa de Controle Externo da Qualidade de Laboratório Oficiais de Controle de Medicamentos
- SGA – Sistema de Gerenciamento de Amostras
- USP – *United States Pharmacopeia* (Farmacopéia Americana)
- WINAp – *Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Amostras dos estudos interlaboratoriais analisados de 2002 a 2009.....	14
Tabela 2 – Relato dos medicamentos analisados em 2002 – Am 1492/2002.....	22
Tabela 3 – Relato dos medicamentos analisados em 2002 – Am 5335/2002.....	24
Tabela 4 – Relato dos medicamentos analisados em 2003 – Am 5894/2003.....	25
Tabela 5 – Relato dos medicamentos analisados em 2004 – Am 255/2004.....	27
Tabela 6 – Relato dos medicamentos analisados em 2004 – Am 3447/2004.....	27
Tabela 7 – Relato dos medicamentos analisados em 2005 – Am 2835/2005.....	28
Tabela 8 – Relato dos medicamentos analisados em 2005 – Am 208/2005.....	29
Tabela 9 – Relato dos medicamentos analisados em 2005 – Am 2622/2005.....	30
Tabela 10 – Relato dos medicamentos analisados em 2006 – Am 742/2006.....	30
Tabela 11 – Relato dos medicamentos analisados em 2007 – Am 750/2007.....	31
Tabela 12 – Relato dos medicamentos analisados em 2007 – Am 3323/2007.....	32
Tabela 13 – Relato dos medicamentos analisados em 2009 – Am 4280/2009.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico das modalidades de análises dos estudos interlaboratoriais no SGA no período de 2002 a 2009.....	15
Figura 2: Gráfico das modalidades de análises dos estudos interlaboratoriais no período de 2002 a 2009, após avaliação realizada nesse estudo.....	16
Figura 3: Ficha de cadastro da amostra 3942/2002 no SGA, modalidade de análise classificada inadequadamente como estudo colaborativo.....	17
Figura 4: Folha de rosto do relatório final do requerente (coordenador), amostra 2771/2006.....	17
Figura 5: Ficha de cadastro da amostra 742/2006 no SGA, modalidade de análise classificada inadequadamente como estudo colaborativo.....	18
Figura 6: Gráfico com o nome dos requerentes (coordenadores) das amostras de estudos interlaboratoriais no período de 2002 a 2009.....	19
Figura 7: Gráfico do percentual das amostras de estudo interlaboratorial com resposta e sem resposta do requerente (coordenador) no período de 2002 a 2009.....	20
Figura 8: Gráfico com os resultados dos ensaios realizados de acordo com a metodologia farmacopeica enviada pelo requerente	20
Figura 9: Gráfico comparativo do número de análises interlaboratoriais e outras modalidades no período de 2002 a 2009.....	21

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Vigilância Sanitária.....	1
1.2. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS	2
1.3. Qualidade.....	3
1.4. Qualidade no Brasil.....	5
1.5. Controle da Qualidade de Medicamentos	6
1.6. Sistema da Qualidade em Laboratório de Ensaios	8
1.7. Estudos Interlaboratoriais.....	9
1.8. Justificativa.....	11
2. OBJETIVO	12
2.1. Objetivo Geral	12
2.2. Objetivos Específicos	12
3. METODOLOGIA	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	14
4.1. Análise dos dados.....	14
4.2. Avaliação das respostas enviadas pelos requerentes.....	22
5. CONCLUSÃO	35
6. PERSPECTIVAS.....	36
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXO A	40
Informe de Análise	40
ANEXO B	57
Levantamento de Dados no SGA.....	57

1. INTRODUÇÃO

1.1. Vigilância Sanitária

A história das civilizações em busca da saúde tem estreita relação com a Vigilância Sanitária. Desde a antiguidade, elaboram-se leis e normas que servem de base para a prática da Vigilância Sanitária, sendo acompanhado pelo desenvolvimento da industrialização.

A Vigilância Sanitária é a forma complexa de existência da Saúde Pública, pois atua sobre fatores de risco associados a produtos, insumos e serviços relacionados com a saúde. Os saberes e práticas da Vigilância Sanitária se situam num campo de convergência de várias disciplinas e áreas do conhecimento humano (ROZENFELD, 2000).

No Brasil, até 1988, o Ministério da Saúde definiu a Vigilância Sanitária como “um conjunto de medidas que visa elaborar, controlar a aplicação e fiscalizar o cumprimento de normas e padrões de interesse sanitário relativo a portos, aeroportos e fronteiras, medicamentos, cosméticos, alimentos, saneantes e bens, respeitada a legislação pertinente, bem como o exercício profissional relacionado com a saúde” (COSTA, 2004).

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, chamada Lei Orgânica da Saúde, organiza o Sistema Único de Saúde e definiu a Vigilância Sanitária como “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir, ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde” (COSTA, 2004).

Esta evolução conceitual se deu devido às características da sociedade moderna, que teve um consumo crescente de mercadorias, bens e serviços, inclusive de produtos de interesse sanitário.

A ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, teve sua criação estabelecida pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e é definida como agência reguladora, que apresenta como finalidade promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras (ANVISA, 2010a).

1.2. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS

O INCQS é uma unidade da Fundação Oswaldo Cruz que atua em áreas de ensino, de pesquisa e de tecnologias de laboratório relativas ao controle da qualidade de insumos, produtos, ambientes e serviços sujeito à ação da Vigilância Sanitária. Atua em estreita cooperação com a ANVISA, com Secretarias estaduais e municipais de Saúde, entre outros parceiros (INCQS, 2010a).

Apresenta a missão de contribuir para a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência nacional para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária (INCQS, 2010a).

As atividades executadas têm ações analítico-laboratoriais previstas na legislação sanitária ou por demanda de órgãos oficiais; desenvolver, adequar ou implantar metodologias analíticas aplicadas à verificação da qualidade de produtos de saúde; emitir pareceres sobre questões técnico-científicas relacionadas à Vigilância Sanitária; elaborar normas técnicas e procedimentos operacionais padronizados relacionados ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços; inspecionar e avaliar indústrias e laboratórios em conjunto com a ANVISA, Vigilâncias Sanitárias Estaduais/Municipais e INMETRO; estabelecer e distribuir substâncias químicas e microorganismos de referência; promover e participar de comparações interlaboratoriais incluindo os ensaios de proficiência.

O INCQS possui uma estrutura onde funcionam 28 setores laboratoriais, estes estão distribuídos em quatro departamentos técnicos, de acordo com a área de conhecimento: Farmacologia e Toxicologia (DFT), Imunologia (DI), Microbiologia (DM) e Química (DQ). Há, ainda, o Departamento de Apoio aos Programas de Saúde (DAPS), para recebimento e armazenamento de amostras, além dos departamentos e setores administrativos, gerenciais e educacionais (INCQS, 2010a).

Dentre as modalidades de análise realizadas no INCQS destacamos a análise de orientação, análise especial e estudo colaborativo. Análise de orientação é aquela efetuada em amostras de insumos ou produtos, encaminhados por órgãos públicos, responsáveis pela execução de programas nacionais e/ou regionais de saúde, ou pelo Poder Judiciário. Análise especial é aquela de iniciativa do INCQS, efetuada em amostras de insumos ou produtos, que visa atender a programas de pesquisa e desenvolvimento de metodologias analíticas, estabelecimento de

materiais de referência ou outras relacionadas à missão e funções do Instituto. Estudo colaborativo é a análise efetuada em amostras de insumos ou produtos, que tem por finalidade a validação interlaboratorial de metodologias analíticas, visando avaliar sua proficiência (INCQS, 2010b).

Além disso, o INCQS participa do estabelecimento e fornecimento de materiais de referência químicos e biológicos que funcionam como parâmetros de comparação na identificação, caracterização e/ou atribuição de valores de propriedades para as determinações analíticas, sendo responsável por sua guarda; desenvolve e coordena ensaios de proficiência para fornecer aos laboratórios analíticos brasileiros (incluindo o próprio INCQS) um meio de avaliar a confiabilidade dos resultados produzidos, suplementando os procedimentos internos de controle da qualidade.

O INCQS, a ANVISA e a Farmacopéia Brasileira desenvolvem um programa de estabelecimento de Substâncias Químicas de Referência Certificadas (SQRFB), com a colaboração de algumas universidades federais e indústrias farmacêuticas. Devido ao grande número de procedimentos analíticos, descritos nas diversas monografias oficiais, o uso destas substâncias possibilita a identificação, caracterização e/ou atribuição de valores de propriedades e assegura, assim, a qualidade de matérias primas e de produtos farmacêuticos (ANVISA, 2010c).

Para certificação e monitoramento de Substâncias Químicas de Referência da Farmacopéia Brasileira são realizadas oito etapas, sendo importante destacar que a quarta etapa é constituída pela elaboração do protocolo de estudo interlaboratorial para a certificação, seleção dos laboratórios participantes do estudo e envio das amostras para os laboratórios. E na quinta etapa ocorre a avaliação estatística dos resultados dos estudos interlaboratoriais e elaboração de relatório final de certificação (ANVISA, 2010c).

1.3. Qualidade

A preocupação com a qualidade existe desde os primórdios das civilizações. Historicamente associado à realização de inspeções e testes nos serviços ou produtos acabados, o conceito de controle da qualidade sofreu mudanças significativas com a Revolução Industrial, quando ganhou importância. A aplicação de teorias estatísticas aos planos de inspeção e testes representa uma nova etapa do conceito, denominada controle estatístico da qualidade.

Uma das conceituações modernas do termo, qualidade significa adequação ao uso. É o atendimento aos desejos e as aspirações dos consumidores, incluindo os aspectos econômicos, de segurança e desempenho. O conceito refere-se ao mais apropriado e não ao melhor ou ao mais caro (ALGARTE, 2000).

Na segunda metade do século XX, a complexidade tecnológica, o aumento do volume de investimento e a necessidade de segurança concorreram para a ampliação do controle da qualidade. Tornou-se absolutamente fundamental assegurar, previamente, a qualidade dos produtos, serviços, instalações e equipamentos, o que deu origem ao controle total da qualidade.

A globalização da economia tornou necessária a padronização dos requisitos de Sistemas de Garantia da Qualidade. A partir deste momento, tornou-se imperativa a uniformização dos sistemas da qualidade adotados pelos diversos países. Para tal, seria necessária a criação de normas internacionais sobre requisitos de sistemas da qualidade.

A *International Organization for Standardization* – ISO, criada em 23 de fevereiro de 1947, é uma organização internacional, privada e sem fins lucrativos, da qual participam 157 países. Dividida em comitês técnicos que cuidam da normalização específica de cada setor da economia, a ISO elabora normas internacionais sobre produtos e serviços. A Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT, fórum nacional de normalização voluntária, é membro fundador da ISO e representa o Brasil naquela organização (BANAS, 2009).

A *International Electrotechnical Commission* – IEC é uma federação constituída nos moldes da ISO, estabelecida em 1906, para atuar especificamente na normalização internacional, no campo da eletricidade. O Brasil foi um dos primeiros países não europeus a associar-se a IEC e, em consequência, fundou em 1908, o comitê eletrotécnico Brasileiro, o qual veio a integrar-se a ABNT (BANAS, 1998).

Em 1987, foram editadas as normas internacionais, mundialmente conhecidas como normas ISO 9000, num total de cinco normas, criadas para facilitar o comércio internacional, possibilitando a padronização desses requisitos em todo o mundo. As normas ISO 9000:1987 foram revisadas pela primeira vez em 1994 e deram origem às normas ISO 9000:1994, dando ênfase à garantia da qualidade de produtos e serviços. A edição, que incorporou os aspectos de gestão pela qualidade total, foi à norma ISO 9001:2008.

Assim, a ISO 9001 definirá as especificações para um sistema de gestão da qualidade que pode ser utilizado para aplicação interna nas organizações ou para certificação, ou para fins contratuais. Ela focará a eficácia do sistema de gestão da qualidade em atender as especificações do consumidor e as estatutárias e regulamentares aplicáveis (BANAS, 2008)

As normas ISO, por estabelecerem os requisitos mínimos que devem estar presentes nos sistemas da qualidade das empresas, podem então desempenhar importante papel estratégico para aprimoramento da gestão empresarial. Através delas, as empresas podem demonstrar que comercializam produtos ou serviços com qualidade assegurada (ALGARTE, 2000).

1.4. Qualidade no Brasil

No Brasil, os primeiros movimentos pela qualidade e produtividade surgiram na indústria, no final da década de 50. Para a evolução do movimento, o governo lançou em 1986, o programa da qualidade e produtividade, com o objetivo de promover a qualidade, aumentar a produtividade, reduzir custos e incrementar a competitividade de produtos e serviços brasileiros.

A partir do final de 1989, a mobilização dos países europeus para adoção de normas internacionais de gestão de sistemas da qualidade começou a repercutir mais concretamente no Brasil. Esse movimento, fortalecido pela importância das exportações das empresas brasileiras para o mercado europeu, foi também influenciado pela ação das empresas que vislumbravam um mercado emergente para suas atividades.

A sensibilização mais forte ocorreu nas empresas que já possuíam sistemas da qualidade baseados em requisitos de normas, implantados por exigência dos órgãos do governo, ou das empresas estatais interessadas em garantir a qualidade de seus empreendimentos. Pode-se dizer que, no Brasil, existem duas correntes de gestão da qualidade: gestão pela qualidade total; e sistemas de gestão e garantia da qualidade (ALGARTE, 2000).

A gestão pela qualidade total é amplamente utilizada, principalmente pelas empresas de bens de consumo e empresas de serviços que visam aumentar a produtividade através da melhoria da qualidade e, assim, aumentar a sua

competitividade. O foco dessas empresas está na satisfação do cliente e no desempenho empresarial (ALGARTE, 2000).

O sistema de gestão e garantia da qualidade é seguida, principalmente pelas indústrias de base e de bens de capital, das quais os clientes exigem sistemas de garantia da qualidade para assegurarem de que a empresa tem capacidade de fornecer produto e serviço conforme os requisitos de normas. Assim confirma-se a tendência de convergência das duas correntes (ALGARTE, 2000).

É importante ressaltar que o Brasil vem se enquadrando cada vez mais às tendências do mundo globalizado.

1.5. Controle da Qualidade de Medicamentos

Quando se faz uma retrospectiva sobre a história e o aparecimento dos primeiros medicamentos, observa-se que o homem primitivo era tanto o produtor quanto o consumidor do medicamento. Mais tarde, com o posterior desenvolvimento, o homem que produzia passou a vender seus produtos a outros e, assim, separou-se o produtor do consumidor. Com a revolução industrial surgiu a necessidade do intermediário ou comerciante. O tamanho cada vez maior das empresas exigiu um tipo diferente de organização. Um só indivíduo já não era capaz de controlar a qualidade. Então se desenvolveu a inspeção com o auxílio da estatística. Atualmente o produtor necessita basicamente, exercer o controle da qualidade em todas as fases da produção do medicamento e ainda no produto final (SANTORO, 1988).

