METODOLOGIA ANALITICA
Objetivo, Requisitos, Padrões

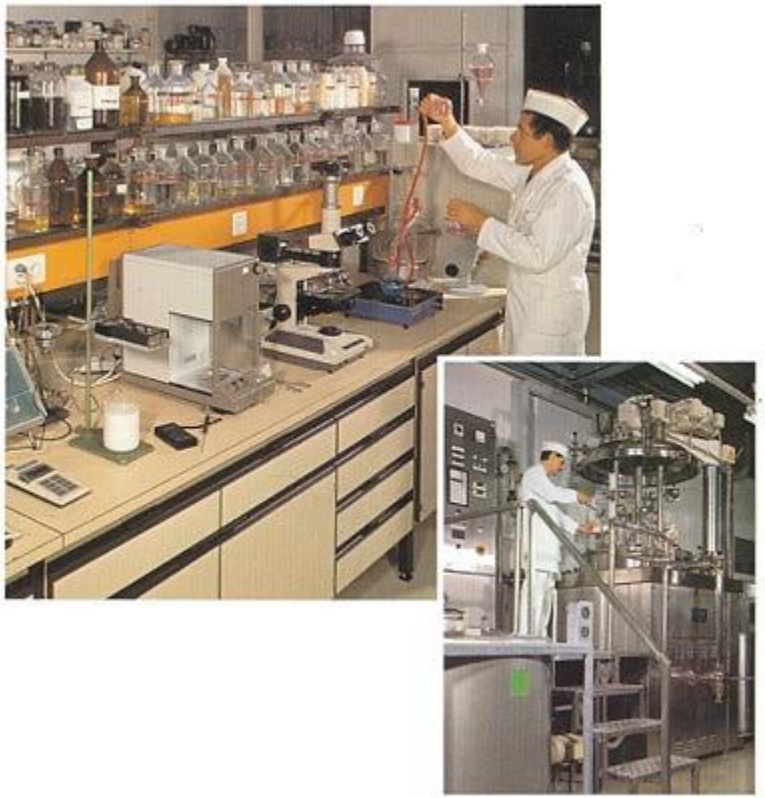
Dra. Maria Inês Harris

INSTITUTO HARRIS

Dra. Maria Inês Harris

- Bacharel em Química (Unicamp,1987) e Doutora em Química (Unicamp, 1994)
- Pós-Doutorado em Toxicologia Celular e Molecular de Radicais Livres (Unicamp, 1994-1996)
- Pós-Doutorado em Lesões de Ácidos Nucleicos (CNR, Grenoble-FR, 1995)
- Certificada no curso "Safety Assessment of Cosmetics in the EU" (Univ.Bruxelas, Bélgica, 2007)
- Área de Atuação
  - Avaliações de segurança e eficácia de produtos cosméticos
  - Pesquisa clínica (segurança e eficácia)
  - Boas práticas de fabricação, desenvolvimento e validação analítica
- Autora do livro: “Pele – estrutura, propriedades e envelhecimento” (Ed. Senac – SP).

RDC 48/2013 – Capítulo 18
ISO 22716 – Cap. 9 – Controle de qualidade



- Métodos de ensaio
  - Eficazes
  - Eficientes
  - Especificações de amostragens
- Resultados
  - Verificados
  - CoA
  - Reteste ?
- Rastreabilidade
  - Soluções e padrões
  - Amostras
  - Amostras de retenção

Dra. Maria Inês Harris
mariaines@harris.com.br

Metodologia Analítica: OBJETIVOS

- Serve para assegurar Especificações:
  - Identidade
  - Qualidade
  - Pureza
  - Segurança
  - Potência do ativo/ produto acabado

- RDC 48 - Itens
  - 3.3.4 c, i
  - 18 (.3, .8, .9 e .10)
  - *18.2f (MINIMO)

- Objeto:
  - Matérias –primas*
  - Embalagens* & outros insumos
  - Intermediários
  - Produtos a granel
  - Produto acabado*

Ensaios

- QUALITATIVOS
  - Aspecto
  - Cor
  - Odor e/ou sabor
  - pH
  - Densidade
  - Densidade aparente
  - Viscosidade
  - Ponto de fusão
- QUANTITATIVOS
  - Teor alcoólico
  - Teor de ativos
  - Teor de conservantes
  - Umidade
  - Alcalinidade livre/ ácido graxo livre
  - Índice de iodo

Dra. Maria Inês Harris
mariaines@harris.com.br

Quando um bom método analítico pode ser importante??

