

MESTRADO EM TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Relatório de Estágio no Infarmed

Anna Flávia Pereira Negre

M

2024



Anna Flávia Pereira Negre

Relatório de Estágio do 2º Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de Mestre em Tecnologia Farmacêutica.

Trabalho realizado sob a orientação do Professor Doutor José Paulo Cabral de Sousa e Silva e co-orientação da Diretora do Laboratório de Química e Tecnologia Farmacêutica (LQTF) – Paula Martinho.

Novembro de 2024



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Declarações

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTE RELATÓRIO DE ESTÁGIO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostava de agradecer ao Professor Doutor Paulo Silva, Professor Doutor Paulo Costa, Diretora da Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ) Maria João Portela e a Co-orientadora e Diretora do LQTF Paula Martinho por possibilitarem a realização do estágio e me orientarem durante o processo.

Gostava de acrescentar agradecimentos ao José Viana pelo acolhimento e suporte. A todos os técnicos e funcionários da DCQ em especial aos técnicos do LQTF pelos momentos bons, pela paciência, pela compreensão em todos os momentos, pela total disponibilidade, pela ajuda, os ensinamentos e conselhos.

Meus sinceros agradecimentos a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, desde o administrativo até os professores, por estarem sempre a disposição para a resolução de problemas, dos mais variados. Os profissionais da SASUP, em especial ao Dr. Nelson pelo apoio de manter o meu tratamento da depressão e ansiedade.

Por fim, gostava de agradecer a Juliêta de Oliveira Negre Pereira, minha mãe, que me apoiou na realização deste mestrado, ao José Reinaldo Pereira, meu Pai, ao Lucas Gouveia que mostrou por vezes sem fim o valor do companheirismo, além de tua mãe e padrasto pelo suporte incondicional por este período. Aos amigos pelo suporte emocionalmente e valiosos conselhos durante o processo e ao Tobias.

Resumo

Este trabalho descreve as atividades desenvolvidas durante o estágio na Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ) do Infarmed – Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P. A DCQ, composta pelos Laboratórios de Química e Tecnologia Farmacêutica (LQTF) e de Biologia e Microbiologia (LBM) desempenha um papel crucial na assegurar da qualidade e segurança dos medicamentos e produtos de saúde comercializados em Portugal, utilizando a norma NP EN ISO/IEC 17025 e as diretrizes da *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM). Para assegurar a qualidade dos medicamentos e produtos de saúde, a DCQ realiza a supervisão e monitorização do mercado, através de um Plano de Monitorização e Campanhas, sendo o critério de risco um dos principais para a seleção dos produtos a serem analisados. Em 2022, no âmbito do Plano de Monitorização e das Campanhas, foram analisados 323 medicamentos, 65 cosméticos e 14 dispositivos médicos. A meta para 2023 era a análise de 280 medicamentos, 140 cosméticos e 70 dispositivos médicos. Cerca de 60% dos medicamentos foram selecionados com base em critérios de risco pelo relato de efeitos adversos feitas no Portal de Reações Adversas e Medicamentos (Portal RAM). Durante o estágio no LQTF, acompanhei a realização de ensaios físico-químicos, bem como a qualificação, calibração e verificação de equipamentos. Também contribuí para a elaboração de um procedimento para testes em colunas cromatográficas. Métodos analíticos rigorosos e de um sistema de gestão da qualidade eficiente são fundamentais para assegurar a segurança e eficácia dos produtos disponíveis no mercado.

Palavras-chave: Infarmed, Controlo de Qualidade, Qualidade de Medicamentos, Segurança dos Produtos de Saúde, Monitorização do Mercado.

Abstract

This report presents the activities carried out during the internship at the Quality Compliance Directorate (DCQ) of Infarmed – the National Authority of Medicines and Health Products, I.P. The DCQ, which includes the Laboratories of Chemistry and Pharmaceutical Technology (LQTF) and Biology and Microbiology (LBM), plays a critical role in safeguarding the quality and safety of pharmaceuticals and health products marketed in Portugal, in accordance with the NP EN ISO/IEC 17025 standard and the guidelines set by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). To ensure the quality of these products, the DCQ engages in systematic market oversight and monitoring through a structured Monitoring and Campaigns Plan, with risk-based criteria serving as a primary basis for product selection. In 2022, under the scope of the Monitoring Plan and Campaigns, 323 medicines, 65 cosmetics, and 14 medical devices underwent analysis. The target for 2023 was the analysis of 280 medicines, 140 cosmetics, and 70 medical devices. Approximately 60% of the medicines were selected based on risk criteria informed by adverse effect reports submitted via the Adverse Reactions and Medicines Portal (Portal RAM). During the internship at the LQTF, I participated in the implementation of physicochemical assays, as well as in the qualification, calibration, and verification of equipment. Additionally, I contributed to the development of a procedural document for testing in chromatographic columns. Robust analytical methods and an effective quality management system are essential in assuring the safety and efficacy of products available on the market.

Keywords: Infarmed, Quality Control, Medicine Quality, Health Product Safety, Market Monitoring.

Índice

Resumo	ii
Abstract.....	iii
Índice de Figuras	v
Índice de Tabelas	vi
Abreviaturas.....	vii
1.Introdução	1
1.1 O Infarmed	1
2.Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ)	4
2.1. Supervisão e Monitorização do Mercado	5
2.2. Laboratórios Oficiais	8
2.2.1 Procedimentos Analíticos.....	10
2.2.1-1 Ensaio de dissolução em medicamentos de libertação prolongada	10
2.2.1-2 Divisibilidade	12
2.2.1-3 Determinação da concentração de Fluor	13
2.2.2 Qualificação, verificação e calibração dos equipamentos	13
2.2.2-2 Verificação em equipamento de cromatografia líquida de alta resolução	14
2.2.2-3 Qualificação de colunas para cromatografia líquida.....	15
3. Conclusão	17
4. Bibliografia	18

Índice de Figuras

Figura 1. Números de Boletim de Análise de medicamentos emitidos no período 2016 - 2023.....	6
Figura 2. Números de Boletim de Análise de cosméticos emitidos no período 2016 - 2023	7
Figura 3. Números de Boletim de Análise de dispositivos médicos emitidos no período 2016 - 2023	7

Índice de Tabelas

Tabela 1: Plano de Atividades do Estágio criado pela co-orientadora e diretora do LQTF.....	1
--	---

Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CAP	Centrally Authorized Procedure
DAM	Direção de Avaliação de Medicamentos
DATS	Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde
DCQ	Direção de Comprovação da Qualidade
DGIC	Direção de Gestão de Informação e Comunicação
DGRM	Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
DIL	Direção de Inspeção e Licenciamento
DIPE	Direção de Informação e Planeamento Estratégico
DPS	Direção de Produtos de Saúde
DRHFP	Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais
DSTI	Direção de Sistemas e Tecnologias de Informação
EA	European Accreditation
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
GEON	General European OMCL Network
GJC	Gabinete Jurídico e de Contencioso
GPQ	Direção de Planeamento e Qualidade
GRID	Gabinete de Relações Internacionais e Desenvolvimento
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
Infarmed	Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.
IPAC	Instituto Português de Acreditação
LBM	Laboratório de Biologia e Microbiologia
LQTF	Laboratório de Química e Tecnologia Farmacêutica
MJA	Mutual Joint Audits
MRP/DCP	Mutual Recognition Procedure and Decentralized
MSS	Market Surveillance Studies
OMCL	Official Medicines Control Laboratories
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH	Potenciómetro
Portal RAM	Portal de Reações Adversas e Medicamentos
PTS	Proficiency Testing Scheme
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SGQ	Sistemas de Gestão da Qualidade
SST	System Suitability Test

TISAB	Total Ionic Strength Adjustment Buffer
USS	Unidade de Projetos Interinstitucionais e para o Sistema de Saúde

1. Introdução

Para a conclusão do mestrado e pela necessidade de pôr em prática os conhecimentos adquiridos no mesmo acerca da área farmacêutica, de dispositivos médicos, produtos cosméticos, produtos de saúde, veterinários e regulamentação, optei por realizar um estágio na área farmacêutica e produtos de saúde, nomeadamente produtos cosméticos e dispositivos médicos.

O estágio foi realizado no Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. e teve uma duração de 3 meses e 9 dias. Durante este período, desempenhei atividades na Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ), especificamente na sua subunidade, o Laboratório de Química e Tecnologia Farmacêutica (LQTF).

Neste relatório de estágio, apresentarei uma caracterização da instituição e descreverei as atividades desenvolvidas no LQTF, que decorram de 11 de outubro de 2023 a 19 de janeiro de 2024 (ver Tabela 1).

Tabela 1: Plano de Atividades do Estágio criado pela co-orientadora e diretora do LQTF;

Atividade(s)
Acompanhamento de um técnico de laboratório na realização dos ensaios de comprovação da qualidade de um medicamento: uniformidade de massa e massa média dos comprimidos, identificação e doseamento por HPLC, ensaio de desagregação de comprimidos, dureza dos comprimidos, ensaio de dissolução de formas sólidas, determinação do pH em soluções injetáveis e em soluções orais;
Preparação de meios de dissolução e de fases móveis (pesagem, solubilização e acerto de pH);
Calibração semanal do potenciômetro (elétrodo de pH);
Realização de testes de desempenho das colunas cromatográficas;
Acompanhamento de um técnico de laboratório no levantamento e reorganização dos reagentes existentes no laboratório,
Familiarização com o cálculo de incertezas - abordagem supra-analítica, com base em dados de validação e/ou controlo da qualidade do método de ensaio (medicamentos e cosméticos) - compilação de dados;

1.1 O Infarmed

O Infarmed – Para a conclusão do mestrado e pela necessidade de pôr em prática os conhecimentos adquiridos no mesmo acerca da área farmacêutica, de dispositivos médicos, produtos cosméticos, produtos de saúde veterinários e regulamentação, optei por realizar um

estágio na área farmacêutica e de itens de saúde, no qual desempenha uma função essencial de normalização e fiscalização destes produtos em Portugal, abrangendo, nomeadamente, medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos. Com a sua missão e atribuições definidas no Decreto-Lei n.º 46/2012, o Infarmed tem, entre as suas responsabilidades, a atuação a nível nacional de acordo com os mais altos padrões de protecção da saúde pública, assegurando o acesso a produtos de qualidade, eficazes e seguros, tanto para os profissionais de saúde como para a população em geral [1,20].

No sector dos medicamentos, o Infarmed desempenha várias funções, desde a avaliação e autorização de introdução no mercado (AIM) até à monitorização da comercialização, do acesso e da utilização. Garante, igualmente, a implementação de boas práticas nos ensaios clínicos. No contexto dos dispositivos médicos e dos produtos cosméticos, o instituto intervém em todas as etapas, desde a investigação até ao registo e supervisão do mercado. Adicionalmente, entre as suas competências inclui-se a avaliação farmacoterapêutica e económica das tecnologias de saúde, considerando a relação custo-benefício e o financiamento, bem como a autorização e fiscalização de entidades como fabricantes, distribuidores e farmácias [20].

No que respeita à comprovação da qualidade, o Infarmed procede à colheita de amostras ao longo de toda a cadeia de distribuição, as quais são analisadas no laboratório que integra a rede de laboratórios oficiais de controlo da qualidade do Conselho da Europa e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Para além disso, o Infarmed participa ativamente nas diversas atividades da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Para garantir a qualidade dos procedimentos, o instituto conta com 22 processos certificados [1,20,22].

O instituto é composto por aproximadamente 350 colaboradores, aos quais se juntam mais de 250 especialistas externos provenientes de várias regiões do país, organizados em cinco comissões técnicas específicas [1,20,22].

A estrutura organizacional do Infarmed inclui o conselho directivo, liderado pelo presidente Rui Santos Ivo, o vice-presidente Carlos Lima Alves e a vogal Erica Veiga, bem como o fiscal único, o conselho consultivo, as comissões técnicas especializadas e o conselho nacional de publicidade de medicamentos e produtos de saúde. As unidades orgânicas da instituição estão descritas na Portaria n.º 267/2012 e dividem-se nas seguintes áreas: Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM), Direção de Produtos de Saúde (DPS), Direção de Inspeção e Licenciamento (DIL), Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ), Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS), Direção de Informação e Planeamento Estratégico (DIPE), Gabinete de Relações Internacionais e Desenvolvimento (GRID), Unidade de Projetos Interinstitucionais e para o Sistema de Saúde (USS); para além das direções de apoio, como a Direção de Sistemas e

Tecnologias de Informação (DSTI), Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP), Direção de Gestão de Informação e Comunicação (DGIC), Direção de Planeamento e Qualidade (GPQ) e o Gabinete Jurídico e de Contencioso (GJC) [1,20,22].

O texto que se segue aborda as atividades realizadas durante o estágio, descrevendo os procedimentos laboratoriais executados na DCQ para a supervisão e vigilância de medicamentos e produtos de saúde. Adicionalmente, serão apresentadas as atividades comuns em laboratórios de controlo de qualidade. Assim, este relatório sintetiza a importância do controlo rigoroso, fundamental para assegurar a qualidade dos medicamentos e produtos de saúde.

2. Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ)

A DCQ desempenha um papel ativo no sistema no controlo da qualidade de medicamentos e produtos de saúde através dos laboratórios oficiais, tendo como objetivo a verificação da qualidade dos medicamentos de uso humano, produtos cosméticos e dispositivos médicos. Entre as responsabilidades e funções da direcção inclui-se o controlo analítico dos medicamentos e produtos de saúde, bem como a libertação oficial de lotes de medicamentos hemoderivados [7,20].