Como a expressão “controle de medicamentos” abrange todos os princípios que devem ser seguidos pelos fabricantes e autoridades governamentais para garantir que os medicamentos prescritos pelos médicos e sua utilização pelo paciente, sejam eficazes e não cause dano (ANVISA, 2010a). A importância do controle de medicamentos pode ser evidenciada se pensarmos que nossas próprias vidas dependem deles.

Em 1962 o Congresso dos Estados Unidos começou a exigir dos fabricantes que fossem empregados métodos adequados para a boa fabricação de medicamentos. Ficou estipulado que as empresas farmacêuticas fossem instaladas em locais satisfatórios, com equipamentos adequados, pessoal bem capacitado, que cada lote de medicamento fosse preparado de acordo com uma fórmula modelo

detalhada, que fossem aplicados os controles devidos durante o processo de fabricação, analisados os produtos terminados e efetuado minucioso controle com relação ao acondicionamento, embalagem e rotulagem dos medicamentos (SANTORO, 1988).

Dentre os objetivos do controle da qualidade está a obtenção de medicamentos cada vez melhores, mais eficazes e seguros, menos tóxicos e mais estáveis. Antigamente as soluções para estes problemas eram feitas intuitivamente e com base em observações e referências populares, isto é, empiricamente. Hoje isto é feito racionalmente fixando-se hipóteses prévias que podem ou não ser comprovadas experimentalmente (SANTORO, 1988).

Até bem pouco tempo, o controle de medicamentos, tinha a função de avaliar a qualidade das matérias-primas e dos produtos finais. Atualmente, este tem função mais ampla, ou seja, controle total da qualidade, pois orienta, discute, sugere e normaliza todos os problemas referentes à produção farmacêutica, em que cada indivíduo tem sua função e contribui para que o produto final apresente a qualidade desejada e necessária.

O departamento de controle da qualidade não fornece somente laudos de análise, mas tem a competência de especificar normas e colaborar nos setores de compras, almoxarifado, produção, formulação, acondicionamento, embalagem e vendas.

O controle da qualidade no medicamento propriamente dito, já é um processo mais complexo pela própria natureza das amostras. Para que se possa ter confiabilidade nos resultados de uma análise, várias considerações devem ser feitas em relação à amostra, ao método empregado e ao analista.

Na obtenção de produtos com qualidade, toda indústria farmacêutica deve, além de seguir as boas normas de fabricação, possuir laboratório de controle da qualidade, onde sejam executadas análises no qual se empregam processos físicos, químicos e biológicos com a finalidade de assegurar a qualidade do produto fabricado (ANVISA, 2010b).

Quando se fala em qualidade, vinculado a população, os medicamentos empregados na terapêutica devem oferecer segurança, eficácia e aceitabilidade. O medicamento sob controle está dentro dos parâmetros pré-estabelecidos. E a fiscalização feita pelo governo tem o objetivo de verificar se o laboratório cumpriu as proposições feitas. A fiscalização é a execução da legislação.

Assim o controle de medicamentos, sem dúvida alguma, não é um processo estacionário; evolui sempre, de acordo com os problemas que venham a surgir. Para atender a necessidade de padronização dos produtos que podem afetar nossa vida, de várias maneiras (ROZENFELD, 2000).

1.6. Sistema da Qualidade em Laboratório de Ensaio

Como muitas decisões importantes são baseadas em resultados de análises químicas quantitativas, é essencial ter alguma indicação quanto à qualidade dos resultados, isto é, o quanto se pode confiar nos dados obtidos para o propósito pretendido. Em alguns setores um requisito formal para laboratório é introduzir medidas de garantia da qualidade para assegurar que são capazes de fornecer dados com a qualidade requisitada (ANVISA, 2010b).

Nos últimos anos, os laboratórios analíticos que oferecem análises laboratoriais têm trabalhado para a adoção de sistemas da qualidade que demonstrem sua competência técnica. Isto se dá por razões econômicas, da livre concorrência no mercado globalizado e, em laboratórios de pesquisa, ensino ou desenvolvimento de produtos, para obter confiabilidade nos resultados analíticos.

É importante ressaltar o papel do laboratório na estrutura da Vigilância Sanitária. Esse deve ser moderno e estar equipado para dar respostas ágeis na avaliação da qualidade de produtos e das repercussões de riscos sobre a saúde da população.

Assim, os laboratórios de ensaio, com a finalidade de demonstrar que são tecnicamente competentes e capazes de produzir resultados válidos, utilizam-se da norma ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005 como referência para implantar seu sistema da qualidade. Esta norma foi publicada para substituir a ABNT ISO/IEC Guia 25 e teve sua última versão disponível em 2005. A ABNT NBR ISO/IEC 17025 vem sendo utilizada por organismos de acreditação em todo o mundo.

O INCQS apresenta seu Sistema de Gestão da Qualidade implementado sob as diretrizes da norma 17025:2005. Desde 2004, participa de processos de acreditação de ensaios microbiológicos, toxicológicos, farmacológicos e químicos coordenados pelo INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INCQS, 2010b).

1.7. Estudos Interlaboratoriais

O estudo interlaboratorial é uma série de medições de uma ou mais propriedades, realizadas independentemente, por um grupo de laboratórios, em amostra de um material, e pode ser utilizado para atingir uma ou mais das seguintes finalidades: compatibilização entre dois ou mais resultados, auto-calibração em laboratório, avaliação de métodos de ensaios, certificação de materiais de referência, avaliação de desempenho de laboratório (proficiência) (OLIVIERI, 2010).

A participação em estudos interlaboratoriais fornece ao laboratório um meio prático de avaliar e demonstrar a confiabilidade de dados que estejam produzindo. Uma das principais aplicações dos programas de ensaios de proficiência é determinar a habilidade do laboratório em realizar os ensaios de forma competente (CHUI, 2002).

Ensaio de Proficiência são estudos interlaboratoriais utilizados como ferramentas de avaliação externa e demonstração da confiabilidade dos resultados analíticos laboratoriais. Servem também para identificar falhas e possibilitar a tomada de ações corretivas ou preventivas, sendo um dos itens necessários para a acreditação de ensaios pela norma ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005. Em 2002, o INCQS iniciou o Programa de Ensaio de Proficiência em Produtos Sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária (EP/INCQS), e tem ofertado esse serviço a todos os laboratórios interessados (INCQS, 2010b).

O estudo colaborativo é definido como um estudo interlaboratorial em que cada laboratório utiliza o método de análise definido pelo coordenador para analisar porções idênticas de materiais homogêneos com a finalidade de verificar a eficiência do método, estabelecimento do valor designado (valor de referência) para os ensaios pré-determinados (ANVISA, 2002d). Convém salientar que um estudo colaborativo é essencialmente um teste do método e não do laboratório. O método deve ser seguido, tanto quanto possível, e qualquer desvio em relação ao método descrito, não importa o quão trivial que possa parecer, deve ser anotado no formulário do relatório.

Para obter dados válidos e confiáveis, o procedimento analítico deve estar sob controle estatístico e ser executado sob um sistema de gestão da qualidade bem estabelecido, sendo os programas interlaboratoriais um componente inerente. Além disso, é importante ter métodos de análise validados; procedimentos internos de controle da qualidade; participação em esquemas de ensaios de proficiência;

acreditação atendendo aos requisitos da norma ABNT NBR ISO/IEC17025 e estabelecimento de rastreabilidade de resultados e medições.

A participação regular em programas interlaboratoriais, quando disponível é recomendada pela ABNT NBR ISO/IEC17025, a fim de atender o requisito 5.9, garantia da qualidade de resultados de ensaios e calibração, que diz: “O laboratório deve ter procedimentos de controle da qualidade para monitorar a validade dos ensaios”. E, mais adiante: “O monitoramento deve ser planejado e analisado criticamente e pode incluir, mas não estar limitado ao uso regular de materiais de referência certificados e; participação em programas de comparação interlaboratorial ou de ensaios de proficiência”.

1.8. Justificativa

O Setor de Medicamentos, do INCQS, inserido no Departamento de Química, Laboratório de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, realiza análises físico-químicas dos mais variados medicamentos, e utiliza diversas metodologias analíticas. Essas atividades demandam um programa da qualidade, para a garantia dos resultados analíticos.

O trabalho visa buscar e avaliar os resultados de estudos interlaboratoriais, ou seja, ensaios realizados entre um grupo de laboratório. E assim identificar os problemas e mostrar a necessidade de relacionar com os parâmetros do sistema da qualidade e as ferramentas estatísticas. A avaliação dos estudos os quais o setor de medicamentos do INCQS participou nos últimos oito anos, possibilita indicar todas as constatações observadas e pesquisadas.

Ao mesmo tempo, como integrante do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e consciente do papel que cabe à qualidade dos resultados dos produtos, na promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, o INCQS - setor medicamentos tem como meta contribuir com o melhor dos seus esforços e de sua competência para o acesso da população a condições dignas de vida.

A proposição de ações de melhorias possibilita ao laboratório alcançar competência técnica, uma vez que na prática, observa-se que os laboratórios que participam de estudos interlaboratoriais ainda não aproveitam completamente os dados gerados pelo programa e seus benefícios. Além disso, a participação do laboratório em estudo interlaboratorial favorece o estabelecimento de normas técnicas.

Com o foco de examinar a relação entre estudos interlaboratoriais e qualidade dos resultados, esta avaliação pode colaborar para a identificação de problemas relacionados com a sistemática de ensaios e subsidiar a tomada de ações de melhoria, e conseqüentemente, o aperfeiçoamento dos procedimentos do laboratório e elaboração de um modelo de protocolo para o setor.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Avaliar os resultados dos estudos interlaboratoriais do Setor de Medicamentos do INCQS no período de 2002 a 2009.

2.2. Objetivos Específicos

- Levantar os resultados obtidos nos estudos interlaboratoriais;
- Identificar os possíveis problemas no laboratório, decorrente do processo de análise;
- Avaliar a necessidade de relacionar com os parâmetros do sistema da qualidade;
- Propor ações de melhorias.

3. METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento dos resultados obtidos pela participação do Setor de Medicamentos nos estudos interlaboratoriais, no período compreendido entre janeiro de 2002 a dezembro de 2009. E este foi constituído das seguintes etapas:

- Pesquisar no sistema de gerenciamento de amostra, SGA;
- Consultar o caderno de entrada das amostras do setor de medicamentos;
- Buscar o registro técnico do setor (laudo/ relatório anexado ao processo administrativo de análise da amostra).

Posteriormente, realizar uma comparação dos dados obtidos no levantamento para validar o banco de dados do SGA.

Os itens consultados no sistema de gerenciamento de amostra e validados no processo administrativo de análise da amostra e no caderno de entrada das amostras do setor de medicamentos foram: ano, cadastro da amostra, modalidade de análise, nome do produto, departamento, ensaios, requerente, conclusão da amostra.

Para determinar as amostras de medicamentos de interesse, executou-se um filtro a partir das modalidades de análise: estudo colaborativo, especial e orientação.

Os ensaios realizados nestas amostras e discriminados foram: descrição, aspecto, análise de rótulo, identificação, variação de peso, peso médio, teor, uniformidade de conteúdo e dissolução.

A seleção dos resultados dos estudos interlaboratoriais, análise e interpretação foram realizadas da seguinte forma:

- Definir o número de amostra e o ano em que foi analisada;
- Selecionar os resultados a serem estudados,
- Identificar eventuais problemas no laboratório;
- Evidenciar a necessidade de relacionar com os parâmetros do sistema da qualidade;
- Propor ações de melhoria que seriam realizadas a partir da avaliação dos resultados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Análise dos dados

O setor de medicamentos recebeu, no período entre 2002 a 2009, o total de 33 amostras, para realização de estudo interlaboratorial. A tabela 1 apresenta as amostras que foram selecionadas após busca dos dados no SGA referente à análise de medicamentos. Essas informações foram comparadas com o caderno oficial de entrada de amostra do setor, para efetuar a validação dos dados. Posteriormente solicitou-se ao arquivo os processos administrativos de análise das amostras estudadas, para coletar a informações necessárias para este trabalho.

Tabela 1 – Amostras dos estudos interlaboratoriais analisados de 2002 a 2009

Número da Amostra / Ano	Produto
397/2002	Dipirona Sódica
398/2002	Dipirona Sódica
396/2002	Novalgina
1492/2002	Pain Reliever
465/2002	Magnesium Sulphate Injection
466/2002	Salicylic Acid Solution
3068/2002	Flagyl
5336/2002	Ácido Salicílico
3942/2002	Plasil
5335/2002	Prednisona
5894/2003	Aciclovir
129/2003	Solução de Tiosulfato de Sódio
128/2003	Solução de Isoniazida
780/2003	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio
779/2003	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio
654/2003	Amoxicilina + Ácido Clavulânico
3126/2004	Metronidazol 0,5%
3700/2004	Metronidazol 0,5%
3701/2004	Metronidazol 0,5%
3703/2004	Metronidazol 0,5%
255/2004	Cafeína-injetável
3447/2004	Zidovudina
2835/2005	Cloridrato de Propranolol
208/2005	Ácido Acetil Salicílico
2622/2005	Prednisona
742/2006	Isoniazida
2771/2006	Prednisona
750/2007	Solução Oral de Cloreto de Potássio
3323/2007	Ciprofloxacina
2584/2007	Paracetamol
4280/2009	Bactrim
114/2009	Sal de Reidratação Oral
1385/2009	Oseltamivir Fosfato

No ano de 2008 observou-se que o Setor de Medicamentos não participou de estudos interlaboratoriais, devido a outras atividades que o setor estava envolvido.

A figura 1 destaca as modalidades de análise descritas no SGA, estudo colaborativo, especial e orientação. Observou-se uma dificuldade para selecionar as amostras que pertencem à modalidade ensaio de proficiência, pois esta modalidade é inexistente no sistema. Após análise dos processos administrativos das amostras verificou-se a classificação inadequada das modalidades mencionadas.

Além disso, em 2002, 2003 e 2004 houve uma maior participação em estudos interlaboratoriais, devido ao processo de implementação da norma ABNT NBR ISO/IEC17025, e verificou-se um decréscimo ao longo dos anos provocado pela redução da oferta desses estudos.