Matérias-primas e materiais de embalagem

- Especificações devem garantir a qualidade do produto acabado
- Análises no recebimento
- Liberação para uso
- Reavaliação
- Qualidade da água deve ser compatível com os requisitos

Dra. Maria Inês Harris
mariaines@harris.com.br

Qualidade do produto

- Qualidade dos produtos de lote para lote,
- Planta de produto e processo de fabricação,
- Matérias-primas,
- Análise dos lotes,
- Fórmula e preparo
- Reprocessamento e retrabalho,
- Ingredientes reutilizados
- Calibração de equipamentos críticos

Dra. Maria Inês Harris
mariaines@harris.com.br

Resultados fora de especificação

- Rejeitados
  - Destruição e descarte
- Reprocessados
  - Métodos
  - Aprovações
  - Controles

- Investigação
- Ações corretivas
- Ações preventivas

Dra. Maria Inês Harris
mariaines@harris.com.br

Reclamações e recolhimentos

- As reclamações devem ser comunicadas, investigadas e acompanhadas
- Se necessário recolher o produto, controlar
- Se terceirizado: contratante e terceirista devem se comprometer

- Coordenação definida
- Rastreabilidade
- Segregação
- Investigação e acompanhamento
  - Problema isolado ou recorrente?
  - Tendências

Dra. Maria Inês Harris
mariaines@harris.com.br

Ocasião...

- Ocasião:
  - Recebimento/ Liberação MP
  - Processo/ Liberação PA
  - Estudo de Estabilidade
  - Validações/ Qualificações
  - Reclamações, Investigações de falha

O que compõe um método analítico?

Metodologia Analítica

- Procedimento ESCRITO
- Instrumentos CALIBRADOS
- Equipe QUALIFICADA
- Recursos DISPONÍVEIS
- Evidências DOCUMENTADAS
- Desvios INVESTIGADOS

Procedimento Analítico: Instruções

- Escopo
  - Princípio básico da técnica
  - Analito alvo
  - Tipo de Amostra
- Equipamentos/ Aparatos
- Parâmetros de operação
- Preparação da amostra
- Preparação de soluções padrão
  - **Validade**
- Procedimento
- Lista de reagentes e padrões
  - Grau de pureza (PA, USP/NF, espectroscópico, etc)
  - Fonte/Fornecedor
  - Características físicas (seco, secar em estufa, etc) e concentração
  - Condições de armazenagem
  - Instruções de segurança
  - **Validade**

Padrões

- Espécie ou mistura de espécies ou solução com estabilidade e natureza confiáveis para uma determinada análise.

- Cuidados especiais:
  - Armazenagem
  - Embalagem
  - Manipulação

Tipos de Padrões

- Espécie majoritária:
  - Comercial de confiança (espécie, teor, validade).
- Histórico:
  - Produto considerado BOM.
- Rastreável:
  - Sintético, com certificado de confiabilidade analítica e rastreável
- Primário:
  - Rastreável
  - Com teor e origem conhecidos
- Secundário:
  - Seu teor é determinado a partir da análise contra um padrão primário

Padrões de referência

- http://www.usp.org/reference-standards/find-reference-standard

- USP (Farmacopéia americana)
  - Ativos
  - Filtros solares
  - Conservantes
  - outros

Procedimentos analíticos: Resultados

- Critérios de ACEITAÇÃO
  - Faixa de resultado
  - Desvios
- Métodos Cromatográficos: System suitabilities
- Cálculos
  - Claros
  - Planilhas/ sistemas: validados
- Relatórios
  - Precisão adequada
- Laudos: VIDE DOCUMENTAÇÃO

Metodologia Analítica: REQUISITOS

- A metodologia empregada deve ser:
  - Precisa
  - Exata
  - Adequada ao que se propõe

- **Validação ?**

- APENAS para metodologias não codificadas em normas ou bibliografia conhecida.
  - RDC 40, Art.4°, §2°

O que, Por quê, Como

- **Eficácia**
  - O que fazer e por quê
    - Trata do que fazer, de **fazer as coisas certas**, da decisão de que caminho seguir
  - **Decisão**
    - Grau em que os resultados correspondem às expectativas