Enquanto laboratórios de referência nacional para a comprovação da qualidade de medicamentos e produtos de saúde, os laboratórios do Infarmed são membros da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCL - *Official Medicines Control Laboratories*), coordenada pela *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) do Conselho da Europa. A competência técnica do laboratório do Infarmed é reconhecida, desde 2008, a nível europeu, através da participação no Programa de Auditorias de Reconhecimento Mútuo (MJA - *Mutual Joint Audits*), coordenado pela EDQM. Este programa de auditorias, baseado na norma ISO 17025, na Farmacopeia Europeia e nas diretrizes OMCL, visa a harmonização de práticas e procedimentos entre os Estados-membros e o reconhecimento mútuo da competência técnica [27, 28, 29].

Para manter a monitorização do mercado, as atividades da DCQ estão alinhadas com a estratégia do Infarmed, que visa ampliar e aprimorar os modelos de supervisão baseados no risco. A estratégia inclui a promoção de uma comunicação precisa e direcionada após as atividades de fiscalização, identificando e fortalecendo campos de especialização para criar benefícios competitivos no contexto europeu, bem como a busca por sinergias através de uma maior articulação com outras instituições nacionais [7,17,20].

A DCQ também participa em estudos colaborativos com organismos oficiais, tanto nacionais como internacionais, envolvidos em procedimentos de reconhecimento mútuo e avaliação de métodos e padrões de referência. Além disso, incentiva iniciativas de investigação científica no campo da qualidade e segurança dos medicamentos e produtos de saúde. As análises conduzidas pelo LQTF e pelo LBM são essenciais para assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde [7,20,22].

Em síntese, a DCQ desempenha um papel fundamental na garantia da qualidade dos medicamentos e produtos de saúde no mercado nacional. Por meio de uma abordagem metódica e cooperativa, a DCQ assegura que os medicamentos e produtos de saúde

atendam aos mais altos critérios de qualidade e segurança, desempenhando uma função crucial na proteção da saúde pública.

2.1. Supervisão e Monitorização do Mercado

Para garantir a qualidade dos produtos da indústria farmacêutica no mercado português, o Infarmed realiza a supervisão e monitorização de medicamentos destinados ao uso humano, matérias-primas, cosméticos e dispositivos médicos durante todo o ciclo de vida do produto, incluindo fabricantes, distribuidores, farmácias, hospitais e outras unidades de saúde. Este objetivo é alcançado através de um rigoroso processo de monitorização, supervisão, verificação da qualidade e controlo do mercado, conduzido por áreas responsáveis pela vigilância, comprovação da qualidade, licenciamento e inspeção das entidades e atividades do sector [17].

No contexto da supervisão do mercado, o Infarmed desempenha um papel crucial, possuindo autoridade para colher amostras de produtos, matérias-primas e materiais de embalagem em qualquer local onde estes se encontrem, para fins de avaliação laboratorial e probatória. A DCQ é responsável pela verificação da conformidade desses produtos, sendo que, para os medicamentos, a avaliação da qualidade é realizada conforme as especificações aprovadas no âmbito da AIM [1,22,28,31].

Anualmente, é desenvolvido um Plano de Monitorização fundamentado numa abordagem de avaliação de risco. Este plano considera critérios como a substância ativa, as etapas do processo de fabricação, a via de administração, o público-alvo e quaisquer alterações que possam afetar as etapas de fabrico e o controlo da qualidade. Outros fatores considerados incluem a quantidade de unidades comercializadas, a estabilidade do medicamento, a dosagem, a margem terapêutica, a duração do tratamento, a complexidade do processo de produção, a formulação, a potencial presença de impurezas tóxicas, a introdução de novos medicamentos genéricos, medicamentos inovadores recentemente autorizados e alterações recentes significativas no processo de fabrico ou nas especificações [28,31].

No caso dos produtos de saúde, nomeadamente produtos cosméticos e dispositivos médicos, são estabelecidas campanhas anuais de verificação laboratorial da qualidade com base na potencial ameaça à saúde pública. As campanhas de produtos cosméticos incluem, principalmente, produtos destinados a grupos populacionais vulneráveis, como bebês e crianças e, regra geral, incidem sobre a pesquisa de substâncias proibidas e substâncias com limites estabelecidos pela legislação, bem como análises microbiológicas. Para dispositivos médicos, são realizadas campanhas que abrangem diferentes grupos, como dispositivos empregados em procedimentos invasivos por profissionais em contextos hospitalares e

dispositivos utilizados pelos pacientes sem a necessidade de acompanhamento direto por um profissional de saúde, assegurando a sua segurança [2,3].

Com base nos critérios descritos anteriormente, e com o Plano de Monitorização pronto, são colhidos os produtos e realizadas as análises laboratoriais. Após a conclusão das análises, são emitidos os boletins de análise, que demonstram a conformidade dos lotes colhidos em relação às especificações descritas na AIM. A seguir apresentam-se alguns dados de análises realizadas pela DCQ, de acordo com o plano de monitorização desde 2016 até 2023:

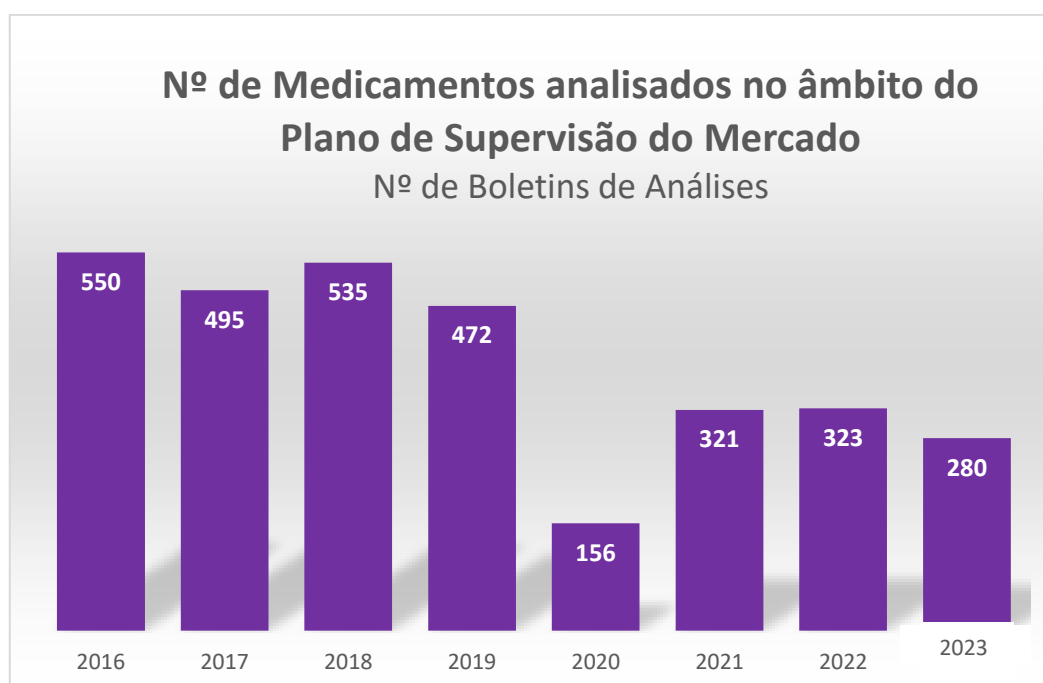


Figura 1: Números de Boletim de Análise de medicamentos emitidos no período 2016 - 2023