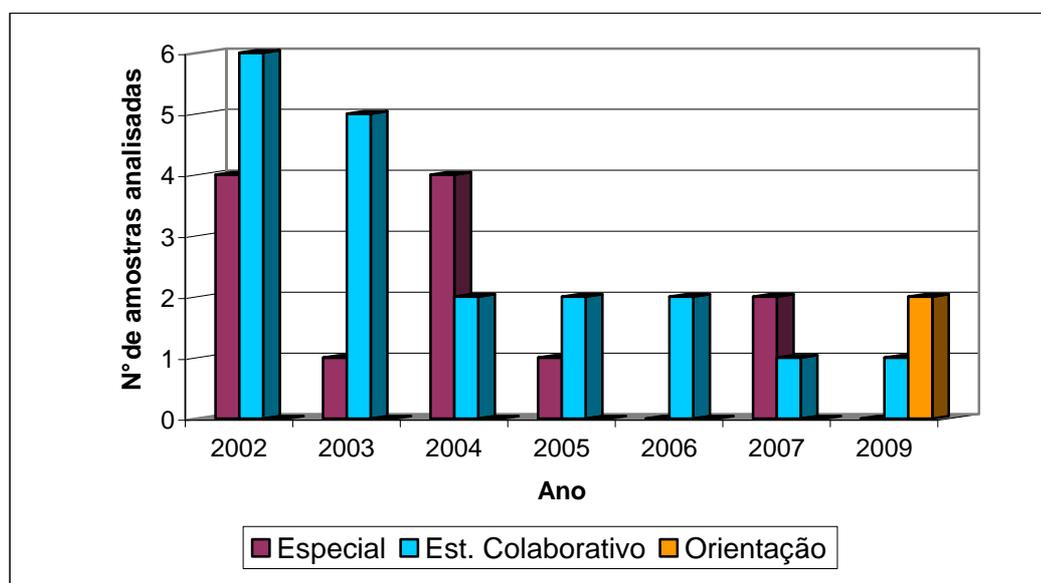


Figura 1: Gráfico das modalidades de análises dos estudos interlaboratoriais no SGA no período de 2002 a 2009.

A figura 2 representa o panorama real de classificação das modalidades de análise, após avaliação dos processos administrativos das amostras, e caso existisse o ensaio de proficiência.

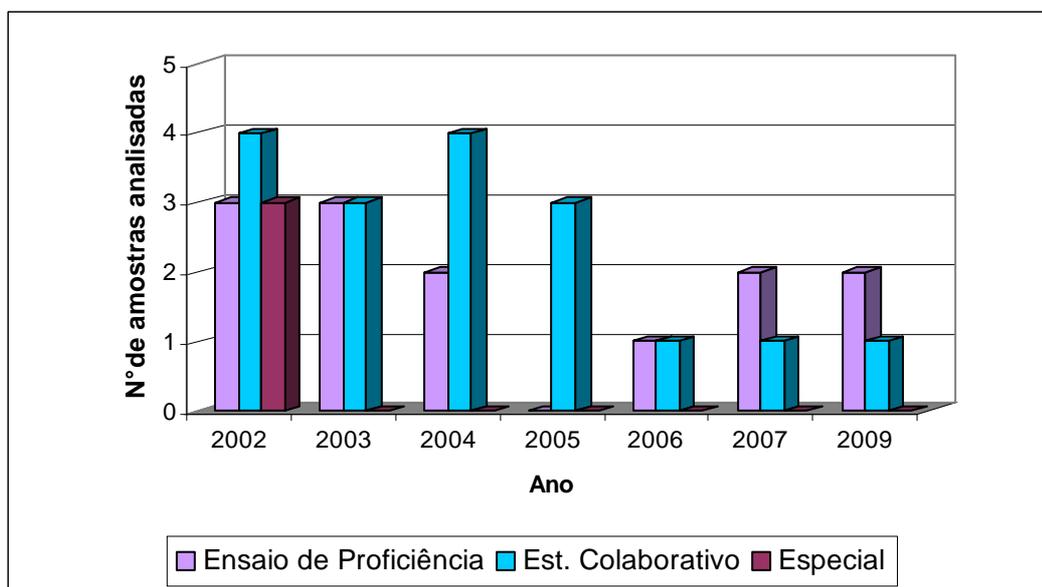


Figura 2: Gráfico das modalidades de análises dos estudos interlaboratoriais no período de 2002 a 2009, após avaliação realizada nesse trabalho.

A figura 3 exemplifica que no caso da amostra 3942/2002, notou-se a classificação incorreta, pois se tratava de um ensaio de proficiência (programa de proficiência 2002), e esta foi alocada na modalidade de análise estudo colaborativo. E, além disso, colocou-se como advertência, programa interlaboratorial, de forma inadequada, pois o programa interlaboratorial (estudo interlaboratorial) se remete a uma ferramenta mais abrangente, que engloba o ensaio de proficiência e o estudo colaborativo.

Cadastro da Amostra: 3942.00/2002	
Modalidade da Análise:	ESTUDO COLABORATIVO
Programa:	MEDICAMENTOS
Nome do Produto:	PLASIL
Complemento do Produto:	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA
Número do Protocolo:	S/Nº
Quantidade Recebida:	60 COMPRIMIDOS
Data de Fabricação:	01/05/2002
Data de Validade:	30/04/2007
Número do Lote:	202849
Motivo Apreensão:	ENSAIO DE PROFICIÊNCIA
Registro:	NÃO CONSTA
Fabricante:	AVENTIS PHARMA LTDA.
Logradouro:	AV. DAS NAÇÕES UNIDAS Nº 22.428 - CEP: 04035-990 - Sto. AMARO/SP
País:	BRASIL
Telefone:	0800 168040
Local de Coleta:	NÃO CONSTA
Requerente:	INCQS - CPQ
Pessoa de Contato:	NILO DÓRIA
Documento:	NÃO CONSTA
Data de Entrada:	10/10/2002
Descrição Amostra:	03 EMBALAGENS COM 20 COMPRIMIDOS CADA, DO PRODUTO.
Advertência:	PROG. INTERLABORATORIAL
Unidades Analíticas Seleccionadas:	DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Figura 3: Ficha de cadastro da amostra 3942/2002 no SGA, modalidade de análise classificada inadequadamente como estudo colaborativo.

A figura 4 demonstra o estudo da amostra 2771/2006 que tinha como objetivo determinar o teor de princípio ativo prednisona, e seu percentual dissolvido a partir do comprimido, sendo utilizada uma metodologia de rotina do laboratório. Um estudo colaborativo foi realizado previamente ao ensaio de proficiência, e contou com a participação de três laboratórios, sendo um deles o INCQS, o qual contribuiu com os resultados para determinação do teor de princípio ativo e dissolução, utilizado no cálculo dos valores designados para este ensaio de proficiência.

Ensaio de Proficiência em Produtos Sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária (EP/INCQS)	
FORMULÁRIO PARA REGISTRO DOS RESULTADOS	
ESTUDO COLABORATIVO MEDICAMENTOS INCQS / FIOCRUZ	
Rodada:	EP MED 06-4/06
Amostra:	Comprimidos de PREDNISONA

Figura 4: Folha de rosto do relatório final do requerente (coordenador), amostra 2771/2006.

A figura 5 exemplifica que a amostra 742/2006 foi alocada na modalidade de análise estudo colaborativo, mas verificou-se que a mesma seria um ensaio de proficiência, isto enfatiza a necessidade de se criar no SGA a modalidade de análise Ensaio de Proficiência.

Cadastro da Amostra: 742.00/2006	
Modalidade da Análise:	ESTUDO COLABORATIVO
Programa:	MEDICAMENTOS
Nome do Produto:	ISONIAZIDA
Complemento do Produto:	100mg
Número do Protocolo:	001275
Quantidade Recebida:	01 FRASCO
Data de Fabricação:	NÃO CONSTA
Data de Validade:	NÃO CONSTA
Número do Lote:	NÃO CONSTA
Registro:	NÃO CONSTA
Fabricante:	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS)
Logradouro:	525 23RD STREET, NW - ROOM: 803-C - WASHINGTON, DC 200372895
País:	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
Telefone:	(202) 974-3000
Local de Coleta:	ORGANIZACAO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS)
Requerente:	ORGANIZACAO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS)
Pessoa de Contato:	DR. CARLOS A. LINGER
Documento:	REFERENCIA:THS/EV/20/4 (009-06)
Data de Entrada:	05/04/2006
Descrição Amostra:	ENVELOPE DE PAPELÃO CONTENDO 01 FRASCO COM 60 COMPRIMIDOS OBS: AMOSTRA ACOMPANHA 01 FRASCO DO MATERIAL DE REFERÊNCIA USP. 6TA ETAPA DEL PCEC (OPS/USP).
Advertência:	PROG.INTERLABORATORIAL
Unidades Analíticas Seleccionadas:	DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Figura 5: Ficha de cadastro da amostra 742/2006 no SGA, modalidade de análise classificada inadequadamente como estudo colaborativo.

A figura 6 descreve todos os requerentes (coordenadores) dos estudos interlaboratoriais no período de 2002 a 2009, sendo estes uma pessoa ou grupo com responsabilidade para coordenar todas as atividades envolvidas na operação de um estudo interlaboratorial.

Ao analisar os requerentes enquadrados, no caso da coordenação feita pelo INCQS, encontramos algumas dificuldades para distinguir a classificação dos estudos interlaboratoriais, pois existiam vários tipos de requerentes.

Os requerentes INCQS - Coordenador de ensaios de proficiência, INCQS - CPQ, INCQS/ VDF-2, INCQS - DQ foram relacionados com o teste de homogeneidade ou estudo colaborativo que visava determinar o valor de referência (valor designado), para posteriormente realizar o ensaio de proficiência. O INCQS - GT/ Medicamentos realizou o requerimento para caracterização da matéria-prima de

forma adequada para que a mesma possa vir a ser uma substância química de referência. Os requerentes OPS, Instituto Nacional de Salud e WINap foram vinculados ao ensaio de proficiência. E a USP foi considerado um requerente de estudo colaborativo.

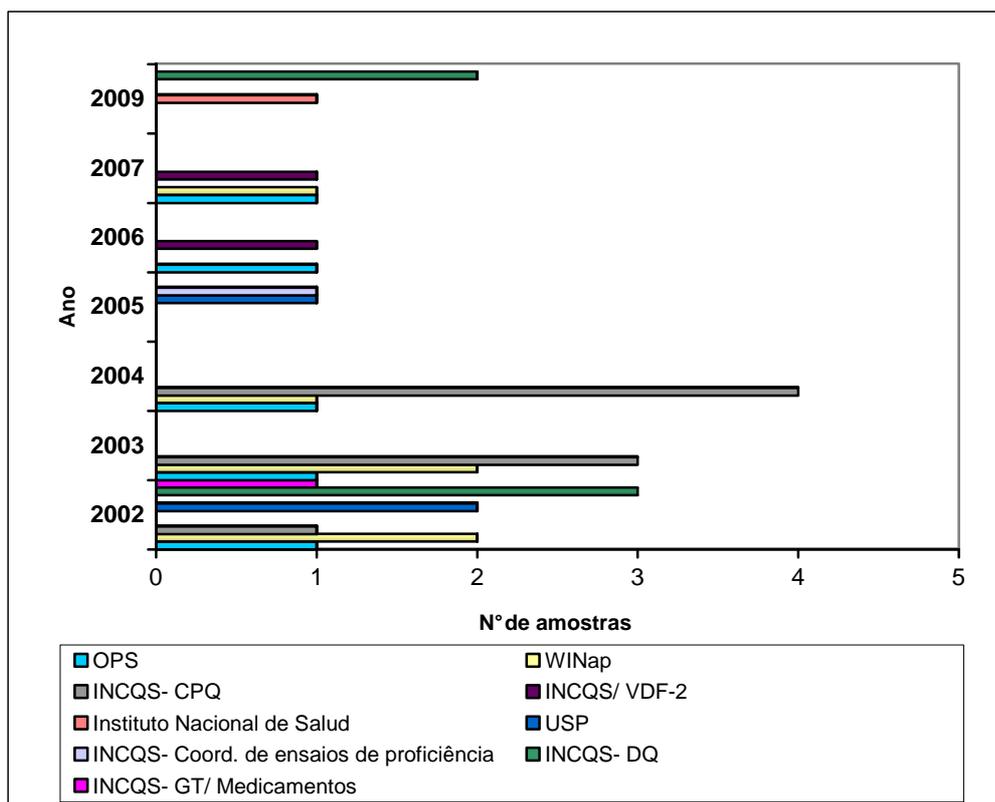


Figura 6: Gráfico com o nome dos requerentes (coordenadores) das amostras de estudos interlaboratoriais no período de 2002 a 2009.

A figura 7 ressalta que das 33 amostras estudadas obteve-se apenas 33% de resposta do coordenador do ensaio interlaboratorial, ou seja, 11 amostras do total estudado. Neste caso a resposta enviada pelo requerente (coordenador) foi por meio de um relatório final, com informações detalhadas para o participante do estudo interlaboratorial. Assim, o baixo índice de resposta do coordenador demonstra que a participação nesse estudo não possibilita nenhuma melhoria para o laboratório.

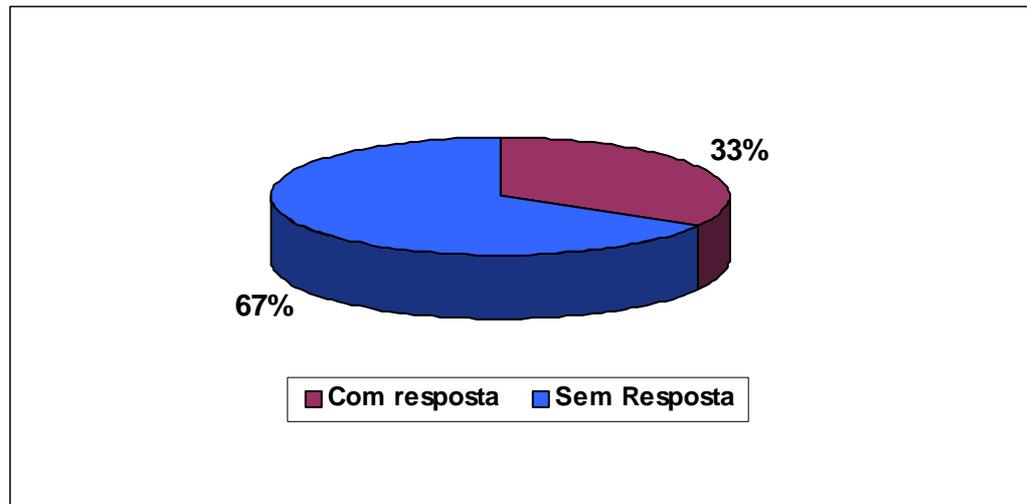


Figura 7: Gráfico do percentual das amostras de estudo interlaboratorial com resposta e sem resposta do requerente (coordenador) no período de 2002 a 2009.

Com as informações da figura 8 constatou-se que 76% (29 amostras do número total) das amostras analisadas obtiveram resultados satisfatórios na avaliação final do INCQS. Porém estes resultados dos ensaios realizados ocorreram de acordo com o critério da metodologia farmacopeica enviada pelo requerente. Logo, o resultado satisfatório da análise difere, daqueles critérios exigidos pelo requerente (coordenador) do estudo interlaboratorial.