- **Eficiência**
  - Como fazer
    - **Trata de fazer certo a coisa**, e não fazer a coisa certa.
  - **Produtividade**
  - Fazer mais com o mínimo de recursos possíveis

Validação

- Serve para ter confiança no resultado analítico
- Define se o método serve ao propósito a que se destina

- Comprovar a confiabilidade
  - Sensibilidade
  - Precisão
  - Exatidão

- Documentar
  - Protocolo
  - Dados dos ensaios
  - Relatório

Guia de Controle de Qualidade
de Produtos Cosméticos

Uma Abordagem sobre os Ensaios Físicos e Químicos

Anvisa: Guia de Constrole de Qualidade de Cosméticos

6. MÉTODOS DE ENSAIO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS

O laboratório de Controle de Qualidade deve utilizar métodos e procedimentos apropriados para os ensaios que realiza. Todas as etapas destinadas a garantir a qualidade e integridade dos produtos, tais como amostragem, manuseio, transporte, armazenamento e preparação dos itens para ensaio, devem estar incluídas nesse processo.

Validação, segundo a NBR ISO/IEC 17025, é a confirmação, por exame e fornecimento de evidência objetiva, de que os requisitos específicos para determinado uso pretendido estão sendo atendidos.

A qualidade dos produtos pode ser controlada por meio de métodos de ensaios de referência (compêndios oficiais ou os descritos neste Guia) ou métodos desenvolvidos pela empresa. A confiabilidade dos resultados deve ser comprovada e demonstrar que o procedimento conduz efetivamente ao objetivo desejado.

Normas Técnicas e Bibliografia

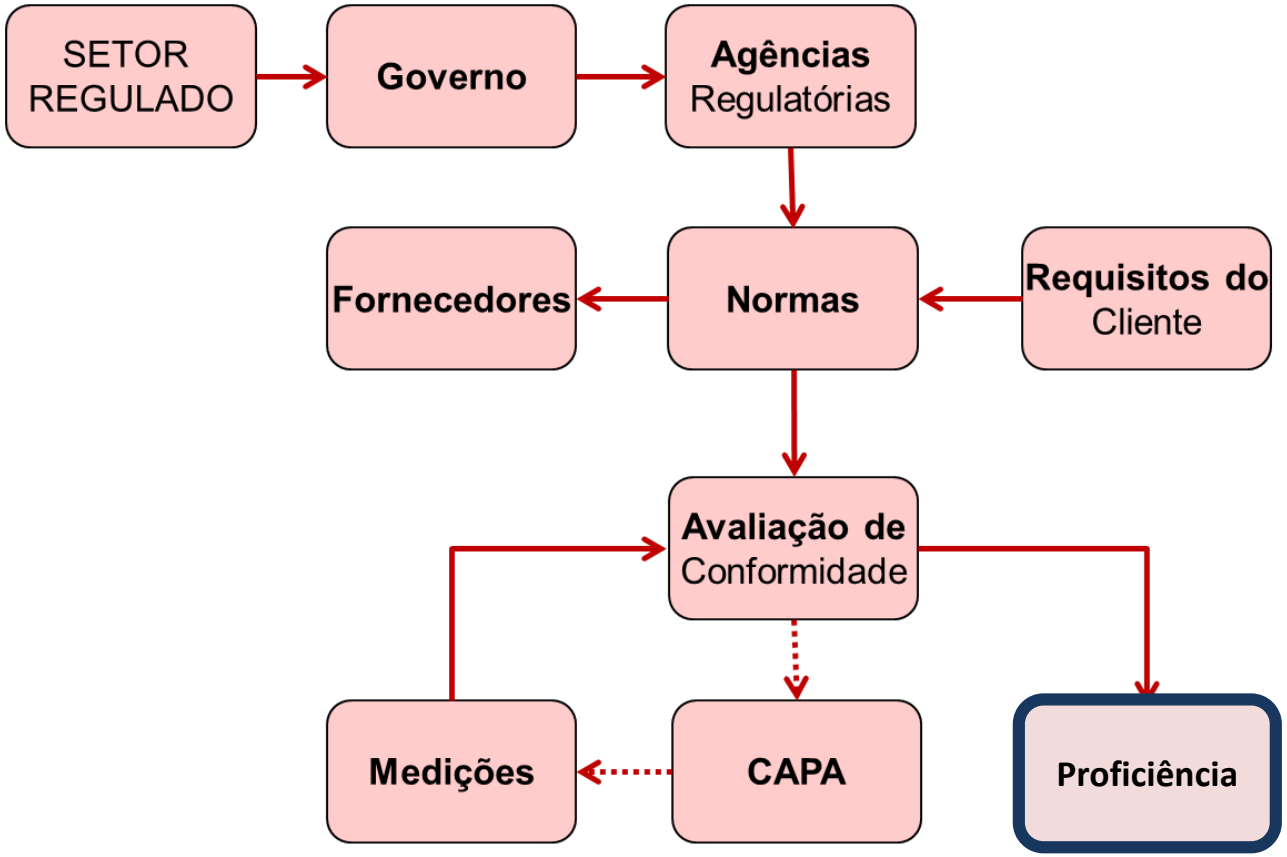
- **Anvisa RDC 37/2009**
- Na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopéia Brasileira, poderá ser adotada monografia oficial, última edição, de um dos seguintes compêndios internacionais:

- Farmacopéia Alemã
- Farmacopéia Americana
- Farmacopéia Argentina
- Farmacopéia Britânica
- Farmacopéia Européia
- Farmacopéia Francesa
- Farmacopéia Internacional (OMS)
- Farmacopéia Japonesa
- Farmacopéia Mexicana
- Farmacopéia Portuguesa

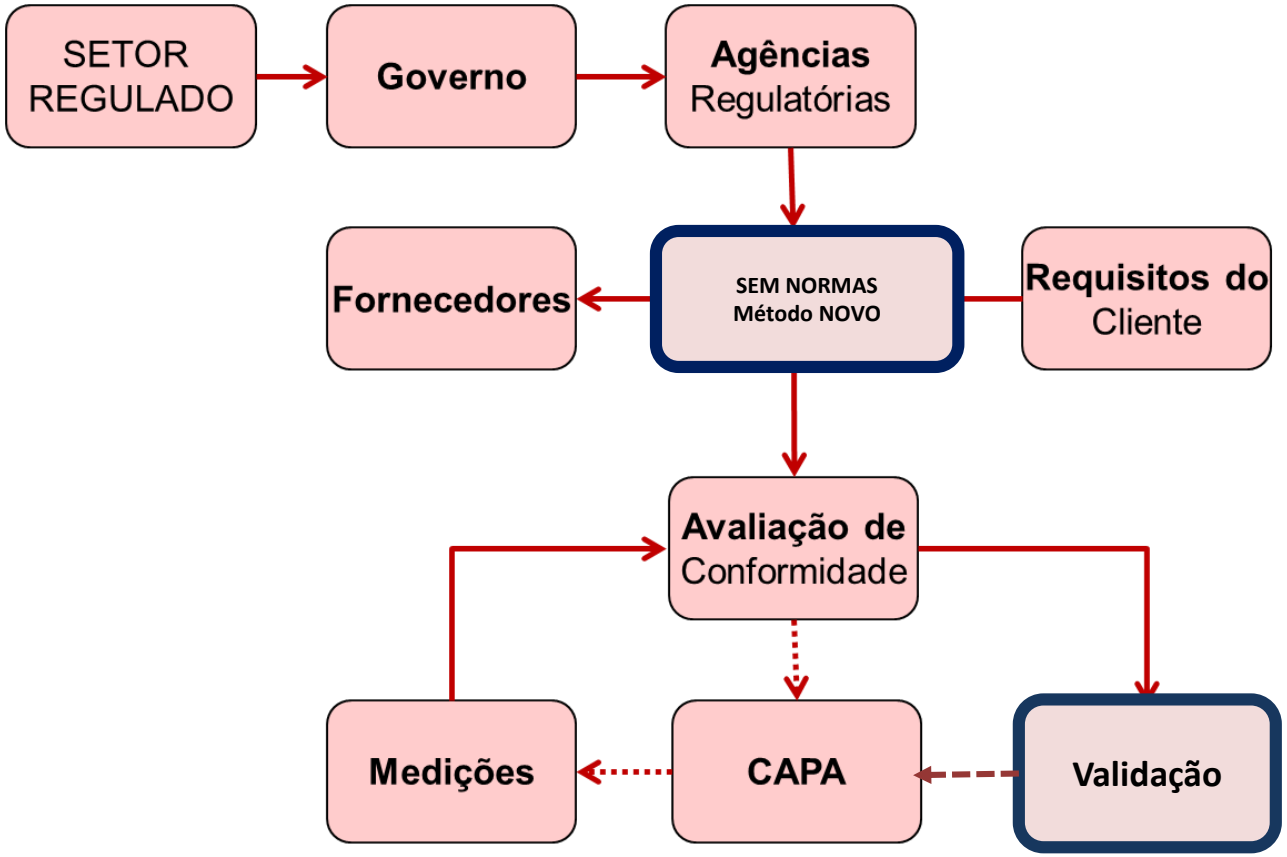
RDC 25/2011, alterada pela RDC 50/2013

- Art. 3º Todo documento destinado a ser autuado, aditado, anexado, juntado ou apensado a processo ou petição deve estar devidamente instruído conforme as normas específicas que disponham sobre o assunto.
- ...
- Art. 4º Os documentos mencionados no art. 3º devem ser apresentados em língua portuguesa.
- **§1º Os documentos apresentados nos idiomas inglês e espanhol estão dispensados desta exigência.**
- §2º Quando necessária a apresentação a terceiros de documentos originalmente enviados nos idiomas inglês e espanhol, será encaminhada diligência solicitando o envio da tradução dos documentos.
- § 3º Quando necessária a tradução, na ausênc

Visão Geral


SETOR REGULADO
Governo
Agências Regulatórias
Fornecedores
Normas
Requisitos do Cliente
Avaliação de Conformidade
Medições
CAPA
Proficiência

Visão Geral


SETOR REGULADO
Governo
Agências Regulatórias
Fornecedores
SEM NORMAS
Método NOVO
Requisitos do Cliente
Avaliação de Conformidade
Medições
CAPA
Validação

Não se esquecer ...

Dra. Maria Inês Harris
mariaines@harris.com.br

Lembrar sempre que ...

Números são como as pessoas: se forem suficientemente torturados dizem qualquer coisa...

Obrigada...

Dra. Maria Inês Harris
mariaines@harris.com.br

Anexos

Guia ANVISA

PRODUTO	ENSAIOS											