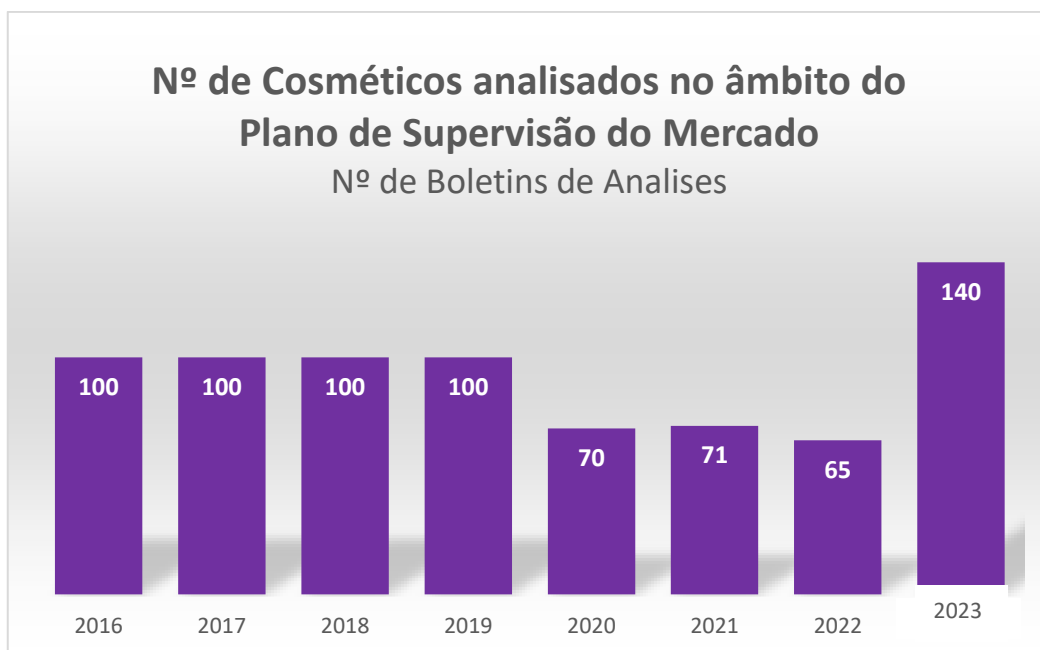


Figura 2: Números de Boletim de Análise de cosméticos emitidos no período 2016 - 2023

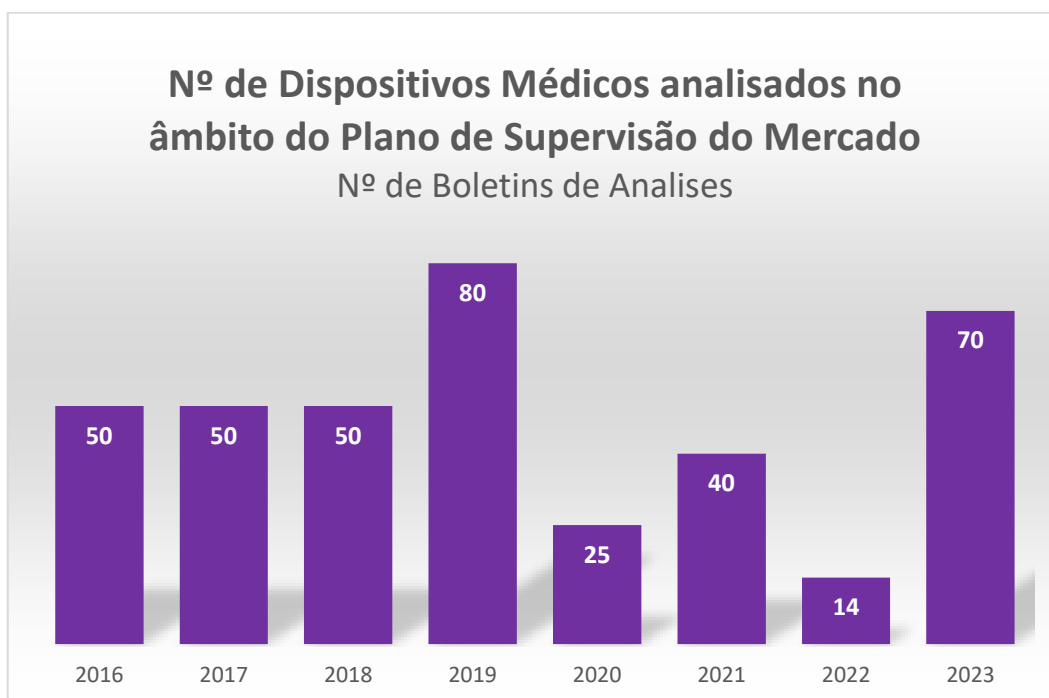


Figura 3: Números de Boletim de Análise de dispositivos médicos emitidos no período 2016 - 2023

Além das amostras previstas no plano de supervisão do mercado podem ser realizadas análises laboratoriais em medicamentos envolvidos em alertas de qualidade emitidos pelo serviço de Inspeção Farmacêutica e em notificações ao Infarmed sobre suspeitas de defeitos na qualidade. De acordo com o Relatório de Atividades do Sistema Nacional de Farmacovigilância de 2023, ocorreram 155.497 relatos de efeitos adversos a medicamentos feitas no Portal de Reações Adversas de Medicamentos (Portal RAM) de 1992 a 2023, com

um total de 26.932 notificações em 2022 e 11.153 notificações em 2023. No ano de 2022, 69,97% dos medicamentos avaliados pela DCQ no programa de monitorização laboratorial foram seleccionados com base em critérios de risco, sendo que a meta para 2023 era que 60% dos medicamentos a serem analisados fossem escolhidos com base em critérios de risco. Estes dados demonstram o comprometimento da DCQ e demais áreas responsáveis em assegurar que a supervisão e monitorização do mercado sejam robustas [18,21,24,28,31].