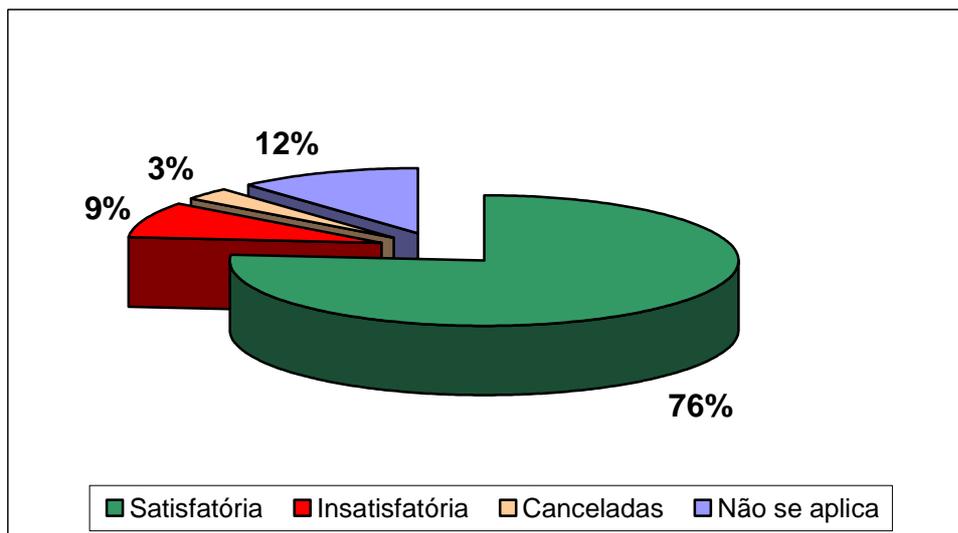


Figura 8: Gráfico com os resultados dos ensaios realizados de acordo com a metodologia farmacopeica enviada pelo requerente.

A figura 9 demonstra que de todas as modalidades de análise realizadas no período de 2002 a 2009, apenas 8% foram de estudos interlaboratoriais, o que indica uma baixa adesão na participação desse estudo. É importante ressaltar também que este percentual é devido à baixa oferta desses estudos e as demais atividades que o setor de medicamentos está envolvido.

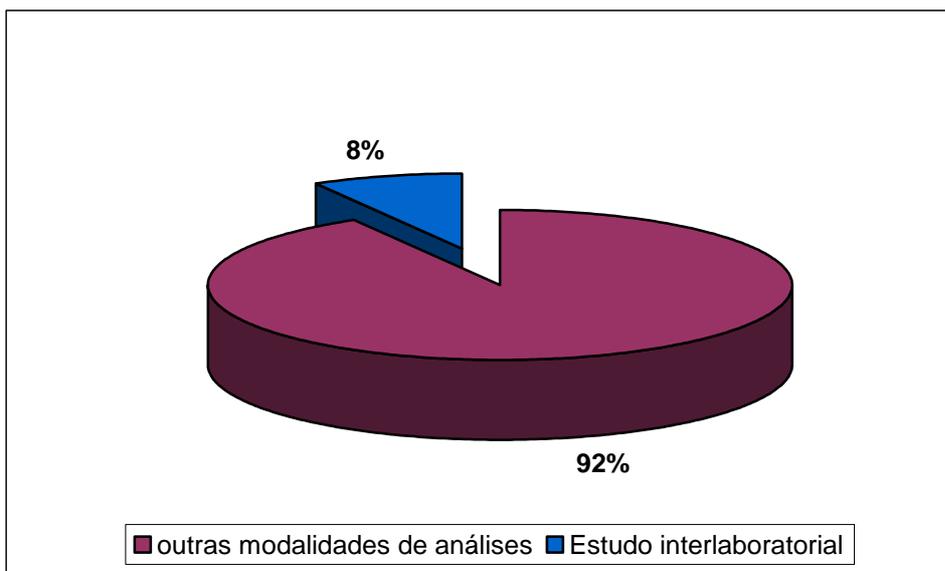


Figura 9: Gráfico comparativo do número de análises interlaboratoriais e outras modalidades no período de 2002 a 2009.

4.2. Avaliação das respostas enviadas pelos requerentes

As amostras abaixo relacionadas correspondem aquelas que obtivemos resposta do requerente (coordenador) do ensaio interlaboratorial e uma especificamente citada sem a avaliação do requerente para demonstrar a importância do intercâmbio das informações entre o requerente e os laboratórios participantes.

Ano 2002

Foram analisadas dez amostras, sendo quatro na modalidade especial e seis na modalidade estudo colaborativo. Essas informações estão contidas no anexo B.

A análise da amostra 1492/2002, relatada na tabela 2, cujo princípio ativo paracetamol, faz parte do Programa de Controle Externo da Qualidade dos Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (PCEC), organizado pela OPS e com a colaboração da USP, desde dezembro de 2001.

Tabela 2 – Relato dos medicamentos analisados em 2002 – Am 1492/2002

Número da Amostra	1492/2002
Produto	Pain Reliever
Modalidade	Especial
Ensaio	Uniformidade de conteúdo de paracetamol, dissolução de paracetamol, descrição, aspecto, identificação de paracetamol, teor de paracetamol
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	OPS
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Nesta fase o controle de qualidade determinou o desempenho de dois métodos analíticos: HPLC e ensaio de dissolução. Para isso, usaram-se os seguintes parâmetros: pesagem, equipamento, pesagem de precisão, reprodutibilidade das técnicas, a relação dos erros padrão das medidas, relatórios e interpretação dos dados, as limitações à monografia e familiaridade com o método da USP.

Por sua atuação, e de acordo com esses parâmetros, os laboratórios foram divididos em quatro grupos, que o requerente (coordenador) estabeleceu para classificar os resultados dos participantes:

Grupo I: O laboratório executou um excelente trabalho.

Grupo II: O laboratório executou um bom trabalho.

Grupo III: O laboratório executou um mau trabalho.

Grupo IV: O laboratório não realizou qualquer teste ou executou de forma incompleta.

O INCQS foi avaliado e seu desempenho classificado dentro do grupo IV, pois os resultados não foram apresentados na íntegra, no formato usado pela rotina do laboratório, que inclui: cromatogramas originais, métodos, condições, leituras do registro original, descrição do equipamento utilizado, todas as condições relacionadas com os ensaios. Neste período o INCQS ainda estava em adequação às diretrizes da norma ABNT NBR ISO/ IEC 17025.

Assim, o objetivo deste programa foi estabelecer um controle externo de qualidade para os laboratórios oficiais de controle de medicamentos, a fim de otimizar e padronizar as metodologias de análise de drogas. E assim, garantir a confiabilidade dos resultados analíticos desses laboratórios.

Os objetivos específicos foram, melhorar o desempenho do analista de medicamentos do laboratório de controle da qualidade nas Américas, para aumentar a comunicação e troca de informações entre laboratórios; harmonizar metodologias para facilitar a aceitação e o reconhecimento da validade dos resultados do laboratório, para tornar possível um sistema de controle da qualidade dos medicamentos, para promover o controle da qualidade dos mercados farmacêuticos e promover a fiscalização da qualidade dos produtos farmacêuticos.

Os comentários gerais do requerente em relação à amostra 1492/2002 constataram que os laboratórios participantes fizeram um melhor trabalho no ensaio de dissolução do que em HPLC. Como teste de HPLC é o de escolha para a identificação e pureza da maioria dos medicamentos, os laboratórios participantes (especialmente o grupo III e IV), precisam melhorar o seu desempenho em testes de HPLC. Para alguns laboratórios, a compreensão do inglês pode ter causado confusão e poucos laboratórios relatam dúvidas sobre os procedimentos.

Uma das recomendações foi tomar medidas para ajudar os laboratórios que tiveram grandes problemas com o teste de HPLC, ou dissolução, ou de ambos. E os laboratórios deveriam ter sido convidados para discussões e realizar perguntas sobre pontos confusos.

Constatou-se que esta amostra foi alocada na modalidade de análise especial. Porém observou-se que a mesma seria um ensaio de proficiência, porque foi um programa de controle externo da qualidade dos laboratórios oficiais. Além disso, este estudo foi composto por várias etapas, pois determinou o desempenho do laboratório. Sugere-se, portanto, a criação no SGA da modalidade de análise Ensaio de Proficiência, para proporcionar uma melhor divisão dos estudos.

A análise da amostra 5335/2002, princípio ativo prednisona, apresentada na tabela 3, foi um estudo que tinha como finalidade estabelecer faixas de aceitação (valor de referência) para comprimidos de prednisona USP, calibrador de dissolução, lote O0C056 (novo lote, 10 mg de prednisona por comprimido) utilizado no teste de aptidão do aparelho de dissolução.

Tabela 3 – Relato dos medicamentos analisados em 2002 – Am 5335/2002

Número da Amostra	5335/2002
Produto	Prednisona
Modalidade	Estudo Colaborativo
Ensaio	Dissolução de prednisona
Conclusão do Ensaio	Satisfatório no ensaio
Requerente	USP
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Esses intervalos ou faixas obtidas, em seguida, foram usados nos protocolos dos comprimidos de prednisona USP lote O0C056, para avaliar a viabilidade da utilização deste lote na verificação do aparato 1 (cesta) e 2 (pá) do equipamento de dissolução. No processo do estudo, em anexo, encontraram-se os seguintes documentos: protocolo de estudo colaborativo, fichas de relatório, fichas técnicas para a USP prednisona comprimidos lote N e para o ácido salicílico USP comprimidos lote O, e a observação da realização do teste de verificação do aparelho de dissolução com estes comprimidos antes de testar o candidato para o lote novo.

No relatório enviado pelo coordenador constavam todos os resultados dos participantes e também uma avaliação estatística. Além disso, ocorreu a avaliação do método de análise e posteriormente o estabelecimento da faixa de aceitação do comprimido calibrador (comprimido de referência). A faixa de aceitação proposta para o novo lote de prednisona foi de (53-77)% para aparato 1 (cesta) a 30 minutos

e (27-48)% para aparato 2 (pá) a 30 minutos são valores derivados do conjunto de dados com nível de confiança de 95%. Os valores dos comprimidos de prednisona USP lote O0C056 encontrados pelo INCQS constavam nessa faixa de aceitação, o que demonstrou um excelente resultado.

Ano 2003

Foram analisadas seis amostras, sendo uma na modalidade especial e cinco na modalidade estudo colaborativo. Essas informações estão contidas no anexo B.

Na análise da amostra 5894/2003, princípio ativo aciclovir, apresentada na tabela 4, foi uma avaliação realizada em todos os aspectos de cada teste, que incluiu pesagem, equipamento, reprodutibilidade, desvio padrão e erro. Também levou em consideração a forma particular de cada laboratório demonstrar seus dados, respeitar as normas e limites da monografia, e sua familiaridade com os detalhes das monografias da USP.

Tabela 4 – Relato dos medicamentos analisados em 2003 – Am 5894/2003

Número da Amostra	5894/2003
Produto	Aciclovir
Modalidade	Especial
Ensaio	Dissolução de aciclovir, descrição, aspecto, peso médio, variação de peso, identificação de aciclovir, teor de aciclovir, substâncias relacionadas, uniformidade de dose por variação de peso
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	OPS
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Por sua atuação, de acordo com esses parâmetros, os laboratórios foram divididos em três grupos, que o requerente (coordenador) do ensaio de proficiência estabeleceu para classificar os resultados dos participantes:

Grupo I) produziram um excelente trabalho em todos os testes.

Subgrupo A: laboratórios que realizaram um excelente trabalho.

Subgrupo B: laboratórios que não enviaram todos os relatórios originais.

Grupo II) fizeram um bom trabalho, mas perderam um dos testes.

Grupo III) os laboratórios realizaram um trabalho ruim.

O INCQS foi classificado no grupo I, subgrupo A. Esta performance resultou da contribuição dos comentários recebidos dos interlaboratoriais anteriores, que proporcionou um aprimoramento.

O requerente sugeriu que se utilize a última atualização das farmacopéias.

Para o ensaio de dissolução, a marca e o modelo do equipamento foram devidamente relatados, mas não constava a data de calibração, não detalhava a diluição, e não continha o cromatograma do branco.

O comentário geral do requerente informou que os dados foram apresentados de maneira correta, e a comparação dos resultados com a exigência declarada na monografia. Além disso, recomendou manter no laboratório participante uma cópia do relatório final do estudo, antes de ser enviado ao requerente, e descrever de forma clara qualquer mudança no método de análise.

O caso da amostra 5894/2003 é semelhante ao da amostra 1492/2002 que foi alocada na modalidade de análise especial. Observou-se que a mesma seria um ensaio de proficiência, pois fez parte da quarta etapa do Programa de Controle Externo da Qualidade dos Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (PCEC), que determinou o desempenho do laboratório, o que destaca a necessidade de criar no SGA a modalidade de análise Ensaio de Proficiência, para esclarecer melhor esta divisão.

Ano 2004

Foram analisadas seis amostras, sendo quatro na modalidade especial e duas na modalidade estudo colaborativo. Essas informações estão contidas no anexo B.

A análise da amostra 255/2004, princípio ativo cafeína, apresentada na tabela 5, fez parte da sexta rodada do programa de teste de proficiência, que determinou o desempenho do laboratório.

Tabela 5 – Relato dos medicamentos analisados em 2004 – Am 255/2004

Número da Amostra	255/2004
Produto	Cafeína-injetável
Modalidade	Estudo Colaborativo
Ensaio	Descrição, pH, identificação de cafeína anidra, teor de cafeína anidra, ponto de fusão
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	WINap
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Na avaliação do requerente, o resultado do INCQS no ensaio de teor da cafeína, quando foi comparado com o valor de referência ou valor designado, tinha uma variação de 1,5%, onde a maior variação permitida foi de 3%. No teste de ponto de fusão a variação foi de 2,4% do valor de referência ou valor designado. E para o ensaio de pH encontrou uma variação de 0,1% do valor de referência ou designado.

De acordo com esta avaliação estatística do requerente (coordenador) o INCQS apresentou um bom desempenho ao comparar seu resultado com o valor de referência ou valor designado nos três ensaios. As recomendações recebidas e implementadas de outras rodadas do estudo contribuíram para esta classificação.

Notou-se, também, que esta amostra foi alocada na modalidade de análise estudo colaborativo. Porém observou-se que a mesma seria um ensaio de proficiência.

A análise da amostra 3447/2004, relatada na tabela 6, princípio ativo zidovudina, foi uma avaliação realizada em todos os aspectos de cada teste.