	ASPECTO	COR	ODOR E/OU SABOR	PH	DENSIDADE	DENSIDADE APARENTE	VISCOSIDADE	PONTO DE FUSÃO	TEOR ALCOÓLICO	TEOR DE ATIVOS	ALCALINIDADE LIVRE/ÁCIDO GRAXO LIVRE	UMIDADE
Água de colônia, água perfumada, perfume e extrato aromático												
Água oxigenada (10 a 40 volumes)			*				*					
Alisante/Ondulante			*				*					
Clareador da pele												
Clareador/Descolorante para cabelos			*		*	*	*					*
Clareador para pêlos do corpo			*				*					
Condicionador/Creme rinse/Máscara capilar										*		
Creme, loção, gel ou óleo para o rosto/ corpo/ cabelos/mãos/pés									*	*		
Dentifrícios										*		
Depilatório químico			*									

Legenda: Aplicável para a categoria * Quando aplicável, conforme característica do produto Não aplicável

Guia ANVISA

PRODUTO	ENSAIOS											
	ASPECTO	COR	ODOR E/OU SABOR	PH	DENSIDADE	DENSIDADE APARENTE	VISCOSIDADE	PONTO DE FUSÃO	TEOR ALCOÓLICO	TEOR DE ATIVOS	ALCALINIDADE LIVRE/ÁCIDO GRAXO LIVRE	UMIDADE
Depilatório químico			*									
Desodorante/Desodorante antitranspirante/anti-perspirante (aerossol)				*	*		*		*	*		
Desodorante/Desodorante antitranspirante/anti-perspirante (roll-on/creme/stick)					*		*		*	*		
Desodorante/Desodorante antiperspirante/anti-transpirante (spray)				*	*				*	*		
Enxaguatório bucal				*					*	*		
Esmalte, verniz, brilho para unhas				*						*		
Loção ou gel higienizante				*					*	*		
Maquiagem (bastão/bala)										*		
Maquiagem (creme/líquido)				*	*					*		
Maquiagem (lápis)										*		
Maquiagem (pós compactados ou não)						*				*		

Legenda: Aplicável para a categoria * Quando aplicável, conforme característica do produto Não aplicável