2.2. Laboratórios Oficiais

O Infarmed mantém a supervisão do mercado e a avaliação da qualidade de medicamentos e produtos de saúde disponíveis no mercado português por meio da DCQ, o laboratório oficial, composto por duas unidades amplamente equipadas: o Laboratório de Química e Tecnologia Farmacêutica (LQTF) e o Laboratório de Biologia e Microbiologia (LBM). O laboratório do Infarmed integra a Rede Europeia da OMCL, coordenada pela EDQM do Conselho da Europa. Participar desta rede possibilita uma colaboração internacional valiosa, que envolve a troca de conhecimento, resultados, informações e recursos, permitindo maior eficiência e a padronização de métodos entre as autoridades nacionais. Os integrantes da OMCL adotam sistemas de gestão da qualidade (SGQ) e participam ativamente do *Quality Management Programme*. Esta participação assegura a uniformidade das práticas do sistema de gestão da qualidade e o aprimoramento contínuo dos processos entre todos os membros. [7,17,19,26,27,31].

Este programa, em vigor desde 1997, abrange várias atividades, como auditorias conjuntas (MJA), desenvolvimento de orientações específicas para a rede OMCL (reconhecidas pela *European Accreditation* - EA), o programa de vigilância da qualidade de medicamentos autorizados de forma centralizada (*Centrally Authorized Procedure – (CAP) Testing and Sampling Programme*), que envolve a coleta de amostras e análises por laboratórios oficiais. Além disso, o programa europeu de vigilância da qualidade de medicamentos autorizados por procedimento de reconhecimento mútuo ou por procedimento descentralizado (MRP/DCP - *Mutual Recognition Procedure and Decentralized*), focado na qualidade dos produtos comercializados nos estados-membros, o *Market Surveillance Studies* (MSS), como programa multilateral de vigilância do mercado, e o *Proficiency Testing Scheme* (PTS), voltado para a realização de estudos interlaboratoriais de acordo com a norma ISO 17043 [27].

Além de serem membros da rede OMCL, os laboratórios do Infarmed encontram-se acreditados desde 2008, segundo a norma NP EN ISO/IEC 17025, o que lhes confere o estatuto de “Laboratório Acreditado”. Este reconhecimento é validado através de uma avaliação externa conduzida pelo Instituto Português de Acreditação (IPAC), o organismo nacional que assegura a competência técnica dos laboratórios acreditados. A obtenção desta

acreditação resultou de um rigoroso e extenso processo de implementação de um sistema de gestão da qualidade conforme os requisitos da norma ISO 17025. Este sistema estabelece parâmetros gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração assegurando a excelência dos processos e resultados.

Esta acreditação, por sua vez, é um processo que permite ao organismo de acreditação atestar que a entidade possui competência para desempenhar atividades específicas de avaliação da conformidade. Conforme descrito no Anexo Técnico emitido pela IPAC, os laboratórios da DCQ são acreditados, resumidamente, nos:

- Métodos analíticos na matriz de competências com descrição abrangente e flexível, em medicamentos e matérias-primas;
- Ensaios no âmbito de descrição flexível intermédia para medicamentos, medicamentos derivados do plasma humano, imunoglobulinas humanas, albuminas humanas, matérias-primas, dispositivos médicos e produtos cosméticos [28].

Desde 2011, o laboratório do Infarmed foi acreditado pela OMS como laboratório pré-qualificado de controlo da qualidade de produtos farmacêuticos, o que reflete o reconhecimento da competência do laboratório, na implementação dos requisitos de qualidade em relação às práticas laboratoriais, da norma ISO 17025 e das Boas Práticas da OMS. A DCQ constitui um dos Laboratórios Qualificados pela OMS para a avaliação de medicamentos para o HIV/SIDA, a malária e a tuberculose, integrando uma rede de 22 países que mantêm a qualidade desses medicamentos [26,29,31].

A DCQ supervisiona a qualidade de dispositivos médicos, produtos cosméticos e medicamentos por meio da realização de ensaios químicos, microbiológicos e farmacotécnicos. Os ensaios utilizados são descritos na documentação da AIM, que detalha os procedimentos laboratoriais utilizados pelo fabricante para garantir que o produto cumpre os parâmetros exigidos pela legislação. Com base nesta documentação e levando em conta os medicamentos presentes no mercado de Portugal, a DCQ elabora o Plano Anual de Supervisão Laboratorial do mercado nacional, e a DIL colhe as respetivas amostras. A DIL também procede à colheita de amostras suspeitas de defeito de qualidade. As amostras colhidas são submetidas a ensaios analíticos descritos na AIM para verificar se a qualidade dos produtos se mantém ao longo dos lotes fabricados para comercialização [5,26,28,29,31].

Portanto, o trabalho executado pela DCQ é crucial para garantir a qualidade dos produtos de saúde e medicamentos utilizados pelos especialistas da saúde e pela população em geral. Este trabalho é fundamental ao longo do ciclo de comercialização dos produtos, desde os fabricantes até aos distribuidores e comerciantes, assegurando que os produtos mantêm a qualidade especificada nos documentos de autorização, rigorosamente analisados pelo Infarmed. Durante o período de estágio, as atividades foram realizadas exclusivamente no

LQTF, contribuindo para a verificação contínua da qualidade dos produtos no mercado português [21].

2.2.1 Procedimentos Analíticos

Durante o estágio, foi-me atribuído um plano de atividades que possibilitou o acompanhamento de diversos ensaios analíticos em medicamentos e produtos de saúde para a monitorização da sua qualidade. Embora, de maneira geral, os procedimentos analíticos realizados estejam descritos em farmacopeias e diretrizes (*guidelines*), apresentarei a seguir aqueles que, de alguma forma, trouxeram situações diferentes da rotina do laboratório.

Estas situações distintas permitiram a aplicação prática de conhecimentos teóricos, bem como a adaptação a cenários que exigem uma abordagem diferenciada. Assim, detalharei os casos específicos que se destacaram no período de estágio, ilustrando as particularidades e os desafios enfrentados durante a execução dos testes analíticos.

2.2.1-1 Ensaio de dissolução em medicamentos de libertação prolongada

Durante o estágio, um dos ensaios analíticos que apresentou desafios únicos foi o ensaio de dissolução em medicamentos de libertação prolongada. Este teste, realizado várias vezes no laboratório, segue um procedimento analítico semelhante ao ensaio de dissolução em medicamentos de libertação convencional, com particularidades nos tempos de colheita, na concentração do medicamento em cada tempo e na verificação do método analítico necessário para garantir resultados precisos e fiáveis [4,15].

A verificação do método analítico garante que o procedimento oferece resultados mensuráveis e de qualidade. Esta verificação tem como objetivo, a partir de critérios de avaliação, demonstrar que o procedimento é apropriado para o propósito pretendido e que o equipamento utilizado está adequado para realizar as leituras com a maior precisão possível. Na prática, a verificação envolve confirmar que o método utilizado para processar as amostras e o equipamento que fornece as leituras são adequados, seletivos, exatos e precisos, permitindo a reprodução dos resultados [5].