Tabela 6 – Relato dos medicamentos analisados em 2004 – Am 3447/2004

Número da Amostra	3447/2004
Produto	Zidovudina
Modalidade	Estudo Colaborativo
Ensaio	Aspecto, peso médio, substâncias relacionadas, variação de peso, identificação de zidovudina, uniformidade de conteúdo, teor de zidovudina, dissolução de zidovudina
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	OPS
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

O INCQS foi classificado no grupo I, subgrupo B. De acordo com os parâmetros do requerente, o laboratório pertencente ao Grupo I - B, completou todos os ensaios, porém não informou os resultados com a totalidade dos dados e cálculos. Neste caso não enviou a calibração do aparelho de dissolução e da balança, não informou a fórmula usada no cálculo do ensaio de teor, uniformidade de conteúdo e dissolução. Além disso, não realizou a seguinte sequência das leituras no método de detecção utilizado: primeiro a leitura do branco, 5 leituras de padrão de referência de trabalho, 5 leituras de padrão de referência controle, leituras das amostras, 5 leituras de padrão de referência de trabalho, e a leitura do branco.

A amostra foi alocada na modalidade de análise estudo colaborativo, no entanto a mesma era um ensaio de proficiência, porque foi a quinta etapa do programa de controle externo da qualidade dos laboratórios oficiais, que determinou o desempenho do laboratório.

Ano 2005

Foram analisadas três amostras, sendo uma na modalidade especial e duas na modalidade estudo colaborativo. Essas informações estão contidas no anexo B.

A análise da amostra 2835/2005, princípio ativo cloridrato de propranolol, apresentada na tabela 7, foi um estudo que tinha o objetivo de realizar o teste de homogeneidade da amostra, para depois enviá-la aos laboratórios participantes do ensaio de proficiência coordenado pelo INCQS.

Tabela 7 – Relato dos medicamentos analisados em 2005 – Am 2835/2005

Número da Amostra	2835/2005
Produto	Cloridrato de propranolol
Modalidade	Especial
Ensaio	Identificação de propranolol e uniformidade de conteúdo
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	INCQS- Coord. de ensaios de proficiência
Resposta do Requerente	Não se obteve resposta do requerente com relação ao resultado da análise

O estudo colaborativo realizado previamente ao ensaio de proficiência, contou com a participação de três laboratórios de referência, sendo um deles o INCQS, o qual contribuiu para estabelecer os valores designados (valor de referência) para estes ensaios. E neste caso o requerente, INCQS, não enviou um relatório formal

aos laboratórios participantes do estudo colaborativo. Porém, os resultados obtidos foram descritos no anexo do relatório final após a realização do ensaio de proficiência.

É importante uma resposta do requerente aos laboratórios participantes do estudo colaborativo, para possibilitar a implementação das melhorias sugeridas no relatório final.

A análise da amostra 208/2005, princípio ativo ácido salicílico, apresentada na tabela 8, foi um estudo que tinha como finalidade estabelecer a faixas de aceitação (valor de referência) para comprimidos de ácido salicílico USP, calibrador de dissolução, utilizado no teste de aptidão do aparelho de dissolução.

Tabela 8 – Relato dos medicamentos analisados em 2005 – Am 208/2005

Número da Amostra	208/2005
Produto	Ácido salicílico
Modalidade	Estudo Colaborativo
Ensaio	Dissolução ácido salicílico
Conclusão do Ensaio	Satisfatório no ensaio
Requerente	USP
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Esses intervalos ou faixas obtidas, foram usados nos protocolos dos comprimidos de ácido salicílico USP lote Q0D200 (novo lote), para avaliar o equipamento de dissolução.

No protocolo final do estudo enviado pelo coordenador consta a faixa de aceitação do comprimido calibrador (comprimido de referência). A faixa de aceitação proposta para o novo lote de ácido salicílico USP foi de (23-30)% para aparato 1 (cesta) a 30 minutos e (17-25)% para aparato 2 (pá) a 30 minutos. A média dos valores obtidos pelo INCQS, 26,5% para o aparato 1 (cesta) e 21% para o aparato 2 (pá), os resultados estão nesse intervalo, o que demonstrou um excelente resultado.

A análise da amostra 2622/2005, princípio ativo prednisona, apresentada na tabela 9, foi um estudo que tinha como objetivo estabelecer faixas de aceitação (valor de referência) para comprimidos de prednisona USP, calibrador de dissolução, empregado no teste de verificação do aparelho de dissolução.

Tabela 9 – Relato dos medicamentos analisados em 2005 – Am 2622/2005

Número da Amostra	2622/2005
Produto	Prednisona
Modalidade	Estudo Colaborativo
Ensaio	Dissolução prednisona
Conclusão do Ensaio	Satisfatório no ensaio
Requerente	USP
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Os intervalos ou faixas obtidas, após avaliação, foram utilizados para os comprimidos de prednisona USP lote P0E203 (novo lote), para avaliar o equipamento de dissolução.

Com os valores do protocolo final do estudo, a faixa de aceitação proposta para o novo lote de prednisona USP foi de (47-82)% para aparato 1 (cesta) a 30 minutos e (30-57)% para aparato 2 (pá) a 30 minutos. A média dos valores obtidos pelo INCQS, 64,5% para o aparato 1 (cesta) e 43,5% para o aparato 2 (pá), os resultados estão nesse intervalo, o que indicou uma boa avaliação para o INCQS.

Ano 2006

Foram analisadas duas amostras, sendo ambas da modalidade estudo colaborativo. Essas informações estão contidas no anexo B.

A análise da amostra 742/2006, princípio ativo isoniazida, apresentada na tabela 10, fez parte da sexta etapa do Programa de Controle Externo da Qualidade dos Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (PCEC), que determinou o desempenho do laboratório

Tabela 10 – Relato dos medicamentos analisados em 2006 – Am 742/2006

Número da Amostra	742/2006
Produto	Isoniazida
Modalidade	Estudo Colaborativo
Ensaio	Aspecto, peso médio, variação de peso, identificação de isoniazida, teor de isoniazida, uniformidade de conteúdo, dissolução de isoniazida
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	OPS
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Na avaliação do requerente, o INCQS foi classificado no grupo 2-B. De acordo com esses parâmetros do requerente, o grupo 2-B indica que o laboratório não realizou ou falhou em um dos ensaios, ou não mostrou a adequação do sistema. E também deixou de enviar as seguintes informações, não forneceu a documentação suficiente de dados originais, como os cromatogramas, e não forneceu a documentação da validação ou calibração dos equipamentos.

De acordo com os comentários do coordenador o INCQS não informou a secagem do padrão, porém esta operação foi executada, mas não registrada. As validações dos instrumentos (balança, termômetro, dissolutor, espectrofotômetro UV/VIS e HPLC), foram realizadas, mas os dados não foram encaminhados.

As condições de análise do dissolutor, como a verificação da temperatura da cuba, altura da cesta e filtração da amostra foram realizados no momento da análise, mas os dados não foram registrados.

A leitura do branco no espectrofotômetro UV/VIS foi realizada para correção da linha de base do equipamento, porém esta operação deveria ter sido registrada.

Além disso, a amostra foi alocada no SGA inadequadamente como um estudo colaborativo, mas esta análise era um ensaio de proficiência.

Ano 2007

Foram analisadas três amostras, sendo duas na modalidade especial e uma na modalidade estudo colaborativo. Essas informações estão contidas no anexo B.

A análise da amostra 750/2007, princípio ativo cloreto de potássio, relatada na tabela 11, fez parte da nona rodada do programa de teste de proficiência, que determinou o desempenho do laboratório

Tabela 11 – Relato dos medicamentos analisados em 2007 – Am 750/2007

Número da Amostra	750/2007
Produto	Solução Oral de Cloreto de Potássio
Modalidade	Especial
Ensaio	Ponto de fusão, teor de cloreto de potássio e pH
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	WINap
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Para o teor da amostra 750/2007, solução oral de cloreto de potássio, o coordenador propôs a realização da análise pelas técnicas titulação, espectrofotometria de absorção atômica ou outras. O INCQS utilizou a técnica *Inductively Coupled Plasma* (ICP), ou seja, plasma indutivamente acoplado, e o seu resultado ficou relativamente diferente do valor de referência (valor designado) pelo do coordenador deste ensaio. Foi recomendado para os laboratórios que obtiveram uma diferença maior que 3% do valor de referência, a necessidade de investigar seu procedimento e tomar ações para aperfeiçoar sua performance.

Conclui-se então, que laboratório deveria ter utilizado uma das duas técnicas propostas pelo coordenador.

No teste de determinação do pH para o tampão fosfato pH 5,4 e ponto de fusão, o resultado do INCQS correspondeu ao valor de referência estabelecido pelo coordenador, o que demonstrou um bom desempenho nestes ensaios.

Esta amostra fez parte do programa de proficiência de 2007, porém foi cadastrada na modalidade de análise especial, de forma equivocada.

A análise da amostra 3323/2007, apresentada na tabela 12, princípio ativo ciprofloxacino, fez parte sétima rodada do Programa de Controle Externo da Qualidade dos Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (PCEC). Esta amostra foi alocada na modalidade de análise especial, porém observou-se que a mesma seria ensaio de proficiência, por ser um programa de controle externo da qualidade dos laboratórios oficiais. Além disso, foi composto por várias etapas, e tinha como objetivo determinar o desempenho do laboratório.

Tabela 12 – Relato dos medicamentos analisados em 2007 – Am 3323/2007

Número da Amostra	3323/2007
Produto	Ciprofloxacina
Modalidade	Especial
Ensaio	Dissolução de ciprofloxacino, uniformidade de dose por variação de peso, teor de ciprofloxacino, identificação, aspecto, variação de peso
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	OPS
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

O INCQS foi classificado para este estudo no grupo I - B, de acordo com os critérios do coordenador.

Nesta avaliação, como nas fases anteriores, os ensaios foram realizados segundo todos os itens preconizados, o que inclui equipamento, pesagem de precisão, reprodutibilidade, desvio padrão e erro. Também foi considerada a maneira pela qual cada laboratório cumpriu as normas e limitações da monografia farmacopeica, bem como a sua familiaridade com os detalhes das monografias da USP.

No grupo I - B, o laboratório realizou todos os testes e forneceu os resultados corretos, mas não apresentou uma ou duas das seguintes informações: a documentação suficiente de dados originais e cálculos; documentação para validação ou calibração dos equipamentos.

As informações como a marca, modelo e sensibilidade da balança precisavam estar expressas no relatório. Não havia informações sobre a preparação do meio de dissolução e a concentração desta solução. Não houve informação sobre os dados em relação à data de calibração do equipamento de dissolução.

Uma sugestão foi que o relatório deveria indicar, explicitamente o solvente utilizado para dissolver e diluir as soluções padrões. Foi recomendado que todos os instrumentos do laboratório submetidos à calibração, deveria informar a data de calibração e a próxima calibração. Além disso, não realizou a seguinte sequência das leituras no método de detecção utilizado: primeiro a leitura do branco, 5 leituras de padrão de referência de trabalho, 5 leituras de padrão de referência controle, leituras das amostras, 5 leituras de padrão de referência de trabalho, e a leitura do branco. E posteriormente realizar o cálculo de verificação do padrão trabalho verso padrão controle, etapa necessária para garantir que o analista preparou soluções de uma forma reprodutível.

Desde o início do Programa de Controle Externo da Qualidade de Laboratório Oficiais de Controle de Medicamentos, houve uma melhoria no Setor de Medicamentos, algumas das quais ocorreram após os treinamentos de pessoal; incentivo da leitura cuidadosa dos comentários ou recomendações do coordenador, para assim identificar os procedimentos que precisavam ser adequados no laboratório.

Ano 2009

Foram analisadas três amostras, sendo duas na modalidade orientação e uma na modalidade estudo colaborativo. Essas informações estão contidas no anexo B.

A análise da amostra 4280/2009, relatada na tabela 13, princípio ativo sulfametoxazol e trimetoprima, de acordo com o registro do coordenador tratava-se de um ensaio de proficiência, pois tinha como objetivo determinar o desempenho dos laboratórios participantes na execução de ensaio de dissolução por um método cromatográfico seguindo a metodologia da USP 32. Esta amostra foi alocada no SGA inadequadamente como um estudo colaborativo.

Tabela 13 – Relato dos medicamentos analisados em 2009 – Am 4280/2009

Número da Amostra	4280/2009
Produto	Bactrim
Modalidade	Estudo Colaborativo
Ensaio	Aspecto, variação de peso, identificação de trimetoprima e sulfametoxazol, teor de trimetoprima e sulfametoxazol, dissolução de trimetoprima e sulfametoxazol, uniformidade de conteúdo de trimetoprima e uniformidade de dose por variação de peso de sulfametoxazol
Conclusão do Ensaio	Satisfatório em todos os ensaios
Requerente	Instituto Nacional de Salud
Resposta do Requerente	Obteve-se resposta do requerente com relação ao resultado da análise

Foi informado no relatório final que aplicou-se o teste estatístico Z-Score e o coeficiente de variação (CV) na avaliação dos laboratórios. Para um resultado de Z-score ($Z \leq 2$) o laboratório é classificado como satisfatório.

De acordo com esta avaliação do coordenador, o INCQS apresentou no ensaio de dissolução da substância ativa sulfametoxazol, um CV_{dentro} para a replica 1 de 1,49 e na replica 2 de 1,37, logo o Z-score foi de 0,2, que indicou um resultado satisfatório. E para o ensaio de dissolução da substância ativa trimetoprima um CV_{dentro} para a replica 1 de 0,61 e na replica 2 de 0,98, logo o Z-score foi de 0,2, que indicou um resultado satisfatório. Para o ensaio de uniformidade da substância ativa sulfametoxazol obteve-se um CV_{dentro} de 0,64 e Z-score de 0,5; e no ensaio de uniformidade da substância ativa trimetoprima obteve-se um CV_{dentro} de 2,14 e Z-score de 2,0, e poderia ser considerado estatisticamente como um resultado satisfatório.

5. CONCLUSÃO

Através da contribuição de todas as participações nos estudos descritos foi possível elaborar um relatório (Informe), que se encontra no anexo A, que poderá ser utilizado nos estudos interlaboratoriais, no caso em que o coordenador não enviou um modelo para informar os resultados obtidos. Porém, o mesmo também pode acrescentar mais informações para o requerente (coordenador), sendo parte da rotina do laboratório.

Apesar do estudo interlaboratorial ser considerado uma ferramenta importante, pode-se observar que a participação do setor de medicamento do INCQS neste tipo de programa ainda é bem reduzida, apenas 8%. Esta baixa participação implica no intercâmbio das informações entre o coordenador e o participante.

Diante do que foi exposto nesta monografia, a participação em estudo interlaboratorial facilita a colaboração entre laboratório, auxilia na troca de informações e experiências, além de proporcionar harmonização de normas e procedimentos.

Logo, é de suma importância estimular a participação do laboratório em atividades de estudos interlaboratoriais, com a maior frequência possível, como um complemento do processo de avaliação, bem como uma ferramenta para garantia da qualidade e melhoria do desempenho do laboratório.