Guia ANVISA

PRODUTO	ENSAIOS											
	ASPECTO	COR	ODOR E/OU SABOR	PH	DENSIDADE	DENSIDADE APARENTE	VISCOSIDADE	PONTO DE FUSÃO	TEOR ALCOÓLICO	TEOR DE ATIVOS	ALCALINIDADE LIVRE/ÁCIDO GRAXO LIVRE	UMIDADE
Neutralizante para permanente e alisante												
Produtos para alisar e tingir os cabelos												
Produtos para barbear					*		*			*	*	
Produtos para fixar, modelar e/ou embelezar os cabelos					*		*			*		
Protetor solar/Bronzeador/Bronzeador simulatório				*	*		*					
Removedor de esmalte												
Repelente de insetos				*	*		*		*			
Sabonete em barra										*		
Talco em pó										*		
Talco líquido/cremoso										*		
Tintura capilar					*		*					*
Xampu e sabonete líquido/creme/gel										*		

Exemplos de analitos a controlar

Ácido bórico (boric acid)	Talco
Ácido glicólico (glycolic acid)	Clareador/Esfoliante químico
Ácido tioglicólico (thioglycolic acid), seus sais e ésteres	Alisante/Ondulante, depilatório
Amônia (ammonia)	Tintura capilar
Carbonato de guanidina (guanidine carbonate)	Líquido ativador para alisantes e ondulantes
Sais de alumínio, zinco e zircônio	Desodorante antitranspirante
Filtros ultravioletas	Protetor solar e outros produtos com o benefício de proteção solar
Flúor	Dentifrícios
Formaldeído (formaldehyde)	Endurecedor de unhas e outros produtos (como conservante)
Hidroquinona (hydroquinone)	Clareador da pele e tintura para cabelo
Hidróxido de sódio, potássio, lítio, cálcio e amônio (sodium, potassium, lithium, calcium and ammonium hydroxide)	Alisante e ondulante
Peróxido de hidrogênio (hydrogen peroxide)	Água oxigenada, neutralizante, clareador para pêlos e cabelos e produtos de higiene bucal

Exemplos de analitos a controlar

Persulfato de amônio (ammonium persulfate)	Pó descolorante para cabelos e clareador de pêlos
Piritionato de zinco (zinc pyrithione)	Produtos anticaspa
Pirogalol (pyrogallol)	Produtos para alisar e tingir os cabelos
Quinino e seus sais (quinine)	Loção capilar e xampu
Resorcinol (resorcinol)	Tintura capilar, xampu, loção para cabelos e produtos para acne
Sulfeto/dissulfeto de selênio (selenium sulphide/disulphide)	Produtos para acne
Sulfetos alcalinos e alcalinos terrosos	Depilatórios
Tetraboratos	Talco, produtos para banho e ondulante de cabelos
Uréia (urea)	Produtos hidratantes

Descritos no Guia - ANVISA

- Teor de Acetato de Chumbo
- Teor de Acido Borico
- Teor de Acido Glicolico
- Teor de Acidoioglicolico e seus Sais
- Identificacao do Zirconio e Doseamento de Zirconio, Aluminio e Cloro
- Teor de Filtros Ultravioleta
- Teor de Fluor
- Identificacao e Doseamento de Formaldeido Livre
- Doseamento Global do Formaldeido por Colorimetria com Acetilacetona
- Teor de Hidroxido de Amonio (NH4OH) ou Amonia (NH3)
- Teor de Hidroxido de Calcio
- Teor de Hidroxido de Litio
- Identificacao e Teor de Hidroxido de Potassio e Hidroxido de Sodio
- Teor de Hidroxido de Sodio
- Teor de Peroxido de Hidrogenio
- Teor de Tensoativos Anionicos e Cationicos
- Teor de Ureia

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 3.3.4. Um sistema apropriado de Garantia da Qualidade deve assegurar que:
- ...
- c) sejam realizados os controles estabelecidos como necessários nas matérias-primas, materiais de embalagem, produtos semielaborados, produtos a granel, produtos semiterminados/semi-acabados, produtos acabados/terminados, e os relativos a controle em processo, calibrações, qualificações e validações, quando aplicável

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 3.3.4. Um sistema apropriado de Garantia da Qualidade deve assegurar que:
- ...
- i) a estabilidade de um produto seja determinada **antes** da comercialização e que os estudos sejam **repetidos após quaisquer mudanças significativas** nos processos de produção, formulação, equipamentos ou materiais de embalagem.