Ao entender que alguns procedimentos analíticos necessitam de ser avaliados através de uma verificação do método analítico em conjunto com o ensaio de dissolução, realizado em uma forma farmacêutica de libertação prolongada torna-se particularmente único no planeamento de execução do ensaio e a avaliação dos resultados. De acordo com a farmacopeia europeia, assim como o ensaio de dissolução é realizado em seis recipientes, contendo um volume adequado de meio de dissolução para a libertação do fármaco. Estes

recipientes são submetidos a uma agitação constante, promovida por um equipamento adequado à forma farmacêutica, com uma velocidade de rotação específica (rpm). O volume é colhido em, no mínimo, três tempos distintos, sendo todos os parâmetros descritos no desenvolvimento do método [4,5,15].

No ensaio de dissolução em medicamentos de liberação prolongada, as amostras são colhidas, no mínimo, em três pontos. O tempo é expresso em horas e, devido à longa duração do ensaio, as primeiras concentrações são muito baixas. Percebendo isto e combinando este conhecimento com a verificação do método analítico, durante a adequação do sistema (*System Suitability Test* – SST), uma das maneiras de verificar a adequação do equipamento, com uma solução padrão de referência, é por meio de uma curva de calibração que auxilia no cálculo mais preciso das concentrações de substância ativa presente no meio de dissolução no momento da coleta. Esta curva deve incluir, no mínimo, três pontos, abrangendo tanto a concentração mais baixa quanto a mais alta, além dos pontos escolhidos para avaliação da exatidão, que também devem cobrir os limites de concentração superior e inferior, demonstrando a exatidão da leitura do equipamento em questão. A curva deve possuir intervalos semelhantes entre os pontos, e além da calibração analítica, é essencial avaliar a precisão [5,9,15].

Portanto, o procedimento de verificação do ensaio de dissolução em formas farmacêuticas de liberação prolongada requer critérios adicionais em comparação com o ensaio de dissolução convencional. Logo, as primeiras colheitas, que apresentam concentrações muito baixas de fármaco, precisam estar incluídas na SST de quantificação utilizado para medir a percentagem de substância ativa que se libertou e dissolveu, assegurando a adequabilidade do equipamento e a reprodutibilidade do método mesmo em concentrações inferiores. Para que esta etapa seja bem sucedida e que permita a continuidade do ensaio de dissolução nas amostras das formas farmacêuticas a serem analisadas, é necessário um planejamento meticuloso de quais concentrações da solução com o padrão de referência deverão ser utilizadas na curva de calibração, se as concentrações escolhidas para a curva demonstra a capacidade do equipamento em realizar leituras precisas nas concentração mais inferiores e se as leituras consecutivas de uma mesma concentração apresentam resultados mais precisos e exatos possível.

Outra parte interessante do ensaio de dissolução é a utilização de equipamentos automatizados, que minimizam os erros humanos durante o procedimento. Para facilitar o trabalho dos técnicos e reduzir possíveis erros e contaminações cruzadas, a DCQ adquiriu um equipamento que realiza a limpeza automatizada dos copos de dissolução. Este avanço torna o processo de realização do teste no laboratório mais eficiente e proporciona um

contacto enriquecedor com equipamentos e software avançados, ampliando o conhecimento instrumental dos ensaios analíticos.

2.2.1-2 Divisibilidade

A divisibilidade é um ensaio físico realizado em comprimidos que apresentam marcas para a realização do fracionamento da dosagem, o que proporciona flexibilidade de administração à forma farmacêutica. A divisibilidade é uma característica avaliada durante o desenvolvimento do produto, determinando a uniformidade de massa das partes divididas. Este ensaio é realizado em 30 comprimidos selecionados ao acaso, os quais são partidos ao meio com a mão, sendo que só uma das metades é pesada, obtendo-se 30 valores de massa. Com os valores obtidos, calcula-se a massa média. Segundo a Ph. Eur., o resultado estará em conformidade se não mais do que uma massa individual estiver fora dos limites de 85% a 115% da massa média. Os comprimidos não cumprem o ensaio se mais de uma massa individual estiver fora desses limites, ou se uma massa individual estiver fora dos limites de 75% a 125% da massa média. O objetivo é demonstrar que a massa do comprimido dividido se mantém dentro do intervalo de valores, indicando que, ao partir o comprimido, são geradas duas partes com uma massa próxima à metade do valor da massa média do comprimido inteiro. Para garantir que a quantidade de fármaco presente numa das partes corresponde à metade da dose do comprimido inteiro, é necessário realizar outros ensaios, como o ensaio de doseamento [10,16].

A verificação da qualidade dos medicamentos é realizada com base nos ensaios submetidos pelo detentor da AIM, que incluem métodos físico-químicos de análise e os resultados reportados que comprovaram a qualidade do medicamento para ser introduzido no mercado. Os procedimentos descritos no Dossier de AIM são executados na DCQ para verificar a qualidade dos lotes de medicamentos comercializados. Portanto, quando o ensaio de divisibilidade é descrito como uma análise necessária para comprovar a qualidade do medicamento, ele é realizado.

No entanto, a particularidade no ensaio de divisibilidade das amostras em questão deve-se ao facto de este não estar descrito na AIM, mas a informação de que o comprimido poderia ser dividido estar presente no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Conforme descrito no próprio *site* do Infarmed, o RCM descreve, de maneira concisa, o medicamento, resumindo as informações relevantes e necessárias para o seu uso adequado. Esta informação deve ser previamente aprovada pelo Infarmed, I.P. O RCM é direccionado, principalmente, aos profissionais de saúde e, portanto, utiliza uma linguagem técnico-científica que pode não ser facilmente compreendida pelo público em geral [24].

Assim se pode ver a preocupação da DCQ em verificar a qualidade dos medicamentos e produtos de saúde disponíveis no mercado, bem como a precisão das informações presentes nos documentos oficiais. A realização do ensaio de divisibilidade, mesmo quando não explicitamente requerido no Dossier da AIM, mas indicado no RCM, reflete o compromisso com a assecuração da qualidade e a segurança dos medicamentos disponibilizados aos consumidores e profissionais de saúde.

2.2.1-3 Determinação da concentração de Fluor

Um teste particularmente interessante realizado durante o estágio foi a determinação da concentração de flúor em produtos de saúde, especificamente em preparações bucais (anteriormente designadas de elixires e colutórios), utilizando um eléctrodo seletivo para iões fluoreto e um eléctrodo de referência. A precisão da medição é garantida pelo uso do TISAB (*Total Ionic Strength Adjustment Buffer*), uma solução tampão que aumenta a força iónica de uma solução para um nível relativamente alto e constante, essencial para assegurar resultados fiáveis, tanto na solução padrão quanto nas amostras [22].