Com o desenvolvimento deste trabalho, foi observado que as folhas de cadastro dos medicamentos no SGA não apresentavam dados evidentes para proceder às análises pelo laboratório analítico, o que dificultou o entendimento dos conceitos.

Através dos resultados obtidos nesse estudo sugere-se a importância de um procedimento para descrever como alocar as amostras de estudos interlaboratoriais nas suas várias modalidades. Além disso, é importante haver treinamentos regulares para os profissionais do INCQS que alimentam os dados no SGA, ou em caso de dúvidas procurar esclarecê-las com a CPQ, ou ainda entrar em contato com o coordenador do estudo. Bem como a necessidade de criar a modalidade de análise, “ensaio de proficiência”, pois esta em alguns casos foi classificada no cadastro atual como especial, o que não atende ao conceito de ensaio de proficiência, que são eficazes para a comprovação da competência técnica de laboratórios de ensaios.

6. PERSPECTIVAS

- ✓ Rediscutir os conceitos das modalidades de análises das amostras para estudos interlaboratoriais;
- ✓ Propor a criação da modalidade de análise ensaio de proficiência;
- ✓ Aproveitar todas as recomendações do coordenador do estudo para aprimorar o relatório de análise do setor de medicamentos;
- ✓ Organizar e estruturar os conceitos dos estudos interlaboratoriais para estabelecimento do comprimido de referência para dissolução.

REFERÊNCIAS

ALGARTE, W; QUINTANILHA, D. **A história da qualidade e o programa brasileiro da qualidade e produtividade**. Rio de Janeiro: INMETRO; CNI/SENAI, 2000. 143p.il.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Glossário**. Disponível em: < [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) > . Acesso em: 04 jun. 2010a.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos**. Disponível em: < [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) > . Acesso em: 04 jun. 2010b.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. Disponível em: < [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) > . Acesso em: 04 jun. 2010c.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório do Estudo Colaborativo para Detecção Qualitativa de Organismos Geneticamente Modificados em alimentos**, 2002. 18p. Disponível em: < [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)> . Acesso em: 04 jun. 2010d.

BANAS QUALIDADE. São Paulo: Banas, ano 17, n. 190, mar.2008

BANAS QUALIDADE. São Paulo: Banas, ano18, n.202, mar.2009

BANAS. **Sistema brasileiro da qualidade**. São Paulo: Banas, 1998. 280 p.il

BRASIL. Lei nº5.991, de 17 de dezembro de 1973. Di spõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Brasília, DF, em 17 de dezembro de 1973. Vigilância Sanitária Digital. Disponível em: <<http://www.stahl.inf.br>>. Acesso em: 21 jun. 2010.

_____. Lei nº6.360, de 23 de setembro de 1976. Di spõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília, DF, em 07 de janeiro de 1977. Vigilância Sanitária Digital. Disponível em: < <http://www.stahl.inf.br> >. Acesso em: 21 jun. 2010.

_____. Decreto nº79.094, de 05 de janeiro de 1977 . Regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976. Brasília, DF, em 07 de janeiro de 1977. Vigilância Sanitária Digital. Disponível em: <<http://www.stahl.inf.br>>. Acesso em: 21 jun. 2010.

CHUI, Q. S. H.; ANTONOFF, H. B.; OLIVIERI, J. C. Utilização de Índices r e R obtidos de Programas Interlaboratoriais para o Controle de Precisão de Método Analítico: Determinação de Água por Karl Fischer. **Química Nova**, v.25, n.4. p. 657-659, 2002.

CHUI, Q. S. H.; BISPO, J. M. A.; IAMASHITA, C. O. O Papel dos Programas Interlaboratoriais para a Qualidade dos Resultados Analíticos. **Química Nova**, v.27, n.6, p.993-1003, 2004.

COSTA, E.A. **Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde**. 2º ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, 2004. 494p.

INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. **Apresentação**. Disponível em: < <http://www.incqs.fiocruz.br> > Acesso em 21 maio 2010a.

INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. **Produtos e Serviços**. Disponível em: < <http://www.incqs.fiocruz.br> > Acesso em 21 maio 2010b.

INMETRO. Norma DOQ-CGCRE-005: Rev.01 – Orientação para a organização de comparações interlaboratoriais pelas comissões técnicas da dicla. Fev 2010, 10p.

INMETRO. Norma n°NIT – DICLA- 026: Rev.04 - Requisitos sobre a participação dos laboratórios de ensaio e de calibração em atividades de ensaios de proficiência. Mai 2007, 7p.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (Brasil). **Ensaio de proficiência em produtos sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária (EP/INCQS)**: ensaio de proficiência para determinação do teor de princípio ativo e dissolução em comprimidos: rodada EP MED 06-4/06. Rio de Janeiro: INCQS, 2006. 27f.,tab.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (Brasil). **Ensaio de proficiência em produtos sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária (EP/INCQS)**: ensaio de proficiência para determinação do teor de princípio ativo e dissolução em comprimidos: rodada EP MED 07-3/07. Rio de Janeiro: INCQS, 2007. 35f.,tab.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (Brasil). **Ensaio de proficiência em produtos sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária. (EP/INCQS). Medicamento. Relatório 5. Ensaio teor do princípio ativo. Matriz comprimido paracetamol**: rodada 1/03. Rio de Janeiro: INCQS, 2003. 15f.,tab.,graf.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (Brasil). **Ensaio de proficiência em produtos sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária. Relatório. Ensaio teor do princípio cloridrato de propranolol. Matriz comprimido:** rodada EP MED 05-3/05. Rio de Janeiro: INCQS, 2005. 16f, tab.

MELLO, A. L. et al. **Vigilância sanitária de medicamentos e correlatos.** Rio de Janeiro: Qualitymark, 1993. 383 p.il.

NBR ISO/IEC Guia 43-1, Ensaios de proficiência por comparações interlaboratoriais. Parte 1: Desenvolvimento e operação de programas de ensaios de proficiência. Rio de Janeiro: ABNT, 1999. 17p.

NBR ISO/IEC Guia 43-2, Ensaios de proficiência por comparações interlaboratoriais. Parte 2: Seleção e uso de programas de proficiência por organismos de credenciamento de laboratórios. Rio de Janeiro: ABNT, 1999. 4p.

NBR ISO/IEC 17025, Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaios e calibração. Rio de Janeiro: ABNT, 2005. 20p.

OLIVIERI, J. C **Programa Interlaboratorial.** Disponível em :
<<http://www.jcolivieri.sites.uol.com.br> > . Acesso em: 10 ago. 2010.

ROZENFELD, S. **Fundamentos da vigilância sanitária.** Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2000. 301 p .il.

SANTORO, M.I.R.M. **Introdução ao controle de qualidade de medicamentos.** São Paulo: Atheneu, 1988. 122p.

ANEXO A



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Informe de Análise

SETOR DE MEDICAMENTOS

IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA:

Amostra N° : _____

Lote: _____

Data de validade: _____

Data de fabricação: _____

Quantidade recebida: _____

Produto / Forma Farmacêutica : _____

Princípio(s) Ativo(s): _____

ENSAIOS:

DESCRIÇÃO DA AMOSTRA: _____

PESO MÉDIO:

Peso dos comprimidos (mg):

1 – _____ 11 – _____

2 – _____ 12 – _____

3 – _____ 13 – _____

4 – _____ 14 – _____

5 – _____ 15 – _____

6 – _____ 16 – _____

7 – _____ 17 – _____

8 – _____ 18 – _____

9 – _____ 19 – _____

10 – _____ 20 – _____

PM = _____ mg Desv.Pad. = _____



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



ENSAIO DE TEOR :

Referência: _____ Página: _____

Valor de Referência: _____

Condições Ambientais:

Umidade relativa: _____

Temperatura: _____

Equipamentos utilizados:

- HPLC N° _____ QM Data da Calibração: _____ Próxima:.
- Balança Analítica Mettler Toledo / QM Data da Calibração: _____ Próxima:.
- Ultra-som Branson 2510 / QM 0458.
- Termohigrometrodigital TFA: Data da Calibração: _____ Próxima:.

Nota: Anexar todos os certificados dos equipamentos e vidrarias com respectivas calibrações / verificações.

Reagentes:

Reagente	Lote	Validade	Marca



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Condições Cromatográficas:

Coluna: _____ Lote: _____

Detector: UV Comprimento de Onda: _____ nm

Fluxo: _____ mL/ min. Pressão: _____

Volume de Injeção: _____ μ L Temperatura da Coluna ($^{\circ}$ C): _____

Fase Móvel / Preparo: _____

Preparo da (s) Substância (s) Química (s) de Referência (SQR):

Substância: _____

Origem: _____ Lote: _____

Teor: _____ Validade: lote corrente _____

Massa do Padrão Trabalho: _____ mg Massa do Padrão Controle: _____ mg.

Massa Corrigida SQR Trabalho: _____ mg Massa Corrigida SQR Controle: _____ mg.

Concentração SQR Trabalho: _____ μ g/mL Concentração SQR Controle: _____ μ g/mL.

Secar o padrão a _____ $^{\circ}$ C por _____ horas

Diluição (SQR- T): _____ mg x _____ mL x 1000
mL mL

Diluição (SQR- C): _____ mg x _____ mL x 1000
mL mL

Diluyente: _____

Nota: Realizar a seguinte sequência das leituras primeiro o branco, 5 padrão de referência de trabalho, 5 padrão de referência controle, amostras, 5 padrão de referência de trabalho, e o branco.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Balões volumétricos utilizados no padrão	
01- _____ mL- cód.: _____	05- _____ mL- cód.: _____
02- _____ mL- cód.: _____	06- _____ mL- cód.: _____
03- _____ mL- cód.: _____	07- _____ mL- cód.: _____
04- _____ mL- cód.: _____	08- _____ mL- cód.: _____

Preparo da Amostra:

Peso médio (mg): _____

A1: _____ mg

A2: _____ mg

Diluição: massa / mL x mL / mL

Diluyente: _____

Procedimento de preparo da amostra: _____

Balões volumétricos utilizados na Amostra	
01- _____ mL- cód.: _____	04- _____ mL- cód.: _____
02- _____ mL- cód.: _____	05- _____ mL- cód.: _____
03- _____ mL- cód.: _____	06- _____ mL- cód.: _____



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Cálculos:

Desvio Padrão Relativo entre as áreas

	A	B	C	D	E	F	G	H
9	Ensaio: Desvio Padrão Relativo entre as áreas							
10	DQ / LMCS / Bl.03 / Sala 110			Rio, 22 de Novembro de 2010				
11	Amostra Nº : 3692/ 2010			Estudo Colaborativo				
12	Produto : Panadol - Paracetamol (Acetaminofeno) 500mg							
13	Padrão: Paracetamol - USP				Lote: K01244			Teor = 99,8%
14								
15								
16								
17	Padrão de Trabalho A (Injeção 1)			Padrão Controle				
18			410375			412375		
19			407729			410209		
20			407461			407997		
21			406487			408943		
22			406377			407280		
23	Média = 407686			Média = 409361				
24	Desv. Pd.= 1615,107			Desv. Pd.= 2010,540				
25	DPR (%)= 0,40			DPR (%)= 0,49				
26								
27								
28								
29	Padrão de Trabalho B (Injeção 2)			Amostra A				
30			409963			369862		
31			409879			367933		
32			411534			Média = 368898		
33			411053			Desv. Pd.= 1364,009		
34			410917			DPR (%)= 0,37		
35	Média = 410669							
36	Desv. Pd.= 721,062							
37	DPR (%)= 0,18							
38				Amostra B				
39						372963		
40						372039		
41						Média = 372501		
42						Desv. Pd.= 653,367		
43						DPR (%)= 0,18		
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



PLANILHA PARA CÁLCULO DA ABSORTIVIDADE DO SQR DE TRABALHO E DO SQR DE CONTROLE

	A	B	C
10	PREPARO DO SQR DE TRABALHO		
11	Teor (%) =	99,8	
12	massa pesada (mg) =	20,68	
13	massa corrigida (mg) =	20,639	
14		(B12*B11/100)	
15			
16	Diluição 1 (m L) =	100	
17	Alíquota 1 (m L) =	5	
18	Diluição 2 (m L) =	100	
19	Alíquota 2 (m L) =	1	
20	Diluição 3 (m L) =	1	
21	Conc. Final (mg/mL)	0,0103193	
22		(B13/B16*B17/B18*B19/B20)	
23			
24	PREPARO DO SQR DE CONTROLE		
25	Teor (%) =	99,8	
26	massa pesada (mg) =	20,69	
27	massa corrigida (mg)	20,649	
28		(B26*B25/100)	
29			
30	Diluição 1 (m L) =	100	
31	Alíquota 1 (m L) =	5	
32	Diluição 2 (m L) =	100	
33	Alíquota 2 (m L) =	1	
34	Diluição 3 (m L) =	1	
35	Conc. Final (mg/mL)	0,010324	
36		(B27/B30*B31/B32*B33/B34)	
37	Leitura Solução SQR	SQR DETRABALHO	SQR DE CONTROLE
38	1	410375	412375
39	2	407729	410209
40	3	407461	407997
41	4	406487	408943
42	5	406377	407280
43	6	409963	
44	7	409879	
45	8	411534	
46	9	411053	
47	10	410917	
48	Leitura Média	409178	409361
49		Média (B38:B47)	Média (C38:C42)
50	Desvio Padrão	1965,414	2010,54
51		DESVPAD(B38:B47)	DESVPAD (C38:C42)
52	Desvio Padrão Relativo	0,48033	0,491141
53		(B50/B48*100)	(C50/C48*100)
54	Absortividade	39651595,26	39650184,85
55		(B48/B21)	(C48/B35)
56	% Diferença de Absortividade	0,003557	
57	% Dif. Absor = ((B54-C54)*100/B54)		