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 18. CONTROLE DA QUALIDADE/ GARANTIA DA QUALIDADE

- 18.1. A empresa deve possuir laboratório de Controle da Qualidade, integrante da Garantia de Qualidade, **próprio e independente da produção**. Para os casos de terceirização de ensaios de Controle de Qualidade, a empresa deve seguir a legislação vigente

- 18.2 Requisitos do Controle da Qualidade...
  - Sistema de gestão, Documentação, Registros etc

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 18.3. As **responsabilidades principais do Controle da Qualidade/Garantia da Qualidade...**
- a) participar da elaboração, atualização e/ou revisão de: especificações e métodos analíticos para matérias-primas, materiais de embalagem, controles em processo, produtos acabados procedimentos de amostragem procedimentos para monitoramento ambiental das áreas produtivas procedimentos para avaliar e armazenar os padrões de referência
- b) aprovar ou reprovar matérias-primas, materiais de embalagem, semi-elaborados, a granel e produtos acabados
- ...
- e) participar da investigação das reclamações e devoluções dos produtos acabados
- ...
- g) participar da investigação dos resultados fora de especificação

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 18.8. Os **procedimentos** dos ensaios devem ser **aprovados** pela Garantia da Qualidade e estar disponíveis nos setores responsáveis pela execução dos mesmos.

- 18.9. As especificações devem ser estabelecidas pela empresa, e estar devidamente autorizadas e datadas, em relação aos ensaios das matérias-primas, incluindo água, materiais de envase e embalagem, granel, produtos semiacabados e produtos acabados. Além disso, devem ser realizados ensaios nos produtos semi-elaborados e no produto a granel, quando necessário.

- 18.10. Devem ser realizadas **revisões periódicas das especificações**.
- 18.11. As literaturas, os manuais dos equipamentos, os padrões de referência e outros materiais necessários devem estar à disposição do laboratório de Controle da Qualidade.

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 18.15. O Controle de Qualidade/Garantia da Qualidade é responsável por assegurar que **sejam executados os controles necessários para a amostragem e ensaio**, para que todos os materiais e produtos acabados sejam liberados somente se cumprirem todos os requisitos dos critérios de aceitação especificados. Esses controles incluem revisão da documentação de lote, amostras de retenção, avaliação e armazenamento de padrões de referência, revisão de especificações de materiais e produtos, podendo também incluir o monitoramento ambiental

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 18.16. O laboratório de controle de qualidade **deve realizar todos os ensaios necessários** para confirmar que as matérias-primas, materiais de envase e embalagem, granel, semielaborado e os produtos acabados cumpram com os critérios de aceitação estabelecidos.

- 18.17. As soluções reagentes e volumétricas adquiridas e/ou preparadas devem estar identificadas e de acordo com a especificação. Os procedimentos de preparação de reagentes devem definir a validade de uso das mesmas.

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 18.18. Em caso **de ensaios de pureza e identificação** uma substância química de referência ou outro padrão deve estar disponível.

- 18.19. As substâncias químicas de referência devem ser apropriadas para a realização dos ensaios dos produtos acabados, com **origem documentada** e as mesmas mantidas nas condições de armazenamento recomendadas pelo fabricante.

- 18.20. Quando uma substância química de referência não estiver disponível, outro padrão deve ser estabelecido. T**estes de identificação e pureza** para este padrão devem ser realizados. A documentação dos testes deve ser mantida.

Regulamento Técnico (Anexo II RDC 48)

- 18.24. Análise de materiais e produtos

- 18.24.1**. Antes** que os materiais e produtos sejam liberados para uso, o Controle de Qualidade **deve garantir que os mesmos sejam testados quanto à conformidade com as especificações**.

- 18.24.2. Somente as matérias-primas liberadas pelo controle de qualidade e que estejam dentro dos respectivos prazos de validade devem ser utilizadas.

- 18.24.3 Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas devem ser reprovados. **Se viável, podem ser reprocessados,** devendo ser previamente autorizado e realizado de acordo com procedimentos definidos. Os produtos reprocessados devem atender a todas as especificações e critérios de qualidade antes de serem aprovados e liberados.