Este procedimento utiliza um equipamento de medição de pH com um eléctrodo específico, sendo imprescindível realizar a validação do método, que deve incluir o estudo da linearidade, seletividade, exatidão e precisão, para demonstrar a reprodutibilidade do método e das leituras. Após a validação do método e durante a análise da amostra, é necessário realizar o controlo de qualidade interno (medição de brancos e do padrão de controlo). Neste caso, os resultados das amostras devem cumprir com os limites estabelecidos na legislação em vigor. No caso das preparações bucais, deverá também ser considerada a informação constante no rótulo do produto.

Este processo assegura que as preparações bucais contenham a quantidade adequada de flúor, conforme especificado na legislação, e confirma a eficácia e segurança do produto para os consumidores.

2.2.2 Qualificação, verificação e calibração dos equipamentos

A norma ISO/IEC 17025 descreve critérios para o funcionamento de um laboratório com garantia de qualidade. Durante o uso rotineiro dos equipamentos e a realização da sua qualificação, nomeadamente calibração e verificação, torna-se importante garantir que o desempenho é fiável e cumpre os critérios de adequação do sistema, de acordo com os procedimentos de análise, métodos compendiais (descritos numa farmacopeia) ou métodos do Dossier da AIM. A qualificação, de acordo com a *guideline* “Qualification of Equipment,”

pode ser realizada em diferentes momentos. No decorrer do estágio no LQTF, houve a oportunidade de acompanhar a verificação interna periódica do desempenho dos equipamentos (LEVEL III) e a realização das verificações de rotina dos equipamentos (LEVEL IV) [8].

A verificação em LEVEL III, segundo a guideline, refere-se a uma verificação periódica e motivada dos equipamentos, estas podem ser realizadas após a instalação, mudança de ambiente ou manutenção significativa. Estas verificações são feitas conforme um procedimento definido que possa garantir a confiança no desempenho do equipamento. Já a verificação de LEVEL IV ocorre durante o uso rotineiro do equipamento, também seguindo um procedimento específico para assegurar o funcionamento adequado e a conformidade com os critérios de adequação do sistema [8].

2.2.2-1 Calibração e Verificação do Potenciómetro (pH)

Para que seja realizado o controlo analítico dos medicamentos e produtos de saúde em laboratório, é fundamental que todos os equipamentos utilizados para os ensaios estejam calibrados e verificados periodicamente de acordo com o procedimento operacional. Desta forma, a primeira atividade em que fui treinada foi a calibração e verificação do potenciómetro, um equipamento utilizado diariamente no laboratório, sendo uma medição essencial para a continuidade dos testes laboratoriais. O potenciómetro mede o pH através de um eléctrodo com uma resistência elevada, apresentando o resultado normalmente em valores de pH e com tal sensibilidade que a variação pode ser de 0,05 em valores de pH ou 0,003V. Como se trata de uma medição muito sensível, o valor do pH é afectado pela temperatura da solução. Essa variação foi observada ao longo das calibrações e verificações do equipamento, sendo necessário realizar novas calibrações com frequência [14,30].

2.2.2-2 Verificação em equipamento de cromatografia líquida de alta resolução

Durante a verificação do equipamento de cromatografia líquida de alta performance (HPLC - *High-Performance Liquid Chromatography*), o processo revelou-se particularmente interessante devido à sua importância nos laboratórios de controlo de qualidade. O HPLC é essencial para a separação de compostos, utilizando uma fase móvel e uma fase estacionária (coluna cromatográfica), permitindo obtenção de cromatografia e quantificação dos compostos [6,12,13].

A verificação do HPLC permitiu um aprofundamento significativo no entendimento do funcionamento do equipamento, que é composto por diversos componentes: amostrador, injector, bomba, detetor e forno da coluna cromatográfica. Cada um desses componentes foi

submetido a testes específicos para assegurar a conformidade operacional do HPLC. Entre os testes realizados, destacam-se a verificação do fluxo e do gradiente, a calibração do injetor, a avaliação da linearidade e precisão, bem como a estabilidade do termostato do amostrador e do forno das colunas. Estes testes seguem os métodos e critérios estabelecidos pela *guideline* “Qualification of Equipment Annex 1: Qualification of Liquid Chromatography Equipment” da *General European OMCL Network* (GEON) [6,12,13].

De um modo geral, a realização dessa verificação proporcionou um conhecimento mais detalhado sobre o HPLC, um equipamento amplamente utilizado em diversos procedimentos analíticos. A complexidade do HPLC e a avaliação da conformidade do seu funcionamento evidenciam a importância de cada componente para a precisão dos resultados. Um funcionamento inadequado de qualquer parte do equipamento pode comprometer a qualidade dos dados obtidos, mas é possível identificar e corrigir esses problemas através dos testes realizados.

O funcionamento adequado do HPLC, e de outros equipamentos laboratoriais, é crucial para a obtenção de resultados robustos e fiáveis na verificação da qualidade dos medicamentos e produtos de saúde. A verificação meticulosa e o entendimento detalhado dos equipamentos são fundamentais para assegurar que os resultados analíticos sejam precisos e que o processo de controlo de qualidade seja eficaz.

2.2.2-3 Qualificação de colunas para cromatografia líquida

A qualificação analítica das colunas cromatográficas é essencial para assegurar o correto desempenho e a obtenção de resultados fiáveis em análises cromatográficas. Este processo de verificação assegura que as colunas operam de acordo com as especificações do equipamento e com os padrões estabelecidos para resultados mensuráveis [11,12].

O teste de verificação de uma coluna cromatográfica baseia-se em diversos fatores, como o tipo de coluna, que pode variar pelos grupos químicos associados à sílica, sua estabilidade, tamanho e diâmetro. As colunas podem operar com fase móvel reversa, que possui polaridade, ou com fase móvel normal, que é apolar. Estas características influenciam as condições e o método do teste de verificação, adaptando-se às propriedades específicas da coluna e do sistema cromatográfico [11,12].

A metodologia para a verificação analítica das colunas segue a *guideline* “Qualification of Equipment Annex 11: Qualification of Analytical Columns” da GEON. A conformidade com os critérios de aceitação estabelecidos nesta *guideline* é essencial para garantir a precisão e a reprodutibilidade dos resultados analíticos obtidos [11,12].

Durante o estágio, foi observada a necessidade de estudar a fundo os critérios de aceitação e a realização constante destes testes. Esse estudo levou à criação de um procedimento com critérios de aceitação ajustados à rotina do laboratório. Participar na elaboração deste procedimento proporcionou uma valiosa experiência, evidenciando a importância da gestão da qualidade dentro do laboratório. A padronização dos procedimentos permite que os técnicos executem as tarefas de maneira uniforme e que os critérios de adequação sejam avaliados de forma consistente para todos os ensaios.