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



	A	B	C	D	E	F	G	H	
9	Ensaio: TEOR de Paracetamol								
10	DQ / LMCS / Bl.03 / Sala 110		Rio, 22 de Novembro de 2010						
11	Amostra Nº : 3692/ 2010		Estudo Colaborativo						
12	Produto : Panadol - Paracetamol (Acetaminofeno) 500mg								
13	Padrão: Paracetamol - USP					Lote: K0I244		Teor = 99,8%	
14	Leitura.Am /Leitura.Pad * Conc.Pad/Conc.Am *100								
15	Padrão								
16	Leitura. Pad		Leitura. média.Pad		Paracetamol		99,8	%	
17	410375	409879	409178		Massa do padrão =		20,68	mg	
18	407729	411534	MÉDIA(A17:A22;B17:B22)		Massa do padrão corrigido=		20,64	(G17*G16/100)	
19	407461	411053			Diluição (1)=	100	mL		
20	406487	410917			Aliquota (1)=	5	mL		
21	406377				Diluição (2)=	100	mL		
22	409963				Concentração Final =		10,32	µg/mL	
23								(G18/F19*F20/F21)*1000	
24	Diluição da amostra								
25	Diluição (1)=	200	mL						
26	Aliquota (1)=	5	mL					Peso Médio	
27	Diluição (2)=	250	mL				Amostra	Massa(mg)	
28		Massa pesada	Princ. Ativo	Am.(µg/mL)			01	624,65	
29	m1 (mg)	113,49	96,23	9,623			02	583,22	
30	m2 (mg)	113,79	96,49	9,649			03	588,51	
31	m3 (mg)						04	585,18	
32	m4 (mg)						05	595,81	
33		M.P.*\$C\$35/\$H\$48	P.A./\$B\$25*\$B\$26/\$B\$27*1000				06	584,32	
34							07	588,26	
35	Declarado = 100%		500 mg Paracetamol				08	590,96	
36	Teor (90,0 - 110,0)%								
37	Amostra	Leitura. Am	Leitura. Média	% Resultado	Resultado (mg)		10	586,59	
38		369862					11	582,58	
39	1	367933	368898	96,68	483,39		12	584,19	
40				\$C\$39/\$C\$17*\$G\$22/\$D\$29*100	D39*\$C\$35/100		13	587,05	
41		372963					14	587,47	
42	2	372039	372501	97,36	486,82		15	583,02	
43				\$C\$42/\$C\$17*\$G\$22/\$D\$30*100	D42*\$C\$35/100		16	587,94	
44							17	586,09	
45	3						18	592,43	
46							19	587,90	
47							20	595,71	
48	4						Peso Médio	589,67	
49							Desv Pad	9,09	
50									
51									
52	Média (mg)	Desv.Pd	Interv.conf				Varição de Peso		
53							Varição Máxima	5,9%	
54	485,10	2,43	21,83					((MAIOR(H28:H47:1)-\$H\$48)/\$H\$48)	
55							Varição Máxima 2º valor	1,0%	
56								((MAIOR(H28:H47:2)-\$H\$48)/\$H\$48)	
57	(E38:E43)	(E38:E43)	12,71*\$B55/RAIZ(2)				Varição Mínima	-1,2%	
58								((MENOR(H28:H47:1)-\$H\$48)/\$H\$48)	
59									
60									
61	Resultado:	(485,1 ± 21,8)mg/comprimido			97,0 % do declarado				



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Cálculo segundo a USP

	A	B	C	D	E	F	G	H
9	Ensaio: TEOR de Paracetamol							
10	DQ / LMCS / Bl.03 / Sala 110			Rio, 22 de Novembro de 2010				
11	Amostra Nº : 3692/ 2010			Estudo Colaborativo				
12	Produto : Panadol - Paracetamol (Acetaminofeno) 500mg							
13	Padrão: Paracetamol - USP				Lote: K0I244			Teor = 99,8%
14	10,000Cp*(área amostra/área do padrão)							
15	Padrão							
16	Leitura. Pad		Leitura. média.Pad		Paracetamol		99,8	%
17	410375	409879	409178		Massa do padrão =		20,68	mg
18	407729	411534	MÉDIA(A17:A22;B17:B22)		Massa do padrão corrigido=		20,64	(G17*G16/100)
19	407461	411053			Diluição (1)=	100	mL	
20	406487	410917			Alíquota (1)=	5	mL	
21	406377				Diluição (2)=	100	mL	
22	409963				Concentração Final =		0,01032	mg/mL
23							(G18/F19*F20/F21)	
24	Diluição da amostra							
25	Diluição (1)=	200	mL					
26	Alíquota (1)=	5	mL					Peso Médio
27	Diluição (2)=	250	mL				Amostra	Massa(mg)
28		Massa pesada	Princ. Ativo	Am.(mg/mL)			01	624,65
29	m1 (mg)	113,49	96,23	0,00962			02	583,22
30	m2 (mg)	113,79	96,49	0,00965			03	588,51
31	m3 (mg)						04	585,18
32	m4 (mg)						05	595,81
33		M.P.*\$C\$35/\$H\$48		P.A./\$B\$25*\$B\$26/\$B\$27			06	584,32
34							07	588,26
35	Declarado = 100%		500 mg Paracetamol				08	590,96
36	Teor (90,0 - 110,0)%						09	591,49
37	Amostra	Leitura. Am	Leitura. Média	Resultado (mg)	Teor (%)		10	586,59
38		369862					11	582,58
39	1	367933	368898	93,03	96,68		12	584,19
40				10000*\$G\$22*C39/\$C\$17	D39/C29*100		13	587,05
41		372963					14	587,47
42	2	372039	372501	93,94	97,36		15	583,02
43				10000*\$G\$22*C42/\$C\$17	D42/C30*100		16	587,94
44							17	586,09
45	3						18	592,43
46							19	587,90
47							20	595,71
48	4						Peso Médio	589,67
49							Desv Pad	9,09
50								
51								
52								
53								
54	97,0 % do declarado							
55		MÉDIA(E38:E43)						
56								
57								



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



CONCLUSÃO DO ENSAIO DE TEOR:



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



DATA: _____

ENSAIO DE DISSOLUÇÃO:

Referência: _____ Página(s): _____

Método: () Pá ou () cesta Rotações: _____ RPM.

Meio de Dissolução: _____

Preparo do Meio de Dissolução (Volume = 6,0 Litros.): _____

Volume do Meio: _____ mL.

Tolerância (Q)%: Não menos que _____ em _____ minutos.

Observação: _____

Umidade Relativa / Temperatura Ambiente: _____

TEMPERATURA DO BANHO (°C).

Antes do teste: _____ °C. Durante o teste: _____ °C. Após o teste: _____ °C.

Temperatura dentro do vaso: (_____ ± _____ °C).

Cuba	1	2	3	4	5	6
Início do teste:	_____ °C					
Final do teste:	_____ °C					

INSPEÇÃO VISUAL:

Motor: _____ - Nível (base): _____ - Hastes: _____ - Cubas: _____ - Pás: _____



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



PARÂMETROS PARA QUANTIFICAÇÃO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO:

SISTEMA CROMATOGRÁFICO:

Coluna: _____

Filtro Utilizado: _____ - Porosidade: _____ μm Volume descartado: _____ mL.

Detector: UV Comprimento de Onda (nm): _____

Fluxo (mL/min.): _____ Pressão: _____

Volume de Injeção (μL): _____ Temperatura da Coluna ($^{\circ}\text{C}$): _____

Fase Móvel/ Preparo: _____

APTIDÃO DO SISTEMA

Solução de Adequação do sistema								
Padrão	Injection	Peak Name	RT	Area	Capacity factor	Resol.	Theoret. plates	Asymm.
	1							
	2							
	3							
	4							
	5							
	6							
	7							
	8							
	9							
	10							
Mean								
Std. Dev.								
% RSD								



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



PLANILHA PARA CÁLCULO DA ABSORTIVIDADE DO SQR DE TRABALHO E DO SQR DE CONTROLE

	A	B	C
10	PREPARO DO SQR DE TRABALHO		
11	Teor (%) =	99,8	
12	massa pesada (mg) =	20,68	
13	massa corrigida (mg) =	20,639	
14		(B12*B11/100)	
15			
16	Diluição 1 (m L) =	100	
17	Alíquota 1 (m L)=	5	
18	Diluição 2 (m L)=	100	
19	Alíquota 2 (m L)=	1	
20	Diluição 3 (m L)=	1	
21	Conc. Final (mg/mL)	0,0103193	
22		(B13/B16*B17/B18*B19/B20)	
23			
24	PREPARO DO SQR DE CONTROLE		
25	Teor (%) =	99,8	
26	massa pesada (mg) =	20,69	
27	massa corrigida (mg)	20,649	
28		(B26*B25/100)	
29			
30	Diluição 1 (m L) =	100	
31	Alíquota 1 (m L)=	5	
32	Diluição 2 (m L)=	100	
33	Alíquota 2 (m L)=	1	
34	Diluição 3 (m L)=	1	
35	Conc. Final (mg/mL)	0,010324	
36		(B27/B30*B31/B32*B33/B34)	
37	Leitura Solução SQR	SQR DETRABALHO	SQR DE CONTROLE
38	1	410375	412375
39	2	407729	410209
40	3	407461	407997
41	4	406487	408943
42	5	406377	407280
43	6	409963	
44	7	409879	
45	8	411534	
46	9	411053	
47	10	410917	
48	Leitura Média	409178	409361
49		Média (B38:B47)	Média (C38:C42)
50	Desvio Padrão	1965,414	2010,54
51		DESVPAD(B38:B47)	DESVPAD (C38:C42)
52	Desvio Padrão Relativo	0,48033	0,491141
53		(B50/B48*100)	(C50/C48*100)
54	Absortividade	39651595,26	39650184,85
55		(B48/B21)	(C48/B35)
56	% Diferença de Absortividade	0,003557	
57	% Dif. Absor =((B54-C54)*100/B54)		



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



EQUIPAMENTOS UTILIZADOS:

() HPLC Shimadzu SCL-10Avp: N° _____ / QM _____ / Sala 115 / Bloco 03.

Calibração: _____, próxima: _____

() Balança Analítica Mettler Toledo: _____ / QM _____ / sala. 114 / Bloco 3.

Calibração: _____, próxima: _____

() pH-metro Micronal B474: QM0464 / Sala. 111 / Bloco 03 Calibração: _____,

próxima: _____

() Dissolutor Hanson Research SR-8 Plus: QM _____ / Sala 111 / Bloco 03.:

Calibração: _____, próxima: _____

() Ultra-som Branson 3210: QM 268 / Sala 120 / Bloco 03.

() Media - Mate Plus / Hanson Research. / MMP-40 L: QM _____ / Sala 111 / Bloco 03.

Calibração: _____, próxima: _____

() Cronômetro Technos: EX _____; Calibração: _____, próxima: _____

() Termômetro de líquido em vidro: _____ / Calibração: _____,

próxima: _____

() Pipeta Eppendorf Research de 0,5mL à 5,0 mL: _____ / Calibração: _____,

próxima: _____

() Pipeta Eppendorf Research de 1,0mL à 10,0mL: _____ / Calibração: _____,

próxima: _____.

() Termohigrometro digital TFA: _____ / Calibração: _____, próxima: _____.

Nota: Anexar todos os certificados dos equipamentos e vidrarias com respectivas calibrações / verificações.

REAGENTES UTILIZADOS:

Reagentes	Lote	Validade	Marca



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



PREPARO DA AMOSTRA:

Seis comprimidos são previamente pesados e depois colocados individualmente de 1 em 1 minuto nas cubas contendo _____ mL de meio de dissolução, após o final de ensaio de dissolução retirou-se uma alíquota de 25 mL, filtra-se com filtro millipore 0,45 μ m descartando-se os primeiros 10 mL. Retira-se _____ mL com pipeta Eppendorf, para balão volumétrico de _____ mL, avoluma-se com o meio de dissolução e levou-se ao equipamento para realizar as leituras.

Concentração da amostra: Concentração final = _____ μ g/mL

Teste 1: Amostra: _____ Data: _____.

1 – _____ mg.

2 – _____ mg.

3 – _____ mg.

4 – _____ mg.

5 – _____ mg.

6 – _____ mg.

Data: _____.

Balões volumétricos utilizados na Amostra	
01- _____ mL- cód.: _____	04- _____ mL- cód.: _____
02- _____ mL- cód.: _____	05- _____ mL- cód.: _____
03- _____ mL- cód.: _____	06- _____ mL- cód.: _____



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



PREPARO DOS PADRÕES:

1- Substância: _____

Origem: _____ Lote: _____

Teor: _____ Validade: lote corrente _____

Massa do Padrão Trabalho: _____ mg Massa do Padrão Controle: _____ mg.

Massa Corrigida SQR Trabalho: _____ mg Massa Corrigida SQR Controle: _____ mg.

Concentração SQR Trabalho: _____ µg/mL Concentração SQR Controle: _____ µg/mL.

Secar o padrão a _____ °C por _____ horas

OBS: Pesou-se o padrão Trabalho e Controle de _____ para balão volumétrico de mL adicionou-se meio de dissolução em cada balão para solubilização, colocou-se no ultra-som por 5 minutos, e completou-se o volume de cada balão com meio de dissolução, tomou-se alíquotas de mL desta solução com pipeta Eppendorf para um balão volumétrico de mL e completou-se o volume com meio de dissolução, filtrou-se com filtro millipore 0,45 µm e levou-se ao equipamento para proceder a leitura.

Nota: Realizar a seguinte seqüência das leituras primeiro o branco, 5 padrão de referência de trabalho, 5 padrão de referência controle, amostras, 5 padrão de referência de trabalho, e o branco.

Balões volumétricos utilizados no padrão	
01- _____ mL- cód.: _____	05- _____ mL- cód.: _____
02- _____ mL- cód.: _____	06- _____ mL- cód.: _____
03- _____ mL- cód.: _____	07- _____ mL- cód.: _____
04- _____ mL- cód.: _____	08- _____ mL- cód.: _____



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



CÁLCULOS:

	A	B	C	D	E
9	Ensaio: Dissolução Nome do Ativo				
10	DQ / LMCS / Bl.03 / Sala 111	Rio, de de			
11	Amostra Nº:	Lote:			
12	Produto:				
13	Padrão:	Lote:			Teor =
14	Leitura.Am /Leitura.Pad *Conc.Pad/Conc.Am *100				
15	Dados do Padrão				
16	Teor (%)				
17	massa pesada (mg)				
18	massa corrigida (mg)				
19	(C17*C16/100)				
20	Leituras	Leituras	Diluição 1 (mL) =	RSD leituras < 2	
21			Alíquota 1 (mL)=		
22			Diluição 2 (mL)=	0,15	
23			Alíquota 2 (mL)=	(s/m)x 100%	
24			Diluição 3 (mL)=		
25		Médias (A21:A26; B21:B24)	Conc. Final (µg/mL)		
26				(C18/D20*D21/D22*D23/D24)*1000	
27	Dados da Amostra				
28	Declarado (mg)=			Am.(µg/mL)	
29	Diluição 1 (mL) =				
30	Alíquota 1 (mL)=			(B28/B29*B30/B31)*1000	
31	Diluição 2 (mL)=				
32					
33	Amostra	Leitura.Am	Leitura.Média	% Dissolução	RSD leituras < 2
34					
35	1				0,15
36			MÉDIA(B34:B36)	(\$C\$35/\$B\$21)*(\$D\$25/\$D\$29)*100	(s/m)x 100%
37	2				0,15
38			MÉDIA(B37:B39)	(\$C\$38/\$B\$21)*(\$D\$25/\$D\$29)*100	(s/m)x 100%
39	3				0,15
40			MÉDIA(B40:B42)	(\$C\$41/\$B\$21)*(\$D\$25/\$D\$29)*100	(s/m)x 100%
41	4				0,15
42			MÉDIA(B43:B45)	(\$C\$44/\$B\$21)*(\$D\$25/\$D\$29)*100	(s/m)x 100%
43	5				0,15
44			MÉDIA(B46:B48)	(\$C\$47/\$B\$21)*(\$D\$25/\$D\$29)*100	(s/m)x 100%
45	6				0,15
46			MÉDIA(B49:B51)	(\$C\$50/\$B\$21)*(\$D\$25/\$D\$29)*100	(s/m)x 100%
47					
48			MÉDIA(D34:D51)		
49			DESVPD(D34:D51)		
50			I.C. (D54*1,05)		
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57			Resultado:	(xx ± xx)% do declarado em xx minutos	
58					



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



CONCLUSÃO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO:

O medicamento analisado apresentou-se de acordo com os valores especificados pela monografia utilizada para sua análise, pois os resultados das determinações executadas mostraram-se conformes e satisfatórios.