Portanto, a elaboração e implementação de um procedimento destinado a fornecer instruções são cruciais para assegurar a qualidade na execução dos procedimentos laboratoriais, na utilização dos equipamentos e na monitorização do seu funcionamento. Essa padronização não só garante a qualidade dos processos laboratoriais, mas também contribui para a fiabilidade e precisão dos resultados das análises, assegurando que os produtos analisados atendam aos padrões de qualidade estabelecidos.

3. Conclusão

O trabalho realizado pelo Infarmed, através da DCQ, é essencial para garantir a segurança e qualidade dos medicamentos e produtos de saúde em Portugal. A DCQ, composta pelo LQTF e pelo LBM, realiza procedimentos analíticos rigorosos.

Durante os três meses de estágio no LQTF, pude aplicar e aprofundar os conhecimentos adquiridos no primeiro ano de mestrado. Esta experiência prática permitiu-me entender o funcionamento de um laboratório oficial associado à EDQM, que opera segundo padrões rigorosos, como a norma NP EN ISO IEC 17025. Passei por várias áreas, desde testes físico-químicos até a qualificação e calibração de equipamentos, e a criação de um procedimento de para realização de teste em colunas cromatográficas.

Para o cumprimento do plano de atividades proposto, faltou apenas o levantamento e reorganização dos reagentes, atividade que ficou a cargo de outro técnico. A familiarização com os cálculos de incerteza foi introduzida numa curta apresentação no último dia de estágio, visando orientar para uma pesquisa posterior sobre este tema, importante para a análise dos resultados gerados pelo laboratório, minimizando possíveis erros durante o procedimento analítico.

Esta vivência foi essencial para o meu desenvolvimento técnico e teórico, destacando a importância de procedimentos analíticos precisos e de um sistema de administração da qualidade eficiente. O trabalho do Infarmed é fundamental para assegurar que os medicamentos e produtos de saúde sejam seguros e eficazes, protegendo a saúde pública e mantendo a confiança dos consumidores e dos profissionais de saúde.

4. Bibliografia

1. Apresentação. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao> [acedido em 05/06/2024]
2. Campanhas laboratoriais de supervisão do mercado. Disponível em : <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/controlo-laboratorial-de-dispositivos-medicos/campanhas-laboratoriais> [acedido 02/08/2024]
3. Campanhas laboratoriais de supervisão do mercado. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos/controlo-laboratorial-de-cosmeticos/campanhas-laboratoriais-de-supervisao-do-mercado> [acedido em 02/08/2024]
4. Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH Q14 Guideline on analytical procedure development. European Medicines Agency, 2023.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH Q2 (R2) Guideline on validation of analytical procedures. European Medicines Agency, 2023.
6. Como funciona a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, High Performance Liquid Chromatography) . Disponível em: <https://www.waters.com/nextgen/pt/pt/education/primers/beginner-s-guide-to-liquid-chromatography/how-does-high-performance-liquid-chromatography-work.html> [acedido em 08/06/2024]
7. Direção da Comprovação da Qualidade. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dcq> [acedido em 05/06/2024]
8. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Qualification of Equipment – Core document *PA/PH/OMCL (08) 73 R7*. OMCL Network / EDQM of the Council os Europe; 2023.
9. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Validation/Verification of Analytical Procedures *PA/PH/OMCL (13) 82 R5*. OMCL Network / EDQM of the Council os Europe; 2020.
10. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Quality Management Document Annex 2 to OMCL GL Evaluation and Reporting of Results: Evaluation of Results from Quantitative Testing – *PA/PH/OMCL (21) 02 R3*. OMCL Network / EDQM of the Council os Europe; 2023.
11. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Qualification of Equipment Annex 11: Qualification of Analytical Columns *PA/PH/OMCL (12) 128*. OMCL Network / EDQM of the Council os Europe; 2023.
12. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Qualification of Equipment Annex 1: Qualification of Liquid Chromatography Equipment *pa/ph/omcl (11) 04 R7*. OMCL Network / EDQM of the Council os Europe; 2023.
13. European Pharmacopoeia 10.0. 2.2.29. Liquid chromatography. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Council of Europe, 67075, Strasbourg Cedex, France; 2019. p. 49, 50.
14. European Pharmacopoeia 10.0. 2.2.3. Potentiometric Determination of pH. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Council of Europe, 67075, Strasbourg Cedex, France; 2019. p. 24, 25.
15. European Pharmacopoeia 10.0. 2.9.3. Dissolution Test for Solid Dosage Forms. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). France; 2019. p. 326, 333.

16. European Pharmacopoeia 10.0. Tablets. European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Council of Europe, 67075, Strasbourg Cedex, France; 2019. p. 937, 939.
17. Ivo, R.S. Plano de Atividades 2022, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. 2023 MAR.
18. Ivo, R.S. Plano de Atividades 2023, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. 2024 MAI.
19. Ivo, R.S. Plano de Atividades 2024, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. 2024 JUL.
20. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro. Diário da República. 1ª Série, nº 40.
21. Ministério da saúde. Quadro de Avaliação e Responsabilização (QUAR) – SIADAP. Gestão Integrada da Avaliação de Desempenho da Administração Pública – GeADAP, Vol. 27, nº 11 e 12. 2023 NOV e DEZ.
22. Ministros de Estado e das Finanças e da Saúde. Portaria n.º 267/2012, de 31 de Agosto. Diário da República. 1ª Série, nº 12.
23. Miya, K. e Jha. V. Determination of fluoride in various samples using a fluoride selective electrode. *Journals Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*, 2023. Vlo. 10. p. 97,103. doi: 10.4236/jasmi.2020.
24. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaora> [acedido em: 17/06/2024]
25. Perguntas frequentes. Que informação consta do Resumo das Características do medicamento. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano [acedido em 15/07/2024]
26. Portela. Dra. M. J. Comprovação da Qualidade de Medicamentos Genéricos. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.2010 FEV, nº 12.
27. Rede Europeia de Laboratórios Oficiais. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos/rede-europeia-de-laboratorios-oficiais> [acedido em 24/10/2024]
28. Saiba Mais Sobre. Comprovação da Qualidade. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.2009 JAN.
29. Saiba Mais Sobre. Laboratórios Qualificados da OMS. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.2011 SET.
30. Sistema Nacional de Farmacovigilância. Relatório de Atividade 2023. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. 2023.
31. Supervisão do mercado. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos/supervisao-do-mercado> [acedido em 02/08/2024]
32. Técnicas alternativas de desenvolvimento de métodos. Disponível em: <https://www.waters.com/nextgen/pt/pt/education/primers/preparative-liquid-chromatography-primer/alternative-method-development-techniques.html> [acedido em 15/06/2024]