Equipe responsável pelo ensaio:

Analistas:

Data:

Diretor do INCQS:

Tel.: (0xx21) 3865-5151 FAX: 2290-0915

Email:

Endereço: Avenida Brasil, 4365 – Rio de Janeiro – RJ.

21.040-900 - BRASIL

ANEXO B

Levantamento de Dados no SGA

AMOSTRA	PRODUTO	ENSAIO	REQUERENTE	MODALIDADE	AVAL DA AMOSTRA
397.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	DESCRIÇÃO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
397.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	ASPECTO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
397.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	ANÁLISE DE RÓTULO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
397.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	IDENTIFICAÇÃO DE DIPIRONA SÓDICA	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
397.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	TEOR DE DIPIRONA SÓDICA	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
398.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	DESCRIÇÃO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
398.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	ASPECTO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
398.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	ANÁLISE DE RÓTULO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
398.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	IDENTIFICAÇÃO DE DIPIRONA SÓDICA	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
398.00/2002	DIPIRONA SÓDICA	TEOR DE DIPIRONA SÓDICA	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
396.00/2002	NOVALGINA	DESCRIÇÃO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
396.00/2002	NOVALGINA	ASPECTO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
396.00/2002	NOVALGINA	ANÁLISE DE RÓTULO	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
396.00/2002	NOVALGINA	IDENTIFICAÇÃO DE DIPIRONA SÓDICA	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
396.00/2002	NOVALGINA	TEOR DE DIPIRONA SÓDICA	INCQS - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA	ESPECIAL	INSATISFATÓRIA
1492.00/2002	PAIN RELIEVER	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
1492.00/2002	PAIN RELIEVER	DISSOLUÇÃO DE PARACETAMOL	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
1492.00/2002	PAIN RELIEVER	DESCRIÇÃO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
1492.00/2002	PAIN RELIEVER	ASPECTO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
1492.00/2002	PAIN RELIEVER	IDENTIFICAÇÃO DE PARACETAMOL	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
1492.00/2002	PAIN RELIEVER	TEOR DE PARACETAMOL	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE QUÍMICA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
465.00/2002	MAGNESIUM SULPHATE	DESCRIÇÃO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
465.00/2002	MAGNESIUM SULPHATE	ASPECTO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
465.00/2002	MAGNESIUM SULPHATE	TEOR DE SULFATO DE MAGNÉSIO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
466.00/2002	SALICYLIC ACID SOLUTION	DESCRIÇÃO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
466.00/2002	SALICYLIC ACID SOLUTION	ASPECTO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
466.00/2002	SALICYLIC ACID SOLUTION	TEOR DE ÁCIDO SALICÍLICO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3068.00/2002	FLAGYL	DISSOLUÇÃO DE METRONIDAZOL	INCQS - GT/MEDICAMENTOS	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3068.00/2002	FLAGYL	DESCRIÇÃO	INCQS - GT/MEDICAMENTOS	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3068.00/2002	FLAGYL	ASPECTO	INCQS - GT/MEDICAMENTOS	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3068.00/2002	FLAGYL	ANÁLISE DE RÓTULO	INCQS - GT/MEDICAMENTOS	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3068.00/2002	FLAGYL	PESO MÉDIO	INCQS - GT/MEDICAMENTOS	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3068.00/2002	FLAGYL	VARIAÇÃO DE PESO	INCQS - GT/MEDICAMENTOS	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3068.00/2002	FLAGYL	IDENTIFICAÇÃO DE METRONIDAZOL	INCQS - GT/MEDICAMENTOS	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3068.00/2002	FLAGYL	TEOR DE METRONIDAZOL	INCQS - GT/MEDICAMENTOS	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
5336.00/2002	ÁCIDO SALICÍLICO	DISSOLUÇÃO DE ÁCIDO SALICÍLICO	USP REFERENCE STANDARDS EVALUATION	ESTUDO COLABORATIVO	NÃO SE APLICA

AMOSTRA	PRODUTO	ENSAIO	REQUERENTE	MODALIDADE	AVAL DA AMOSTRA
3942.00/2002	PLASIL	DESCRIÇÃO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
3942.00/2002	PLASIL	ANÁLISE DE RÓTULO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
3942.00/2002	PLASIL	ASPECTO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
3942.00/2002	PLASIL	PESO MÉDIO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
3942.00/2002	PLASIL	VARIAÇÃO DE PESO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
3942.00/2002	PLASIL	IDENTIFICAÇÃO DE CLORIDRATO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
3942.00/2002	PLASIL	TEOR DE METOCLOPRAMIDA	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
3942.01/2002	PLASIL	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO D	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
5335.00/2002	PREDNISONA	DISSOLUÇÃO DE PREDNISON	USP REFERENCE STANDARDS EVAL	ESTUDO COLAB	NÃO SE APLICA
5894.00/2002	ACICLOVIR	DISSOLUÇÃO DE ACICLOVIR	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
5894.00/2003	ACICLOVIR	DESCRIÇÃO	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
5894.00/2003	ACICLOVIR	ASPECTO	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
5894.00/2003	ACICLOVIR	PESO MÉDIO	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
5894.00/2003	ACICLOVIR	VARIAÇÃO DE PESO	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
5894.00/2003	ACICLOVIR	IDENTIFICAÇÃO DE ACICLOVIR	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
5894.00/2003	ACICLOVIR	TEOR DE ACICLOVIR	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
5894.00/2003	ACICLOVIR	SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
5894.00/2003	ACICLOVIR	UNIFORMIDADE DE DOSE POR VA	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
129.00/2003	SOLUÇÃO DE TIOSS	TEOR DE TIOSULFATO DE S	INCQS - CPQ	ESTUDO COLAB	INSATISFATÓRIA
128.00/2003	SOLUÇÃO DE ISONIA	TEOR DE ISONIAZIDA	INCQS - CPQ	ESTUDO COLAB	SATISFATÓRIA
780.00/2003	AM OXICILINA + CLA	DESCRIÇÃO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLAB	SATISFATÓRIA
780.00/2003	AM OXICILINA + CLAVUL	ASPECTO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
780.00/2003	AM OXICILINA + CLAVUL	IDENTIFICAÇÃO DE AM OXICILINA	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
780.00/2003	AM OXICILINA + CLAVUL	TEOR DE AM OXICILINA	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
779.00/2003	AM OXICILINA + CLA	DESCRIÇÃO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLAB	SATISFATÓRIA
779.00/2003	AM OXICILINA + CLAVUL	ASPECTO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
779.00/2003	AM OXICILINA + CLAVUL	IDENTIFICAÇÃO DE AM OXICILINA	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
779.00/2003	AM OXICILINA + CLAVUL	TEOR DE AM OXICILINA	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
654.00/2003	AM OXICILINA + ÁCI	DESCRIÇÃO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLAB	SATISFATÓRIA
654.00/2003	AM OXICILINA + ÁCIDO C	ASPECTO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
654.00/2003	AM OXICILINA + ÁCIDO C	IDENTIFICAÇÃO DE AM OXICILINA	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
654.00/2003	AM OXICILINA + ÁCIDO C	TEOR DE AM OXICILINA	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
3702.00/2002	METRONIDAZOL 0,5	IDENTIFICAÇÃO DE METRON	INCQS - CPQ	ESPECIAL	CANCELADA
3702.00/2004	METRONIDAZOL 0,5%	TEOR DE METRONIDAZOL	INCQS - CPQ	ESPECIAL	CANCELADA
3126.00/2002	METRONIDAZOL 0,5	IDENTIFICAÇÃO DE METRON	INCQS - CPQ	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3126.00/2004	METRONIDAZOL 0,5%	TEOR DE METRONIDAZOL	INCQS - CPQ	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3700.00/2002	METRONIDAZOL 0,5	IDENTIFICAÇÃO DE METRON	INCQS - CPQ	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3700.00/2004	METRONIDAZOL 0,5%	TEOR DE METRONIDAZOL	INCQS - CPQ	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3701.00/2002	METRONIDAZOL 0,5	IDENTIFICAÇÃO DE METRON	INCQS - CPQ	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3701.00/2004	METRONIDAZOL 0,5%	TEOR DE METRONIDAZOL	INCQS - CPQ	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3703.00/2002	METRONIDAZOL 0,5	IDENTIFICAÇÃO DE METRON	INCQS - CPQ	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3703.00/2004	METRONIDAZOL 0,5%	TEOR DE METRONIDAZOL	INCQS - CPQ	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
255.00/2004	CAFÉINA-INJEÇÃO	DESCRIÇÃO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITU	ESTUDO COLAB	SATISFATÓRIA
255.00/2004	CAFÉINA-INJEÇÃO	pH	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NED	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
255.00/2004	CAFÉINA-INJEÇÃO	IDENTIFICAÇÃO DE CAFÉINA ANID	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NED	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
255.00/2004	CAFÉINA-INJEÇÃO	TEOR DE CAFÉINA ANIDRA	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NED	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA
255.00/2004	CAFÉINA-INJEÇÃO	PONTO DE FUSÃO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NED	ESTUDO COLABOR	SATISFATÓRIA

AMOSTRA	PRODUTO	ENSAIO	REQUERENTE	MODALIDADE	AVAL DA AMOSTRA
3447.00/200	ZIDOUDINA	ASPECTO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3447.00/2004	ZIDOUDINA	PESO MÉDIO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3447.00/2004	ZIDOUDINA	SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3447.00/2004	ZIDOUDINA	VARIAÇÃO DE PESO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3447.00/2004	ZIDOUDINA	IDENTIFICAÇÃO DE ZIDOUDINA	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3447.00/2004	ZIDOUDINA	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3447.00/2004	ZIDOUDINA	TEOR DE ZIDOUDINA	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
3447.00/2004	ZIDOUDINA	DISSOLUÇÃO DE ZIDOUDINA	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
2835.00/200	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	IDENTIFICAÇÃO DE PROPRIEDADES	INCQS - COORD. DE ENSAIOS DE PROFICIÊNCIA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
2835.00/2005	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	INCQS - COORD. DE ENSAIOS DE PROFICIÊNCIA	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
208.00/2005	ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	DISSOLUÇÃO DE ÁCIDO SALICÍLICO	INCQS - CPQ	ESTUDO COLABORATIVO	NÃO SE APLICA
2622.00/200	PREDNISONA	DISSOLUÇÃO DE PREDNISONA	USP REFERENCE STANDARDS EVALUATION	ESTUDO COLABORATIVO	NÃO SE APLICA
742.00/2006	ISONIAZIDA	ASPECTO	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
742.00/2006	ISONIAZIDA	PESO MÉDIO	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
742.00/2006	ISONIAZIDA	VARIAÇÃO DE PESO	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
742.00/2006	ISONIAZIDA	IDENTIFICAÇÃO DE ISONIAZIDA	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
742.00/2006	ISONIAZIDA	TEOR DE ISONIAZIDA	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
742.00/2006	ISONIAZIDA	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
742.00/2006	ISONIAZIDA	DISSOLUÇÃO DE ISONIAZIDA	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
2771.00/2006	PREDNISONA	TEOR DE PREDNISONA	INCQS/VDF-2	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
2771.00/2006	PREDNISONA	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	INCQS/VDF-2	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
2771.00/2006	PREDNISONA	DISSOLUÇÃO DE PREDNISONA	INCQS/VDF-2	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
2771.00/2006	PREDNISONA	VARIAÇÃO DE PESO	INCQS/VDF-2	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
750.00/2007	SOLUÇÃO ORAL DE CLORETO DE POTÁSSIO	PONTO DE FUSÃO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
750.00/2007	SOLUÇÃO ORAL DE CLORETO DE POTÁSSIO	TEOR DE CLORETO DE POTÁSSIO	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
750.00/2007	SOLUÇÃO ORAL DE CLORETO DE POTÁSSIO	pH	WINAP WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT NEDERLAND	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3323.00/200	CIPROFLOXACINA	DISSOLUÇÃO DE CIPROFLOXACINA	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3323.00/2007	CIPROFLOXACINA	UNIFORMIDADE DE DOSE POR VOLUME	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3323.00/2007	CIPROFLOXACINA	TEOR DE CIPROFLOXACINA	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3323.00/2007	CIPROFLOXACINA	IDENTIFICAÇÃO DE CIPROFLOXACINA	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3323.00/2007	CIPROFLOXACINA	ASPECTO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
3323.00/2007	CIPROFLOXACINA	VARIAÇÃO DE PESO	OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE	ESPECIAL	SATISFATÓRIA
2584.00/200	PARACETAMOL	TEOR DE PARACETAMOL	INCQS/VDF-2	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
2584.00/2007	PARACETAMOL	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	INCQS/VDF-2	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
2584.00/2007	PARACETAMOL	DISSOLUÇÃO DE PARACETAMOL	INCQS/VDF-2	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
2584.00/2007	PARACETAMOL	VARIAÇÃO DE PESO	INCQS/VDF-2	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/200	BACTRIM	ASPECTO	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	VARIAÇÃO DE PESO	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	IDENTIFICAÇÃO DE TRIMETOPRIMA	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	IDENTIFICAÇÃO DE SULFAMETOXAZOL	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	TEOR DE TRIMETOPRIMA	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	TEOR DE SULFAMETOXAZOL	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	DISSOLUÇÃO DE TRIMETOPRIMA	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	DISSOLUÇÃO DE SULFAMETOXAZOL	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
4280.00/2009	BACTRIM	UNIFORMIDADE DE DOSE POR VOLUME	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	ESTUDO COLABORATIVO	SATISFATÓRIA
114.00/2009	SAL DE REIDRATAÇÃO DE GLICOSE	IDENTIFICAÇÃO DE GLICOSE	WHO - OMS	ORIENTAÇÃO	SATISFATÓRIA
114.00/2009	SAL DE REIDRATAÇÃO DE GLICOSE	TEOR DE GLICOSE ANIDRA	WHO - OMS	ORIENTAÇÃO	SATISFATÓRIA
1385.00/2009	OSELTAMIVIR FOSFATO	TEOR DE OSELTAMIVIR FOSFATO	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/FARMACIA	ORIENTAÇÃO	SATISFATÓRIA